

フォシーガ錠 5 mg、同錠 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

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：■

1.5 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

標題ページ.....	1
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	4
1.5.1.1 緒言	4
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.....	6
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	7
1.5.2.3 非臨床試験の概略	7
1.5.2.4 臨床試験の概略.....	7
1.5.3 ベネフィットとリスク	8
1.5.3.1 ベネフィット.....	8
1.5.3.2 リスク.....	9
1.5.3.3 ベネフィット - リスク評価.....	9
1.5.4 実施中のダパグリフロジンの臨床試験	10

表目次

表 1 日本医薬品承認事項一部変更承認申請における効能又は効果、用法及び用量.....	4
表 2 慢性心不全の申請適応症に関する臨床試験	8
表 3 現在実施中のダパグリフロジンの臨床試験	11

図目次

図 1 開発の経緯図.....	7
-----------------	---

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ACE	Angiotensin converting enzyme：アンジオテンシン変換酵素
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
DAPA-HF 試験	D1699C00001 試験
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病ケトアシドーシス
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過値
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction：左室駆出率の保たれた心不全
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction：左室駆出率の低下した心不全
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire：カンザスシティ心筋症についての質問票
LVEF	Left ventricle ejection fraction：左室駆出率
NLRP3	Nucleotide binding oligomerization domain -like receptor protein 3：NOD 様受容体タンパク質 3
NT-proBNP	N-terminal pro b-type natriuretic peptide：N 末端プロ脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 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（フォシーガ[®]錠）はナトリウム・グルコース共輸送体 2（以下、SGLT2）阻害剤である。ダパグリフロジンは現在、成人の 2 型糖尿病（以下、T2DM）の治療における食事及び運動療法の補助療法として、100 カ国以上の国で承認を取得している。2012 年 11 月に欧州連合において、2014 年 1 月には米国において、それぞれ承認を取得した。ダパグリフロジンは、単独療法として、又はダパグリフロジン以外の T2DM の治療薬と併用して投与できる。また、欧州連合では 1 型糖尿病（以下、T1DM）の治療薬として承認を取得している。

本邦では 2014 年 3 月に T2DM の効能・効果で、2019 年 3 月に T1DM の効能・効果の追加承認を取得し、現在臨床使用されている。用法・用量は T2DM に対しては「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。」、T1DM に対しては「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 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。」として承認されている。

今回の医薬品承認事項一部変更承認申請における効能又は効果（案）、用法及び用量（案）、並びに効能又は効果に関連する注意（案）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又は効果、用法及び用量

効能又は効果（案）	慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
用法及び用量（案）	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。

効能又は効果に関連する注意（案）：

左室駆出率が保持された慢性心不全における本薬の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。

「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

1.5.1.2 臨床的背景及び科学的背景

世界で心不全に罹患している患者の推定数は 6340 万人である（GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017）。西洋諸国における全入院の 1～4%は心不全によるものであり（Ponikowski et al 2016）、米国及び欧州では年間 100 万人をはるかに超える患者が心不全により入院を余儀なくされている（Ambrosy et al 2014）。心不全の有病率及び発症率は世界的に増加し続けており、欧米における心不全の有病率は推定 1～2%、米国だけで患者数は 620 万人にのぼる（Benjamin et al 2019、GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017）。2012 年の世界における年間医療経済的負担は 1080 億ドルと推定され（Cook et al 2014）、人口の高齢化に伴い増加すると予測されている。

米国のコミュニティベースのサンプルからの最近の報告では、左室駆出率（以下、LVEF）の低下した心不全（以下、HFrEF）患者の 5 年死亡率は 66%であり、20 年間の調査期間にわたり変

化はみられなかった (Tsao et al 2018)。HFrEF は、代償不全による頻回の入院及び緊急受診を伴う進行性の悪化と関連しており、これは著しく不良な予後と関連することが示唆されている (Ambrosy et al 2014、Okumura et al 2016、Rame et al 2001、Skali et al 2014)。

HFrEF 患者は、日常機能及び生活の質に大きく影響する衰弱性症状を呈する。心不全の主要症状には、息切れ、疲労及び脚、足、足首の腫脹がある (Zambroski et al 2005)。

本邦でも、心不全患者数は、生活習慣の欧米化に伴う虚血性心疾患の増加、高齢化による高血圧や弁膜症患者の増加といった循環器疾患における疾病構造の変化に伴い、欧米諸国と同様に増加し続けている。日本全体における心不全患者の総数に関する正確な統計はないが、心不全患者数の疫学研究によると、2005 年に約 100 万人、2020 年には 120 万人、2030 年には 130 万人に達すると推計されている (Okura et al 2008)。2015 年度の循環器専門施設・研修関連施設における心不全による入院患者数は 23 万 8840 人であり、年に 1 万人以上の割合で増加している (Yasuda et al 2018)。さらに、心不全の罹患率は高齢になるほど高くなることが知られている。1980 年以降、高齢化が進んでいる我が国では、今後、患者数の増加が続くと予想されており (Shimokawa et al 2015)、こうした状況は心不全パンデミックと呼ばれている。

心不全増悪による再入院率は、退院後 6 カ月以内で 27%、1 年以内で 35%であり、心不全患者は再入院率が高いことが知られている (Tsutsui et al 2006)。また予後については、心不全患者の 1 年死亡率 (全死亡) は 7.3%と報告されている (Tsutsui et al 2006)。この 1 年死亡率は、アメリカ心臓病学会の定義によるステージ D の心不全患者で 50~60%に達し、ステージ A 又は B の患者でも 5~10%と、がんと同等か、あるいはそれ以上に予後不良とされている (日本心臓財団 2018)。

また、心疾患と腎疾患には密接な関連があり、JCARE-CARD (Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology) 研究では慢性心不全の 71% (Tsutsui et al 2006)、CHART (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District) 研究では半数近くが (Shiba et al 2004、Shiba et al 2011) 慢性腎臓病を合併していると報告されている。

ダパグリフロジンは、非常に強力で、選択的かつ可逆的な SGLT2 阻害剤であり、糖尿病患者の血糖コントロールを改善するとともに、心血管保護作用及び腎保護作用を示す。

ダパグリフロジンによる SGLT2 の阻害により、近位尿細管における糸球体濾過液からのグルコースの再吸収が抑制されるとともに、ナトリウムの再吸収が同時に抑制され、尿中グルコース排泄及び浸透圧利尿をもたらす (Kasichayanula et al 2014)。また、SGLT2 阻害によりダパグリフロジンは遠位尿細管へのナトリウムイオンの送達を亢進させ、その結果、尿細管腎糸球体フィードバックを是正し、腎糸球体内圧を低下させると考えられている (Thomson et al 2012)。ダパグリフロジンによる SGLT2 阻害の二次作用には、血圧低下 (Sjöström et al 2015)、体重減少 (Bolinder et al 2014) 及びヘマトクリット値の増加 (Lambers Heerspink et al 2013、List et al 2009) がある。

SGLT2 阻害剤の心腎保護作用は、SGLT2 阻害剤の心血管アウトカム試験で投与開始後早期から効果が認められたことから、代謝作用より血液循環系作用を通じて発現していると考えられており (McMurray et al 2019c、Neal et al 2017、Wiviott et al 2019、Zinman et al 2015)、SGLT2 阻害剤の血糖低下作用のみに依存するものでなく、T2DM 患者に限定されるものでもない。

SGLT2 阻害による浸透圧利尿作用及び関連する血行動態作用に加えて、心筋代謝、イオンチャネル、線維化、アディポカイン及び尿酸に対する潜在的な二次作用が、ダパグリフロジンの心腎保護作用の作用機序である可能性が考えられている (Verma et al 2018)。

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

本邦における最新のガイドラインは2018年3月に「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」（JCS 2017/JHFS 2017）として公表された。このガイドラインによると、心不全症候のないステージA（リスクはあるが器質的心疾患なし）及びB（器質的心疾患あり）に対しては、危険因子のコントロールや心不全の発症・進展予防が治療の中心となる。心不全の症候があるステージC、すなわち症候性（ニューヨーク心臓協会〔NYHA〕心機能分類II～IV度）心不全のうち、HFrEF（LVEF <40%）に対する薬物療法は、まずアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬を導入（ACE阻害薬に忍容性がない／禁忌の場合はアンジオテンシンII受容体拮抗薬〔ARB〕を使用）し、可能な限り最大量まで増量することとされている。また、投与禁忌となる合併症がない限り、生命予後を改善するβ遮断薬をごく少量より時間をかけて漸増する。有症例には禁忌がない限りミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の投与が推奨される。症状及びうっ血を改善する目的の利尿薬は、必要に応じて増量・減量を行う。これらの治療に抵抗性の場合は、必要に応じてジゴキシン投与、血管拡張薬の組み合わせを検討する。なお、本邦では、Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated チャネル遮断薬であるイバブラジンは2019年9月に承認されている。

心不全は、重篤で致死的な臨床症候群であり、1.5.1.2項で述べたように、本邦における心不全による入院患者数は増加傾向にあるだけでなく、再入院率及び死亡率も高い（Yasuda et al 2018、Tsutsui et al 2006）。心不全の管理と治療には様々な薬剤や医療機器が利用可能であるが、未だ心不全には根本治療がない。現在利用可能な最善の治療を行っても、入退院を繰り返しながら患者の生活の質が低下し、介護者の負担も大きく、医療経済的にも大きな問題となっている（日本心臓財団 2018、横山 2017）。また、心不全の予後は不良であり、5年生存率は多くのがんよりも悪いと報告されている（Goodlin 2009）。このため、心不全患者における心血管死、心不全による入院及び緊急受診のリスクを減らすことが求められている。

上述の通り、本邦ではACE阻害薬又はARB等、様々な作用機序の薬物療法が利用可能である。しかしながら、「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」によると、β遮断薬、ACE阻害薬、及びARBは少量から開始して忍容性がある限り増量を試みるとされているものの、増量が困難な症例は少なくないという指摘がある。実際、Tengら（Teng et al 2018）のASIAN-HF registryの報告によると、本邦ではβ遮断薬はガイドラインの推奨投与量の25%の用量で投与されている患者の割合は41%、ACE阻害剤又はARBがガイドラインの推奨投与量で投与されている患者の割合は5%であった。このように、現在利用可能な薬物療法では最適な治療を受けることができない患者は少なくない。また、1.5.1.2項に述べた通り、心疾患と腎疾患には密接な関連があること（心腎連関）から、心不全の治療においては、合併するリスク因子を包括的に管理することが重要である。そのため、現在の標準治療を受けている患者に対して、さらなる臨床上のベネフィットをもたらす、臨床推奨用量で継続的な投与が可能な安全性プロファイルを有し、さらに、心腎連関の観点から心不全を包括的に改善できる作用を有する新たな治療薬の開発が望まれている。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 本邦における開発の経緯

慢性心不全を予定効能・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 番号	試験項目	2016	2017	2018	2019
薬理	4.2.1.1	効力を裏付ける試験				
毒性	4.2.3.4	がん原性試験				
臨床	5.3.5.1.1	第 III 相試験 D1699C00001		2 ◆-----		7 -----◆

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

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請に当たり、HFrEF の重要な臨床的特性及び LVEF の保たれた心不全（以下、HFpEF）の一部の臨床的特性を再現した 2 種類の糖尿病性心不全モデルマウスを用いて、ダパグリフロジンの心保護作用を評価した。その結果、これら 2 種類のモデルマウスにおいて、ダパグリフロジンは左心室の構造的傷害及び機能不全を改善し、さらに線維化及びアポトーシスを抑制した。また、試験結果から、これらの心保護作用は、一部には NOD 様受容体タンパク質 3（NLRP3）インフラマソーム活性化の減弱によるものであることが示唆された。

非臨床薬物動態に関する新たな試験は実施していない。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請において新たな毒性試験は必要とされていないが、米国食品医薬品局との Post-approval commitment の一環として実施したダパグリフロジンのラットを用いた 6 カ月間膀胱癌プロモーション試験（試験 8001510、Good Laboratory Practice 適用）が完了したため、本試験成績を評価資料として提出する。本試験において、移行上皮癌の発現頻度及び浸潤性に対するダパグリフロジンの影響は認められず、ダパグリフロジンは膀胱癌のプロモーター又はプログレッサーとして作用しないことが示された。

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。本申請の評価資料は、D1699C00001 試験（以後、DAPA-HF 試験）の 1 試験とした。また、参考資料は設定していない。

DAPA-HF 試験は、event-driven、国際、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間第 III 相試験であり、HFrEF 患者を対象にダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与を標準治療に追加したときの心血管死及び心不全イベントに対する効果を、プラセボの 1 日 1 回投与と比較検討した。

表 2 慢性心不全の申請適応症に関する臨床試験

試験の相 試験の種類 (資料の取扱い)	治験コード 実施国	試験の 目的	試験のデザイン及び対照の 種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	患者の 診断名	投与期間
第 III 相 有効性 安全性 (評価資料)	D1699 C00001 日本を含む 20 カ国	有効性 及び 安全性 の検討	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	錠剤 1 日 1 回 経口	DAPA 10 mg : 2373 例 (うち日本人 集団 164 例) プラセボ : 2371 例 (うち日本人集団 179 例)	左室駆 出率の 低下し た心不 全患者	心血管系 イベント が事前に 設定した 件数に達 するまで

DAPA : ダパグリフロジン

1.5.3 ベネフィットとリスク

1.5.3.1 ベネフィット

DAPA-HF 試験の主要目的は、ダパグリフロジンを標準治療に加えたとき、プラセボと比較して、心血管死又は心不全悪化の主要複合エンドポイントのイベント発現率が低下するか否かを比較検討することであった。DAPA-HF 試験における対象集団は、一般的な HFrEF 患者を代表する集団であり、非糖尿病患者及び推算糸球体濾過値 (以下、eGFR) が 45 mL/min/1.73 m²未満の患者が含まれた。本試験から、4744 例を中央値として 18.2 カ月追跡したデータが得られた。

ダパグリフロジン群では、プラセボ群と比較して、心血管死又は心不全悪化の主要複合エンドポイントにおいて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下が認められた。当ベネフィットは、主要複合エンドポイントの各構成要素でも認められた。ダパグリフロジン群の治療効果は、再発事象解析の結果によっても支持され、感度分析及び種々のサブグループ間で一貫していた。各サブグループでの治療効果の一貫性は、血糖コントロール、腎機能、LVEF 及び N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) などの連続変数の事後解析で一貫した治療効果がみられたことから裏付けられた。十分に心不全が治療されている一般的な HFrEF 集団を代表する集団において、標準治療を大きく上回るベネフィットが認められた。

さらに、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群では、全死亡 (死因を問わず) の名目上有意な低下が認められ、HFrEF 患者におけるダパグリフロジンのベネフィットが当結果からも支持された。

また、プラセボ群と比較して、ダパグリフロジン群は、カンザスシティ心筋症についての質問票 (以下、KCCQ) の症状合計スコアでみた心不全症状において、統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した。当結果は、患者が症状をどのように感じているかという観点から、ダパグリフロジンのベネフィットを明確に示すものである。

以上の結果を総合すると、ダパグリフロジン 10 mg の投与は心血管死及び心不全悪化のリスクを減少させ、心不全症状を改善する。これらはいずれも HFrEF 患者にとって重要なものである。

さらに、ダパグリフロジンは、漸増不要、1 日 1 回 1 錠の服用と、現在承認されている心不全治療よりも使いやすい用法・用量となっており、追加のベネフィットとしてあげられる。

1.5.3.2 リスク

ハイリスクかつ脆弱な病態の HFrEF 患者集団において、新たな安全性上のリスクは確認されなかった。

DAPA-HF 試験の全体的な安全性プロファイルは、ダパグリフロジンの確立された安全性プロファイルと同様であった。非糖尿病患者及び eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者については、これまでに広く研究されていないが、これらのサブグループにおける安全性の結果は、注目すべき有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に関して全体集団と一貫していた。

これまでのダパグリフロジンの安全性プロファイルに基づいて特定されたリスクは、糖尿病ケトアシドーシス（以下、DKA）、尿路感染及び性器感染である。さらに、心不全における疾患特異的なリスクとして、体液量減少及び腎関連事象がある。DAPA-HF 試験において、DKA の発現率は、これまでに報告されたダパグリフロジンの臨床試験結果と同様にダパグリフロジン群で低く（3 例、0.1%）、また、非糖尿病の患者集団（対象集団の 55%）では認められなかった。尿路感染の重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はほとんどなく、投与群間で同程度であった。性器感染の重篤な有害事象は稀であり、投与中止に至った有害事象はほとんどなかった。重篤な体液量減少を示唆する有害事象及び重篤な腎関連事象は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。

HFrEF 患者では、一般に体液量減少や腎関連事象などの副作用を発現しやすいと考えられていたが、ダパグリフロジンで新たなリスクは特定されず、既知のリスクについては T2DM 患者でこれまでに認められたものと同様であった。

1.5.3.3 ベネフィット - リスク評価

1.5.3.1 項及び 1.5.3.2 項に記載したダパグリフロジンのベネフィット及びリスクを踏まえると、HFrEF 患者の心不全治療に対するベネフィット-リスク・プロファイルは良好であると考えられる。これは、T2DM で既に確立されている良好なベネフィット-リスク・プロファイルに追加されるものである。DAPA-HF 試験データに基づき、非糖尿病患者及び eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者を含む併存疾患を問わず、HFrEF 患者においてダパグリフロジンは良好な安全性プロファイルを示した。

腎複合エンドポイントを除くすべての有効性の結果において、ダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与は、プラセボと比較して有意な、かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した。プラセボと比較したダパグリフロジンの年間絶対リスク低下（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.1 を参照）に基づくと、主要複合エンドポイント及び各要素から得られた結果を以下のように要約することができる。

- ダパグリフロジンを心不全患者 1000 人に 1 年間投与することにより、40 件の主要複合エンドポイント（心血管死及び心不全イベント）を抑制することができる。これは、1 年の NNT（number needed to treat）として 26 に相当する。
- ダパグリフロジンを心不全患者 1000 人に 1 年間投与することにより、14 人の心血管死を予防することができる。
- ダパグリフロジンを心不全患者 1000 人に 1 年間投与することにより、29 人の心不全による入院を予防することができる。

現在承認されガイドラインで推奨されている治療法では、患者は一般に体液量減少や腎関連事象などの副作用を受けやすいと考えられているが、DAPA-HF 試験に基づくと、HFrEF 患者にお

けるダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は良好であった。統計学的な有意性は示されなかったが、ダパグリフロジンで有効性の腎複合エンドポイントについて数値的に良好なベネフィットが認められた。さらに、腎関連事象に関する安全性の結果は良好であった。

DAPA-HF 試験から、標準治療で十分に治療された HFrEF 患者における心不全イベントの発現率及び死亡に対するダパグリフロジンの統計学的有意かつ臨床的意義のある有益な効果の有力なエビデンスが得られた。DAPA-HF 試験は、HFrEF 患者における KCCQ の症状合計スコアに基づく心不全症状において、統計学的有意かつ臨床的意義のある改善を示した最初の試験であった。

以上のことから、ダパグリフロジン 10 mg は、ベネフィット-リスク・プロファイルが良好であり、HFrEF の治療に新たな選択肢を提供し、現行の治療法を上回る効果を示すことが期待される。

日本人集団におけるダパグリフロジンのベネフィット-リスク・プロファイルの評価は、DAPA-HF 試験の日本人集団のデータを用いた。また、全体集団と日本人集団との一貫性についても評価した。

日本人 HFrEF 患者に対して標準治療にダパグリフロジン 10 mg を 1 日 1 回追加したとき、プラセボ群と比較して、心血管死又は心不全イベントの複合イベントリスクが数値上低かった。また、日本人集団において全死亡（死因を問わない）のリスクが数値上低く、KCCQ の症状合計スコアを指標とした心不全症状は改善した。日本人集団における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、いずれも概ね全体集団の結果と一貫していた。

日本人集団におけるダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。日本人集団におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルは、全体集団の結果と概ね同様であった。

このように、日本人集団における有効性及び安全性の結果は、概して全体集団の結果と一貫しており、日本人 HFrEF 患者におけるダパグリフロジンの良好なベネフィット-リスク・プロファイルを支持するものであった。

以上のことから、日本人 HFrEF 患者に対するダパグリフロジンの臨床推奨用法・用量は、全体集団の結果に基づき設定した臨床推奨用法・用量と同様に 10 mg の 1 日 1 回投与が適切と考えられ、本剤は慢性心不全に対する有効かつ安全な新たな治療選択肢になることが期待される。

1.5.4 実施中のダパグリフロジンの臨床試験

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

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
慢性腎臓病 (CKD)	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	■ 例 (内日本人 ■ 例) (予定)
左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF)	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	■ 例 (内日本人 ■ 例) (予定)
左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF)	国際共同第 III 相 (D169EC00001)	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)	運動能力、及び心不全症状（患者報告）に対するダパグリフロジンの効果を検討する	■ 例 (内日本人 ■ 例) (予定)
左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF)	国際共同第 III 相 (D169EC00002)	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)	運動能力に対するダパグリフロジンの効果を検討する	■ 例 (内日本人 ■ 例) (予定)

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：■

1.6 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

標題ページ.....	1
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 欧州連合及び米国の添付文書の概要	4

1.6.1 外国における使用状況

ダパグリフロジンは現在、成人の2型糖尿病の治療における食事及び運動療法の補助療法として、100カ国以上の国で承認を取得している。2012年11月に欧州連合において、2014年1月には米国において、それぞれ承認を取得した。さらに、欧州連合では1型糖尿病の治療薬として承認を取得している。主要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	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、心不全の適応症で、2019年11月に米国及び欧州連合で承認申請を行っており、米国では2020年5月に承認を取得し、欧州連合では2020年10月現在、承認審査中である。

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

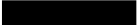
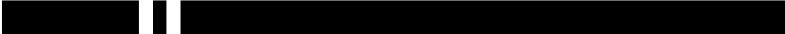
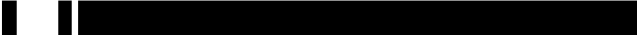
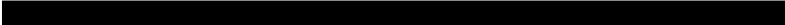
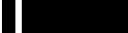
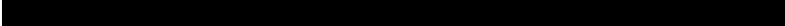
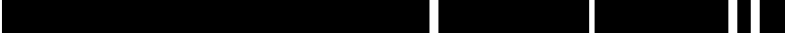
国名	欧州連合	米国
効能・効果	                  	効能・効果 2 型糖尿病 フォシーガは、成人 2 型糖尿病患者における血糖コントロールの改善を目的として、食事療法及び運動療法の補助治療に用いる。 フォシーガは、確定診断された心血管疾患（CVD）又は複数の心血管リスク因子を有する成人 2 型糖尿病患者の心不全による入院リスク低減に用いる。 <u>心不全</u> <u>フォシーガは、左室駆出率が低下した成人心不全患者（NYHA 心機能分類 II～IV）における心血管死及び心不全による入院のリスク低減に用いる。</u> 使用に関する制限事項 1 型糖尿病患者の治療や糖尿病ケトアシドーシスの治療を目的とした本剤の投与は推奨されない。

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
用法・用量		用法・用量 FARXIGA 投与開始前 FARXIGA の投与開始前、及び開始後は<u>臨床的必要性に応じて腎機能を評価すること。</u> 体液量減少のみられる患者においては、FARXIGA を開始する前に当該状態を是正すること。 <u>2 型糖尿病患者</u> 血糖コントロールの改善を目的とする場合の推奨開始用量は 5mg 1 日 1 回で、午前中の（食前、食後に関係なく）服用が推奨される。FARXIGA 5mg の 1 日 1 回投与に忍容性があり、さらなる血糖コントロールが必要な患者においては、10mg 1 日 1 回への増量が可能である。 <u>2 型糖尿病及び確定診断された心血管疾患又は複数の心血管リスク因子を有する患者における心不全による入院リスクの低減を目的とする場合の推奨用量は 10mg 1 日 1 回である。</u> <u>心不全患者</u> <u>推奨用量は 10mg 1 日 1 回である。</u> 腎機能障害患者 <u>2 型糖尿病患者における血糖コントロール</u> <u>推算糸球体濾過量 (eGFR) が 45mL/分/1.73m²以上の患者における用量調節は不要である。</u> <u>eGFR が 45mL/分/1.73m²未満の患者における本剤の投与は推奨されない。</u> <u>本剤は eGFR が 30 mL/分/1.73 m²未満で血糖コントロールのための治療を受けている患者には禁忌である。</u>

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

[illegible]

[illegible]

国名	欧州連合	米国
	                      	

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
使用上の注意		禁忌 - 本剤に対しアナフィラキシー反応や血管浮腫などの重篤な過敏症の既往歴のある患者（副作用の項参照）。 <u>血糖コントロールのため治療中で、確定診断されたCVD又は複数の心血管リスク因子のない</u>重度腎機能障害患者（eGFRが30 mL/分/1.73 m²未満） - 透析中の患者
		警告及び使用上の注意 <u>体液量減少</u> 本剤投与開始後に<u>血管内体液量減少から症候性低血圧又はクレアチニンの急性一過性変化を認める場合がある</u>。本剤を含む SGLT2阻害剤を服用していた 2 型糖尿病患者における急性腎障害が市販後に報告されており、なかには入院や透析を要するものも含まれていた。<u>腎機能障害患者（eGFR が 60 mL/分/1.73m² 未満）、高齢者、又はループ利尿薬を服用中の患者では、体液量減少又は低血圧のリスクが増加している可能性がある。</u>こうした特性を1つ以上有する患者では、<u>本剤の投与前に血管内容量の状態及び腎機能を評価すること</u>。投与開始後は、低血圧の兆候及び症状及び腎機能をモニタリングすること。 <u>糖尿病患者におけるケトアシドーシス</u> ケトアシドーシスとは緊急入院を要する生命を脅かす重篤な症状であり、市販後調査において、本剤や他のナトリウム・グルコース共輸送体（SGLT2）阻害薬を投与中の1型又は2型糖尿病患者でケトアシドーシスの発現が報告されている。本剤投与中の患者ではケトアシドーシスによる死亡例も報告されている。1型糖尿病患者の治療に使用すべきではない。

国名	欧州連合	米国
	[REDACTED]	血糖値 250 mg/dL 未満でも本剤と関連のあるケトアシドーシスが発現することがあるので、本剤投与中の患者に重度の代謝性アシドーシスと一致する兆候及び症状が現れた場合には、診察時の血糖値にかかわらずケトアシドーシスの評価を行うべきである。ケトアシドーシスが疑われる患者では、本剤の投与を中止して評価を行い、直ちに治療を開始すべきである。ケトアシドーシスの治療にはインスリン補充、補液、及び炭水化物補充を要することがある。
	[REDACTED]	多くの市販後報告によると、特に 1 型糖尿病患者では、ケトアシドーシスの存在が直ちに認識されず、治療開始が遅れていた。なぜなら、診察時の血糖値が糖尿病ケトアシドーシスの典型とされる値を下回っていたからであった（多くの場合 250 mg/dL 未満）。診察時の兆候及び症状は脱水及び重度の代謝性アシドーシスのものと一致しており、悪心、嘔吐、腹痛、全身倦怠、息切れ等を呈していた。うち一部の症例におけるケトアシドーシスの素因となる要因として、インスリン投与量の減量、急性発熱性疾患、疾患又は手術によるカロリー摂取量の減量、インスリン欠乏症を示唆する膵臓障害（例：1 型糖尿病、膵炎又は膵臓手術の既往歴）、アルコール乱用等が挙げられる。
	[REDACTED]	本剤の投与開始に先立ち、ケトアシドーシスの素因となり得る要因として、何らかの原因によるインスリン欠乏症や、カロリー制限、アルコール乱用等を考慮すること。本剤を投与中の患者でケトアシドーシスを発症しやすくなることが知られている臨床的状況（例：急性疾患又は手術による長期の絶食）が生じた場合は、ケトアシドーシスのモニタリング及び本剤投与の一時中止を考慮すること。
	[REDACTED]	急性腎障害

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		市販後報告によると、本剤を含む SGLT2 阻害薬投与中の 2 型糖尿病患者に急性腎障害の発現が報告されており、入院及び透析を要する患者もいた。 本剤の投与開始にあたって、血清クレアチニン増加と eGFR の低下も認められる可能性がある。急性腎障害の徴候及び症状をモニタリングすること。急性腎障害が発現した場合は直ちに本剤の投与を中止し、治療を開始すること。 患者の腎機能について、本剤投与開始前に評価を行い、その後は定期的にモニタリングすること。 尿路性敗血症及び腎盂腎炎 本剤や他の SGLT2 阻害薬を投与中の患者に、入院を要する尿路性敗血症や腎盂腎炎を含む重篤な尿路感染の発現が報告されている。SGLT2 阻害薬の投与により尿路感染のリスクが上昇する。尿路感染の兆候及び症状について患者の評価を行い、兆候があれば直ちに治療すること。 インスリン及びインスリン分泌促進薬との併用時の低血糖 インスリン及びインスリン分泌促進薬は低血糖を生じさせることで知られている。本剤をインスリン又はインスリン分泌促進薬と併用すると、低血糖のリスクが上昇することがある。したがって、本剤をインスリン又はインスリン分泌促進薬と併用する際は、低血糖のリスクを最小限に抑えるためにインスリン又はインスリン分泌促進薬の投与量の減量が必要となる場合がある。 会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽） FARXIGA を含む SGLT2 阻害薬を投与中の糖尿病患者を対象とする市販後調査において、会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）が報告されている。本事象は稀ではあるが、重篤かつ生命を脅か

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

[illegible]

国名	欧州連合	米国
	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] 30. [REDACTED] 31. [REDACTED] 32. [REDACTED] 33. [REDACTED] 34. [REDACTED] 35. [REDACTED] 36. [REDACTED] 37. [REDACTED] 38. [REDACTED] 39. [REDACTED] 40. [REDACTED] 41. [REDACTED] 42. [REDACTED] 43. [REDACTED] 44. [REDACTED] 45. [REDACTED] 46. [REDACTED] 47. [REDACTED] 48. [REDACTED] 49. [REDACTED] 50. [REDACTED] 51. [REDACTED] 52. [REDACTED] 53. [REDACTED] 54. [REDACTED] 55. [REDACTED] 56. [REDACTED] 57. [REDACTED] 58. [REDACTED] 59. [REDACTED] 60. [REDACTED] 61. [REDACTED] 62. [REDACTED] 63. [REDACTED] 64. [REDACTED] 65. [REDACTED] 66. [REDACTED] 67. [REDACTED] 68. [REDACTED] 69. [REDACTED] 70. [REDACTED] 71. [REDACTED] 72. [REDACTED] 73. [REDACTED] 74. [REDACTED] 75. [REDACTED] 76. [REDACTED] 77. [REDACTED] 78. [REDACTED] 79. [REDACTED] 80. [REDACTED] 81. [REDACTED] 82. [REDACTED] 83. [REDACTED] 84. [REDACTED] 85. [REDACTED] 86. [REDACTED] 87. [REDACTED] 88. [REDACTED] 89. [REDACTED] 90. [REDACTED] 91. [REDACTED] 92. [REDACTED] 93. [REDACTED] 94. [REDACTED] 95. [REDACTED] 96. [REDACTED] 97. [REDACTED] 98. [REDACTED] 99. [REDACTED] 100. [REDACTED]	

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	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]	

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	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]	薬物相互作用 尿糖検査陽性 SGLT2 阻害薬は尿糖排泄を促進させるため、尿糖検査で陽性を示す。よって、SGLT2 阻害薬を投与中の患者では、血糖コントロールのモニタリングのために尿糖検査を用いることは推奨されない。他の方法を用いて血糖コントロールをモニタリングすること。 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）検査への干渉 SGLT2 阻害薬を投与中の患者では、1,5-AG 測定値を用いた血糖コントロール評価に対する信頼性が低いので、血糖コントロールのモニタリングのために 1,5-AG 検査を用いることは推奨されない。他の方法を用いて血糖コントロールをモニタリングすること。

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	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]	

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

[illegible]

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		特別な集団への投与 妊娠 リスクの概要 腎臓への有害作用を示す動物でのデータに基づき、本剤を妊娠中期及び後期にあたる時期に投与することは推奨されない。 妊婦に本剤を投与したデータは限られており、本剤と重大な先天異常や流産のリスクとの関連性を判断するにはデータが不十分である。なお、妊娠中のコントロール不良の糖尿病及び未治療の心不全は、母体及び胎児にとってリスクとなる。 動物試験において、ヒトの妊娠中期終盤から妊娠後期にあたる腎臓形成期のラットにダパグリフロジンを投与したところ、すべての試験用量において有害な腎盂拡張及び尿細管拡張を認め、いずれも完全には回復しなかった。なお、試験用量のうち最小用量は、臨床用量である 10 mg の 15 倍の曝露量をもたらすものであった。 重大な先天異常に関する推定背景リスクは、妊娠前糖尿病で HbA1c が 7%超の女性では 6%～10%だが、HbA1c が 10%超の女性では 20%～25%程であると報告されている。適応対象集団における流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に認識された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。 臨床上の留意事項 疾患に関連する母体リスク及び／又は胚・胎児リスク 妊娠中のコントロール不良の糖尿病により、糖尿病ケトアシドーシス、妊娠高血圧腎症、自然流産、早産、死産、出産合併症等の母体リスクが上昇する。胎児に関しては、コントロール不良の糖尿病により、重大な先天異常、死産、巨大児関連の罹患率等の胎児リスクが上昇する。

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		データ 動物データ ダパグリフロジンを幼若ラットに、出生後 21 日から 90 日まで、1、15、又は 75 mg/kg/日の用量で直接投与したところ、いずれの用量でも腎臓重量増加、並びに腎盂拡張及び尿細管拡張を認めた。最小試験用量は、臨床用量である 10 mg の 15 倍の曝露量をもたらすものであった（AUC に基づく）。幼若ラットで観察された腎盂拡張及び尿細管拡張は、1 カ月の回復期間では完全に回復しなかった。 出生前及び出生後発生試験では、ダパグリフロジンを母ラットに妊娠 6 日から授乳 21 日まで、1、15、又は 75 mg/kg/日の用量で投与し、仔ラットに胎内時から授乳期間終了まで間接的に曝露させた。21 日齢の仔ラットにおける腎盂拡張を見ると、75 mg/kg/日を投与された母ラットから生まれた仔ラットで発現率や重症度が高かった（ダパグリフロジン曝露量は AUC に基づき、ヒト臨床用量である 10 mg に比べ母ラットでは 1415 倍、仔ラットでは 137 倍であった）。臨床用量である 10 mg に比べ 29 倍以上の曝露量（AUC に基づく）では、仔ラットの体重に用量依存的な減少を認めた。用量 1 mg/kg/日 [臨床用量である 10 mg に比べ 19 倍の曝露量（AUC に基づく）] では、発生に関する評価項目に有害作用は見られなかった。 ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験では、ヒトでの妊娠初期にあたる器官形成期にダパグリフロジンを投与した。ラットでは、ダパグリフロジン 75 mg/kg/日の用量 [臨床用量である 10 mg に比べ 1441 倍の曝露量（AUC に基づく）] を超えても胚致死作用や催奇形作用を発現しなかった。ラット胎児への用量依存的な影響（構造異常及び体重減少）は、より高用量の 150 mg/kg 超 [臨床用量である 10 mg に比べ 2344 倍超の曝露量（AUC に基づく）] でのみ発現し、それらは母体毒性に関連する影響であっ

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		た。こうしたアウトカムの発現は、ヒトでの妊娠中期終盤から妊娠後期にあたるラットの腎臓形成期におけるダパグリフロジン曝露に伴うものである。なお、ウサギによる試験では、最大 180 mg/kg/日の用量〔臨床用量である 10 mg に比べ 1191 倍の曝露量（AUC に基づく）〕まで発生毒性は見られなかった。 授乳 リスクの概要 ダパグリフロジンのヒト母乳中への移行の有無、母乳栄養の乳児への影響、又は乳汁産生への影響等に関する情報はない。ダパグリフロジンは、授乳中のラットの乳汁中に存在する。しかし乳汁分泌の生理学的性質には種差があることから、こうしたデータの臨床的意義は明確ではない。ヒトの腎臓は胎内にいる間と、授乳による曝露の可能性のある生後 2 年間に成熟に達するので、発生途中のヒトの腎臓にとってリスクとなる可能性がある。 母乳栄養の乳児では、重篤な副作用が起きる可能性があることから、女性患者には授乳中の本剤の使用は推奨されない旨を勧告すること。 データ 本剤がヒト母乳中に移行するか否かは不明である。ラットにおいて、ダパグリフロジンは母乳中濃度／血漿中濃度比 0.49 で母乳中に含まれることから、ダパグリフロジンとその代謝物は母体血漿中濃度の約 50%の割合で乳汁中に移行することが示唆される。また、幼若ラットをダパグリフロジンに直接曝露させると、成熟期間中に発生途中の腎臓にとってリスクとなる（腎盂拡張及び尿管拡張）ことが示された。 小児への投与

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		18 歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。 高齢者への投与 年齢に基づき本剤の用量を変更することは推奨されない。<u>2 型糖尿病患者を対象に</u>本剤の血糖コントロール改善効果を検討した 21 の二重盲検対照臨床試験を併合したデータでは、本剤の投与を受けた患者 5936 例中 1424 例（24%）が 65 歳以上であり、207 例（3.5%）は 75 歳以上であった。腎機能の程度（eGFR）に基づき調整を行うと、本剤の有効性は 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者との間で同様であった。65 歳以上の患者では、<u>血糖コントロールを目的として</u>本剤の投与を受けた患者はプラセボ投与を受けた患者に比べ、低血圧の副作用を発現した割合が高かった。<u>DAPA-HF 試験では、HFrEF 患者 4744 例中 2714 例（57%）が 65 歳超であった。安全性及び有効性は 65 歳以下の患者と 65 歳超の患者との間で同様であった。</u> 腎機能障害 FARXIGA は、中等度腎機能障害（eGFR がそれぞれ 45mL/分/1.73m² 以上 60mL/分/1.73m² 未満、30mL/分/1.73m² 以上 60mL/分/1.73m² 未満）を伴う <u>2 型糖尿病患者</u>を対象として血糖コントロールを検討する 2 試験で評価された。eGFR が 45mL/分/1.73m² 以上 60mL/分/1.73m² 未満の患者を組み入れた試験における FARXIGA の安全性プロファイルは、一般的な 2 型糖尿病患者集団におけるものと同様であった。FARXIGA 群の患者ではプラセボ群と比較して eGFR が低下したが、投与中止後に概ねベースラインに復した。腎機能障害を有する糖尿病患者においても、FARXIGA を投与した場合、低血圧を発現する可能性が高く、急性腎障害のリスクが高くなる可能性がある。eGFR が 30mL/分/1.73m² 以上 60mL/分

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		/1.73m² 未満の患者を組み入れた試験では、FARXIGA を投与した 13 例に骨折がみられたが、プラセボ群では骨折は認められなかった。 <u>確定診断された CVD 又は心血管リスク因子のない患者で eGFR が 45mL/分/1.73m² 未満の場合、血糖コントロールを目的とした FARXIGA の投与は推奨されず、重度腎機能障害患者（eGFR が 30mL/分/1.73m² 未満）では禁忌である。</u> <u>eGFR が 30mL/分/1.73m² 以上の患者を組み入れた DAPA-HF 試験において、eGFR が 60mL/分/1.73m² 未満の患者は 1926 例（41%）、45mL/分/1.73m² 未満の患者は 719 例（15%）であった。これらの患者における安全性及び有効性は腎機能が正常な患者と比較して全般的に差はなかった。eGFR が 30mL/分/1.73m² 以上の HFrEF 患者における用量調節は推奨されない。</u> 肝機能障害 軽度、中等度、又は重度の肝機能障害を有する患者については、用量調整は推奨されない。ただし、ダパグリフロジンの安全性及び有効性について重度の肝機能障害を有する患者集団に特化した試験を行っていないため、重度の肝機能障害を有する患者におけるダパグリフロジン投与のリスク・ベネフィットについて患者ごとに評価すべきである。
	████████████████████ ██ ██ ██ ████	
	████████████████ ████████████████████████████ ████████████	副作用 下記の重要な副作用について、添付文書では以下の欄のほか各所に記載している。

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

CONFIDENTIAL AND PROPRIETARY

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名

欧州連合

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合						米国			
							四枝痛	1.4	2.0	1.7
							* 性器真菌感染は以下の副作用を含む（女性での報告頻度の多い順）：外陰膣真菌感染、膣感染、外陰部膣カンジダ症、外陰膣炎、性器感染、性器カンジダ症、真菌性性器感染、外陰部炎、泌尿生殖器感染、外陰部膿瘍、細菌性膣炎（女性の N 数：プラセボ=677 例、FARXIGA 5 mg=581 例、FARXIGA 10 mg=598 例）。 † 尿路感染は以下の副作用を含む（報告頻度の多い順）：尿路感染、膀胱炎、大腸菌性尿路感染、泌尿生殖器感染、腎盂腎炎、膀胱三角部炎、尿道炎、腎感染、前立腺炎。 ‡ 排尿増加は以下の副作用を含む（報告頻度の多い順）：頻尿、多尿、尿量増加。 § 性器真菌感染は以下の副作用を含む（男性での報告頻度の多い順）：龟头炎、真菌性性器感染、カンジダ性龟头炎、性器カンジダ症、男性性器感染、陰茎感染、龟头包皮、感染性龟头包皮、性器感染、包皮（男性の N 数：プラセボ=716 例、FARXIGA 5 mg=564 例、FARXIGA 10 mg=595 例）。			
							<i>FARXIGA 10 mg に関する 13 のプラセボ対照試験の併合</i> <u>FARXIGA 10 mg 投与の安全性及び忍容性について、2 型糖尿病患者を対象に血糖コントロールを検討したプラセボ対照試験のより大規模な併合データを用いて評価した。全 13 のプラセボ対照試験の併合であり、うち 3 試験では単剤療法として、9 試験では糖尿病基礎治療への追加療法として、及び 1 試験ではメトホルミンとの治療開始時からの併用療法として FARXIGA を使用した。これら 13 試験全体として 2360 例の患者が FARXIGA 10 mg の 1 日 1 回投与による治療を受け、その平均曝露期間は 22 週間であった。患者集団の平均年齢は 59 歳であり、75 歳超は 4%であった。また、男性患者が集団全体の 58%を占め、人種構成としては白人 84%、アジア人 9%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 3%であった。ベースライン時における患者集団の糖尿病罹患期間及び HbA1c の平均は、それぞれ 9 年及び 8.2%であり、30%で微小血管疾患が発現し</u>			

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国																																																
		ていた。ベースライン時の腎機能は、88%の患者では正常又は軽度の障害、11%の患者では中等度の障害（平均 eGFR が 82 mL/分/1.73 m²）であった。 <u>体液量減少</u> 本剤には浸透圧利尿を起こす作用がある。<u>2 型糖尿病患者における</u>体液量減少に関連する副作用（脱水、血液量減少、起立性低血圧、又は低血圧の報告を含む）について、短期プラセボ対照試験の 12 試験の併合データ及び 13 試験の併合データ及び DECLARE 試験の報告例数を表 3 に示す。 表 3 <u>2 型糖尿病患者を対象とする FARXIGA 臨床試験における</u>体液量減少*に関連する副作用 <table><tr><th></th><th colspan="3">12 のプラセボ対照試験併合</th><th colspan="2">13 のプラセボ対照試験併合</th><th colspan="2">DECLARE 試験</th></tr><tr><th></th><th>プラセボ</th><th>FARXIGA 5 mg</th><th>FARXIGA 10 mg</th><th>プラセボ</th><th>FARXIGA 10 mg</th><th>プラセボ</th><th>FARXIGA 10 mg</th></tr><tr><td>患者集団総数 患者数(%)</td><td>N=1393 5 (0.4%)</td><td>N=1145 7 (0.6%)</td><td>N=1193 9 (0.8%)</td><td>N=2295 17 (0.7%)</td><td>N=236 27 (1.1%)</td><td>N=8569 207 (2.4%)</td><td>N=8574 213 (2.5%)</td></tr><tr><td colspan="8">患者サブグループ別報告例数(%)</td></tr><tr><td>ループ利尿薬を服用中の患者</td><td>n=55 1 (1.8%)</td><td>n=40 0</td><td>n=31 3 (9.7%)</td><td>n=267 4 (1.5%)</td><td>n=236 6 (2.5%)</td><td>n=934 57 (6.1%)</td><td>n=866 57 (6.6%)</td></tr><tr><td>eGFR が 30 以上 60 未満(mL/分/1.73 m²)の中等度の腎機能障害のある患者</td><td>n=107 2 (1.9%)</td><td>n=107 1 (0.9%)</td><td>n=89 1 (1.1%)</td><td>n=268 4 (1.5%)</td><td>n=265 5 (1.9%)</td><td>n=658 30 (4.6%)</td><td>n=604 35 (5.8%)</td></tr></table>		12 のプラセボ対照試験併合			13 のプラセボ対照試験併合		DECLARE 試験			プラセボ	FARXIGA 5 mg	FARXIGA 10 mg	プラセボ	FARXIGA 10 mg	プラセボ	FARXIGA 10 mg	患者集団総数 患者数(%)	N=1393 5 (0.4%)	N=1145 7 (0.6%)	N=1193 9 (0.8%)	N=2295 17 (0.7%)	N=236 27 (1.1%)	N=8569 207 (2.4%)	N=8574 213 (2.5%)	患者サブグループ別報告例数(%)								ループ利尿薬を服用中の患者	n=55 1 (1.8%)	n=40 0	n=31 3 (9.7%)	n=267 4 (1.5%)	n=236 6 (2.5%)	n=934 57 (6.1%)	n=866 57 (6.6%)	eGFR が 30 以上 60 未満(mL/分/1.73 m ²)の中等度の腎機能障害のある患者	n=107 2 (1.9%)	n=107 1 (0.9%)	n=89 1 (1.1%)	n=268 4 (1.5%)	n=265 5 (1.9%)	n=658 30 (4.6%)	n=604 35 (5.8%)
	12 のプラセボ対照試験併合			13 のプラセボ対照試験併合		DECLARE 試験																																												
	プラセボ	FARXIGA 5 mg	FARXIGA 10 mg	プラセボ	FARXIGA 10 mg	プラセボ	FARXIGA 10 mg																																											
患者集団総数 患者数(%)	N=1393 5 (0.4%)	N=1145 7 (0.6%)	N=1193 9 (0.8%)	N=2295 17 (0.7%)	N=236 27 (1.1%)	N=8569 207 (2.4%)	N=8574 213 (2.5%)																																											
患者サブグループ別報告例数(%)																																																		
ループ利尿薬を服用中の患者	n=55 1 (1.8%)	n=40 0	n=31 3 (9.7%)	n=267 4 (1.5%)	n=236 6 (2.5%)	n=934 57 (6.1%)	n=866 57 (6.6%)																																											
eGFR が 30 以上 60 未満(mL/分/1.73 m ²)の中等度の腎機能障害のある患者	n=107 2 (1.9%)	n=107 1 (0.9%)	n=89 1 (1.1%)	n=268 4 (1.5%)	n=265 5 (1.9%)	n=658 30 (4.6%)	n=604 35 (5.8%)																																											

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国							
		65 歳以上の患者	n=276 1 (0.4%)	n=216 1 (0.5%)	n=204 3 (1.5%)	n=711 6 (0.8%)	n=665 11 (1.7%)	n=3950 121 (3.1%)	n=3948 117 (3.0%)
		* 体液量減少には脱水、血液量減少、起立性低血圧、又は低血圧の報告が含まれる。							
		低血糖							
		2 型糖尿病患者における低血糖の試験別発現率を表 4 に示す。低血糖の発現率は、スルホニル尿素薬又はインスリンに FARXIGA を追加投与した場合に増加した。							
		表 4 2 型糖尿病患者を対象に血糖コントロールを検討した比較対照臨床試験における重度*及びグルコース 54 mg/dL 未満の†低血糖の発現率							
			プラセボ／ 実薬対照	FARXIGA 5 mg	FARXIGA 10 mg				
		単剤療法*(24 週)	N=75	N=64	N=70				
		重度[n (%)]	0	0	0				
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	0	0	0				
		メトホルミンとの併用療 法(24 週)	N=137	N=137	N=135				
		重度[n (%)]	0	0	0				
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	0	0	0				
		グリメピリドとの併用療 法(24 週)	N=146	N=145	N=151				
		重度[n (%)]	0	0	0				
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	1 (0.7)	3 (2.1)	5 (3.3)				

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国			
		メトホルミンとスルホニル尿素薬との併用療法(24週)	N=109	–	N=109
		重度[n (%)]	0	–	0
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	3 (2.8)	–	7 (6.4)
		ピオグリタゾンとの併用療法(24週)	N=139	N=141	N=140
		重度[n (%)]	0	0	0
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	0	1 (0.7)	0
		DPP4 阻害薬との併用療法 (24 週)	N=226	–	N=225
		重度[n (%)]	0	–	1 (0.4)
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	1 (0.4)	–	1 (0.4)
		他の OAD*併用の有無にかかわらないインスリンとの併用療法(24 週)	N=197	N=212	N=196
		重度[n (%)]	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (1.0)
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	43 (21.8)	55 (25.9)	45 (23.0)
		* 重度の低血糖事象とは、重度の意識障害又は行動障害のために外部（第三者）からの支援を要する症候性事象で、グルコース濃度に関係なく処置後速やかに回復するものと定義した。			
		† グルコース濃度が 54mg/dL (3mmol/L) 未満の低血糖事象とは、低血糖事象のグルコース濃度基準を満たすものの重度低血糖事象の要件は満たさないものと定義した。			
		‡ OAD=経口糖尿病治療薬。			
		DECLARE 試験では、重度の低血糖事象は FARXIGA を投与した 8574 例中 58 例(0.7%)及びプラセボを投与した 8569 例中 83 例 (1.0%) で報告された。			

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		性器真菌感染 <u>血糖コントロールを検討した試験において</u>、性器真菌感染は FARXIGA 投与により発現率が増加した。12 のプラセボ対照試験の併合データにおける性器真菌感染の発現率は、プラセボ投与を受けた患者で 0.9%、FARXIGA 5 mg の投与を受けた患者で 5.7%、FARXIGA 10 mg の投与を受けた患者で 4.8%であった。性器感染を理由とした治験中止例の発現率はプラセボ投与を受けた患者では 0%、FARXIGA 10 mg の投与を受けた患者では 0.2%であった。感染は男性患者よりも女性患者でより多く報告された（表 1 参照）。性器真菌感染で最も高頻度であったのは、女性では外陰膺真菌感染、男性では龟头炎であった。また、性器真菌感染の既往歴のある患者では、過去に既往歴のない患者に比べて試験中に性器真菌感染を発現する確率が高かった（プラセボ、FARXIGA 5 mg、FARXIGA 10 mg の各投与群での発現率は、既往歴あり：10.0%、23.1%、25.0%、既往歴なし：0.8%、5.9%、5.0%）。DECLARE 試験において、重篤な性器真菌感染の報告は、FARXIGA 投与例及びプラセボ投与例のいずれにおいても 0.1%未満であった。治験薬の投与中止に至った性器真菌感染は FARXIGA 投与例の 0.9%で報告され、プラセボ投与例では 0.1%未満であった。 過敏性反応 FARXIGA 投与に伴い過敏性反応（例：血管性浮腫、蕁麻疹、過敏症）が報告された。<u>血糖コントロールを検討した試験では</u>、重篤なアナフィラキシー反応、並びに重度の皮膚副作用及び血管性浮腫が、対照薬投与を受けた患者の 0.2%、FARXIGA 投与を受けた患者の 0.3%で報告された。過敏性反応が発現した場合は

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		FARXIGA の投与を中止し、兆候及び症状が消失するまで標準治療に沿って治療を行うこと。
		<u>糖尿病患者におけるケトアシドーシス</u> DECLARE 試験において、糖尿病ケトアシドーシス（DKA）事象が、FARXIGA 群 8574 例中 27 例、プラセボ群 8569 例中 12 例で報告された。当該事象の発現は試験期間を通して均等であった。
		臨床検査 <u>血清クレアチニン増加及び eGFR 低下</u> FARXIGA を含む SGLT2 阻害剤の投与開始によって血清クレアチニンが <u>わずかに増加し eGFR が低下する</u> 。ベースライン時の腎機能が正常又は軽度低下している患者では、 <u>一般的にこのような血清クレアチニン及び eGFR の変化が投与開始後数週間で認められ、その後安定する</u> 。これに相当しない増加が認められた場合は <u>詳細に検査し、急性腎障害の可能性を排除すること。eGFR に対する急性の影響は、投与を中止すると復することから、FARXIGA の投与でみられる腎機能の変化は急性の血行動態変化が影響していることが示唆される。</u>
		<u>ヘマトクリット増加</u> 13 の <u>血糖コントロールを検討したプラセボ対照試験の併合データ</u> では、FARXIGA 投与を受けた患者の平均ヘマトクリット値は、ベースライン時からの増加が投与 1 週目から見られ、ベースライン時との平均値の差が最大となる 16 週目まで増加が続いた。投与 24 週目におけるヘマトクリット値のベースライン時からの平均変化率は、プラセボ投与群では-0.33%、FARXIGA 10 mg 投与群では 2.30%であった。24 週目までにヘマトクリット値が 55%超増加し

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		た例が、プラセボ投与群の 0.4%、FARXIGA 10 mg 投与群の 1.3% の患者で報告された。
		<u>低比重リポタンパクコレステロールの増加</u>
		13 の <u>血糖コントロールを検討した</u> プラセボ対照試験の併合データでは、プラセボ投与を受けた患者を対照とする FARXIGA 投与を受けた患者の平均脂質濃度についてベースライン時からの変化が報告された。投与 24 週目におけるベースライン時からの平均変化率は、総コレステロールではプラセボ投与群 0.0%、FARXIGA 10 mg 投与群 2.5%であり、LDL コレステロールではプラセボ投与群 -1.0%、FARXIGA 10 mg 投与群 2.9%であった。DECLARE 試験における 4 年後のベースラインからの平均変化量は、FARXIGA 投与例とプラセボ投与例とでそれぞれ、総コレステロールが 0.4mg/dL と -4.1mg/dL、LDL コレステロールが -2.5mg/dL と -4.4mg/dL であった。
		<u>血清中の重炭酸塩の減少</u>
		エキセナチド徐放製剤と FARXIGA 10 mg の併用療法（メトホルミンによる基礎治療に追加）に関する試験では、血清中の重炭酸塩濃度が 13 mEq/L 以下の患者が併用投与群では 4 例（1.7%）報告されたのに対し、FARXIGA 10 mg とエキセナチド徐放製剤それぞれの単剤療法群では 1 例ずつのみ（0.4%）であった。
		<u>心不全を対象とした DAPA-HF 試験</u>
		<u>心不全を対象とした DAPA-HF 試験において、新たな副作用は認められなかった。</u>
		市販後の経験

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	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]	<u>糖尿病患者における FARXIGA の製造販売承認取得後の使用経験から、新たな副作用が報告されている。こうした副作用は、報告対象となる母集団の大きさが不明で、自発報告であるため、信頼性のある発現率の推定値を求めたり、医薬品の曝露との因果関係を特定したりすることは通常、不可能である。</u> ・ ケトアシドーシス ・ 急性腎障害及び腎機能障害 ・ 尿路性敗血症及び腎盂腎炎 ・ 会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽） ・ 発疹
	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	過量投与 FARXIGA 臨床開発プログラムにおいて過量投与が報告された例はなかった。 過量投与の場合、中毒事故管理センターに連絡すること。また、患者の臨床状態に応じて支持療法を行うことも妥当である。血液

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	[REDACTED]	透析によるダパグリフロジンの除去については調査されていない。

CDS

Drug Substance Dapagliflozin

Date 20

Supersedes 20

Core Data Sheet

FORXIGA tablets, 5 and 10 mg

Use of this data sheet must conform to the current AstraZeneca SOP for “Development, Approval and Maintenance of Core Product Information”

This document contains trade secrets and confidential commercial information, disclosure of which is prohibited without providing advance notice to AstraZeneca and opportunity to object.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use FARXIGA safely and effectively. See full prescribing information for FARXIGA.

FARXIGA® (dapagliflozin) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2014

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1.1)	10/2019
Indications and Usage (1.2)	05/2020
Dosage and Administration (2.1)	10/2019
Dosage and Administration (2.2, 2.3, 2.4)	05/2020
Contraindications (4)	05/2020
Warnings and Precautions (5.1)	05/2020
Warnings and Precautions (5.2)	01/2020
Warnings and Precautions (5.4)	10/2019
Warnings and Precautions (5.8, 5.9, 5.10)	Removed 10/2019

INDICATIONS AND USAGE

FARXIGA is a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor indicated in adults for:

Type 2 Diabetes Mellitus:

- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control. (1.1)
- to reduce the risk of hospitalization for heart failure in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors. (1.1)

Heart Failure:

- to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure with reduced ejection fraction (NYHA class II-IV). (1.2)

Limitations of use:

- Not for treatment of type 1 diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis. (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Assess renal function before initiating and then as clinically indicated. (2.1)

Type 2 Diabetes Mellitus:

- To improve glycemic control the recommended starting dose is 5 mg once daily, taken in the morning. Increase dose to 10 mg once daily in patients tolerating 5 mg who require additional glycemic control. (2.2)
- To reduce the risk of hospitalization for heart failure in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors, the recommended dose is 10 mg once daily. (2.2)
- FARXIGA is not recommended for glycemic control when the eGFR is less than 45 mL/min/1.73 m². (2.4)

Heart Failure:

- The recommended dose of FARXIGA is 10 mg once daily. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 5 mg and 10 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- History of serious hypersensitivity reaction to FARXIGA. (4)
- Severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m²) in patients who are being treated for glycemic control without established cardiovascular disease or cardiovascular risk factors. (4)
- Patients on dialysis. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- *Volume depletion:* Before initiating FARXIGA, assess volume status and renal function in the elderly, patients with renal impairment or low systolic blood pressure, and in patients on diuretics. Monitor for signs and symptoms during therapy. (5.1, 6.1)
- *Ketoacidosis in Patients with Diabetes Mellitus:* Assess patients who present with signs and symptoms of metabolic acidosis for ketoacidosis regardless of blood glucose level. If suspected, discontinue FARXIGA, evaluate and treat promptly. Before initiating FARXIGA, consider risk factors for ketoacidosis. Patients on FARXIGA may require monitoring and temporary discontinuation of therapy in clinical situations known to predispose to ketoacidosis. (5.2)
- *Urosepsis and Pyelonephritis:* Evaluate for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated. (5.3)
- *Hypoglycemia:* Consider a lower dose of insulin or the insulin secretagogue to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with FARXIGA. (5.4)
- *Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene):* Serious, life-threatening cases have occurred in patients with diabetes, both females and males. Assess patients presenting with pain or tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, along with fever or malaise. If suspected, institute prompt treatment. (5.5)
- *Genital Mycotic Infections:* Monitor and treat if indicated. (5.6)

ADVERSE REACTIONS

- The most common adverse reactions associated with FARXIGA (5% or greater incidence) were female genital mycotic infections, nasopharyngitis, and urinary tract infections. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- *Pregnancy:* Advise females of the potential risk to a fetus especially during the second and third trimesters. (8.1)
- *Lactation:* FARXIGA is not recommended when breastfeeding. (8.2)
- *Geriatrics:* Higher incidence of adverse reactions related to hypotension. (5.1, 8.5)
- *Renal Impairment:* Higher incidence of adverse reactions related to hypotension and renal function. (5.1, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 05/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Type 2 Diabetes Mellitus
- 1.2 Heart Failure
- 1.3 Limitations of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Prior to Initiation of FARXIGA
- 2.2 Type 2 Diabetes Mellitus
- 2.3 Heart Failure
- 2.4 Patients with Renal Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Volume Depletion
- 5.2 Ketoacidosis in Patients with Diabetes Mellitus
- 5.3 Urosepsis and Pyelonephritis
- 5.4 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues
- 5.5 Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)
- 5.6 Genital Mycotic Infections

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Positive Urine Glucose Test
- 7.2 Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

14.2 Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

14.3 Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Type 2 Diabetes Mellitus

FARXIGA (dapagliflozin) is indicated:

- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.
- to reduce the risk of hospitalization for heart failure in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease (CVD) or multiple cardiovascular (CV) risk factors.

1.2 Heart Failure

FARXIGA is indicated to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure (NYHA class II-IV) with reduced ejection fraction.

1.3 Limitations of Use

FARXIGA is not recommended for patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Prior to Initiation of FARXIGA

Assess renal function prior to initiation of FARXIGA therapy and then as clinically indicated [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

In patients with volume depletion, correct this condition prior to initiation of FARXIGA [*see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.5, 8.6)*].

2.2 Type 2 Diabetes Mellitus

To improve glycemic control, the recommended starting dose of FARXIGA is 5 mg orally once daily, taken in the morning, with or without food. In patients tolerating FARXIGA 5 mg once daily who require additional glycemic control, the dose can be increased to 10 mg once daily.

To reduce the risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus and established CVD or multiple CV risk factors, the recommended dose of FARXIGA is 10 mg orally once daily.

2.3 Heart Failure

The recommended dose of FARXIGA is 10 mg orally once daily.

2.4 Patients with Renal Impairment

Table 1. FARXIGA Dosing Recommendations for Patients Based on Renal Function

Treatment/ Patient Population	Recommended Dosage based on eGFR (mL/min/1.73 m ² , CKD-EPI)			
	45 or above	30 to less than 45	less than 30	ESRD/Dialysis
Use for glycemic control in patients with T2DM	No dose adjustment	Not recommended	Contraindicated	
To reduce risk of hHF in patients with T2DM, <u>with</u> CVD or multiple CV risk factors	No dose adjustment	Insufficient data to support a dosing recommendation.		Contraindicated
To reduce risk of CV death and hHF in patients with HFrEF, <u>with or without</u> T2DM	No dose adjustment		Insufficient data to support a dosing recommendation.	Contraindicated

eGFR: Estimated glomerular filtration rate, CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation, T2DM: Type 2 diabetes mellitus, hHF: hospitalization for heart failure, HFrEF: Heart failure with reduced ejection fraction, CVD: Cardiovascular disease, CV: Cardiovascular, ESRD: End Stage Renal Disease

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- FARXIGA 5 mg tablets are yellow, biconvex, round, film-coated tablets with “5” engraved on one side and “1427” engraved on the other side.
- FARXIGA 10 mg tablets are yellow, biconvex, diamond-shaped, film-coated tablets with “10” engraved on one side and “1428” engraved on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

- History of a serious hypersensitivity reaction to FARXIGA, such as anaphylactic reactions or angioedema [see *Adverse Reactions* (6.1)].
- Patients who are being treated for glycemic control without established CVD or multiple CV risk factors with severe renal impairment, (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m²) [see *Use in Specific Populations* (8.6)].
- Patients on dialysis [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Volume Depletion

FARXIGA can cause intravascular volume depletion which may sometimes manifest as symptomatic hypotension or acute transient changes in creatinine. There have been post-marketing reports of acute kidney injury, some requiring hospitalization and dialysis, in patients with type 2 diabetes mellitus receiving SGLT2 inhibitors, including FARXIGA. Patients with impaired renal function (eGFR less than 60 mL/min/1.73 m²), elderly patients, or patients on loop diuretics may be at increased risk for volume depletion or hypotension. Before initiating FARXIGA in patients with one or more of these characteristics, assess volume status and renal function. Monitor for signs and symptoms of hypotension, and renal function after initiating therapy.

5.2 Ketoacidosis in Patients with Diabetes Mellitus

Reports of ketoacidosis, a serious life-threatening condition requiring urgent hospitalization have been identified in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, including FARXIGA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Fatal cases of ketoacidosis have been reported in patients taking FARXIGA. FARXIGA is not indicated for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus [see *Indications and Usage (1.3)*].

Patients treated with FARXIGA who present with signs and symptoms consistent with severe metabolic acidosis should be assessed for ketoacidosis regardless of presenting blood glucose levels as ketoacidosis associated with FARXIGA may be present even if blood glucose levels are less than 250 mg/dL. If ketoacidosis is suspected, FARXIGA should be discontinued, the patient should be evaluated, and prompt treatment should be instituted. Treatment of ketoacidosis may require insulin, fluid, and carbohydrate replacement.

In many of the postmarketing reports, and particularly in patients with type 1 diabetes, the presence of ketoacidosis was not immediately recognized, and the institution of treatment was delayed because the presenting blood glucose levels were below those typically expected for diabetic ketoacidosis (often less than 250 mg/dL). Signs and symptoms at presentation were consistent with dehydration and severe metabolic acidosis and included nausea, vomiting, abdominal pain, generalized malaise, and shortness of breath. In some but not all cases, factors predisposing to ketoacidosis, such as insulin dose reduction, acute febrile illness, reduced caloric intake, surgery, pancreatic disorders suggesting insulin deficiency (e.g., type 1 diabetes, history of pancreatitis or pancreatic surgery), and alcohol abuse were identified.

Before initiating FARXIGA, consider factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis, including pancreatic insulin deficiency from any cause, caloric restriction, and alcohol abuse.

For patients who undergo scheduled surgery, consider temporarily discontinuing FARXIGA for at least 3 days prior to surgery [see *Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)*].

Consider monitoring for ketoacidosis and temporarily discontinuing FARXIGA in other clinical situations known to predispose to ketoacidosis (e.g., prolonged fasting due to acute illness or post-surgery). Ensure risk factors for ketoacidosis are resolved prior to restarting FARXIGA.

Educate patients on the signs and symptoms of ketoacidosis and instruct patients to discontinue FARXIGA and seek medical attention immediately if signs and symptoms occur.

5.3 Urosepsis and Pyelonephritis

Serious urinary tract infections including urosepsis and pyelonephritis requiring hospitalization have been reported in patients receiving SGLT2 inhibitors, including FARXIGA. Treatment with SGLT2 inhibitors increases the risk for urinary tract infections. Evaluate patients for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated [see *Adverse Reactions (6)*].

5.4 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues

Insulin and insulin secretagogues are known to cause hypoglycemia. FARXIGA may increase the risk of hypoglycemia when combined with insulin or an insulin secretagogue [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Therefore, a lower dose of insulin or insulin secretagogue may be required to minimize the risk of hypoglycemia when these agents are used in combination with FARXIGA.

5.5 Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)

Reports of necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier's Gangrene), a rare but serious and life-threatening necrotizing infection requiring urgent surgical intervention, have been identified in postmarketing surveillance in patients with diabetes mellitus receiving SGLT2 inhibitors, including FARXIGA. Cases have been reported in both females and males. Serious outcomes have included hospitalization, multiple surgeries, and death.

Patients treated with FARXIGA presenting with pain or tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, along with fever or malaise, should be assessed for necrotizing fasciitis. If suspected, start treatment immediately with broad-spectrum antibiotics and, if necessary, surgical debridement. Discontinue FARXIGA, closely monitor blood glucose levels, and provide appropriate alternative therapy for glycemic control.

5.6 Genital Mycotic Infections

FARXIGA increases the risk of genital mycotic infections. Patients with a history of genital mycotic infections were more likely to develop genital mycotic infections [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Monitor and treat appropriately.

6 ADVERSE REACTIONS

The following important adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Volume Depletion [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Ketoacidosis in Patients with Diabetes Mellitus [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Urosepsis and Pyelonephritis [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene) [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Genital Mycotic Infections [*see Warnings and Precautions (5.6)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

FARXIGA has been evaluated in clinical trials in patients with type 2 diabetes mellitus and in patients with heart failure. The overall safety profile of FARXIGA was consistent across the studied indications. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis (DKA) were observed only in patients with diabetes mellitus.

Clinical Trials in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Pool of 12 Placebo-Controlled Studies for FARXIGA 5 and 10 mg for Glycemic Control

The data in Table 1 is derived from 12 glycemic control placebo-controlled studies in patients with type 2 diabetes mellitus ranging from 12 to 24 weeks. In 4 studies FARXIGA was used as monotherapy, and in 8 studies FARXIGA was used as add-on to background antidiabetic therapy or as combination therapy with metformin [see *Clinical Studies (14.1)*].

These data reflect exposure of 2338 patients to FARXIGA with a mean exposure duration of 21 weeks. Patients received placebo (N=1393), FARXIGA 5 mg (N=1145), or FARXIGA 10 mg (N=1193) once daily. The mean age of the population was 55 years and 2% were older than 75 years of age. Fifty percent (50%) of the population were male; 81% were White, 14% were Asian, and 3% were Black or African American. At baseline, the population had diabetes for an average of 6 years, had a mean hemoglobin A1c (HbA1c) of 8.3%, and 21% had established microvascular complications of diabetes. Baseline renal function was normal or mildly impaired in 92% of patients and moderately impaired in 8% of patients (mean eGFR 86 mL/min/1.73 m²).

Table 2 shows common adverse reactions associated with the use of FARXIGA. These adverse reactions were not present at baseline, occurred more commonly on FARXIGA than on placebo, and occurred in at least 2% of patients treated with either FARXIGA 5 mg or FARXIGA 10 mg.

Table 2: Adverse Reactions in Placebo-Controlled Studies of Glycemic Control Reported in ≥2% of Patients Treated with FARXIGA

Adverse Reaction	% of Patients		
	Pool of 12 Placebo-Controlled Studies		
	Placebo N=1393	FARXIGA 5 mg N=1145	FARXIGA 10 mg N=1193
Female genital mycotic infections*	1.5	8.4	6.9
Nasopharyngitis	6.2	6.6	6.3
Urinary tract infections†	3.7	5.7	4.3
Back pain	3.2	3.1	4.2
Increased urination‡	1.7	2.9	3.8
Male genital mycotic infections§	0.3	2.8	2.7
Nausea	2.4	2.8	2.5
Influenza	2.3	2.7	2.3

Table 2: Adverse Reactions in Placebo-Controlled Studies of Glycemic Control Reported in $\geq 2\%$ of Patients Treated with FARXIGA

Adverse Reaction	% of Patients		
	Pool of 12 Placebo-Controlled Studies		
	Placebo N=1393	FARXIGA 5 mg N=1145	FARXIGA 10 mg N=1193
Dyslipidemia	1.5	2.1	2.5
Constipation	1.5	2.2	1.9
Discomfort with urination	0.7	1.6	2.1
Pain in extremity	1.4	2.0	1.7

- * Genital mycotic infections include the following adverse reactions, listed in order of frequency reported for females: vulvovaginal mycotic infection, vaginal infection, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginitis, genital infection, genital candidiasis, fungal genital infection, vulvitis, genitourinary tract infection, vulval abscess, and vaginitis bacterial. (N for females: Placebo=677, FARXIGA 5 mg=581, FARXIGA 10 mg=598).
- † Urinary tract infections include the following adverse reactions, listed in order of frequency reported: urinary tract infection, cystitis, *Escherichia* urinary tract infection, genitourinary tract infection, pyelonephritis, trigonitis, urethritis, kidney infection, and prostatitis.
- ‡ Increased urination includes the following adverse reactions, listed in order of frequency reported: pollakiuria, polyuria, and urine output increased.
- § Genital mycotic infections include the following adverse reactions, listed in order of frequency reported for males: balanitis, fungal genital infection, balanitis candida, genital candidiasis, genital infection male, penile infection, balanoposthitis, balanoposthitis infective, genital infection, and posthitis. (N for males: Placebo=716, FARXIGA 5 mg=564, FARXIGA 10 mg=595).

Pool of 13 Placebo-Controlled Studies for FARXIGA 10 mg for Glycemic Control

FARXIGA 10 mg was also evaluated in a larger glycemic control placebo-controlled study pool in patients with type 2 diabetes mellitus. This pool combined 13 placebo-controlled studies, including 3 monotherapy studies, 9 add-on to background antidiabetic therapy studies, and an initial combination with metformin study. Across these 13 studies, 2360 patients were treated once daily with FARXIGA 10 mg for a mean duration of exposure of 22 weeks. The mean age of the population was 59 years and 4% were older than 75 years. Fifty-eight percent (58%) of the population were male; 84% were White, 9% were Asian, and 3% were Black or African American. At baseline, the population had diabetes for an average of 9 years, had a mean HbA1c of 8.2%, and 30% had established microvascular disease. Baseline renal function was normal or mildly impaired in 88% of patients and moderately impaired in 11% of patients (mean eGFR 82 mL/min/1.73 m²).

Volume Depletion

FARXIGA causes an osmotic diuresis, which may lead to a reduction in intravascular volume. Adverse reactions related to volume depletion (including reports of dehydration, hypovolemia, orthostatic

hypotension, or hypotension) in patients with type 2 diabetes mellitus for the 12-study and 13-study, short-term, placebo-controlled pools and for the DECLARE study are shown in Table 3 [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Table 3: Adverse Reactions Related to Volume Depletion* in Clinical Studies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with FARXIGA

	Pool of 12 Placebo-Controlled Studies			Pool of 13 Placebo-Controlled Studies		DECLARE Study	
	Placebo	FARXIGA 5 mg	FARXIGA 10 mg	Placebo	FARXIGA 10 mg	Placebo	FARXIGA 10 mg
Overall population N (%)	N=1393 5 (0.4%)	N=1145 7 (0.6%)	N=1193 9 (0.8%)	N=2295 17 (0.7%)	N=2360 27 (1.1%)	N=8569 207 (2.4%)	N=8574 213 (2.5%)
Patient Subgroup n (%)							
Patients on loop diuretics	n=55 1 (1.8%)	n=40 0	n=31 3 (9.7%)	n=267 4 (1.5%)	n=236 6 (2.5%)	n=934 57 (6.1%)	n=866 57 (6.6%)
Patients with moderate renal impairment with eGFR $\geq$ 30 and <60 mL/min/1.73 m ²	n=107 2 (1.9%)	n=107 1 (0.9%)	n=89 1 (1.1%)	n=268 4 (1.5%)	n=265 5 (1.9%)	n=658 30 (4.6%)	n=604 35 (5.8%)
Patients $\geq$ 65 years of age	n=276 1 (0.4%)	n=216 1 (0.5%)	n=204 3 (1.5%)	n=711 6 (0.8%)	n=665 11 (1.7%)	n=3950 121 (3.1%)	n=3948 117 (3.0%)

* Volume depletion includes reports of dehydration, hypovolemia, orthostatic hypotension, or hypotension.

Hypoglycemia

The frequency of hypoglycemia by study in patients with type 2 diabetes mellitus [see *Clinical Studies* (14.1)] is shown in Table 4. Hypoglycemia was more frequent when FARXIGA was added to sulfonylurea or insulin [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Table 4: Incidence of Severe Hypoglycemia* and Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL[†] in Controlled Glycemic Control Clinical Studies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

	Placebo/Active Control	FARXIGA 5 mg	FARXIGA 10 mg
Monotherapy (24 weeks)	N=75	N=64	N=70
Severe [n (%)]	0	0	0
Glucose <54 mg/dL [n (%)]	0	0	0
Add-on to Metformin (24 weeks)	N=137	N=137	N=135
Severe [n (%)]	0	0	0
Glucose <54 mg/dL [n (%)]	0	0	0
Add-on to Glimepiride (24 weeks)	N=146	N=145	N=151
Severe [n (%)]	0	0	0
Glucose <54 mg/dL [n (%)]	1 (0.7)	3 (2.1)	5 (3.3)
Add-on to Metformin and a Sulfonylurea (24	N=109	-	N=109

Table 4: Incidence of Severe Hypoglycemia* and Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL† in Controlled Glycemic Control Clinical Studies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

	Placebo/Active Control	FARXIGA 5 mg	FARXIGA 10 mg
Weeks)			
Severe [n (%)]	0	-	0
Glucose <54 mg/dL [n (%)]	3 (2.8)	-	7 (6.4)
Add-on to Pioglitazone (24 weeks)	N=139	N=141	N=140
Severe [n (%)]	0	0	0
Glucose <54 mg/dL [n (%)]	0	1 (0.7)	0
Add-on to DPP4 inhibitor (24 weeks)	N=226	–	N=225
Severe [n (%)]	0	–	1 (0.4)
Glucose <54 mg/dL [n (%)]	1 (0.4)	–	1 (0.4)
Add-on to Insulin with or without other OADs‡ (24 weeks)	N=197	N=212	N=196
Severe [n (%)]	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (1.0)
Glucose <54 mg/dL [n (%)]	43 (21.8)	55 (25.9)	45 (23.0)

* Severe episodes of hypoglycemia were defined as episodes of severe impairment in consciousness or behavior, requiring external (third party) assistance, and with prompt recovery after intervention regardless of glucose level.

† Episodes of hypoglycemia with glucose <54 mg/dL (3 mmol/L) were defined as reported episodes of hypoglycemia meeting the glucose criteria that did not also qualify as a severe episode.

‡ OAD = oral antidiabetic therapy.

In the DECLARE study [see *Clinical Studies (14.2)*], severe events of hypoglycemia were reported in 58 (0.7%) out of 8574 patients treated with FARXIGA and 83 (1.0%) out of 8569 patients treated with placebo.

Genital Mycotic Infections

In the glycemic control trials, genital mycotic infections were more frequent with FARXIGA treatment. Genital mycotic infections were reported in 0.9% of patients on placebo, 5.7% on FARXIGA 5 mg, and 4.8% on FARXIGA 10 mg, in the 12-study placebo-controlled pool. Discontinuation from study due to genital infection occurred in 0% of placebo-treated patients and 0.2% of patients treated with FARXIGA 10 mg. Infections were more frequently reported in females than in males (see Table 1). The most frequently reported genital mycotic infections were vulvovaginal mycotic infections in females and balanitis in males. Patients with a history of genital mycotic infections were more likely to have a genital mycotic infection during the study than those with no prior history (10.0%, 23.1%, and 25.0% versus 0.8%, 5.9%, and 5.0% on placebo, FARXIGA 5 mg, and FARXIGA 10 mg, respectively). In the DECLARE study [see *Clinical Studies (14.2)*], serious genital mycotic infections were reported in <0.1% of patients treated with FARXIGA and <0.1% of patients treated with placebo. Genital mycotic infections that caused study drug discontinuation were reported in 0.9% of patients treated with FARXIGA and <0.1% of patients treated with placebo.

Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions (e.g., angioedema, urticaria, hypersensitivity) were reported with FARXIGA treatment. In glycemic control studies, serious anaphylactic reactions and severe cutaneous adverse

reactions and angioedema were reported in 0.2% of comparator-treated patients and 0.3% of FARXIGA-treated patients. If hypersensitivity reactions occur, discontinue use of FARXIGA; treat per standard of care and monitor until signs and symptoms resolve.

Ketoacidosis in Patients with Diabetes Mellitus

In the DECLARE study [see *Clinical Studies (14.2)*], events of diabetic ketoacidosis (DKA) were reported in 27 out of 8574 patients in the FARXIGA-treated group and 12 out of 8569 patients in the placebo group. The events were evenly distributed over the study period.

Laboratory Tests

Increases in Serum Creatinine and Decreases in eGFR

Initiation of SGLT2 inhibitors, including FARXIGA causes a small increase in serum creatinine and decrease in eGFR. In patients with normal or mildly impaired renal function at baseline, these changes in serum creatinine and eGFR generally occur within weeks of starting therapy and then stabilize. Increases that do not fit this pattern should prompt further evaluation to exclude the possibility of acute kidney injury [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. The acute effect on eGFR reverses after treatment discontinuation, suggesting acute hemodynamic changes may play a role in the renal function changes observed with FARXIGA.

Increase in Hematocrit

In the pool of 13 placebo-controlled studies of glycemic control, increases from baseline in mean hematocrit values were observed in FARXIGA-treated patients starting at Week 1 and continuing up to Week 16, when the maximum mean difference from baseline was observed. At Week 24, the mean changes from baseline in hematocrit were -0.33% in the placebo group and 2.30% in the FARXIGA 10 mg group. By Week 24, hematocrit values >55% were reported in 0.4% of placebo-treated patients and 1.3% of FARXIGA 10 mg-treated patients.

Increase in Low-Density Lipoprotein Cholesterol

In the pool of 13 placebo-controlled studies of glycemic control, changes from baseline in mean lipid values were reported in FARXIGA-treated patients compared to placebo-treated patients. Mean percent changes from baseline at Week 24 were 0.0% versus 2.5% for total cholesterol, and -1.0% versus 2.9% for LDL cholesterol in the placebo and FARXIGA 10 mg groups, respectively. In the DECLARE study [see *Clinical Studies (14.2)*], mean changes from baseline after 4 years were 0.4 mg/dL versus -4.1 mg/dL for total cholesterol, and -2.5 mg/dL versus -4.4 mg/dL for LDL cholesterol, in FARXIGA-treated and the placebo groups, respectively.

Decrease in Serum Bicarbonate

In a study of concomitant therapy of FARXIGA 10 mg with exenatide extended-release (on a background of metformin), four patients (1.7%) on concomitant therapy had a serum bicarbonate value of less than or equal to 13 mEq/L compared to one each (0.4%) in the FARXIGA and exenatide-extended release treatment groups [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

DAPA-HF Heart Failure Study

No new adverse reactions were identified in the DAPA-HF heart failure study.

6.2 Postmarketing Experience

Additional adverse reactions have been identified during postapproval use of FARXIGA in patients with diabetes mellitus. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Ketoacidosis
- Acute Kidney Injury
- Urosepsis and Pyelonephritis
- Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)
- Rash

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Positive Urine Glucose Test

Monitoring glycemic control with urine glucose tests is not recommended in patients taking SGLT2 inhibitors as SGLT2 inhibitors increase urinary glucose excretion and will lead to positive urine glucose tests. Use alternative methods to monitor glycemic control.

7.2 Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay

Monitoring glycemic control with 1,5-AG assay is not recommended as measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycemic control in patients taking SGLT2 inhibitors. Use alternative methods to monitor glycemic control.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal data showing adverse renal effects, FARXIGA is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.

Limited data with FARXIGA in pregnant women are not sufficient to determine drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes and untreated heart failure in pregnancy (*see Clinical Considerations*).

In animal studies, adverse renal pelvic and tubule dilatations, that were not fully reversible, were observed in rats when dapagliflozin was administered during a period of renal development corresponding to the late second and third trimesters of human pregnancy, at all doses tested; the lowest of which provided an exposure 15-times the 10 mg clinical dose (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects is 6 to 10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c greater than 7% and has been reported to be as high as 20 to 25% in women with HbA1c greater than 10%. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryofetal risk

Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.

Data

Animal Data

Dapagliflozin dosed directly to juvenile rats from postnatal day (PND) 21 until PND 90 at doses of 1, 15, or 75 mg/kg/day, increased kidney weights and increased the incidence of renal pelvic and tubular dilatations at all dose levels. Exposure at the lowest dose tested was 15-times the 10 mg clinical dose (based on AUC). The renal pelvic and tubular dilatations observed in juvenile animals did not fully reverse within a 1-month recovery period.

In a prenatal and postnatal development study, dapagliflozin was administered to maternal rats from gestation day 6 through lactation day 21 at doses of 1, 15, or 75 mg/kg/day, and pups were indirectly exposed *in utero* and throughout lactation. Increased incidence or severity of renal pelvic dilatation was observed in 21-day-old pups offspring of treated dams at 75 mg/kg/day (maternal and pup dapagliflozin exposures were 1415-times and 137-times, respectively, the human values at the 10 mg clinical dose, based on AUC). Dose-related reductions in pup body weights were observed at greater or equal to 29-times the 10 mg clinical dose (based on AUC). No adverse effects on developmental endpoints were noted at 1 mg/kg/day (19-times the 10 mg clinical dose, based on AUC). These outcomes occurred with drug exposure during periods of renal development in rats that corresponds to the late second and third trimester of human development.

In embryofetal development studies in rats and rabbits, dapagliflozin was administered throughout organogenesis, corresponding to the first trimester of human pregnancy. In rats, dapagliflozin was neither embryolethal nor teratogenic at doses up to 75 mg/kg/day (1441-times the 10 mg clinical dose, based on AUC). Dose related effects on the rat fetus (structural abnormalities and reduced body weight) occurred only at higher dosages, equal to or greater than 150 mg/kg (more than 2344-times the 10 mg clinical dose, based on AUC), which were associated with maternal toxicity. No developmental toxicities were observed in rabbits at doses up to 180 mg/kg/day (1191-times the 10 mg clinical dose, based on AUC).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of dapagliflozin in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Dapagliflozin is present in the milk of lactating rats (*see Data*). However, due to species specific differences in lactation physiology, the clinical relevance of these data are not clear. Since human kidney maturation occurs *in utero* and during the first 2 years of life when lactational exposure may occur, there may be risk to the developing human kidney.

Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise women that use of FARXIGA is not recommended while breastfeeding.

Data

Dapagliflozin was present in rat milk at a milk/plasma ratio of 0.49, indicating that dapagliflozin and its metabolites are transferred into milk at a concentration that is approximately 50% of that in maternal plasma. Juvenile rats directly exposed to dapagliflozin showed risk to the developing kidney (renal pelvic and tubular dilatations) during maturation.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of FARXIGA in pediatric patients under 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

No FARXIGA dosage change is recommended based on age.

A total of 1424 (24%) of the 5936 FARXIGA-treated patients were 65 years and older and 207 (3.5%) patients were 75 years and older in a pool of 21 double-blind, controlled, clinical studies assessing the efficacy of FARXIGA in improving glycemic control in type 2 diabetes mellitus. After controlling for level of renal function (eGFR), efficacy was similar for patients under age 65 years and those 65 years and older. In patients ≥ 65 years of age, a higher proportion of patients treated with FARXIGA for glycemic control had adverse reactions of hypotension [*see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)*].

In the DAPA-HF study, 2714 (57%) out of 4744 patients with HFrEF were older than 65 years. Safety and efficacy were similar for patients age 65 years and younger and those older than 65.

8.6 Renal Impairment

FARXIGA was evaluated in two glycemic control studies that included patients with type 2 diabetes mellitus with moderate renal impairment (an eGFR of 45 to less than 60 mL/min/1.73 m² [*see Clinical Studies (14.1)*], and an eGFR of 30 to less than 60 mL/min/1.73 m², respectively). The safety profile of FARXIGA in the study of patients with an eGFR of 45 to less than 60 mL/min/1.73 m² was similar to the general population of patients with type 2 diabetes mellitus. Although patients in the FARXIGA arm had reduction in eGFR compared to the placebo arm, eGFR generally returned towards baseline after treatment discontinuation. Patients with diabetes and renal impairment using FARXIGA may also be

more likely to experience hypotension and may be at higher risk for acute kidney injury. In the study of patients with an eGFR 30 to less than 60 mL/min/1.73 m², 13 patients receiving FARXIGA experienced bone fractures compared to none receiving placebo.

Use of FARXIGA for glycemic control in patients without established CV disease or CV risk factors is not recommended when eGFR is less than 45 mL/min/1.73 m² [see *Dosage and Administration* (2.4)] and is contraindicated in patients with severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m²) [see *Contraindications* (4)].

In the DAPA-HF study [see *Clinical Studies* (14.3)] that included patients with eGFR equal to or above 30 mL/min/1.73 m², there were 1926 (41%) patients with eGFR below 60 mL/min/1.73 m² and 719 (15%) with eGFR below 45 mL/min/1.73 m². No overall differences in safety or efficacy were seen in these patients compared to patients with normal renal function. No dose adjustment is recommended for HFrEF patients with eGFR 30 mL/min/1.73 m² and above [see *Dosage and Administration* (2.4)].

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment. However, the benefit-risk for the use of dapagliflozin in patients with severe hepatic impairment should be individually assessed since the safety and efficacy of dapagliflozin have not been specifically studied in this population [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

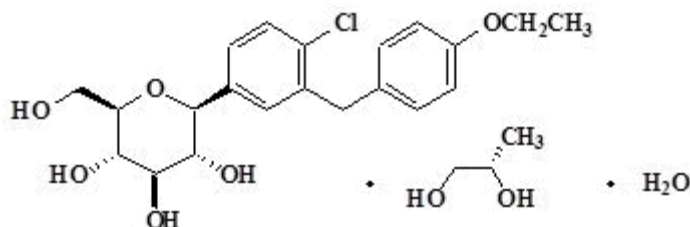
10 OVERDOSAGE

There were no reports of overdose during the clinical development program for FARXIGA.

In the event of an overdose, contact the Poison Control Center. It is also reasonable to employ supportive measures as dictated by the patient's clinical status. The removal of dapagliflozin by hemodialysis has not been studied.

11 DESCRIPTION

Dapagliflozin is described chemically as D-glucitol, 1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-, (1S)-, compounded with (2S)-1,2-propanediol, hydrate (1:1:1). The empirical formula is C₂₁H₂₅ClO₆•C₃H₈O₂•H₂O and the molecular weight is 502.98. The structural formula is:



FARXIGA is available as a film-coated tablet for oral administration containing the equivalent of 5 mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol or the equivalent of 10 mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol, and the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, anhydrous lactose,

crospovidone, silicon dioxide, and magnesium stearate. In addition, the film coating contains the following inactive ingredients: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, and yellow iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

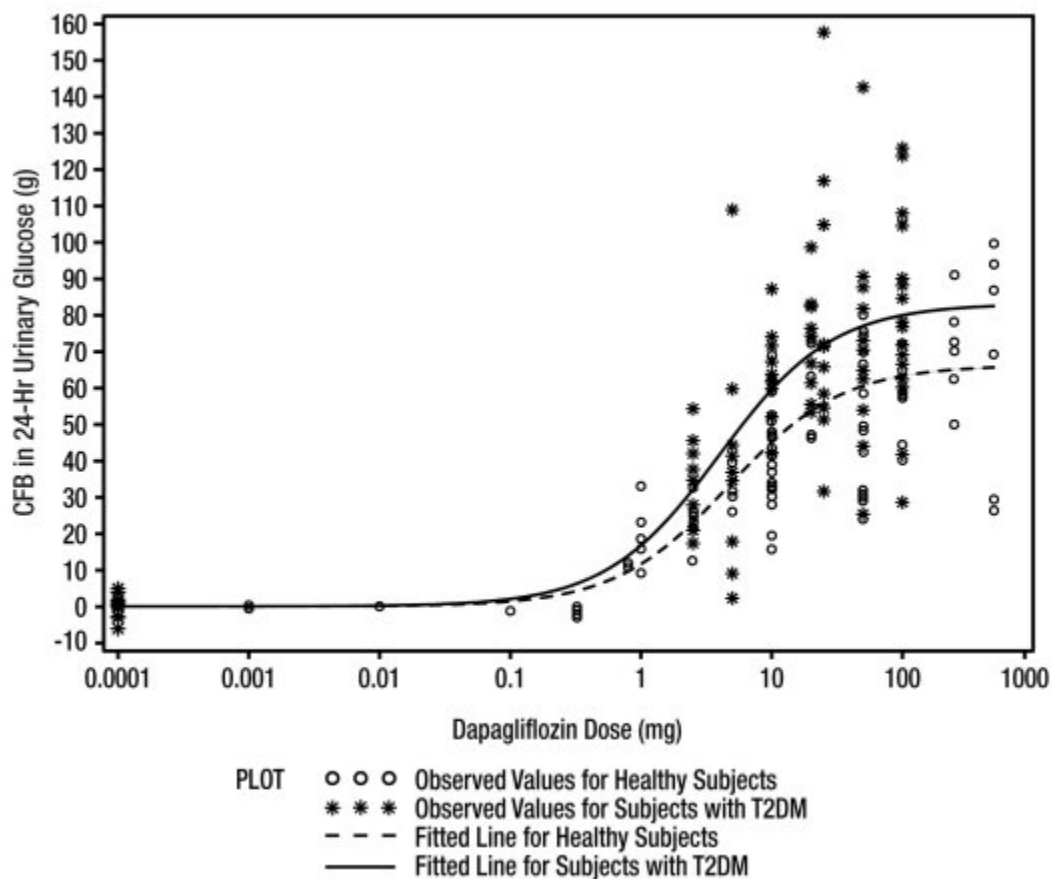
Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2), expressed in the proximal renal tubules, is responsible for the majority of the reabsorption of filtered glucose from the tubular lumen. Dapagliflozin is an inhibitor of SGLT2. By inhibiting SGLT2, dapagliflozin reduces reabsorption of filtered glucose and lowers the renal threshold for glucose, and thereby increases urinary glucose excretion. Dapagliflozin also reduces sodium reabsorption and increases the delivery of sodium to the distal tubule. This may influence several physiological functions including, but not restricted to, lowering both pre- and afterload of the heart and downregulation of sympathetic activity.

12.2 Pharmacodynamics

General

Increases in the amount of glucose excreted in the urine were observed in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus following the administration of dapagliflozin (see Figure 1). Dapagliflozin doses of 5 or 10 mg per day in patients with type 2 diabetes mellitus for 12 weeks resulted in excretion of approximately 70 grams of glucose in the urine per day at Week 12. A near maximum glucose excretion was observed at the dapagliflozin daily dose of 20 mg. This urinary glucose excretion with dapagliflozin also results in increases in urinary volume [*see Adverse Reactions (6.1)*]. After discontinuation of dapagliflozin, on average, the elevation in urinary glucose excretion approaches baseline by about 3 days for the 10 mg dose.

Figure 1: Scatter Plot and Fitted Line of Change from Baseline in 24-Hour Urinary Glucose Amount versus Dapagliflozin Dose in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (Semi-Log Plot)



Cardiac Electrophysiology

Dapagliflozin was not associated with clinically meaningful prolongation of QTc interval at daily doses up to 150 mg (15-times the recommended maximum dose) in a study of healthy subjects. In addition, no clinically meaningful effect on QTc interval was observed following single doses of up to 500 mg (50-times the recommended maximum dose) of dapagliflozin in healthy subjects.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following oral administration of dapagliflozin, the maximum plasma concentration (C_{max}) is usually attained within 2 hours under fasting state. The C_{max} and AUC values increase dose proportionally with increase in dapagliflozin dose in the therapeutic dose range. The absolute oral bioavailability of dapagliflozin following the administration of a 10 mg dose is 78%. Administration of dapagliflozin with a high-fat meal decreases its C_{max} by up to 50% and prolongs T_{max} by approximately 1 hour, but does not

alter AUC as compared with the fasted state. These changes are not considered to be clinically meaningful and dapagliflozin can be administered with or without food.

Distribution

Dapagliflozin is approximately 91% protein bound. Protein binding is not altered in patients with renal or hepatic impairment.

Metabolism

The metabolism of dapagliflozin is primarily mediated by UGT1A9; CYP-mediated metabolism is a minor clearance pathway in humans. Dapagliflozin is extensively metabolized, primarily to yield dapagliflozin 3-O-glucuronide, which is an inactive metabolite. Dapagliflozin 3-O-glucuronide accounted for 61% of a 50 mg [¹⁴C]-dapagliflozin dose and is the predominant drug-related component in human plasma.

Elimination

Dapagliflozin and related metabolites are primarily eliminated via the renal pathway. Following a single 50 mg dose of [¹⁴C]-dapagliflozin, 75% and 21% total radioactivity is excreted in urine and feces, respectively. In urine, less than 2% of the dose is excreted as parent drug. In feces, approximately 15% of the dose is excreted as parent drug. The mean plasma terminal half-life ($t_{1/2}$) for dapagliflozin is approximately 12.9 hours following a single oral dose of FARXIGA 10 mg.

Specific Populations

Renal Impairment

At steady-state (20 mg once daily dapagliflozin for 7 days), patients with type 2 diabetes with mild, moderate, or severe renal impairment (as determined by eGFR) had geometric mean systemic exposures of dapagliflozin that were 45%, 2.04-fold, and 3.03-fold higher, respectively, as compared to patients with type 2 diabetes mellitus with normal renal function. Higher systemic exposure of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus with renal impairment did not result in a correspondingly higher 24-hour urinary glucose excretion. The steady-state 24-hour urinary glucose excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and mild, moderate, and severe renal impairment was 42%, 80%, and 90% lower, respectively, than in patients with type 2 diabetes mellitus with normal renal function. The impact of hemodialysis on dapagliflozin exposure is not known [see *Dosage and Administration* (2.4), *Warnings and Precautions* (5.1), *Use in Specific Populations* (8.6), and *Clinical Studies* (14)].

Hepatic Impairment

In subjects with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B), mean C_{max} and AUC of dapagliflozin were up to 12% and 36% higher, respectively, as compared to healthy matched control subjects following single-dose administration of 10 mg dapagliflozin. These differences were not considered to be clinically meaningful. In patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C), mean C_{max} and AUC of dapagliflozin were up to 40% and 67% higher, respectively, as compared to healthy matched controls [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Effects of Age, Gender, Race, and Body Weight on Pharmacokinetics

Based on a population pharmacokinetic analysis, age, gender, race, and body weight do not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of dapagliflozin and thus, no dose adjustment is recommended.

Pediatric

Pharmacokinetics in the pediatric population has not been studied.

Drug Interactions

In Vitro Assessment of Drug Interactions

In *in vitro* studies, dapagliflozin and dapagliflozin 3-O-glucuronide neither inhibited CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4, nor induced CYP 1A2, 2B6, or 3A4. Dapagliflozin is a weak substrate of the P-glycoprotein (P-gp) active transporter, and dapagliflozin 3-O-glucuronide is a substrate for the OAT3 active transporter. Dapagliflozin or dapagliflozin 3-O-glucuronide did not meaningfully inhibit P-gp, OCT2, OAT1, or OAT3 active transporters. Overall, dapagliflozin is unlikely to affect the pharmacokinetics of concurrently administered medications that are P-gp, OCT2, OAT1, or OAT3 substrates.

Effects of Other Drugs on Dapagliflozin

Table 5 shows the effect of coadministered drugs on the pharmacokinetics of dapagliflozin. No dose adjustments are recommended for dapagliflozin.

Table 5: Effects of Coadministered Drugs on Dapagliflozin Systemic Exposure

Coadministered Drug (Dose Regimen)*	Dapagliflozin (Dose Regimen)*	Effect on Dapagliflozin Exposure (% Change [90% CI])	
		C _{max}	AUC [†]
No dosing adjustments required for the following:			
Oral Antidiabetic Agents			
Metformin (1000 mg)	20 mg	↔	↔
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	↔	↔
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↔	↔
Glimepiride (4 mg)	20 mg	↔	↔
Voglibose (0.2 mg three times daily)	10 mg	↔	↔
Other Medications			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↔	↔
Bumetanide (1 mg)	10 mg once daily for 7 days	↔	↔
Valsartan (320 mg)	20 mg	↓12% [↓3%, ↓20%]	↔
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↔	↔
Anti-infective Agent			
Rifampin (600 mg once daily for 6 days)	10 mg	↓7% [↓22%, ↑11%]	↓22% [↓27%, ↓17%]
Nonsteroidal Anti-inflammatory Agent			
Mefenamic Acid (loading dose of 500 mg followed by 14 doses of 250 mg every 6 hours)	10 mg	↑13% [↑3%, ↑24%]	↑51% [↑44%, ↑58%]

↔ = no change (geometric mean ratio of test: reference within 0.80 to 1.25); ↓ or ↑ = parameter was lower or higher, respectively, with coadministration compared to dapagliflozin administered alone (geometric mean ratio of test: reference was lower than 0.80 or higher than 1.25)

* Single dose unless otherwise noted.

† AUC = AUC(INF) for drugs given as single dose and AUC = AUC(TAU) for drugs given in multiple doses.

Effects of Dapagliflozin on Other Drugs

Table 6 shows the effect of dapagliflozin on other coadministered drugs. Dapagliflozin did not meaningfully affect the pharmacokinetics of the coadministered drugs.

Table 6: Effects of Dapagliflozin on the Systemic Exposures of Coadministered Drugs

Coadministered Drug (Dose Regimen)*	Dapagliflozin (Dose Regimen)*	Effect on Coadministered Drug Exposure (% Change [90% CI])	
		C _{max}	AUC [†]
No dosing adjustments required for the following:			
Oral Antidiabetic Agents			
Metformin (1000 mg)	20 mg	↔	↔
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	↓7%	↔

Table 6: Effects of Dapagliflozin on the Systemic Exposures of Coadministered Drugs

Coadministered Drug (Dose Regimen)*	Dapagliflozin (Dose Regimen)*	Effect on Coadministered Drug Exposure (% Change [90% CI])	
		C _{max}	AUC†
		[↓25%, ↑15%]	
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↔	↔
Glimepiride (4 mg)	20 mg	↔	↑13% [0%, ↑29%]
Other Medications			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↔	↔
Bumetanide (1 mg)	10 mg once daily for 7 days	↑13% [↓2%, ↑31%]	↑13% [↓1%, ↑30%]
Valsartan (320 mg)	20 mg	↓6% [↓24%, ↑16%]	↑5% [↓15%, ↑29%]
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↔	↑19%
Digoxin (0.25 mg)	20 mg loading dose then 10 mg once daily for 7 days	↔	↔
Warfarin (25 mg)	20 mg loading dose then 10 mg once daily for 7 days	↔	↔

↔ = no change (geometric mean ratio of test: reference within 0.80 to 1.25); ↓ or ↑ = parameter was lower or higher, respectively, with coadministration compared to the other medicine administered alone (geometric mean ratio of test: reference was lower than 0.80 or higher than 1.25).

* Single dose unless otherwise noted.

† AUC = AUC(INF) for drugs given as single dose and AUC = AUC(TAU) for drugs given in multiple doses.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Dapagliflozin did not induce tumors in either mice or rats at any of the doses evaluated in 2-year carcinogenicity studies. Oral doses in mice consisted of 5, 15, and 40 mg/kg/day in males and 2, 10, and 20 mg/kg/day in females, and oral doses in rats were 0.5, 2, and 10 mg/kg/day for both males and females. The highest doses evaluated in mice were approximately 72-times (males) and 105-times (females) the clinical dose of 10 mg per day, based on AUC exposure. In rats, the highest dose was approximately 131-times (males) and 186-times (females) the clinical dose of 10 mg per day, based on AUC exposure.

Dapagliflozin was negative in the Ames mutagenicity assay and was positive in a series of *in vitro* clastogenicity assays in the presence of S9 activation and at concentrations greater than or equal to 100 µg/mL. Dapagliflozin was negative for clastogenicity in a series of *in vivo* studies evaluating micronuclei or DNA repair in rats at exposure multiples greater than 2100-times the clinical dose.

There was no carcinogenicity or mutagenicity signal in animal studies, suggesting that dapagliflozin does not represent a genotoxic risk to humans.

Dapagliflozin had no effects on mating, fertility, or early embryonic development in treated male or female rats at exposure multiples less than or equal to 1708-times and 998-times the maximum recommended human dose in males and females, respectively.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Overview of Clinical Studies of FARXIGA for Type 2 Diabetes Mellitus

FARXIGA has been studied as monotherapy, in combination with metformin, pioglitazone, sulfonylurea (glimepiride), sitagliptin (with or without metformin), metformin plus a sulfonylurea, or insulin (with or without other oral antidiabetic therapy), compared to a sulfonylurea (glipizide), and in combination with a GLP-1 receptor agonist (exenatide extended-release) added-on to metformin. FARXIGA has also been studied in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate renal impairment.

Treatment with FARXIGA as monotherapy and in combination with metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, or insulin produced statistically significant improvements in mean change from baseline at Week 24 in HbA1c compared to control. Reductions in HbA1c were seen across subgroups including gender, age, race, duration of disease, and baseline body mass index (BMI).

Monotherapy

A total of 840 treatment-naïve patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus participated in 2 placebo-controlled studies to evaluate the safety and efficacy of monotherapy with FARXIGA.

In 1 monotherapy study, a total of 558 treatment-naïve patients with inadequately controlled diabetes participated in a 24-week study (NCT00528372). Following a 2-week diet and exercise placebo lead-in period, 485 patients with HbA1c $\geq 7\%$ and $\leq 10\%$ were randomized to FARXIGA 5 mg or FARXIGA 10 mg once daily in either the morning (QAM, main cohort) or evening (QPM), or placebo.

At Week 24, treatment with FARXIGA 10 mg QAM provided significant improvements in HbA1c and the fasting plasma glucose (FPG) compared with placebo (see Table 7).

Table 7: Results at Week 24 (LOCF*) in a Placebo-Controlled Study of FARXIGA Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (Main Cohort AM Doses)

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg N=70 [†]	FARXIGA 5 mg N=64 [†]	Placebo N=75 [†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.0	7.8	7.8
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.9	-0.8	-0.2
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.7 [§] (-1.0, -0.4)	-0.5 (-0.8, -0.2)	
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	50.8% [¶]	44.2% [¶]	31.6%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	166.6	157.2	159.9
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-28.8	-24.1	-4.1

Table 7: Results at Week 24 (LOCF*) in a Placebo-Controlled Study of FARXIGA Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (Main Cohort AM Doses)

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg N=70 [†]	FARXIGA 5 mg N=64 [†]	Placebo N=75 [†]
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-24.7 [§] (-35.7, -13.6)	-19.9 (-31.3, -8.5)	

* LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

† All randomized patients who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term double-blind period.

‡ Least squares mean adjusted for baseline value.

§ p-value <0.0001 versus placebo. Sensitivity analyses yielded smaller estimates of treatment difference with placebo.

¶ Not evaluated for statistical significance as a result of the sequential testing procedure for the secondary endpoints.

Initial Combination Therapy with Metformin XR

A total of 1236 treatment-naïve patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus (HbA1c $\geq 7.5\%$ and $\leq 12\%$) participated in 2 active-controlled studies of 24-week duration to evaluate initial therapy with FARXIGA 5 mg (NCT00643851) or 10 mg (NCT00859898) in combination with metformin extended-release (XR) formulation.

In 1 study, 638 patients randomized to 1 of 3 treatment arms following a 1-week lead-in period received: FARXIGA 10 mg plus metformin XR (up to 2000 mg per day), FARXIGA 10 mg plus placebo, or metformin XR (up to 2000 mg per day) plus placebo. Metformin XR dose was up-titrated weekly in 500 mg increments, as tolerated, with a median dose achieved of 2000 mg.

The combination treatment of FARXIGA 10 mg plus metformin XR provided statistically significant improvements in HbA1c and FPG compared with either of the monotherapy treatments and statistically significant reduction in body weight compared with metformin XR alone (see Table 8 and Figure 2). FARXIGA 10 mg as monotherapy also provided statistically significant improvements in FPG and statistically significant reduction in body weight compared with metformin alone and was noninferior to metformin XR monotherapy in lowering HbA1c.

Table 8: Results at Week 24 (LOCF*) in an Active-Controlled Study of FARXIGA Initial Combination Therapy with Metformin XR

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg + Metformin XR N=211 [†]	FARXIGA 10 mg N=219 [†]	Metformin XR N=208 [†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	9.1	9.0	9.0
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.0	-1.5	-1.4
Difference from FARXIGA (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.5 [§] (-0.7, -0.3)		

Difference from metformin XR (adjusted mean [‡]) (95% CI)	−0.5 [§] (−0.8, −0.3)	0.0 [¶] (−0.2, 0.2)	
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	46.6% [#]	31.7%	35.2%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	189.6	197.5	189.9
Change from baseline (adjusted mean [‡])	−60.4	−46.4	−34.8
Difference from FARXIGA (adjusted mean [‡]) (95% CI)	−13.9 [§] (−20.9, −7.0)		
Difference from metformin XR (adjusted mean [‡]) (95% CI)	−25.5 [§] (−32.6, −18.5)	−11.6 [#] (−18.6, −4.6)	
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	88.6	88.5	87.2
Change from baseline (adjusted mean [‡])	−3.3	−2.7	−1.4
Difference from metformin XR (adjusted mean [‡]) (95% CI)	−2.0 [§] (−2.6, −1.3)	−1.4 [§] (−2.0, −0.7)	

* LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

† All randomized patients who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term double-blind period.

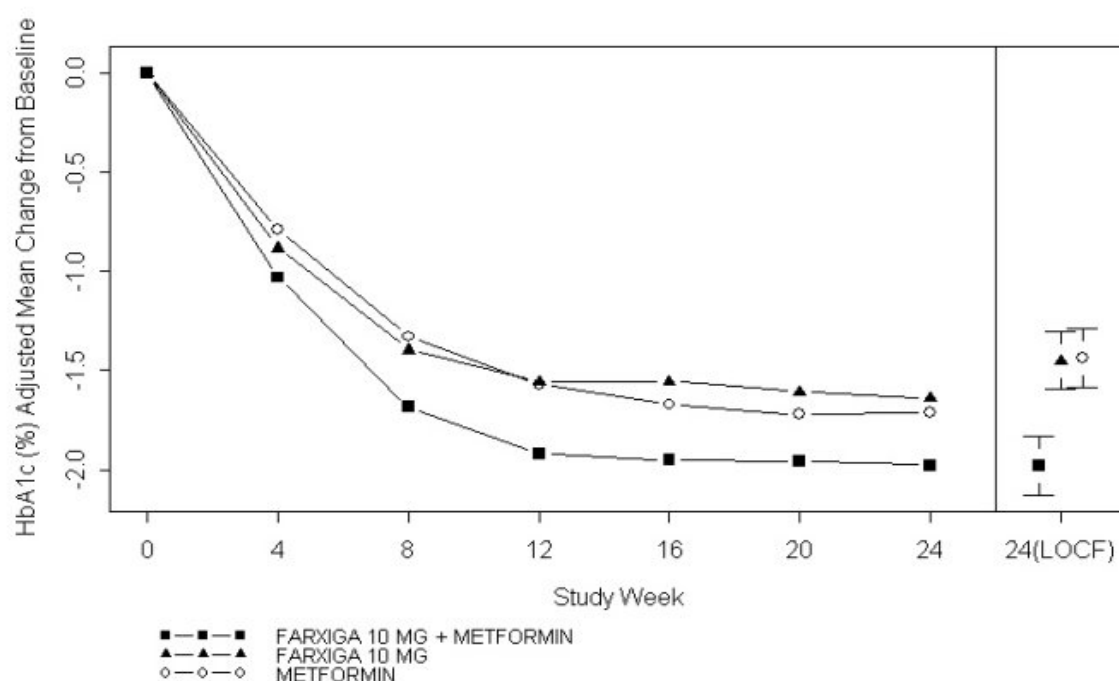
‡ Least squares mean adjusted for baseline value.

§ p-value <0.0001.

¶ Noninferior versus metformin XR.

p-value <0.05.

Figure 2: Adjusted Mean Change from Baseline Over Time in HbA1c (%) in a 24-Week Active-Controlled Study of FARXIGA Initial Combination Therapy with Metformin XR



Left side graph: Values for adjusted mean change from baseline based on a longitudinal repeated measures model, including randomized subjects who completed the study with both baseline and Week 24 HbA1c values without rescue. Right side graph for Week 24 (LOCF): Values for adjusted mean change from baseline and 95% CIs based on an ANCOVA model, including randomized subjects with a baseline and at least one post baseline HbA1c before rescue.

In a second study, 603 patients were randomized to 1 of 3 treatment arms following a 1-week lead-in period: FARXIGA 5 mg plus metformin XR (up to 2000 mg per day), FARXIGA 5 mg plus placebo, or metformin XR (up to 2000 mg per day) plus placebo. Metformin XR dose was up-titrated weekly in 500 mg increments, as tolerated, with a median dose achieved of 2000 mg.

The combination treatment of FARXIGA 5 mg plus metformin XR provided statistically significant improvements in HbA1c and FPG compared with either of the monotherapy treatments and statistically significant reduction in body weight compared with metformin XR alone (see Table 9).

Table 9: Results at Week 24 (LOCF*) in an Active-Controlled Study of FARXIGA Initial Combination Therapy with Metformin XR

Efficacy Parameter	FARXIGA 5 mg + Metformin XR N=194 [†]	FARXIGA 5 mg N=203 [†]	Metformin XR N=201 [†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	9.2	9.1	9.1
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.1	-1.2	-1.4
Difference from FARXIGA (adjusted mean [‡])	-0.9 [§]		

Table 9: Results at Week 24 (LOCF*) in an Active-Controlled Study of FARXIGA Initial Combination Therapy with Metformin XR

Efficacy Parameter	FARXIGA 5 mg + Metformin XR N=194[†]	FARXIGA 5 mg N=203[†]	Metformin XR N=201[†]
(95% CI)	(-1.1, -0.6)		
Difference from metformin XR (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.7 [§] (-0.9, -0.5)		
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	52.4% [¶]	22.5%	34.6%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	193.4	190.8	196.7
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-61.0	-42.0	-33.6
Difference from FARXIGA (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-19.1 [§] (-26.7, -11.4)		
Difference from metformin XR (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-27.5 [§] (-35.1, -19.8)		
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	84.2	86.2	85.8
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.7	-2.6	-1.3
Difference from metformin XR (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-1.4 [§] (-2.0, -0.7)		

* LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

† All randomized patients who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term double-blind period.

‡ Least squares mean adjusted for baseline value.

§ p-value <0.0001.

¶ p-value <0.05.

Add-On to Metformin

A total of 546 patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control (HbA1c $\geq 7\%$ and $\leq 10\%$) participated in a 24-week, placebo-controlled study to evaluate FARXIGA in combination with metformin (NCT00528879). Patients on metformin at a dose of at least 1500 mg per day were randomized after completing a 2-week, single-blind, placebo lead-in period. Following the lead-in period, eligible patients were randomized to FARXIGA 5 mg, FARXIGA 10 mg, or placebo in addition to their current dose of metformin.

As add-on treatment to metformin, FARXIGA 10 mg provided statistically significant improvements in HbA1c and FPG, and statistically significant reduction in body weight compared with placebo at Week 24 (see Table 10 and Figure 3). Statistically significant ($p < 0.05$ for both doses) mean changes from baseline in systolic blood pressure relative to placebo plus metformin were -4.5 mmHg and -5.3 mmHg with FARXIGA 5 mg and 10 mg plus metformin, respectively.

Table 10: Results of a 24-Week (LOCF*) Placebo-Controlled Study of FARXIGA in Add-On Combination with Metformin

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg + Metformin N=135†	FARXIGA 5 mg + Metformin N=137†	Placebo + Metformin N=137†
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	7.9	8.2	8.1
Change from baseline (adjusted mean‡)	-0.8	-0.7	-0.3
Difference from placebo (adjusted mean‡) (95% CI)	-0.5§ (-0.7, -0.3)	-0.4§ (-0.6, -0.2)	
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	40.6%¶	37.5%¶	25.9%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	156.0	169.2	165.6
Change from baseline at Week 24 (adjusted mean‡)	-23.5	-21.5	-6.0
Difference from placebo (adjusted mean‡) (95% CI)	-17.5§ (-25.0, -10.0)	-15.5§ (-22.9, -8.1)	
Change from baseline at Week 1 (adjusted mean‡)	-16.5§ (N=115)	-12.0§ (N=121)	1.2 (N=126)
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	86.3	84.7	87.7
Change from baseline (adjusted mean‡)	-2.9	-3.0	-0.9
Difference from placebo (adjusted mean‡) (95% CI)	-2.0§ (-2.6, -1.3)	-2.2§ (-2.8, -1.5)	

* LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

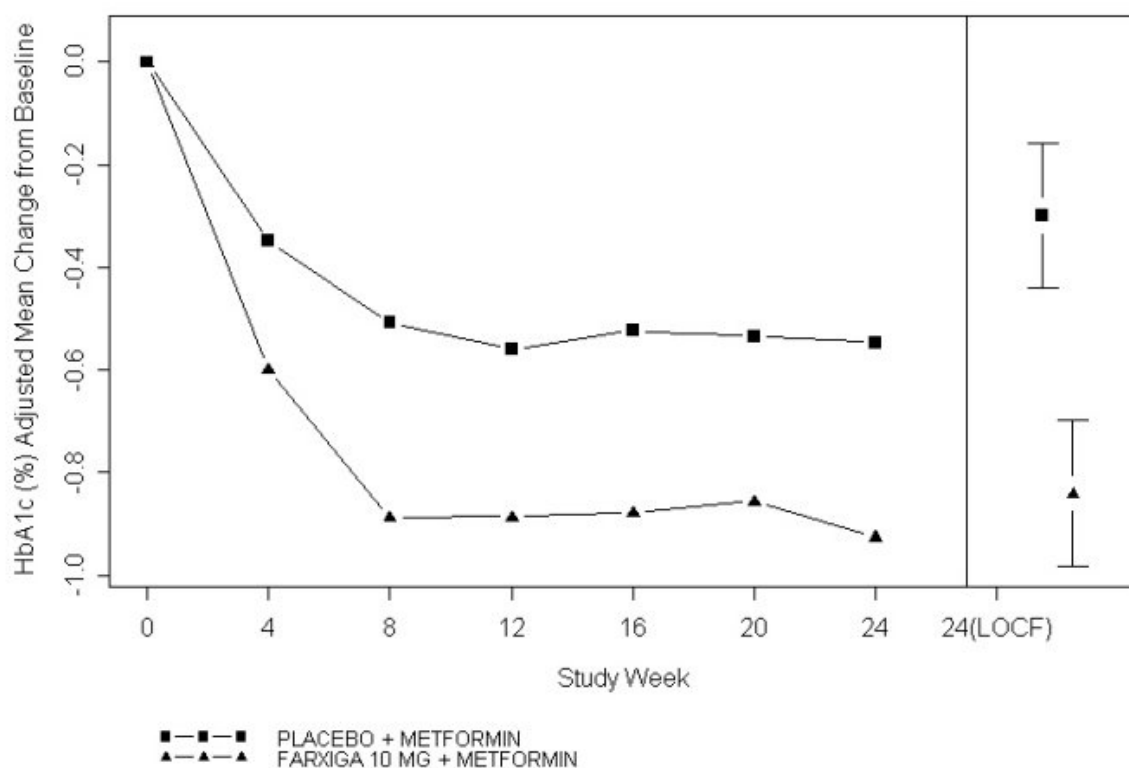
† All randomized patients who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term double-blind period.

‡ Least squares mean adjusted for baseline value.

§ p-value <0.0001 versus placebo + metformin.

¶ p-value <0.05 versus placebo + metformin.

Figure 3: Adjusted Mean Change from Baseline Over Time in HbA1c (%) in a 24-Week Placebo-Controlled Study of FARXIGA in Combination with Metformin



Left side graph: Values for adjusted mean change from baseline based on a longitudinal repeated measures model, including randomized subjects who completed Short-Term Period with both baseline and Week 24 HbA1c values without rescue. Right side graph for Week 24 (LOCF): Values for adjusted mean change from baseline and 95% CIs based on an ANCOVA model, including randomized subjects with a baseline and at least one post baseline HbA1c before rescue.

Active Glipizide-Controlled Study Add-On to Metformin

A total of 816 patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control (HbA1c >6.5% and ≤10%) were randomized in a 52-week, glipizide-controlled, noninferiority study to evaluate FARXIGA as add-on therapy to metformin (NCT00660907). Patients on metformin at a dose of at least 1500 mg per day were randomized following a 2-week placebo lead-in period to glipizide or dapagliflozin (5 mg or 2.5 mg, respectively) and were up-titrated over 18 weeks to optimal glycemic effect (FPG <110 mg/dL, <6.1 mmol/L) or to the highest dose level (up to glipizide 20 mg and FARXIGA 10 mg) as tolerated by patients. Thereafter, doses were kept constant, except for down-titration to prevent hypoglycemia.

At the end of the titration period, 87% of patients treated with FARXIGA had been titrated to the maximum study dose (10 mg) versus 73% treated with glipizide (20 mg). FARXIGA led to a similar mean reduction in HbA1c from baseline at Week 52 (LOCF), compared with glipizide, thus demonstrating noninferiority (see Table 11). FARXIGA treatment led to a statistically significant mean reduction in body weight from baseline at Week 52 (LOCF) compared with a mean increase in body weight in the glipizide group. Statistically significant ($p < 0.0001$) mean change from baseline in systolic blood pressure relative to glipizide plus metformin was -5.0 mmHg with FARXIGA plus metformin.

Table 11: Results at Week 52 (LOCF*) in an Active-Controlled Study Comparing FARXIGA to Glipizide as Add-On to Metformin

Efficacy Parameter	FARXIGA + Metformin N=400[†]	Glipizide + Metformin N=401[†]
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	7.7	7.7
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.5	-0.5
Difference from glipizide + metformin (adjusted mean [‡]) (95% CI)	0.0 [§] (-0.1, 0.1)	
Body Weight (kg)		
Baseline (mean)	88.4	87.6
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-3.2	1.4
Difference from glipizide + metformin (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-4.7 [¶] (-5.1, -4.2)	

* LOCF: last observation carried forward.

[†] Randomized and treated patients with baseline and at least 1 postbaseline efficacy measurement.

[‡] Least squares mean adjusted for baseline value.

[§] Noninferior to glipizide + metformin.

[¶] p-value <0.0001.

Add-On Combination Therapy with Other Antidiabetic Agents

Add-On Combination Therapy with a Sulfonylurea

A total of 597 patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control (HbA1c $\geq 7\%$ and $\leq 10\%$) were randomized in this 24-week, placebo-controlled study to evaluate FARXIGA in combination with glimepiride (a sulfonylurea) (NCT00680745).

Patients on at least half the maximum recommended dose of glimepiride as monotherapy (4 mg) for at least 8 weeks lead-in were randomized to FARXIGA 5 mg, FARXIGA 10 mg, or placebo in addition to glimepiride 4 mg per day. Down-titration of glimepiride to 2 mg or 0 mg was allowed for hypoglycemia during the treatment period; no up-titration of glimepiride was allowed.

In combination with glimepiride, FARXIGA 10 mg provided statistically significant improvement in HbA1c, FPG, and 2-hour PPG, and statistically significant reduction in body weight compared with placebo plus glimepiride at Week 24 (see Table 12). Statistically significant ($p < 0.05$ for both doses) mean changes from baseline in systolic blood pressure relative to placebo plus glimepiride were -2.8 mmHg and -3.8 mmHg with FARXIGA 5 mg and 10 mg plus glimepiride, respectively.

Add-on Combination Therapy with Metformin and a Sulfonylurea

A total of 218 patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control (HbA1c $\geq 7\%$ and $\leq 10.5\%$) participated in a 24-week, placebo-controlled study to evaluate FARXIGA in combination with metformin and a sulfonylurea (NCT01392677). Patients on a stable dose of metformin (immediate- or extended-release formulations) ≥ 1500 mg/day plus maximum tolerated dose, which must be at least half the maximum dose, of a sulfonylurea for at least 8 weeks prior to enrollment were randomized after an 8-week placebo lead-in period to FARXIGA 10 mg or placebo. Dose-titration of FARXIGA or metformin

was not permitted during the 24-week treatment period. Down-titration of the sulfonylurea was permitted to prevent hypoglycemia, but no up-titration was permitted. As add-on treatment to combined metformin and a sulfonylurea, treatment with FARXIGA 10 mg provided statistically significant improvements in HbA1c and FPG and statistically significant reduction in body weight compared with placebo at Week 24 (Table 12). A statistically significant ($p < 0.05$) mean change from baseline in systolic blood pressure relative to placebo in combination with metformin and a sulfonylurea was -3.8 mmHg with FARXIGA 10 mg in combination with metformin and a sulfonylurea at Week 8.

Add-On Combination Therapy with a Thiazolidinedione

A total of 420 patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control ($\text{HbA1c} \geq 7\%$ and $\leq 10.5\%$) participated in a 24-week, placebo-controlled study to evaluate FARXIGA in combination with pioglitazone (a thiazolidinedione [TZD]) alone (NCT00683878). Patients on a stable dose of pioglitazone of 45 mg per day (or 30 mg per day, if 45 mg per day was not tolerated) for 12 weeks were randomized after a 2-week lead-in period to 5 or 10 mg of FARXIGA or placebo in addition to their current dose of pioglitazone. Dose titration of FARXIGA or pioglitazone was not permitted during the study.

In combination with pioglitazone, treatment with FARXIGA 10 mg provided statistically significant improvements in HbA1c, 2-hour PPG, FPG, the proportion of patients achieving $\text{HbA1c} < 7\%$, and a statistically significant reduction in body weight compared with the placebo plus pioglitazone treatment groups (see Table 12) at Week 24. A statistically significant ($p < 0.05$) mean change from baseline in systolic blood pressure relative to placebo in combination with pioglitazone was -4.5 mmHg with FARXIGA 10 mg in combination with pioglitazone.

Add-On Combination Therapy with a DPP4 Inhibitor

A total of 452 patients with type 2 diabetes mellitus who were drug naive, or who were treated at entry with metformin or a DPP4 inhibitor alone or in combination, and had inadequate glycemic control ($\text{HbA1c} \geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$ at randomization), participated in a 24-week, placebo-controlled study to evaluate FARXIGA in combination with sitagliptin (a DPP4 inhibitor) with or without metformin (NCT00984867).

Eligible patients were stratified based on the presence or absence of background metformin (≥ 1500 mg per day), and within each stratum were randomized to either FARXIGA 10 mg plus sitagliptin 100 mg once daily, or placebo plus sitagliptin 100 mg once daily. Endpoints were tested for FARXIGA 10 mg versus placebo for the total study group (sitagliptin with and without metformin) and for each stratum (sitagliptin alone or sitagliptin with metformin). Thirty-seven percent (37%) of patients were drug naive, 32% were on metformin alone, 13% were on a DPP4 inhibitor alone, and 18% were on a DPP4 inhibitor plus metformin. Dose titration of FARXIGA, sitagliptin, or metformin was not permitted during the study.

In combination with sitagliptin (with or without metformin), FARXIGA 10 mg provided statistically significant improvements in HbA1c, FPG, and a statistically significant reduction in body weight compared with the placebo plus sitagliptin (with or without metformin) group at Week 24 (see Table 12). These improvements were also seen in the stratum of patients who received FARXIGA 10 mg plus sitagliptin alone (placebo-corrected mean change for HbA1c -0.56%; $n=110$) compared with placebo plus sitagliptin alone ($n=111$), and the stratum of patients who received FARXIGA 10 mg plus sitagliptin and

metformin (placebo-corrected mean change for HbA1c -0.40; n=113) compared with placebo plus sitagliptin with metformin (n=113).

Add-On Combination Therapy with Insulin

A total of 808 patients with type 2 diabetes mellitus who had inadequate glycemic control (HbA1c $\geq 7.5\%$ and $\leq 10.5\%$) were randomized in a 24-week, placebo-controlled study to evaluate FARXIGA as add-on therapy to insulin (NCT00673231). Patients on a stable insulin regimen, with a mean dose of at least 30 IU of injectable insulin per day, for a period of at least 8 weeks prior to enrollment and on a maximum of 2 oral antidiabetic medications (OADs), including metformin, were randomized after completing a 2-week enrollment period to receive either FARXIGA 5 mg, FARXIGA 10 mg, or placebo in addition to their current dose of insulin and other OADs, if applicable. Patients were stratified according to the presence or absence of background OADs. Up- or down-titration of insulin was only permitted during the treatment phase in patients who failed to meet specific glycemic goals. Dose modifications of blinded study medication or OAD(s) were not allowed during the treatment phase, with the exception of decreasing OAD(s) where there were concerns over hypoglycemia after cessation of insulin therapy.

In this study, 50% of patients were on insulin monotherapy at baseline, while 50% were on 1 or 2 OADs in addition to insulin. At Week 24, FARXIGA 10 mg dose provided statistically significant improvement in HbA1c and reduction in mean insulin dose, and a statistically significant reduction in body weight compared with placebo in combination with insulin, with or without up to 2 OADs (see Table 12); the effect of FARXIGA on HbA1c was similar in patients treated with insulin alone and patients treated with insulin plus OAD. Statistically significant ($p < 0.05$) mean change from baseline in systolic blood pressure relative to placebo in combination with insulin was -3.0 mmHg with FARXIGA 10 mg in combination with insulin.

At Week 24, FARXIGA 5 mg (-5.7 IU, difference from placebo) and 10 mg (-6.2 IU, difference from placebo) once daily resulted in a statistically significant reduction in mean daily insulin dose ($p < 0.0001$ for both doses) compared to placebo in combination with insulin, and a statistically significantly higher proportion of patients on FARXIGA 10 mg (19.6%) reduced their insulin dose by at least 10% compared to placebo (11.0%).

Table 12: Results of 24-Week (LOCF*) Placebo-Controlled Studies of FARXIGA in Combination with Antidiabetic Agents

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg	FARXIGA 5 mg	Placebo
In Combination with Sulfonylurea (Glimepiride)			
Intent-to-Treat Population	N=151[†]	N=142[†]	N=145[†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.1	8.1	8.2
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.8	-0.6	-0.1
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.7 [§] (-0.9, -0.5)	-0.5 [§] (-0.7, -0.3)	
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	31.7% [§]	30.3% [§]	13.0%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	172.4	174.5	172.7

Table 12: Results of 24-Week (LOCF*) Placebo-Controlled Studies of FARXIGA in Combination with Antidiabetic Agents

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg	FARXIGA 5 mg	Placebo
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-28.5	-21.2	-2.0
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-26.5 [§] (-33.5, -19.5)	-19.3 [§] (-26.3, -12.2)	
2-hour PPG[†] (mg/dL)			
Baseline (mean)	329.6	322.8	324.1
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-60.6	-54.5	-11.5
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-49.1 [§] (-64.1, -34.1)	-43.0 [§] (-58.4, -27.5)	
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	80.6	81.0	80.9
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.3	-1.6	-0.7
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-1.5 [§] (-2.2, -0.9)	-0.8 [§] (-1.5, -0.2)	
In Combination with Metformin and a Sulfonylurea			
Intent-to-Treat Population	N=108[†]	-	N=108[†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.08	-	8.24
Change from baseline (adjusted mean ^{‡#})	-0.86	-	-0.17
Difference from placebo (adjusted mean ^{‡#}) (95% CI)	-0.69 [§] (-0.89, -0.49)	-	
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	31.8% [§]	-	11.1%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	167.4	-	180.3
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-34.2	-	-0.8
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-33.5 [§] (-43.1, -23.8)	-	
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	88.57	-	90.07
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.65	-	-0.58
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-2.07 [§] (-2.79, -1.35)	-	
In Combination with Thiazolidinedione (Pioglitazone)			
Intent-to-Treat Population	N=140^b	N=141^b	N=139^b
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.4	8.4	8.3
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-1.0	-0.8	-0.4
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.6 [§] (-0.8, -0.3)	-0.4 [§] (-0.6, -0.2)	
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	38.8% ^B	32.5% ^B	22.4%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	164.9	168.3	160.7
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-29.6	-24.9	-5.5

Table 12: Results of 24-Week (LOCF*) Placebo-Controlled Studies of FARXIGA in Combination with Antidiabetic Agents

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg	FARXIGA 5 mg	Placebo
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-24.1 [§] (-32.2, -16.1)	-19.5 [§] (-27.5, -11.4)	
2-hour PPG[¶] (mg/dL)			
Baseline (mean)	308.0	284.8	293.6
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-67.5	-65.1	-14.1
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-53.3 [§] (-71.1, -35.6)	-51.0 [§] (-68.7, -33.2)	
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	84.8	87.8	86.4
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.1	0.1	1.6
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-1.8 [§] (-2.6, -1.0)	-1.6 [§] (-2.3, -0.8)	
In Combination with DPP4 Inhibitor (Sitagliptin) with or without Metformin			
Intent-to-Treat Population	N=223[†]	–	N=224[†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	7.90	–	7.97
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.45	–	0.04
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.48 [§] (-0.62, -0.34)	–	
Patients with HbA1c decrease ≥0.7% (adjusted percent)	35.4%	–	16.6%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	161.7	–	163.1
Change from baseline at Week 24 (adjusted mean [‡])	-24.1	–	3.8
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-27.9 [§] (-34.5, -21.4)	–	
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	91.02	–	89.23
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.14	–	-0.26
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-1.89 [§] (-2.37, -1.40)	–	
In Combination with Insulin with or without up to 2 Oral Antidiabetic Therapies			
Intent-to-Treat Population	N=194[†]	N=211[†]	N=193[†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.6	8.6	8.5
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.9	-0.8	-0.3
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.6 [§] (-0.7, -0.5)	-0.5 [§] (-0.7, -0.4)	
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	173.7	NT [‡]	170.0
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-21.7	NT [‡]	3.3
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-25.0 [§] (-34.3, -15.8)	NT [‡]	
Body Weight (kg)			

Table 12: Results of 24-Week (LOCF*) Placebo-Controlled Studies of FARXIGA in Combination with Antidiabetic Agents

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg	FARXIGA 5 mg	Placebo
Baseline (mean)	94.6	93.2	94.2
Change from baseline (adjusted mean†)	-1.7	-1.0	0.0
Difference from placebo (adjusted mean‡) (95% CI)	-1.7§ (-2.2, -1.2)	-1.0§ (-1.5, -0.5)	

* LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

† Randomized and treated patients with baseline and at least 1 post baseline efficacy measurement.

‡ Least squares mean adjusted for baseline value based on an ANCOVA model.

§ p-value <0.0001 versus placebo.

¶ 2-hour PPG level as a response to a 75-gram oral glucose tolerance test (OGTT).

Least squares mean adjusted for baseline value based on a longitudinal repeated measures model.

Ⓐ All randomized patients who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term, double-blind period.

β p-value <0.05 versus placebo.

à NT: Not formally tested because of failing to achieve a statistically significant difference in an endpoint that was earlier in the testing sequence.

Combination Therapy with Exenatide-Extended Release as Add-On to Metformin

A total of 694 adult patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control (HbA1c ≥ 8.0 and $\leq 12.0\%$) on metformin, were evaluated in a 28-week double-blind, active-controlled study to compare FARXIGA in combination with exenatide extended-release (a GLP-1 receptor agonist) to FARXIGA alone and exenatide extended-release alone, as add-on to metformin (NCT02229396). Patients on metformin at a dose of at least 1,500 mg per day were randomized following a 1-week placebo lead-in period to receive either FARXIGA 10 mg once daily (QD) in combination with exenatide extended-release 2 mg once weekly (QW), FARXIGA 10 mg QD, or exenatide extended-release 2 mg QW.

At Week 28, FARXIGA in combination with exenatide extended-release provided statistically significantly greater reductions in HbA1c (-1.77%) compared to FARXIGA alone (-1.32%, $p=0.001$) and exenatide extended-release alone (-1.42%, $p=0.012$). FARXIGA in combination with exenatide extended-release provided statistically significantly greater reductions in FPG (-57.35 mg/dL) compared to FARXIGA alone (-44.72 mg/dL, $p=0.006$) and exenatide extended-release alone (-40.53, $p<0.001$).

Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment

FARXIGA was assessed in two placebo-controlled studies of patients with type 2 diabetes mellitus and moderate renal impairment.

Patients with type 2 diabetes mellitus and an eGFR between 45 to less than 60 mL/min/1.73 m² inadequately controlled on current diabetes therapy participated in a 24-week, double-blind, placebo-controlled clinical study (NCT02413398). Patients were randomized to either FARXIGA 10 mg or placebo, administered orally once daily. At Week 24, FARXIGA provided statistically significant reductions in HbA1c compared with placebo (Table 13).

Table 13: Results at Week 24 of Placebo-Controlled Study for FARXIGA in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Renal Impairment (eGFR 45 to less than 60 mL/min/1.73 m²)

	FARXIGA 10 mg	Placebo
Number of patients:	N=160	N=161
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	8.3	8.0
Change from baseline (adjusted mean*)	-0.4	-0.1
Difference from placebo (adjusted mean*) (95% CI)	-0.3 [†] (-0.5, -0.1)	

* Least squares mean adjusted for baseline value; at Week 24, HbA1c was missing for 5.6% and 6.8% of individuals treated with FARXIGA and placebo, respectively. Retrieved dropouts, i.e. observed HbA1c at Week 24 from subjects who discontinued treatment, were used to impute missing values in HbA1c.

[†] p-value =0.008 versus placebo.

14.2 Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE, NCT01730534) was an international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study conducted to determine the effect of FARXIGA relative to placebo on CV outcomes when added to current background therapy. All patients had type 2 diabetes mellitus and either established CVD or two or more additional CV risk factors (age ≥55 years in men or ≥60 years in women and one or more of dyslipidemia, hypertension, or current tobacco use). Concomitant antidiabetic and atherosclerotic therapies could be adjusted, at the discretion of investigators, to ensure participants were treated according to the standard care for these diseases.

Of 17160 randomized patients, 6974 (40.6%) had established CVD and 10186 (59.4%) did not have established CVD. A total of 8582 patients were randomized to FARXIGA 10 mg, 8578 to placebo, and patients were followed for a median of 4.2 years.

Approximately 80% of the trial population was White, 4% Black or African-American, and 13% Asian. The mean age was 64 years, and approximately 63% were male.

Mean duration of diabetes was 11.9 years and 22.4% of patients had diabetes for less than 5 years. Mean eGFR was 85.2 mL/min/1.73 m². At baseline, 23.5% of patients had microalbuminuria (UACR ≥30 to ≤300 mg/g) and 6.8% had macroalbuminuria (UACR >300 mg/g). Mean HbA1c was 8.3% and mean BMI was 32.1 kg/m². At baseline, 10% of patients had a history of heart failure.

Most patients (98.1%) used one or more diabetic medications at baseline. 82.0% of the patients were being treated with metformin, 40.9% with insulin, 42.7% with a sulfonylurea, 16.8% with a DPP4 inhibitor, and 4.4% with a GLP-1 receptor agonist.

Approximately 81.3% of patients were treated with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, 75.0% with statins, 61.1% with antiplatelet therapy, 55.5% with acetylsalicylic acid, 52.6% with beta-blockers, 34.9% with calcium channel blockers, 22.0% with thiazide diuretics, and 10.5% with loop diuretics.

A Cox proportional hazards model was used to test for non-inferiority against the pre-specified risk margin of 1.3 for the hazard ratio (HR) of the composite of CV death, myocardial infarction (MI), or

ischemic stroke [MACE] and to test for superiority on the dual primary endpoints: the composite of hospitalization for heart failure or CV death, and MACE, if non-inferiority was demonstrated.

The incidence rate of MACE was similar in both treatment arms: 2.3 MACE events per 100 patient-years on dapagliflozin vs. 2.46 MACE events per 100 patient-years on placebo. The estimated hazard ratio of MACE associated with dapagliflozin relative to placebo was 0.93 with a 95.38% confidence interval of (0.84,1.03). The upper bound of this confidence interval, 1.03, excluded a risk margin larger than 1.3.

FARXIGA was superior to placebo in reducing the incidence of the primary composite endpoint of hospitalization for heart failure or CV death (HR 0.83 [95% CI 0.73, 0.95]).

The treatment effect was due to a significant reduction in the risk of hospitalization for heart failure in subjects randomized to FARXIGA (HR 0.73 [95% CI 0.61, 0.88]), with no change in the risk of CV death (Table 14 and Figures 4 and 5).

Table 14: Treatment Effects for the Primary Endpoints* and Their Components* in the DECLARE Study

	Patients with events n (%)		
Efficacy Variable (time to first occurrence)	FARXIGA 10 mg N=8582	Placebo N=8578	Hazard ratio (95% CI)
Primary Endpoints			
Composite of Hospitalization for Heart Failure, CV Death[†]	417 (4.9)	496 (5.8)	0.83 (0.73, 0.95)
Composite Endpoint of CV Death, MI, Ischemic Stroke	756 (8.8)	803 (9.4)	0.93 (0.84, 1.03)
Components of the composite endpoints[‡]			
Hospitalization for Heart Failure	212 (2.5)	286 (3.3)	0.73 (0.61, 0.88)
CV Death	245 (2.9)	249 (2.9)	0.98 (0.82, 1.17)
Myocardial Infarction	393 (4.6)	441 (5.1)	0.89 (0.77, 1.01)
Ischemic Stroke	235 (2.7)	231 (2.7)	1.01 (0.84, 1.21)

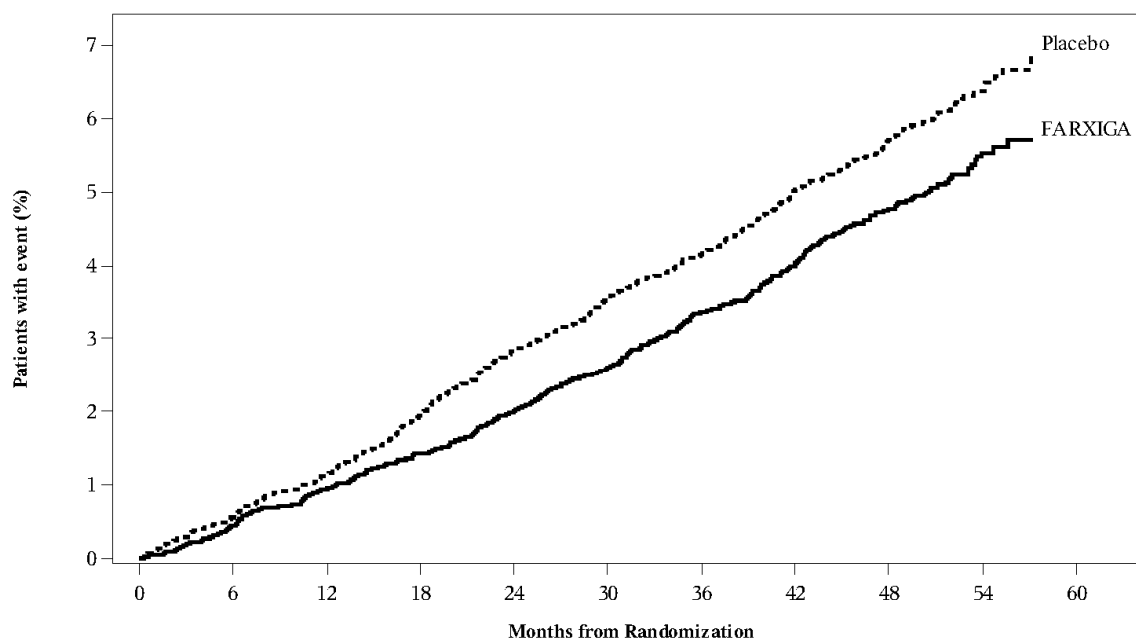
N=Number of patients, CI=Confidence interval, CV=Cardiovascular, MI=Myocardial infarction.

* Full analysis set.

[†] p-value =0.005 versus placebo.

[‡] total number of events presented for each component of the composite endpoints

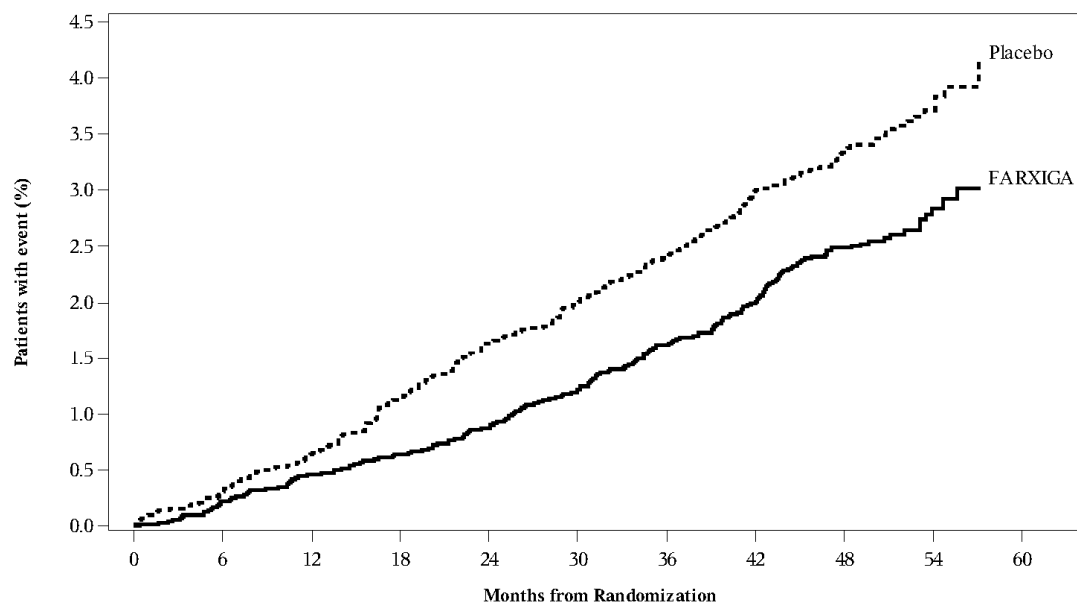
Figure 4: Time to First Occurrence of Hospitalization for Heart Failure or CV Death in the DECLARE Study



Patients at risk

FARXIGA:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Figure 5: Time to First Occurrence of Hospitalization for Heart Failure in the DECLARE Study



Patients at risk

FARXIGA:	8582	8509	8403	8315	8218	8101	7965	7489	5439	1626
Placebo:	8578	8482	8380	8256	8121	7998	7874	7360	5358	1572

14.3 Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF, NCT03036124) was an international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with heart failure (New York Heart Association [NYHA] functional class II-IV) with reduced ejection fraction (left ventricular ejection fraction [LVEF] 40% or less) to determine whether FARXIGA reduces the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure.

Of 4744 patients, 2373 were randomized to FARXIGA 10 mg and 2371 to placebo and were followed for a median of 18 months. The mean age of the study population was 66 years, 77% were male and 70% were White, 5% Black or African-American, and 24% Asian.

At baseline, 68% patients were classified as NYHA class II, 32% class III, and 1% class IV; median LVEF was 32%. History of type 2 diabetes mellitus was present in 42%, and an additional 3% had type 2 diabetes mellitus based on a HbA1c $\geq 6.5\%$ at both enrollment and randomization.

At baseline, 94% of patients were treated with ACEi, ARB or angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI, including sacubitril/valsartan 11%), 96% with beta-blocker, 71% with mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), 93% with diuretic, and 26% had an implantable device.

FARXIGA reduced the incidence of the primary composite endpoint of CV death, hospitalization for heart failure or urgent heart failure visit (HR 0.74 [95% CI 0.65, 0.85]; $p < 0.0001$). All three components of the primary composite endpoint individually contributed to the treatment effect. The FARXIGA and placebo event curves separated early and continued to diverge over the study period (Table 15, Figures 6A, 6B and 6C).

Table 15: Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint*, its Components* and All-Cause Mortality in the DAPA-HF Study

	Patients with events (event rate)			
Efficacy Variable (time to first occurrence)	FARXIGA 10 mg N=2373	Placebo N=2371	Hazard ratio (95% CI)	p-value [†]
Composite of Hospitalization for Heart Failure, CV Death or Urgent Heart Failure Visit	386 (11.6)	502 (15.6)	0.74 (0.65, 0.85)	<0.0001
Composite of CV Death or Hospitalization for Heart Failure	382 (11.4)	495 (15.3)	0.75 (0.65, 0.85)	<0.0001
Components of the composite endpoints				
CV Death	227 (6.5)	273 (7.9)	0.82 (0.69, 0.98)	
Hospitalization for Heart Failure or Urgent Heart Failure Visit	237 (7.1)	326 (10.1)	0.70 (0.59, 0.83)	
Hospitalization for Heart Failure	231 (6.9)	318 (9.8)	0.70 (0.59, 0.83)	
Urgent Heart Failure Visit	10 (0.3)	23 (0.7)	0.43 (0.20, 0.90)	

Table 15: Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint*, its Components* and All-Cause Mortality in the DAPA-HF Study

	Patients with events (event rate)			
Efficacy Variable (time to first occurrence)	FARXIGA 10 mg N=2373	Placebo N=2371	Hazard ratio (95% CI)	p-value[†]
All-Cause Mortality	276 (7.9)	329 (9.5)	0.83 (0.71, 0.97)	

N=Number of patients, CI=Confidence interval, CV=Cardiovascular.

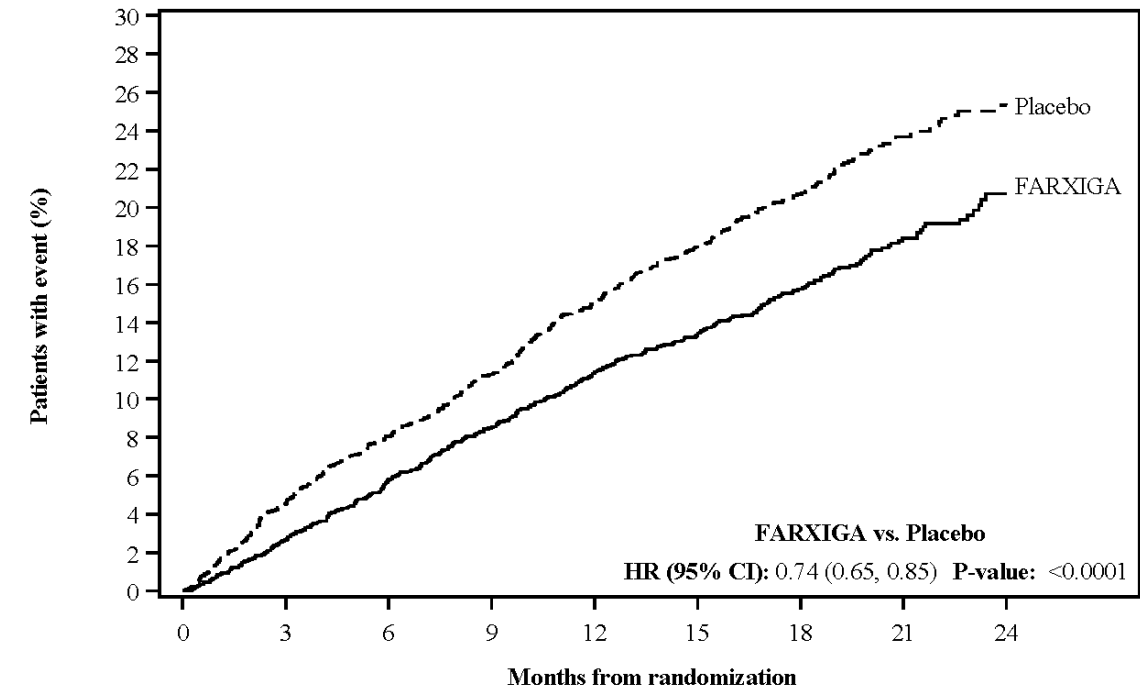
* Full analysis set.

† Two-sided p-values.

NOTE: Time to first event was analyzed in a Cox proportional hazards model. The number of first events for the single components are the actual number of first events for each component and does not add up to the number of events in the composite endpoint. Event rates are presented as the number of subjects with event per 100 patient years of follow-up.

Figure 6: Kaplan-Meier Curves for the Primary Composite Endpoint (A), Cardiovascular Death (B), and Heart Failure Hospitalization (C)

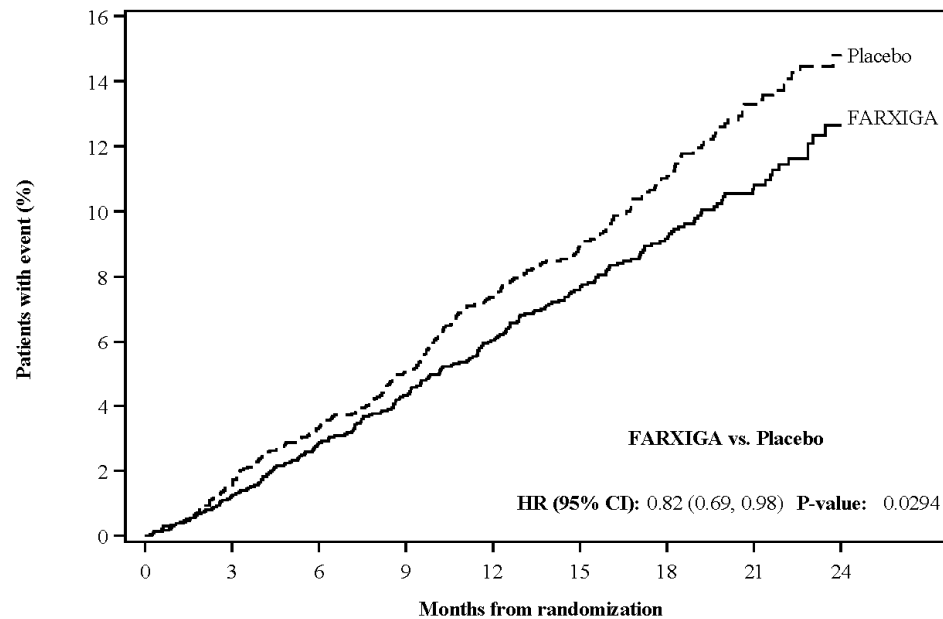
Figure 6A: Time to the First Occurrence of the Composite of Cardiovascular Death, Hospitalization for Heart Failure or Urgent Heart Failure Visit



Patients at risk									
FARXIGA:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

NOTE: An urgent heart failure visit was defined as an urgent, unplanned, assessment by a physician, e.g. in an Emergency Department, and requiring treatment for worsening heart failure (other than just an increase in oral diuretics). Patients at risk is the number of patients at risk at the beginning of the period.
HR=Hazard ratio, CI=Confidence interval.

Figure 6B: Time to the First Occurrence of Cardiovascular Death



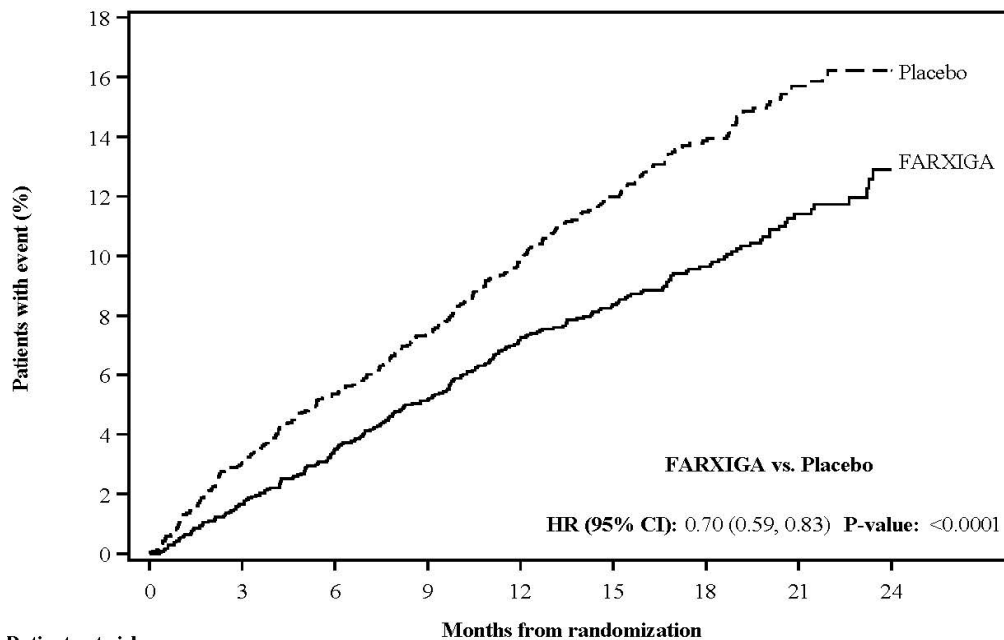
Patients at risk

FARXIGA:	2373	2339	2293	2248	2127	1664	1242	671	232
Placebo:	2371	2330	2279	2230	2091	1636	1219	664	234

Patients at risk is the number of patients at risk at the beginning of the period.

HR=Hazard ratio, CI=Confidence interval.

Figure 6C: Time to the First Occurrence of Heart Failure Hospitalization



Patients at risk

FARXIGA:	2373	2306	2223	2153	2007	1563	1147	613	210
Placebo:	2371	2264	2168	2082	1924	1483	1101	596	212

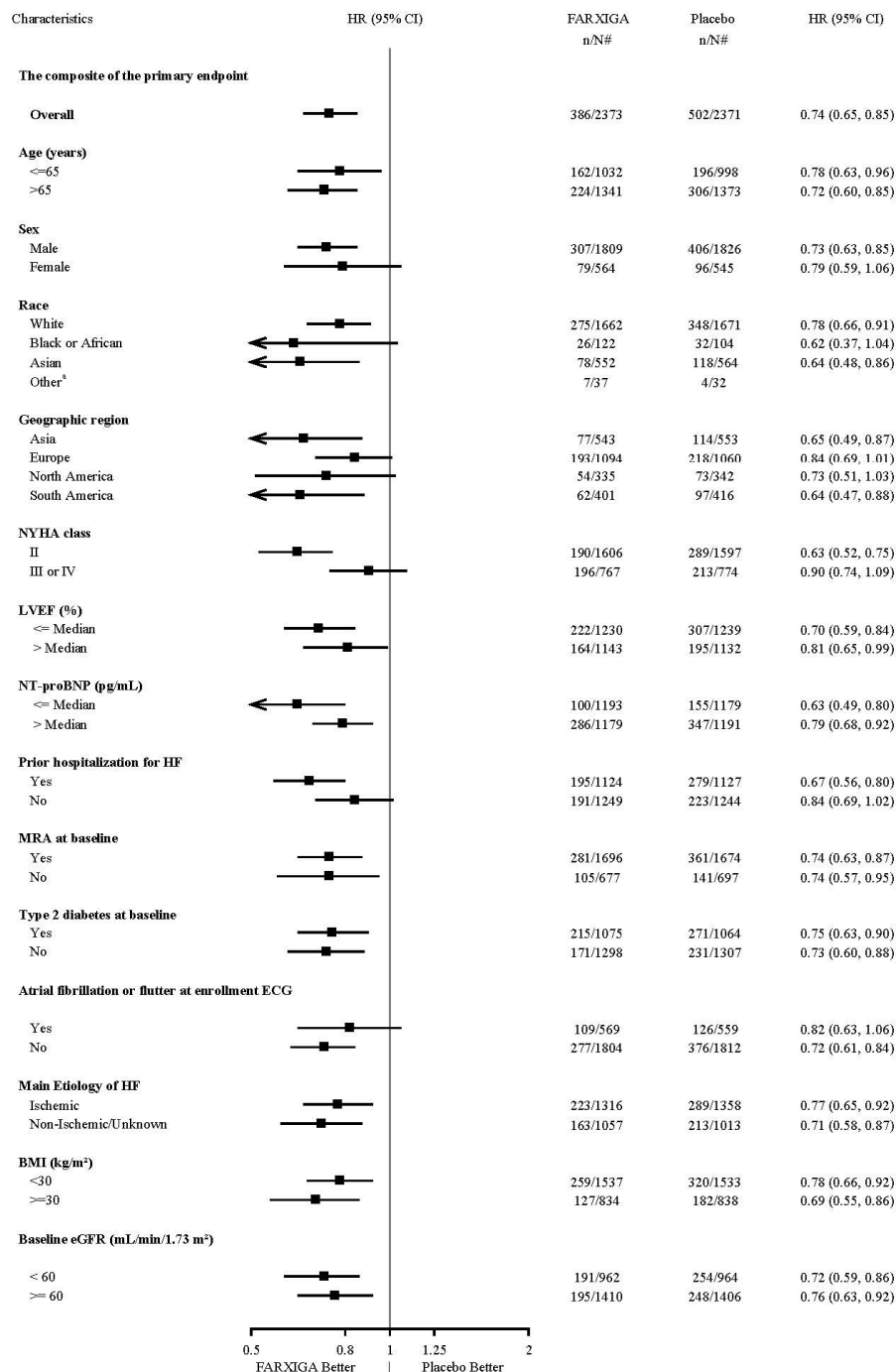
Patients at risk is the number of patients at risk at the beginning of the period.

HR=Hazard ratio, CI=Confidence interval.

FARXIGA reduced the total number of hospitalizations for heart failure (first and recurrent) events and CV death, with 567 and 742 total events in the FARXIGA-treated vs placebo group (Rate Ratio 0.75 [95% CI 0.65, 0.88]; $p=0.0002$).

The results of the primary composite endpoint were consistent across the subgroups examined, including heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus (Figure 7).

Figure 7: Treatment Effects for Primary Composite Endpoint (Cardiovascular Death and Heart Failure Events) Subgroup Analysis (DAPA-HF Study)



^a Hazard ratio estimates are not presented for subgroups with less than 15 events in total, both arms combined.

n/N# Number of subjects with event/number of subjects in the subgroup.

NT-proBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide, HF = Heart failure, MRA = mineralocorticoid receptor antagonist, ECG = electrocardiogram, eGFR = estimated glomerular filtration rate.

Note: The figure above presents effects in various subgroups, all of which are baseline characteristics. The 95% confidence limits that are shown do not take into account the number of comparisons made and may not reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

FARXIGA (dapagliflozin) tablets have markings on both sides and are available in the strengths and packages listed in Table 16.

Table 16: FARXIGA Tablet Presentations

Tablet Strength	Film-Coated Tablet Color/Shape	Tablet Markings	Package Size	NDC Code
5 mg	yellow, biconvex, round	“5” engraved on one side and “1427” engraved on the other side	Bottles of 30	0310-6205-30
10 mg	yellow, biconvex, diamond-shaped	“10” engraved on one side and “1428” engraved on the other side	Bottles of 30	0310-6210-30

Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Volume Depletion

Inform patients that symptomatic hypotension may occur with FARXIGA and advise them to contact their healthcare provider if they experience such symptoms [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Inform patients that dehydration may increase the risk for hypotension, and to have adequate fluid intake.

Ketoacidosis

Inform patients with diabetes mellitus that ketoacidosis is a serious life-threatening condition and that cases of ketoacidosis have been reported during use of FARXIGA with diabetes mellitus, sometimes associated with illness or surgery among other risk factors. Instruct patients to check ketones (when possible) if symptoms consistent with ketoacidosis occur even if blood glucose is not elevated. If symptoms of ketoacidosis (including nausea, vomiting, abdominal pain, tiredness and labored breathing) occur, instruct patients to discontinue FARXIGA and seek medical attention immediately [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Serious Urinary Tract Infections

Inform patients of the potential for urinary tract infections, which may be serious. Provide them with information on the symptoms of urinary tract infections. Advise them to seek medical advice promptly if such symptoms occur [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)

Inform patients that necrotizing infections of the perineum (Fournier's Gangrene) have occurred with FARXIGA in patients with diabetes mellitus. Counsel patients to promptly seek medical attention if they develop pain or tenderness, redness, or swelling of the genitals or the area from the genitals back to the rectum, along with a fever above 100.4°F or malaise [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Genital Mycotic Infections in Females (e.g., Vulvovaginitis)

Inform female patients that vaginal yeast infections may occur and provide them with information on the signs and symptoms of vaginal yeast infections. Advise them of treatment options and when to seek medical advice [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Genital Mycotic Infections in Males (e.g., Balanitis)

Inform male patients that yeast infections of the penis (e.g., balanitis or balanoposthitis) may occur, especially in patients with prior history. Provide them with information on the signs and symptoms of balanitis and balanoposthitis (rash or redness of the glans or foreskin of the penis). Advise them of treatment options and when to seek medical advice [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that serious hypersensitivity reactions (e.g., urticaria, anaphylactic reactions, and angioedema) have been reported with FARXIGA. Advise patients to immediately report any signs or symptoms suggesting allergic reaction or angioedema, and to take no more of the drug until they have consulted prescribing physicians.

Pregnancy

Advise pregnant patients of the potential risk to a fetus with treatment with FARXIGA. Instruct patients to immediately inform their healthcare provider if pregnant or planning to become pregnant [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Lactation

Advise patients that use of FARXIGA is not recommended while breastfeeding [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

Laboratory Tests

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

Missed Dose

If a dose is missed, advise patients to take it as soon as it is remembered unless it is almost time for the next dose, in which case patients should skip the missed dose and take the medicine at the next regularly scheduled time. Advise patients not to take two doses of FARXIGA at the same time.

Distributed by:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Wilmington, DE 19850

FARXIGA[®] is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies.

MEDICATION GUIDE
FARXIGA® (FAR-SEE-GUH)
(dapagliflozin)
tablets, for oral use

What is the most important information I should know about FARXIGA?

FARXIGA can cause serious side effects, including:

- **Dehydration.** FARXIGA can cause some people to become dehydrated (the loss of body water and salt). Dehydration may cause you to feel dizzy, faint, lightheaded, or weak, especially when you stand up (orthostatic hypotension). There have been reports of sudden kidney injury in people with Type 2 diabetes who are taking FARXIGA. You may be at a higher risk of dehydration if you:
 - take medicines to lower your blood pressure, including water pills (diuretics)
 - are 65 years of age or older
 - are on a low salt diet
 - have kidney problems

Talk to your doctor about what you can do to prevent dehydration including how much fluid you should drink on a daily basis.

- **Vaginal yeast infection.** Women who take FARXIGA may get vaginal yeast infections. Symptoms of a vaginal yeast infection include:
 - vaginal odor
 - white or yellowish vaginal discharge (discharge may be lumpy or look like cottage cheese)
 - vaginal itching
- **Yeast infection of the penis (balanitis).** Men who take FARXIGA may get a yeast infection of the skin around the penis. Certain men who are not circumcised may have swelling of the penis that makes it difficult to pull back the skin around the tip of the penis. Other symptoms of yeast infection of the penis include:
 - redness, itching, or swelling of the penis
 - rash of the penis
 - foul smelling discharge from the penis
 - pain in the skin around the penis

Talk to your healthcare provider about what to do if you get symptoms of a yeast infection of the vagina or penis. Your healthcare provider may suggest you use an over-the-counter antifungal medicine. Talk to your healthcare provider right away if you use an over-the-counter antifungal medication and your symptoms do not go away.

What is FARXIGA?

FARXIGA is a prescription medicine used in adults with:

- **Type 2 diabetes to:**
 - improve blood sugar (glucose) control along with diet and exercise
 - reduce the risk of hospitalization for heart failure in people who also have known cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors
- **Heart failure when the heart is weak and cannot pump enough blood to the rest of your body to:**
 - reduce the risk of cardiovascular death, hospitalization for heart failure

FARXIGA is not for people with type 1 diabetes.

FARXIGA is not for people with diabetic ketoacidosis (increased ketones in your blood or urine).

It is not known if FARXIGA is safe and effective in children younger than 18 years of age.

Who should not take FARXIGA?

Do not take FARXIGA if you:

- are allergic to dapagliflozin or any of the ingredients in FARXIGA. See the end of this Medication Guide for a list of ingredients in FARXIGA. Symptoms of a **serious** allergic reaction to FARXIGA may include:
 - skin rash
 - raised red patches on your skin (hives)
 - swelling of the face, lips, tongue, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing

If you have any of these symptoms, stop taking FARXIGA and contact your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

- have severe kidney problems and are taking FARXIGA to lower your blood sugar
- are on dialysis.

What should I tell my healthcare provider before taking FARXIGA?**Before you take FARXIGA, tell your healthcare provider if you:**

- have type 1 diabetes or have had diabetic ketoacidosis.
- have kidney problems.
- have liver problems.
- have a history of urinary tract infections or problems urinating.
- are going to have surgery. Your doctor may stop your FARXIGA before you have surgery. Talk to your doctor if you are having surgery about when to stop taking FARXIGA and when to start it again.
- are eating less or there is a change in your diet.
- have or have had problems with your pancreas, including pancreatitis or surgery on your pancreas.
- drink alcohol very often or drink a lot of alcohol in the short term ("binge" drinking).
- are pregnant or plan to become pregnant. FARXIGA may harm your unborn baby. If you become pregnant while taking FARXIGA, your healthcare provider may switch you to a different medicine to control your blood sugar. Talk to your healthcare provider about the best way to control your blood sugar if you plan to become pregnant or while you are pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if FARXIGA passes into your breast milk. You should not breastfeed if you take FARXIGA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I take FARXIGA?

- Take FARXIGA exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Do not change your dose of FARXIGA without talking to your healthcare provider.
- Take FARXIGA by mouth 1 time each day, with or without food.
- Stay on your prescribed diet and exercise program while taking FARXIGA.
- FARXIGA will cause your urine to test positive for glucose.
- Your healthcare provider may do certain blood tests before you start FARXIGA and during your treatment.
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is almost time for your next dose, skip the missed dose and take the medicine at the next regularly scheduled time. Do not take 2 doses of FARXIGA at the same time.
- If you take too much FARXIGA, call your healthcare provider or go to the nearest emergency room right away.
- If you have diabetes
 - When your body is under some types of stress, such as fever, trauma (such as a car accident), infection, or surgery, the amount of diabetes medicine you need may change. Tell your healthcare provider right away if you have any of these conditions and follow your healthcare provider's instructions.
 - Your healthcare provider will check your diabetes with regular blood tests, including your blood sugar levels and your HbA1c.
 - Follow your healthcare provider's instructions for treating low blood sugar (hypoglycemia). Talk to your healthcare provider if low blood sugar is a problem for you.

What are the possible side effects of FARXIGA? FARXIGA may cause serious side effects, including:

See **"What is the most important information I should know about FARXIGA?"**

- **Ketoacidosis in people with diabetes mellitus (increased ketones in your blood or urine).** Ketoacidosis has happened in people who have **type 1 diabetes or type 2 diabetes**, during treatment with FARXIGA. Ketoacidosis has also happened in people with diabetes who were sick or who had surgery during treatment with FARXIGA. Ketoacidosis is a serious condition, which may need to be treated in a hospital. Ketoacidosis may lead to death. **Ketoacidosis can happen with FARXIGA even if your blood sugar is less than 250 mg/dL. Stop taking FARXIGA and call your healthcare provider right away if you get any of the following symptoms:**
 - nausea
 - vomiting
 - stomach area (abdominal) pain
 - tiredness
 - trouble breathingIf you get any of these symptoms during treatment with FARXIGA, if possible, check for ketones in your urine, even if your blood sugar is less than 250 mg/dL.
- **Dehydration (loss of body water and salt).** Dehydration leading to symptoms of low blood pressure and changes in kidney function have happened in people who are taking FARXIGA. Call your healthcare provider right away if you:
 - reduce the amount of food or liquid you drink, for example if you cannot eat or
 - you start to lose liquids from your body, for example from vomiting, diarrhea, or being in the sun too long.
- **Serious urinary tract infections.** Serious urinary tract infections that may lead to hospitalization have happened in people who are taking FARXIGA. Tell your healthcare provider if you have any signs or symptoms of a urinary tract

infection such as a burning feeling when passing urine, a need to urinate often, the need to urinate right away, pain in the lower part of your stomach (pelvis), or blood in the urine. Sometimes people also may have a fever, back pain, nausea or vomiting.

- **Low blood sugar (hypoglycemia) in patients with diabetes mellitus.** If you take FARXIGA with another medicine that can cause low blood sugar, such as a sulfonylurea or insulin, your risk of getting low blood sugar is higher. The dose of your sulfonylurea medicine or insulin may need to be lowered while you take FARXIGA. Signs and symptoms of low blood sugar may include:
 - headache
 - weakness
 - confusion
 - shaking or feeling jittery
 - drowsiness
 - dizziness
 - irritability
 - sweating
 - hunger
 - fast heartbeat
- **A rare but serious bacterial infection that causes damage to the tissue under the skin (necrotizing fasciitis) in the area between and around the anus and genitals (perineum).** Necrotizing fasciitis of the perineum has happened in women and men with diabetes mellitus who take FARXIGA. Necrotizing fasciitis of the perineum may lead to hospitalization, may require multiple surgeries, and may lead to death. **Seek medical attention immediately if you have fever or you are feeling very weak, tired, or uncomfortable (malaise) and you develop any of the following symptoms in the area between and around the anus and genitals:**
 - pain or tenderness
 - swelling
 - redness of skin (erythema)

The most common side effects of FARXIGA include:

- vaginal yeast infections and yeast infections of the penis
- stuffy or runny nose and sore throat
- changes in urination, including urgent need to urinate more often, in larger amounts, or at night

These are not all the possible side effects of FARXIGA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store FARXIGA?

Store FARXIGA at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

General information about the safe and effective use of FARXIGA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use FARXIGA for a condition for which it is not prescribed. Do not give FARXIGA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about FARXIGA. If you would like more information, talk to your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about FARXIGA that is written for healthcare professionals.

For more information about FARXIGA, go to www.farxiga.com or call 1-800-236-9933.

What are the ingredients in FARXIGA?

Active ingredient: dapagliflozin.

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, anhydrous lactose, crospovidone, silicon dioxide, and magnesium stearate. The film coating contains: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, and yellow iron oxide.

Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP Wilmington, DE 19850

FARXIGA is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised 05/2020

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

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。

目次

標題ページ..... 1
 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

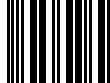
1.7.1 同種同効品一覧表

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。

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	イプラグリフロジン 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 12 月改訂（第 1 版）	2020 年 7 月改訂（第 1 版）	2019 年 6 月改訂（第 1 版）	2020 年 1 月改訂（第 2 版）



	錠10mg	錠25mg
承認番号	22600AMX01387000	22600AMX01386000
販売開始	2015年2月	

選択的SGLT2阻害剤－2型糖尿病治療剤－

エンパグリフロジン製剤

処方箋医薬品^注

ジャディアンス® 錠 10mg
ジャディアンス® 錠 25mg
Jardiance® Tablets 10mg・25mg



® = 登録商標

貯法：室温保存
有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 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。〕
2.3 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。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジャディアンス錠10mg	ジャディアンス錠25mg
有効成分	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
添加剤	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、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	ジャディアンス錠10mg	ジャディアンス錠25mg
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		

4. 効能又は効果

2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
5.2 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。
5.3 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。〔8.3、9.2.1、16.6.1参照〕
5.4 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。〔8.3、9.2.2、16.6.1、17.1.4参照〕

6. 用法及び用量

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、効果が不十分な場合には、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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。〔9.1.1、11.1.1参照〕

- 8.2 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。
8.3 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。〔5.3、5.4、9.2参照〕
8.4 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。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。〔9.1.3、11.1.4参照〕
8.5 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。〔9.1.2、9.2.2、9.8、10.2、11.1.2参照〕
8.6 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。
8.6.1 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渴、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。
8.6.2 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。
8.6.3 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、過度な口渴、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。〔11.1.3参照〕
8.7 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。
8.8 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。
8.9 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。〔11.1.1参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下に掲げる患者又は状態

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

[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 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)

[8.5、10.2、11.1.2参照]

9.1.3 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[5.3、8.3、16.6.1参照]

9.2.2 中等度腎機能障害患者

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.4、8.3、8.5、16.6.1、17.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度肝機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。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、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下し、脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがある。[8.5、11.1.2参照]

9.8.1 75歳以上の高齢者

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。[8.5参照]

10. 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²⁾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³⁾(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)²⁾。また、本剤はP-糖蛋白(P-gp)の基質である⁴⁾。[16.4参照]

10.2 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 <i>α</i> -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 [11.1.1参照]	低血糖が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合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。	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 <i>β</i> 遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	
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		血糖降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 [8.5、9.1.2、11.1.2、16.7.4参照]	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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(2.3%)

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこととし、*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。[8.1、8.9、9.1.1、10.2、17.1.3参照]

11.1.2 脱水(0.1%)

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。[8.5、9.1.2、9.2、9.8、10.2参照]

11.1.3 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。[8.6参照]

11.1.4 腎盂腎炎(頻度不明)、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)(頻度不明)、敗血症(頻度不明)

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)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。[8.4、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%	0.1%未満	頻度不明
感染症	膀胱炎、尿路感染、無症候性細菌尿、外陰部腔カンジダ症	トリコモナス症、細菌性膣炎、外陰部膣炎	
生殖系障害	龟头炎、陰部そう痒症	龟头包皮炎、外陰腔不快感、外陰腔そう痒症	
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、じん麻疹
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
臨床検査	体重減少、尿中ケトン体陽性	血中ケトン体陽性	

12. 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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/日以上で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。

15.2.3 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に、エンパグリフロジン1、5、10、25、100mgを空腹時単回経口投与したとき⁽ⁱ⁾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⁽ⁱ⁾。

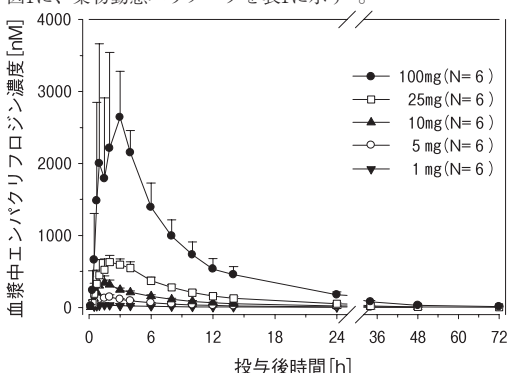


図1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移(算術平均値+標準偏差)

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)

16.1.2 反復投与

日本人2型糖尿病患者に、エンパグリフロジン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)にエンパグリフロジン50mgを1日1回経口投与した場合⁽ⁱⁱ⁾、エンパ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⁾。(外国人データ)

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

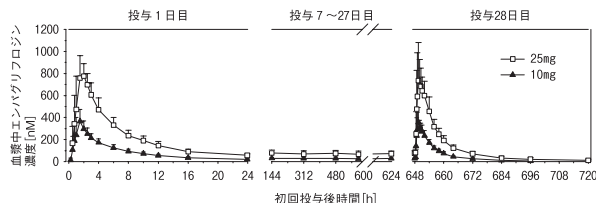


図2 2型糖尿病患者に10mg及び25mgを空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移(算術平均値+標準偏差、投与1日目n=20及び19、投与28日目n=18及び17)

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 _{τ,ss} [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)

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

エンパ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。

16.2.2 食事の影響

健康成人に、エンパグリフロジン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)。⁽⁸⁾(外国人データ)

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)

16.3 分布

日本人2型糖尿病患者(腎機能正常、8例)にエンパグリフロジン25mgを単回経口投与したときのエンパ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-エンパグリフロジン50mg溶液を経口投与したとき⁽ⁱⁱ⁾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⁾(外国人データ)

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

16.4 代謝

16.4.1 ヒトの肝ミクロソーム及び単離肝細胞を用いてエンパグリフロジンの代謝を評価した結果、エンパ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^{(3),(11)}。エンパ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⁾。(in vitroデータ)

16.4.2 健康成人男性に¹⁴C-エンパグリフロジン50mg溶液を経口投与したとき⁽ⁱⁱ⁾(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%)⁽²⁾。(外国人データ)

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

16.5 排泄

16.5.1 日本人健康成人男性(各6例)にエンパグリフロジン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⁾。

16.5.2 健康成人男性(8例)に¹⁴C-エンパグリフロジン50mg溶液を単回経口投与したとき⁽ⁱⁱ⁾、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。⁽²⁾(外国人データ)

16.5.3 エンパグリフロジンはP-gp、BCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3の基質であった。また、エンパグリフロジンは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。^{(4),(15),(16)}(in vitroデータ)

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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パグリフロジン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⁽¹²⁾ 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⁾(外国人データ)[5.4, 9.2.2参照]

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 ^{†1)} n=8	軽度 腎機能障害 ^{†1)} n=8	中等度 腎機能障害 ^{†1)} n=8	高度 腎機能障害 ^{†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} ^{†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 ^{†3)} (20.9)	11.4(28.7)	4.24(41.3)
CL _{R, 0-24h} [mL/min]	23.8(24.3)	16.8 ^{†3)} (23.8)	13.5(33.3)	4.67(42.3)
UGE _{0-24h} ^{†5)} [g]	75.0(4.84)	62.6 ^{†4)} (5.75)	57.9(4.86)	23.7 ^{†3)} (5.24)

平均値(変動係数%)

†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

†2) 中央値(最小値-最大値)

†3) n=7

†4) n=6

†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)

16.6.2 肝機能障害者

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⁽¹²⁾。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]%であり、AUC_{0-∞}について123[98.9,153]%, 147[118,183]%, 175[140,218]%であった。¹⁸⁾(外国人データ)

16.6.3 高齢者

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_{τ,ss}は65歳では8.00%、75歳では12.5%高くなると予測された⁽¹⁹⁾。

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ゲムフィブロジルとの併用

健康成人(18例)にゲムフィブロジル(OATP1B1、OAT3及びCYP2C8の阻害剤)600mg1日2回(1200mg/日)5日間反復経口投与し、ゲムフィブロジル投与開始後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⁽²⁰⁾(外国人データ)。

16.7.2 リファンピシンとの併用

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⁽²¹⁾(外国人データ)。

16.7.3 プロベネシドとの併用

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⁽²¹⁾(外国人データ)。

16.7.4 その他の薬剤との併用

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⁾、ベラパミル(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)。(外国人データ)

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 _{τ,ss}	C _{max,ss}
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg ⁽¹²⁾ 1日1回	96.9 (92.3,102)	100 (88.8,114)
グリメピリド	1mg 単回	50mg 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 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 1日1回	110 (104,117)	108 (97.0,119)
リナグリブチン	5mg 1日1回	50mg 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)
ベラパミル	120mg 単回	25mg 単回 ^(†)	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 ^(†)	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)
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	108 (100,116)	108 (97.9,118)

†) 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 _{τ,ss}	C _{max,ss}
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg 1日1回	101 (95.9,106)	104 (96.5,111)
グリメピリド	1mg 単回 ^(†)	50mg 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)
	45mg 1日1回	25mg 1日1回	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)
	45mg 1日1回	50mg 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)
シタグリブチン	100mg 1日1回	50mg 1日1回	103 (99.0,107)	109 (101,117)
リナグリブチン	5mg 1日1回	50mg 1日1回	103 (96.1,111)	102 (86.9,119)
ワルファリン	25mg 単回 ^(†)	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)
ジゴキシン	0.5mg 単回 ^(†)	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 _{τ,ss}	C _{max,ss}
ラミプリル	5mg 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	
			98.7 (96.0,101)	98.3 (92.7,104)
シンバスタチン	40mg 単回 ^{†)}	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	
			105 (90.1,122)	97.3 (84.9,111)
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	96.3 (89.1,104)	102 (88.6,117)
			トラセミド	
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	101 (99.1,104)	104 (93.8,116)
			トラセミド-M1	
			104 (100,109)	103 (94.1,112)
			トラセミド-M3	
			103 (95.9,111)	102 (97.7,107)
			103 (97.6,108)	99.2 (93.4,105)
エチニルエストラジオール	30 μg 1日1回	25mg 1日1回	103 (97.6,108)	99.2 (93.4,105)
レボノルゲストレル	150 μg 1日1回	25mg 1日1回	102 (98.5,105)	106 (99.5,113)

^{†)} 単回投与での評価のためAUC_{0-∞}、C_{max}から計算

注) 本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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5mg、10mg、25mg又は50mgを1日1回12週間経口投与した^(注) プラセボ対照二重盲検による用量反応試験を行った。HbA1c(主要評価項目：NGSP値)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。⁽³²⁾

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	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)	—
10mg群 (n=109)	7.93	-0.40(0.09)	-0.70(0.08) [-0.85, -0.55]
25mg群 (n=109)	7.93	-0.65(0.09)	-0.95(0.08) [-1.10, -0.80]

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)

上述の試験で、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週間の長期投与を行った。その結果、HbA1c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。

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)(%)	
	投与前値	投与前値からの変化量
10mg群(n=109)	7.92	-0.67(0.09)
25mg群(n=109)	7.92	-0.86(0.09)

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)

52週間投与における副作用の発現割合は、本剤10mgで19.3%(21/109例)、本剤25mgで18.3%(20/109例)であった。本剤10mgでの主な副作用は尿路感染3.7%(4/109例)、亀頭炎及び体重減少2.8%(3/109例)であり、低血糖は1.8%(2/109例)であった。本剤25mgでの主な副作用は頻尿6.4%(7/109例)、便秘3.7%(4/109例)、口渇及び体重減少3.7%(4/109例)であり、低血糖は2.8%(3/109例)であった。⁽³²⁾

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

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10mg、25mg、シタ

グリブチン又はプラセボを1日1回24週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。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。副作用の発現割合は、プラセボで6.8%(15/221例)、本剤10mgで10.1%(22/217例)、本剤25mgで17.6%(38/216例)であった。主な副作用は、本剤10mgでは頻尿、多尿、口渇でいずれも1.4%(3/217例)、本剤25mgでは口渇2.8%(6/216例)、頻尿1.9%(4/216例)、多尿及び尿路感染1.4%(3/216例)であり、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。⁽³³⁾

	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	投与前値からの変化量
プラセボ群 (n=219、うち日本人41)	7.92	0.08(0.05)	—	11.7(2.0)
10mg群 (n=216、うち日本人43)	7.89	-0.65(0.05)	-0.74(0.07) [-0.88, -0.59]	-19.4(2.0)
25mg群 (n=216、うち日本人45)	7.86	-0.76(0.05)	-0.85(0.07) [-0.99, -0.70]	-24.3(2.0)

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)

上述の試験で、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。

52週間投与における副作用の発現割合は、プラセボで10.0%(22/221例)、本剤10mgで14.3%(31/217例)、本剤25mgで18.5%(40/216例)であった。主な副作用は、本剤10mgでは頻尿及び尿路感染1.8%(4/217例)、多尿及び口渇1.4%(3/217例)、本剤25mgでは口渇2.8%(6/216例)、頻尿2.3%(5/216例)、多尿1.9%(4/216例)であり、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	投与前値からの変化量	投与前値からの変化量
プラセボ群 (n=219、うち日本人41)	7.92	0.10(0.05)	—	11.8(2.0)
10mg群 (n=216、うち日本人43)	7.89	-0.66(0.05)	-0.76(0.08) [-0.91, -0.61]	-18.2(2.0)
25mg群 (n=216、うち日本人45)	7.86	-0.81(0.05)	-0.91(0.08) [-1.06, -0.76]	-23.9(2.0)

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)

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

既存の経口血糖降下薬であるスルホニルウレア剤、ピグアナイド系薬剤、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。

本剤10mg及び25mgにおける副作用の発現割合は、スルホニルウレア剤併用時でそれぞれ14.0%(19/136例)及び18.2%(25/137例)、ピグアナイド系薬剤併用時でそれぞれ19.1%(13/68例)及び13.8%(9/65例)、チアゾリジン系薬剤併用時でそれぞれ14.6%(20/137例)及び14.0%(19/136例)、DPP-4阻害剤併用時でそれぞれ13.2%(9/68例)及び25.4%(18/71例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時でそれぞれ10.1%(7/69例)及び7.1%(5/70例)、速効型インスリン分泌促進剤併用時でそれぞれ12.9%(9/70例)及び12.9%(9/70例)であり、主な副作用は、頻尿0.0%～9.9%、夜間頻尿0.0%～4.2%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時でそれぞれ6.6%(9/136例)及び7.3%(10/137例)、ピ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。³⁵⁾

併用薬剤	本剤の 投与量(n)	HbA1c(NGSP値)(%)	
		投与前値	投与前値からの変化量
スルホニルウレア剤	10mg(n=136)	7.99	-0.93(0.05)
	25mg(n=137)	8.06	-0.96(0.05)
ピグアナイド系薬剤	10mg(n=68)	7.68	-0.81(0.06)
	25mg(n=65)	7.51	-0.98(0.06)
チアゾリジン系薬剤	10mg(n=137)	7.85	-0.90(0.05)
	25mg(n=136)	7.95	-0.96(0.05)
DPP-4阻害剤	10mg(n=68)	7.78	-1.00(0.06)
	25mg(n=71)	7.82	-0.83(0.06)
α -グルコシダーゼ 阻害剤	10mg(n=69)	7.78	-0.87(0.06)
	25mg(n=70)	7.56	-0.77(0.06)
速効型インスリン分 泌促進剤	10mg(n=70)	8.01	-0.98(0.08)
	25mg(n=70)	7.98	-0.98(0.08)

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)

17.1.4 腎機能低下型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

腎機能障害を有する2型糖尿病患者に、本剤10mg又は25mgを1日1回52週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。投与24週時のHbA1c(主要評価項目：NGSP値)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。

投与52週後における副作用発現割合は、プラセボ群で27.3%(87/319例)、本剤10mgで37.0%(37/100例)、本剤25mgで31.5%(101/321例)であり、主な副作用は低血糖(プラセボ：14.4%(46/319例)、10mg投与群：16.0%(16/100例)、25mg投与群：15.9%(51/321例))及び尿路感染(プラセボ：5.6%(18/319例)、10mg投与群：5.0%(5/100例)、25mg投与群：4.7%(15/321例))であった。³⁶⁾(外国人データ)

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)(%)		
	投与前値	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)	—
10mg群 (n=98)	8.02	-0.46(0.07)	-0.52(0.10) [-0.72, -0.32]
25mg群 (n=97)	7.96	-0.63(0.07)	-0.68(0.10) [-0.88, -0.49]

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)(%)		
	投与前値	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)	—
25mg群 (n=91)	8.12	-0.54(0.07)	-0.46(0.10) [-0.66, -0.27]

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)

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 GLP-1受容体作動薬との併用療法長期投与試験(国内製造販売後臨床試験)

GLP-1受容体作動薬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。投与52週におけるHbA1cの投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。本剤10mg及び25mgにおける低血糖の副作用発現割合は、それぞれ0.0%(0/32例)及び3.0%(1/33例)であった。³⁷⁾

併用薬剤	本剤の 投与量(n)	HbA1c(NGSP値)(%)	
		投与前値	投与前値からの変化量
GLP-1受容体作動薬	10mg(n=32)	8.83	-0.55(0.15)
	25mg(n=33)	8.68	-0.77(0.14)

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)
(MMRM：OC)

17.2.2 インスリン製剤との併用療法長期投与試験(国内製造販売後臨床試験)

インスリン製剤による治療にもかかわらず血糖コントロール不十分な日本人2型糖尿病患者を対象に一定量のインスリンに本剤10mg、25mgを1日1回52週間併用投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。投与16週におけるHbA1c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、25mgはいずれもプラセボ投与群に比べて有意な差が認められた。³⁸⁾

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	16週時の投与前 値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=90)	8.70	0.00(0.07)	—
10mg群(n=86)	8.83	-0.92(0.07)	-0.92(0.09) [-1.11, -0.73]
25mg群(n=90)	8.74	-1.00(0.07)	-1.00(0.09) [-1.18, -0.82]

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)

また、その後インスリンの用量を調節可として52週まで継続投与し、長期の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した。52週におけるHbA1cの投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。52週間投与における低血糖の副作用発現割合は、プラセボで15.6%(14/90例)、本剤10mgで20.9%(18/86例)、本剤25mgで24.4%(22/90例)であり、重度の低血糖はみられなかった。

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	52週時の投与前 値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=90)	8.70	0.01(0.07)	—
10mg群(n=86)	8.83	-0.89(0.07)	-0.90(0.10) [-1.09, -0.70]
25mg群(n=90)	8.74	-0.95(0.07)	-0.96(0.10) [-1.15, -0.77]

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)

18. 薬効薬理

18.1 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、わずかではあるがSGLT1によっても再吸収される³⁹⁾。エンバグリフロジンは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⁴⁰⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 SGLT2阻害作用

*In vitro*試験で、エンバグリフロジンは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⁴¹⁾(*in vitro*)。

18.2.2 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、エンバ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⁴⁰⁾。日本人2型糖尿病患者にエンバグリフロジン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⁴²⁾。エンバ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⁾。

18.2.3 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、エンバ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⁴⁰⁾。さらに、ZDFラットにおいて、エンバグリフロジンは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⁴²⁾。

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

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

エンバグリフロジン(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

分子式

C₂₃H₃₇ClO₇

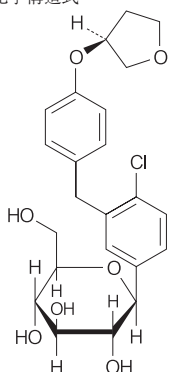
分子量

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。

化学構造式



融点

150℃ ± 2℃

分配係数

logD (pH7.4) = logP = 1.7

21. 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。

22. 包装

〈ジャディアンス錠10mg〉

100錠[10錠(PTP) × 10]

700錠[14錠(PTP) × 50]

500錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ジャディアンス錠25mg〉

100錠[10錠(PTP) × 10]

23. 主要文献

- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.6)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.4)
- Sarashina A. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet. 2013; 28(3) : 213-219
- 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(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.3)
- Macha S. et al. : J Diabetes Res. Clin. Metab. 2012; 1 : 14
- 社内資料：食事の影響及び用量比例性試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.1)
- 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(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：ヒトADME試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.4)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.4)
- Macha S. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2014; 16(3) : 215-222
- Macha S. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2014; 16(2) : 118-123
- 社内資料：2型糖尿病患者母集団薬物動態解析(2014年12月26日承認、CTD 2.7.2.2)
- 社内資料：ゲムフィプロゾルとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- 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(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- Macha S. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013; 51(2) : 132-140
- 社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)

25) Brand T. et al. : Adv. Ther. 2012; 29(10) : 889-899

26) Friedrich C. et al. : Clin. Ther. 2013; 35(1) : A33-A42

27) Macha S. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2013; 15(4) : 316-323

28) Macha S. et al. : Clin. Ther. 2013; 35(3) : 226-235

29) 社内資料：シンバスタチンとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)

30) 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(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)

31) Macha S. et al. : Clin. Drug. Invest. 2013; 33(5) : 351-357

32) 社内資料：国内第Ⅱ相用量検討及び長期安全性試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)

33) 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(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)

34) 社内資料：国際共同第Ⅲ相延長試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)

35) 社内資料：国内第Ⅲ相併用療法長期投与試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)

36) 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(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)

37) Terauchi Y. et al. : Diabetes Ther. 2019 Jun; 10(3) : 951-963

38) 社内資料：インスリン製剤との併用療法長期投与試験

39) Gerich JE. : Diabetic Med. : 2010; 27 : 136-142

40) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vivo*単回)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)

41) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vitro*)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)

42) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vivo*反復)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

26.2 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

11-XX

貯 法：室温保存
有効期間：3年
規制区分：処方箋医薬品^{注)}

SGLT2阻害剤 - 2型糖尿病治療剤 -
カナグリフロジン水和物錠

カナグル[®]錠 100mg
CANAGLU[®] Tablets

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00744
販売開始	2014年9月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]
- 2.3 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。]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (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)
添加剤	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 リルナトリウム、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

3.2 製剤の性状

性状・剤形	うすい黄色・フィルムコーティング錠
外形	 直径(mm):7.6 厚さ(mm):3.4 重量(mg):144.3

4. 効能又は効果

2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。
[8.5、9.2.1、16.6.1参照]
- 5.3 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。
[8.5、9.2.2、16.6.1、17.1.1-17.1.3参照]
- 5.4 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

6. 用法及び用量

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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
[9.1.2、11.1.1参照]
- 8.2 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。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。
[9.1.3、9.2.2、9.8.2、10.2、11.1.2参照]

- 8.3 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。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。
[9.1.4、11.1.4参照]
- 8.4 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。
- 8.5 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。
[5.2、5.3、9.2.1、9.2.2参照]
- 8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。
 - ・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。
 - ・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。
 - ・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。
[11.1.3参照]
- 8.7 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。
- 8.8 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。
- 8.9 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。
[11.1.1参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
 - 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 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。
 - 9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態
 - ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - ・激しい筋肉運動

・過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 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。[8.2、10.2、11.1.2参照]

9.1.4 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。[8.3、11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[5.2、8.5、16.6.1参照]

9.2.2 中等度腎機能障害患者

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.3、8.2、8.5、16.6.1、17.1.1-17.1.3参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度肝機能障害患者

これらの患者(Child-Pugh分類で合計スコア9超)を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されており、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細管の拡張が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されており、哺育期間中に出生児の体重増加抑制や幼若動物の腎盂の拡張、尿細管の拡張が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

9.8.1 一般に生理機能が低下していることが多い。

9.8.2 脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがある。

[8.2、11.1.2参照]

10. 相互作用

本剤は、主としてUGT1A9及びUGT2B4により代謝される。本剤はP-糖蛋白質の基質であり、弱い阻害作用を有する。[16.4.2、16.5.2参照]

10.2 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 [11.1.1参照]	低血糖症状が起こるおそれがある。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ため、これらの薬剤の減量を検討すること。	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	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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 [16.7.2参照]	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。
リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等 [16.7.1参照]	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 [8.2、9.1.3、11.1.2参照]	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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(2.7~14.1%)

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行い、 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。[8.1、8.9、9.1.2、10.2、17.1.2、17.2.1、17.2.2参照]

11.1.2 脱水(0.1%)

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。[8.2、9.1.3、9.8.2、10.2参照]

11.1.3 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。[8.6参照]

11.1.4 腎盂腎炎(0.1%)、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)(頻度不明)、敗血症(頻度不明)

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)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。[8.3、9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明
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	菌周炎、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	

	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明
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osis、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	

12. 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。

13. 過量投与

13.1 処置

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との報告がある。
[16.6.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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⁾。

本剤の承認用量は100mg/日である。

15.2 非臨床試験に基づく情報

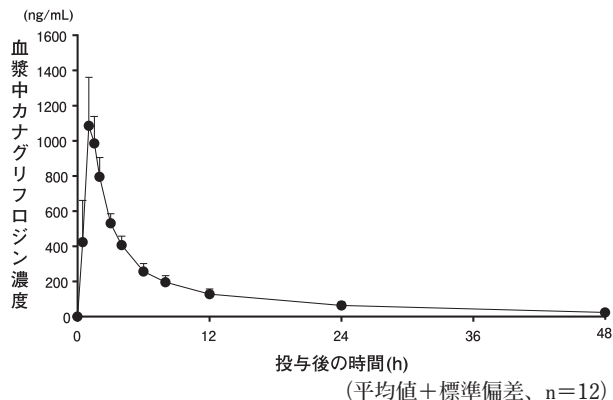
雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験(10、30及び100mg/kg/日)において、10mg/kg/日以上雄で精巣に間細胞腫、100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットに本剤10mg/kg/日(雄)又は100mg/kg/日(雌)を反復経口投与したときの曝露量(AUC_{0-24h})は、最大臨床推奨用量(1日1回100mg)の約6倍又は約84倍であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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⁾。



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)

16.1.2 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⁾。

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)

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

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³⁾(外国人のデータ)。

16.2.2 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⁴⁾。

	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)

16.3 分布

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⁵⁾(in vitro、限外ろ過法)。

16.4 代謝

16.4.1 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⁾。

16.4.2 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、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4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、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6及びCYP2E1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、CYP2B6、CYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19を誘導しなかった。UGT1A1及びUGT1A6に対して弱い阻害作用を示したが(IC₅₀値:91及び50μmol/L)、UGT1A4、UGT1A9及びUGT2B7に対して阻害作用を示

さなかった⁷⁾(in vitro)。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 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⁾。

16.5.2 カナグリフロジンはP-糖蛋白質、多剤耐性関連蛋白質2(MRP2)及び乳がん耐性蛋白質(BCRP)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:19.3 μ mol/L及び21.5 μ mol/L)を示した⁸⁾(in vitro)。[10.参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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⁾。[5.3、9.2.2参照]

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

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。[5.2、5.3、9.2.1、9.2.2、13.1参照]

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⁾(外国人のデータ)。

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]	

腎機能障害の程度	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
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)

16.6.2 肝機能障害者

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⁾(外国人のデータ)。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。[9.3.1参照]

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

16.6.3 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⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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¹²⁾(外国人のデータ)[10.2参照]

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]

(2) その他の薬剤

テネリグリブチン^{注)}、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¹²⁾(外国人のデータ)。

16.7.2 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¹²⁾(外国人のデータ)[10.2参照]

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]

(2) その他の薬剤

テネリグリプチン^{注)}、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¹²⁾(外国人のデータ)。

注) テネリグリプチンは日本人のデータ
本剤の承認用量は100mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 単独療法

(1) 国内第Ⅲ相試験(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 $-0.76 \pm 0.35\%$ 、カナグリフロジン100mg投与群(90例)で $-3.76 \pm 0.35\%$ 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)}。

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) 国内第Ⅲ相試験(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 $-4.42 \pm 3.06\%$ 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)}。

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。[5.3、9.2.2参照]

表 腎機能別の長期投与(52週時)の結果

		カナグリフロジン100mg		
		腎機能正常患者 (eGFR 90mL/ min/1.73m ² 以上) n=42	軽度腎機能障害患者 (eGFR 60mL/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 (eGFR 45mL/min/ 1.73m ² 以上60mL/ min/1.73m ² 未満) n=8
HbA1c (%)	投与前	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

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(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)、ビッ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)}。
[11.1.1参照]

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

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。[5.3、9.2.2参照]

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 (eGFR 90mL/min/ 1.73m ² 以上)	軽度腎機能障害患者 (eGFR 60mL/min/ 1.73m ² 以上90mL/ min/1.73m ² 未満)	中等度腎機能障害患者 (eGFR 45mL/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
	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]
併用薬別				
スルホニル ウレア 剤	n	23	98	3
	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
	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]
α-グル コナー ゼ阻害薬	n	22	36	4
	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]
ビグアナ イド系薬 剤	n	30	40	2
	投与前	8.17±0.78	7.61±0.59	8.65±1.34
	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]
チアゾリ ジン系薬 剤	n	21	39	3
	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
	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

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(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)

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(eGFR 30mL/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¹⁷⁾。

低血糖の副作用発現割合はプラセボ投与群で2.2%(2例/90例)、カナグリフロジン100mg群で7.8%(7例/90例)であった(外国人のデータ)。^[5.3, 9.2.2参照]

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		
	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(%)	8.02±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

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験(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

eGFR 45mL/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^{18), 19)}。

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²⁰⁾。^[11.1.1参照]

17.2.2 製造販売後臨床試験(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eGFR 45mL/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²¹⁾。^[11.1.1参照]

本剤の承認用量は100mg/日である。

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 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)²³⁾(in vitro)。

18.3 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

18.4 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⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

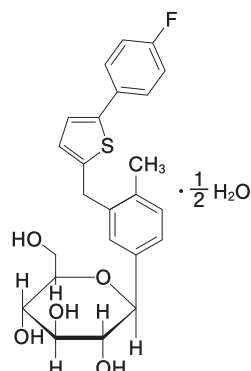
一般名: カナグリフロジン水和物 (Canagliflozin Hydrate)

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: $C_{24}H_{25}FO_5S \cdot 1/2H_2O$

分子量: 453.52

構造式:



融点: 101.7℃

22. 包装

100錠[10錠(PTP)×10]、500錠[10錠(PTP)×50]、
140錠[14錠(PTP)×10]、500錠[バラ]

23. 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) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6.12)
- 3) 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) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 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) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6.1)
- 5) 田辺三菱製薬(株): 蛋白結合に関する検討(社内資料) (2014年7月4日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 6) 田辺三菱製薬(株): マスバランス試験(社内資料) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6.11)
- 7) 田辺三菱製薬(株): 代謝に関する検討(社内資料) (2014年7月4日承認、CTD2.6.4.5.5、2.6.4.7.1)
- 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) (2014年7月4日承認、CTD2.6.4.7.2)
- 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) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6.14)
- 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) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6.15)
- 11) 田辺三菱製薬(株): 第Ⅱ相用量設定試験(社内資料) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6.41)
- 12) 田辺三菱製薬(株): 薬物相互作用試験(社内資料) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.3.2、2.7.2.2.5.1)
- 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) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6.42)
- 15) Inagaki N, et al.: J Diabetes Investig. 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) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6.53)
- 17) Yale JF, et al.: Diabetes obes metab. 2013; 15(5): 463-473
- 18) 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)
- 19) Inagaki N, et al.: Cardiovasc Diabetol. 2016; 15: 89

20) 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)

21) 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)

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) (2014年7月4日承認、CTD2.6.2.2.1、2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



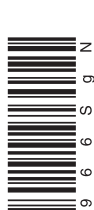
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.2 プロモーション提携



第一三共株式会社

Daiichi-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－
イプラグリフロジン L-プロリン錠

スーグラ[®]錠25mg

スーグラ[®]錠50mg

Suglat[®] Tablets 25mg・50mg

日本標準商品分類番号

873969

	錠25mg	錠50mg
承認番号	22600AMX00009	22600AMX00010
販売開始	2014年4月	

貯法：室温保存

有効期間：3年

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトosis、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。〕
- 2.3 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。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

	有効成分（1錠中）	添加剤
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、 デンブ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、黄色三二酸化鉄
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、デンブングリコール 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、三二酸 化鉄、黒酸化鉄

3.2 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

4. 効能又は効果

- 2型糖尿病
- 1型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

（効能共通）

- 5.1 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。〔8.3、9.2.1、16.6.1 参照〕
- 5.2 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。〔8.3、9.2.2、16.6.1、17.1.11、17.1.12 参照〕

- 5.3 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。

（1型糖尿病）

- 5.4 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りすること。

6. 用法及び用量

（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。

7. 用法及び用量に関連する注意

（1型糖尿病）

- 7.1 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。〔8.6、11.1.4 参照〕
- 7.2 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。〔8.6、11.1.1、11.1.4、17.1.13 参照〕

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。〔9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.2 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。
- 8.3 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。〔5.1、5.2、9.2.1、9.2.2 参照〕

8.4 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。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。[9.1.2、11.1.2 参照]

8.5 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。[9.1.3、9.8、10.2、11.1.3 参照]

8.6 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。

- (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。

[7.1、7.2、11.1.4 参照]

8.7 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。

8.8 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。

8.9 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。[11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全を有する患者
- ・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の患者

- ・激しい筋肉運動を行った状態
 - ・過度にアルコールを摂取した状態
- [8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 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。[8.4、11.1.2 参照]

9.1.3 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。[8.5、10.2、11.1.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[5.1、8.3、16.6.1 参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.2、8.3、16.6.1、17.1.11、17.1.12 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。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。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。[8.5、11.1.3 参照]

10. 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。[16.4 参照]

10.2 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 [11.1.1、11.1.4 参照]	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。	血糖降下作用が増強されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブレート系薬剤 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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	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 [8.5、9.1.3、11.1.3 参照]	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。	利尿作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（1.0%^{注1)}）

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。[7.2、8.1、8.9、9.1.1、10.2、17.1.1-17.1.14 参照]

11.1.2 腎盂腎炎（0.1%）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（頻度不明）、敗血症（頻度不明）

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）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。[8.4、9.1.2 参照]

11.1.3 脱水（0.2%）

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。[8.5、9.1.3、9.8、10.2 参照]

11.1.4 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。[7.1、7.2、8.6、10.2 参照]

*11.1.5 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血	
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、嚔菌、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	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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	
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。

12. 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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/日以上雄及び125mg/kg/日以上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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人男性に本剤1～300mg^{注1)}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⁾。

単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

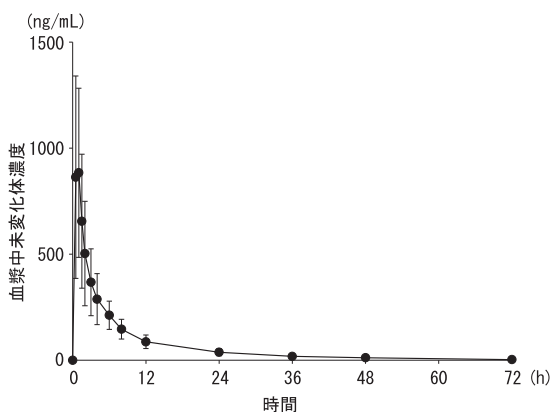
投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUCinf (ng・h/mL)
1 mg	6	18 ± 4	0.75 ± 0.27	4.35 ± 1.05	59 ± 11
3 mg	6	54 ± 16	0.92 ± 0.20	10.01 ± 2.28	245 ± 35
10mg	6	174 ± 14	0.92 ± 0.20	13.34 ± 4.99	855 ± 168
30mg	6	524 ± 103	1.58 ± 1.11	12.43 ± 5.05	2896 ± 363
100mg	6	1392 ± 423	2.33 ± 1.21	11.71 ± 2.00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

(平均値 ± 標準偏差)

〈2型糖尿病〉

16.1.2 単回投与

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薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUCinf (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)

16.1.3 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Cmax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〉

16.1.4 反復投与

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Cmaxは694、1400及び2680ng/mL、AUC_{24h}は2510、5790及び10600ng・h/mLであった⁴⁾。

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

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^{注)}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⁾（外国人データ）。

16.2.2 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Cmax及びAUClast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Cmax及びAUClast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⁾。

16.3 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⁶⁾⁷⁾（*in vitro*試験）。

16.4 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⁹⁾（*in vitro*試験）。[10.参照]

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^{10)~12)}（*in vitro*試験）。

16.5 排泄

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

健康成人男性に本剤1～300mgを空腹時単回経口投与^{注)}したとき、未変化体の尿中排泄率は約1%であった¹⁾。

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。呼吸中には放射能は検出されなかった¹⁴⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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²⁾。一方、腎機能の程度が異なる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²⁾（外国人データ）。[5.1、5.2、9.2.1、9.2.2参照]

16.6.2 肝機能低下患者

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⁾（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.6.3 高齢者

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⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イプラグリフロジンが及ぼす影響

イプ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。

シタグリブチン^{※16)}、メトホルミン^{※17)}、ミグリトール²⁾、ピオグリタゾン^{※16)}、グリメペリド^{※16)}、ミチグリニド²⁾、フロセミド^{※12)}

16.7.2 イプラグリフロジンが受ける影響

以下の薬物はイプ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。

シタグリブチン^{※16)}、ミグリトール²⁾、ピオグリタゾン^{※16)}、グリメペリド^{※16)}、ミチグリニド²⁾

※) 外国人データ

16.8 その他

16.8.1 薬力学（尿中グルコース排泄量）

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、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、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⁾（外国人データ）。

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

〈2型糖尿病〉

○単独療法

17.1.1 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験

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）^{注1)}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¹⁸⁾。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。〔11.1.1 参照〕

17.1.2 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

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¹⁹⁾。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。〔11.1.1 参照〕

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

17.1.3 国内長期投与試験（24週）

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²⁰⁾。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。〔11.1.1 参照〕

17.1.4 国内長期投与試験（52週）

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²¹⁾。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。〔11.1.1 参照〕

○併用療法（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）

17.1.5 国内二重盲検比較試験

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^{22)~24)}。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。〔11.1.1 参照〕

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]

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
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

17.1.6 国内長期継続投与試験

上記17.1.5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 $-0.95 \pm 0.671\%$ 、ピオグリタゾン併用した群（97例）で $-0.74 \pm 0.694\%$ 、スルホニルウレア剤を投与した群（165例）で $-0.84 \pm 0.714\%$ 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。[11.1.1 参照]

○併用療法（ α -グルコシダーゼ阻害剤、DPP-4阻害剤、ナテグリニドとの併用試験）

17.1.7 国内併用試験

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 $-0.82 \pm 0.712\%$ 、DPP-4阻害剤を併用した群（105例）で $-0.81 \pm 0.617\%$ 、ナテグリニドを併用した群（118例）で $-0.75 \pm 0.720\%$ であった（ベースラインはそれぞれ、 $7.96 \pm 0.820\%$ 、 $7.84 \pm 0.767\%$ 、 $7.99 \pm 0.801\%$ であった）^{25)~27)}。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。[11.1.1 参照]

○併用療法（インスリン製剤との併用試験）

17.1.8 国内二重盲検比較試験

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、持続型溶解、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²⁸⁾。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。[11.1.1 参照]

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

17.1.9 国内長期継続投与試験

上記17.1.8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 $-0.83 \pm 0.72\%$ （168例）であった²⁹⁾。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。[11.1.1 参照]

○併用療法（GLP-1受容体作動薬との併用試験）

17.1.10 国内併用試験

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（ $8.81 \pm 0.89\%$ ）から最終評価時までの変化量は $-0.92 \pm 0.80\%$ であった³⁰⁾。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。[11.1.1 参照]

○腎機能低下患者での効果

17.1.11 国内二重盲検比較試験

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³¹⁾。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。[5.2、9.2.2、11.1.1 参照]

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=46)	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）

17.1.12 国内長期継続投与試験

上記17.1.11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 $-0.44 \pm 0.595\%$ 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 $-0.54 \pm 0.478\%$ 、中等度腎機能低下患者では $-0.33 \pm 0.684\%$ であった³¹⁾。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。[5.2、9.2.2、11.1.1 参照]

〈1型糖尿病 (併用療法)〉

17.1.13 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

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³²⁾。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。[7.2、11.1.1 参照]

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

17.1.14 国内長期継続投与試験

上記17.1.13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³²⁾。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。[11.1.1 参照]

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。

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 薬理作用

18.2.1 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⁾ (*in vitro*試験)。

18.2.2 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はベースラインから増加した。また、空腹時血糖値はベースラインから減少した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はベースラインから増加した。また、空腹時血糖値はベースラインから減少した⁴⁾。

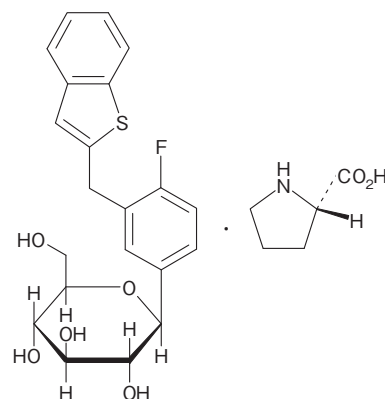
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名 : イブラグリフロジン L-プロリン

(Ipragliflozin L-Proline)

化学名 : (1S)-1,5-Anhydro-1-C-β-[(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℃ (分解)

性状 : イブラグリフロジン 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。

21. 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。

22. 包装

〈スーグラ錠25mg〉

100錠 (10錠×10)、140錠 (14錠×10)

〈スーグラ錠50mg〉

100錠 (10錠×10)、140錠 (14錠×10)、
300錠 (バラ、乾燥剤入り)、500錠 (10錠×50)

23. 主要文献

- 1) Kadokura, T. et al. : Diabetol. Int. 2011; 2 (4) : 172-182 [SGL-00020]
- 2) Kadokura, T. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2014; 53 (11) : 975-988 [SGL-00170]
- 3) Kadokura, T. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 2014; 106 (1) : 50-56 [SGL-00089]
- 4) 社内報告書：1 型糖尿病患者・PK/PD試験 (2018年12月21日承認 CTD 2.7.6.1) (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 (2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.2) (DIR130185)
- 6) 社内報告書：血漿蛋白結合率・薬物動態 (2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.1.1) (DIR130172)
- 7) 社内報告書：血漿中主要結合蛋白の推定・薬物動態 (2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.1.2) (DIR130173)
- 8) 社内報告書：代謝物の検索及び同定・薬物動態 (2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.6.1) (DIR130174)
- 9) 社内報告書：UGT分子種同定・薬物動態 (2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.2) (DIR130175)
- 10) 社内報告書：CYP阻害作用・薬物動態 (2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.1) (DIR130176)
- 11) 社内報告書：UGT阻害作用・薬物動態 (2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.3) (DIR130177)
- 12) 社内報告書：CYP誘導作用・薬物動態 (2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.2) (DIR130178)
- 13) 社内報告書：P-gp基質性・薬物動態 (2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.4.1) (DIR130212)
- 14) 社内報告書：健康成人・マスバランス試験 (2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.6) (DIR130187)
- 15) Zhang, W. et al. : Clin. Drug Investig. 2013; 33 (7) : 489-496 [SGL-00015]
- 16) Smulders, R. A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2012; 14 (10) : 937-943 [SGL-00018]
- 17) Veltkamp, S. A. et al. : Clin. Ther. 2012; 34 (8) : 1761-1771 [MED-01740]
- 18) Kashiwagi, A. et al. : J. Diabetes Investig. 2014; 5 (4) : 382-391 [SGL-00073]
- 19) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 2015; 6 (1) : 8-18 [SGL-00224]
- 20) 社内報告書：2 型糖尿病患者・長期投与試験 (2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.34) (DIR130210)
- 21) 柏木厚典 他：薬理と治療 2015; 43 (1) : 85-100 [SGL-00173]
- 22) Kashiwagi, A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2015; 17 (3) : 304-308 [SGL-00176]
- 23) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 2015; 6 (2) : 104-116 [SGL-00348]
- 24) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 2015; 6 (2) : 125-138 [SGL-00345]
- 25) 柏木厚典 他：薬理と治療 2014; 42 (12) : 923-939 [SGL-00165]
- 26) 柏木厚典 他：薬理と治療 2014; 42 (12) : 941-957 [SGL-00167]
- 27) 柏木厚典 他：薬理と治療 2014; 42 (12) : 959-975 [SGL-00166]
- 28) Ishihara, H. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2016; 18 (12) : 1207-1216 [SGL-00611]
- 29) Ishihara, H. et al. : Diabetol. Int. 2019; 10 (1) : 37-50 [SGL-00836]
- 30) Ishihara, H. et al. : Diabetes Ther. 2018; 9 (4) : 1549-1567 [SGL-00833]
- 31) Kashiwagi, A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2015; 17 (2) : 152-160 [SGL-00204]
- 32) 社内報告書：1 型糖尿病患者・第Ⅲ相試験 (2018年12月21日承認 CTD 2.7.6.2) (DIR180298)
- 33) Wright, E. M. et al. : J. Intern. Med. 2007; 261 (1) : 32-43 [SGL-00028]

- 34) Tahara, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2012; 385 (4) : 423-436 [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 (2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.2.2) (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 (2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.3.3) (DIR130162)
- 37) 社内報告書：KK-A^yマウス反復投与試験・薬理試験 (2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.4.1) (DIR130163)
- 38) 社内報告書：db/dbマウス反復投与試験・薬理試験 (2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.4.3) (DIR130164)
- 39) Tahara, A. et al. : J. Pharma. Pharmacol. 2014; 66 (7) : 975-987 [SGL-00061]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

20.1 B

38966SgN
SGL31102Z31

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

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。

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠	4
1.8.1.1 効能又は効果（案）	4
1.8.1.2 効能又は効果に関連する注意（案）	5
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠	6
1.8.2.1 用法及び用量（案）	6
1.8.2.2 用法及び用量に関連する注意（案）	7
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	8
1.8.4 添付文書（案）	14

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
DAPA-HF 試験	D1699C00001 試験
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病ケトアシドーシス
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過値
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction：左室駆出率の低下した心不全
LVEF	Left ventricle ejection fraction：左室駆出率
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
SGLT2	Sodium glucose co transporter 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
UACR	Urine albumin-to-creatinine ratio：尿中アルブミン／クレアチニン比

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加）

【効能又は効果】

2 型糖尿病

1 型糖尿病

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

〔設定根拠〕

本申請は、最近終了した第 III 相 D1699C00001 試験（以下、DAPA-HF 試験）に基づくものである。DAPA-HF 試験では、慢性心不全の治療において、ダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与による良好なベネフィット・リスク・プロファイルが実証され、申請適応症の根拠となっている。

DAPA-HF 試験は、event-driven、国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間第 III 相試験であり、左室駆出率（以下、LVEF）の低下した心不全（以下、HFrEF）患者を対象にダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与を標準治療に追加したときの心血管死、心不全による入院及び心不全による緊急受診（以下、心血管死又は心不全イベント）に対する効果を、プラセボの 1 日 1 回投与と比較検討した。

ダパグリフロジンは、心血管死又は心不全イベントのリスク低下において、プラセボに対する優越性を示した（ハザード比 0.74 [95%信頼区間：0.65, 0.85]、 $p < 0.0001$ ）。ダパグリフロジン群及びプラセボ群で、心血管死又は心不全イベントを発現した患者数は、それぞれ 386 例及び 502 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 11.6 及び 15.6 であった。Kaplan-Meier 曲線は無作為割付け後早期から分離し、試験期間中も分離は継続した。また、2 型糖尿病（以下、T2DM）を合併する HFrEF 患者と非糖尿病の HFrEF 患者との間で、心血管死又は心不全イベントに対するダパグリフロジンの治療効果に大きな違いはなかった。

日本人集団でも全体集団と同様に、ダパグリフロジンはプラセボに比べ、心血管死又は心不全イベントのリスク低下を示した（ハザード比 0.63 [95%信頼区間：0.38, 1.05]）。ダパグリフロジン群及びプラセボ群で、心血管死又は心不全イベントを発現した患者数は、それぞれ 24 例及び 39 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 9.9 及び 16.1 で、日本人集団と全体集団の結果は類似していた。

DAPA-HF 試験の全体的な安全性プロファイルは、ダパグリフロジンの確立された安全性プロファイルと同様であった。非糖尿病患者、及び推算糸球体濾過値（以下、eGFR）が 45 mL/min/1.73m²未満の患者については、これまでに広く研究されていないが、これらのサブグループにおける安全性の結果は、注目すべき有害事象、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象に関して全体集団と一貫していた。

これまでのダパグリフロジンの安全性プロファイルに基づき特定されたリスクとして、糖尿病性ケトアシドーシス（以下、DKA）、尿路感染及び性器感染がある。さらに、心不全における疾患特異的なリスクとして、体液量減少及び腎関連事象がある。DAPA-HF 試験の DKA の発現率

は、これまでに報告されたダパグリフロジンの臨床試験結果と同様にダパグリフロジン群で低く（3例、0.1%）、また、非糖尿病の患者集団（対象集団の55%）では認められなかった。尿路感染の重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はほとんどなく、投与群間で同程度であった。性器感染の重篤な有害事象は稀であり、投与中止に至った有害事象はほとんどなかった。体液量減少を示唆する重篤な有害事象及び腎関連の重篤な有害事象は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。

日本人集団におけるダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。日本人集団におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルは、全体集団の結果と概ね同様であった。

以上より、日本人慢性心不全患者における HFrEF の新たな治療選択肢として、ダパグリフロジン 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ことから、「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 3 月改訂版）を踏まえ、本剤の効能又は効果（案）として「慢性心不全」を設定した。

また、DAPA-HF 試験は、慢性心不全の標準治療を受けている患者が対象であることから、効能又は効果（案）でも同様に設定した。

1.8.1.2 効能又は効果に関連する注意（案）

効能又は効果に関連する注意（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加、取り消し線削除）

＜効能又は効果に関連する注意＞

1 型糖尿病、2 型糖尿病効能共通

5.1 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血糖降下作用効果が期待できないため、投与しないこと。

5.2 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の血糖降下作用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。

5.3 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。

1 型糖尿病

5.4 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。

慢性心不全

5.5 左室駆出率が保持された慢性心不全における本薬の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。

5.6 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

[設定根拠]

DAPA-HF 試験では、NYHA 心機能分類が II～IV 度、LVEF が 40%以下、eGFR が 30mL/min/1.73m²以上、かつガイドラインに従って医薬品/医療機器により適切に治療されている慢性心不全患者を試験に組入れた。このように、本試験では一般的な HFrEF 患者を対象に実施し

ており、LVEF が保たれた心不全患者に対する有効性及び安全性は検討していない。本剤の使用にあたっては、LVEF 等の臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、適応患者を選択判断する必要があると考え、慢性心不全の効能又は効果に関連する注意を設定した。

なお、上記の注意喚起に伴い、従来の 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病の効能又は効果に関連する注意に対しては、いずれの効能又は効果に対する注意であるかを明確にするため記載整備を行った。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

用法及び用量（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加）

【用法及び用量】

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。

慢性心不全

通常、成人にはダパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。

〔設定根拠〕

慢性心不全は急性増悪を繰り返すことで徐々に重症化し、その経過は極めて不良で、突然死をきたすこともある。そのため、可能な限り慢性心不全の急性増悪を抑え、予後を改善させることが治療上重要であり、薬物治療では、安全性上の問題がみられない限り、有効性が確実に期待できる用量を選択すべきである。

ダパグリフロジンの T2DM における承認用量 10 mg はこれまでの臨床試験成績及び実臨床における使用経験を通じて良好な忍容性が確認されており、薬物動態学及び薬力学的な観点から、腎臓における SGLT2 阻害作用は 10 mg でほぼ最大となる。これらの知見から、心不全患者に 10 mg を投与することは妥当と考えられた。なお、10 mg の忍容性は、CKD ステージ 3（eGFR：30～60 mL/min/1.73 m²）の患者を対象とした試験でも良好であった。

以上より、DAPA-HF 試験では、安全性が担保され、かつ、SGLT2 の最大阻害をもたらす用量として 10 mg を選択し試験を開始した。

さらに、試験開始前までに得られた上記の知見と併せて、DAPA-HF 試験の 10 mg の適切性について、最新の知見によるダパグリフロジンの心不全に対する作用機序を踏まえて以下の通り考察した。

ダパグリフロジンは SGLT2 阻害により、近位尿細管における糸球体濾過液からのグルコースとナトリウムの再吸収を同時に減少させ、尿中グルコース排泄と浸透圧利尿をもたらすとともに尿細管腎糸球体フィードバックを亢進させ、腎糸球体内圧を低下させると考えられている。

DELIGHT 試験の結果から、血糖低下作用に依存しない尿中アルブミン／クレアチニン比（以下、UACR）の低下作用と eGFR の一過性の低下作用が認められ、これらの作用は腎糸球体フィードバックによって腎糸球体内圧が低下した結果と考えられ、腎保護作用を示唆するものであった。T2DM 患者における 10 mg 投与時の UACR 低下作用、血圧低下作用、体重低下作用は、5 mg 投与と比較してほぼ一貫して高い効果を示した。ダパグリフロジンの尿糖排泄作用は T2DM 患者と健常人ではその排泄量は異なるものの、それぞれの用量曲線において 10 mg で作用が最大化していた。定量的システム薬理学モデルからの予測において、慢性心不全患者で多く認められる腎機能が低下した患者でも、薬力学パラメータに対するダパグリフロジンの用量依存性が 2.5 mg から 10 mg の範囲で保たれることが示唆された。

上記の考察を総合すると、DAPA-HF 試験における検討用量を 10 mg としたことは適切であると考えられた（臨床に関する概括評価 補遺 2.5.4.1.4.1 項参照）。

DAPA-HF 試験では、治療ガイドラインに従って心不全の治療が十分に行われている HFrEF 患者を対象に、ダパグリフロジン 10 mg を 1 日 1 回、標準治療に追加投与した。その結果、心血管死及び心不全悪化のリスクが大きく低下しており、心不全症状に対して統計学的有意かつ臨床的意義のあるベネフィットが得られていた。また、当該有効性は、T2DM の合併の有無に関わらず認められていた。

本試験におけるダパグリフロジン 10 mg の有効性及び安全性の検討結果から、ダパグリフロジン 10 mg は、心血管死又は心不全イベントの発現率を低下させる上でプラセボよりも有意に優れ、当該患者集団に対して安全かつ忍容性が良好であり、T2DM 又は腎機能障害等の併存疾患を問わず HFrEF 患者において望ましいベネフィット-リスク・バランスを示している。

また、DAPA-HF 試験の日本人集団における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、いずれも概ね全体集団の結果と一貫していた。安全性プロファイルも、概して日本人集団と全体集団で同様であり、日本人集団におけるダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与の忍容性は良好で、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。安全性上の理由で 5 mg に減量した日本人患者は各投与群 1 例（0.6%）と少なかった。

このように、日本人集団における有効性及び安全性の結果は、全体集団の結果と一貫しており、日本人 HFrEF 患者でも、ダパグリフロジン 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。したがって、日本人 HFrEF 患者に対する臨床推奨用法・用量は、全体集団での検討結果も踏まえ、ダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与が適切であると考えた。

1.8.2.2 用法及び用量に関連する注意（案）

用法及び用量に関連する注意（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加）

<用法及び用量に関連する注意>

1 型糖尿病

7.1 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。

7.2 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。

慢性心不全

7.3 1型糖尿病を合併する患者では、糖尿病治療に精通した医師あるいはその指導のもとで、適切な対応が行える管理下で5mg1日1回から投与を開始すること。また、経過を十分に観察しながらインスリン量を調整した後、10mg1日1回に増量すること。5mg1日1回では慢性心不全に対する有効性は確認されていない。

[7.3.の設定根拠]

1型糖尿病患者の承認開始用法・用量は1日1回5mgである一方、慢性心不全患者の用法・用量案では1日1回10mgからの投与開始となる。

SGLT2阻害による血糖降下作用は用量依存性を示し、一部の糖尿病患者においては5mgでも目標血糖値に到達するのに十分な場合もある。一方、HFrEFでは糖尿病を有さない患者においても有効性が確認されており、心不全改善作用と血糖低下作用には直接的な関係はない。慢性心不全は重度で、かつ進行性の特性を有している疾患であることを考慮して、1型糖尿病を合併する心不全患者においてもSGLT2阻害が最大限に発揮される10mgを用いることが必要である。実際に、10mgはHFrEFへの有効性と安全性が確認されたが、5mgではHFrEFに対する有効性は確認されていない。

開始用量については、1型糖尿病患者において、本剤投与後に適切なインスリン量の調整を行い、インスリン量の変動に関連する有害事象（重度低血糖及びDKA）の発現リスクを最小化するため、心不全に対して投与する場合も1型糖尿病の用法及び用量を参照した上で用量を設定すべきと考える。そのためには糖尿病の治療に精通する医師との連携が必要であり、添付文書にて注意喚起を追記した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

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
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔 <u>糖尿病を有する患者では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。</u> 〕	2.1, 2.2： 慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし） 2.3： 慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても、糖尿病を有する患者では同様の注意喚起が必要であることから一部追記した。
8.重要な基本的注意 8.1 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。〔9.1.3、11.1.1参照〕	8.1： 低血糖の発現リスクは、糖尿病患者でより発現の可能性が高いが、慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても、同様の注意喚起が必要であり、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）

使用上の注意（案）	設定の根拠
8.2 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、糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、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。[5.1、5.2、9.2.1、9.2.2、17.1.1参照] 8.3 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観察を十分に行い、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。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。[9.1.1、9.2.2、9.8、10.2、11.1.3、11.1.4 参照] 8.4 糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用する場合は、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。 8.5 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。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。[9.1.2、11.1.2参照] 8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。[7.1、7.2、11.1.4参照] 8.6.1 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渴、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。 8.6.2 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ので、観察を十分に行うこと。 8.6.3 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、過度な口渴、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よう指導すること。 ・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。 8.7 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。 8.8 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。	8.2：本剤の血糖降下作用は糸球体濾過量に依存するため、血糖コントロール改善目的に本剤を使用する場合には、腎機能の定期的な検査が必要である。慢性心不全の効能承認に伴い、一部追記した。 8.3：慢性心不全患者においても体液量の観察は十分に行う必要があるため、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。 8.4：糖尿病患者において血糖コントロール改善を目的に使用する場合には、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。 8.5：慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし） 8.6: ケトアシドーシスの発現リスクは、糖尿病患者でより発現の可能性があるが、慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。 8.6.3：記載整備のため変更（「以下の点を指導すること」と「受診するよう指導すること」が重複するため）。 8.7、8.8：慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）

使用上の注意（案）	設定の根拠
8.9 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。[11.1.1参照]	8.9：低血糖の発現リスクは、糖尿病患者でより発現の可能性が高いが、慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても、同様の注意喚起が必要であり、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）
9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 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糖尿病患者、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。[8.3、10.2、11.1.3参照] 9.1.2 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。[8.5、11.1.2参照] 9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態 [8.1、11.1.1参照] ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全を有する患者 ・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の患者 ・激しい筋肉運動を行う患者 ・過度のアルコール摂取者 9.1.4 1型糖尿病を合併する慢性心不全患者 <u>ケトアシドーシスを起こすおそれがある。1型糖尿病を合併する慢性心不全患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、8.6参照]</u>	9.1.1～9.1.3：慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。 9.1.4：1型糖尿病患者は慢性心不全の患者を対象とした国際共同試験（Dapa-HF 試験）では除外されており使用経験がない。また、1型糖尿病患者はケトアシドーシスを発現しやすいため、慎重に投与すべきであることから設定した。
9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者 <u>〈1型糖尿病、2型糖尿病〉</u> 投与しないこと。本剤の血糖降下作用効果が期待できないため。 <u>〈慢性心不全〉</u> 投与の必要性を慎重に判断すること。本剤では腎機能低下に伴う血中濃度の上昇が報告されている。また、eGFRが30mL/min/1.73m²未満あるいは末期腎不全（ESRD）の患者における<u>を対象とした臨床試験は実施していない。</u> [5.1、8.2、16.6.1参照] 9.2.2 中等度の腎機能障害患者 <u>〈1型糖尿病、2型糖尿病〉</u> 投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の糖排泄効果は腎機能に依存するた	9.2.1：糖尿病治療を目的とする場合には、重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では血糖降下作用が期待できないため、「投与しないこと」は1型糖尿病・2型糖尿病に限った記載とした。 慢性心不全治療を目的とする場合は、腎機能低下に伴って血中濃度が上昇するおそれがあること、また、Dapa-HF 試験では、eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の患者は除外していたことから、投与の必要性を慎重に判断することから追記した。 9.2.2：糖尿病治療を目的とする場合に限った注意喚起であるため、1型糖尿病・2型糖尿病に限った記載とした。

使用上の注意（案）		設定の根拠	
め、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m ² 未満に低下した患者では、本剤の効果が十分に得られない可能性がある。 [5.2、8.2、8.3、16.6.1参照]			
9.3 肝機能障害患者 重度の肝機能障害のある患者については、 <u>を対象とした臨床試験は実施していない。</u>		Dapa-HF 試験においても重度の肝機能障害の患者は除外されていたことから、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。（記載整備のため変更）	
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、 <u>糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。</u> 妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（ラット）において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後21日～90日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。		インスリン製剤等を使用する旨は糖尿病患者に限った注意喚起であるため追記した。	
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中への移行が報告されている。		慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）	
9.7 小児等 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。		Dapa-HF 試験は 18 歳以上が対象であり、小児等における使用経験がないため、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）	
9.8 高齢者 脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。 [8.3、11.1.3参照]		一般的な注意喚起であり、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）	
10.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。 [16.4参照] 10.2 併用注意（併用に注意すること）		慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）	
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 [11.1.1、11.1.4参照]	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。		血糖降下作用が相加的に増強するおそれがある。
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	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	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	必要に応じ利尿薬の用量を調		利尿作用が増強

使用上の注意（案）				設定の根拠																																													
ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等 [8.3、9.1.1、11.1.3、16.7.2参 照]		整するなど注意すること。	される。																																														
11.副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 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時はブドウ糖を投与すること。[7.2、8.1、8.9、9.1.3、10.2、17.1.1～、17.1.23参照] 11.1.2 腎盂腎炎（0.1%未満）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（頻度不明）、敗血症（0.1%未満） 腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）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。[8.5、9.1.2参照] 11.1.3 脱水（頻度不明） 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。[8.3、9.1.1、9.8、10.2参照] 11.1.4 ケトアシドーシス（頻度不明） 血糖値が高値でなくとも、ケトアシドーシス（糖尿病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。[7.1、7.2、8.3、8.6、10.2、17.1.1～、17.1.23参照]				11.1 DAPA-HF 試験で得られた結果 は、これまでの糖尿病で得られた安全性プロファイルと一貫していることから、慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であることから、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。 副作用の発現頻度は、「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成31年1月17日付け 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全対策第一部/第二部事務連絡）に基づき、DAPA-HF 試験及び既承認の1型糖尿病及び2型糖尿病の臨床試験を合算し、いずれの臨床試験でも発現していない事象は「頻度不明」とした。 なお、11.1.1 低血糖及び11.1.4 ケトアシドーシスは、他の事象とは異なる方法で収集・評価していることから、これまでと同様「頻度不明」とし、「17. 臨床成績」の項に有害事象の頻度を記載した。 11.2 DAPA-HF 試験で得られた結果 は、既承認の1型糖尿病及び2型糖尿病で得られた安全性プロファイルと一貫していることから、慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の糖尿病の記載に準じ設定し、注目すべき有害事象として収集した「体液量減少」を追記した。																																													
11.2 その他の副作用 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td><td>性器感染（腔カンジダ症等）</td><td>尿路感染（膀胱炎等）</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>血液</td><td></td><td></td><td></td><td>ヘマトクリット増加</td></tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>体液量減少^{注1)}</td><td>ケトosis、食欲減退、多飲症</td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td></td><td>便秘、口渇</td><td>下痢、腹痛、悪心、嘔吐</td><td></td></tr> <tr> <td>筋・骨格系</td><td></td><td></td><td>背部痛、筋痙縮</td><td></td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹</td><td></td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td></td><td>頻尿、尿量増加</td><td>腎機能障害、排尿困難</td><td></td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>頭痛、振戦、めまい</td><td></td></tr> </tbody> </table>					5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	感染症	性器感染（腔カンジダ症等）	尿路感染（膀胱炎等）			血液				ヘマトクリット増加	代謝及び栄養障害		体液量減少 ^{注1)}	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		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		
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明																																													
感染症	性器感染（腔カンジダ症等）	尿路感染（膀胱炎等）																																															
血液				ヘマトクリット増加																																													
代謝及び栄養障害		体液量減少 ^{注1)}	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																																														
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																																														

使用上の注意（案）					設定の根拠
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PartB）の合算により算出した。 注1） 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Part B）、慢性心不全患者を対象とした国際共同第III相試験（D1699C00001試験）の合算により算出した。					
12.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。					慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても、同様の注意喚起が必要であることから既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）
14.適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 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ある。					PTP 包装に関する一般的な注意喚起であり、既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 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いない。 15.2 非臨床試験に基づく情報 発癌性あるいは変異原性は認められていない。					慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても、同様の注意喚起が必要であることから既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）

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。

貯 法：室温保存
有効期間：3年処方箋医薬品^{注)}

フォシーガ錠5mg

フォシーガ錠10mg

forxiga 5mg・10mg tablets

注)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
承認番号	22600AMX00528	22600AMX00529
販売開始	2014年5月	

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者[輸液、インスリンによる速やかな高血糖のは正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- * 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[糖尿病を有する患者ではインスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
有効成分	1錠中 ダパグリフロジン 5mg (ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として6.15mg)	1錠中 ダパグリフロジン 10mg (ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として12.3mg)
添加剤	結晶セルロース、無水乳糖、クロスボビドン、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、黄色三三酸化鉄	

3.2 製剤の性状

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		
	裏面		
	側面		
大きさ	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

***4. 効能又は効果**

- 2型糖尿病
- 1型糖尿病
- 慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

5. 効能又は効果に関連する注意**〈1型糖尿病、2型糖尿病〉**

- *5.1 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血糖降下作用が期待できないため、投与しないこと。[8.2、9.2.1参照]
- *5.2 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の血糖降下作用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。[8.2、9.2.2、16.6.1、17.1.1参照]
- 5.3 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。

〈1型糖尿病〉

- 5.4 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。

〈慢性心不全〉

- *5.5 左室駆出率が保持された慢性心不全における本薬の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。
- *5.6 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(前治療、左室駆出率等)を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.3参照]

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

〈慢性心不全〉

通常、成人にはダパグリフロジンとして10mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意**〈1型糖尿病〉**

- 7.1 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。[8.6、11.1.4参照]

- 7.2 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⁾。[8.6、11.1.1、11.1.4、17.1.2参照]

〈慢性心不全〉

- *7.3 1型糖尿病を合併する患者では、糖尿病治療に精通した医師あるいはその指導のもとで、適切な対応が行える管理下で5mg1日1回から投与を開始すること。また、経過を十分に観察しながらインスリン量を調整した後、10mg1日1回に増量すること。5mg1日1回では慢性心不全に対する有効性は確認されていない。[7.1、7.2、8.6、9.1.4、11.1.4参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[9.1.3、11.1.1参照]
- *8.2 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、糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、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。[5.1、5.2、9.2.1、9.2.2、17.1.1参照]
- *8.3 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観察を十分にを行い、適度な水分

- 補給を行うよう指導すること。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。[9.1.1、9.2.2、9.8、10.2、11.1.3、11.1.4参照]
- *8.4 糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用する場合は、**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。
- 8.5 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。**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。[9.1.2、11.1.2参照]
- 8.6 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。[7.1、7.2、11.1.4参照]
- 8.6.1 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。
- 8.6.2 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ので、観察を十分に行うこと。
- *8.6.3 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。
- 8.7 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。
- 8.8 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。
- 8.9 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。[11.1.1参照]
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意**
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者**
- *9.1.1 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糖尿病患者、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。[8.3、10.2、11.1.3参照]
- 9.1.2 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。[8.5、11.1.2参照]
- 9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態** [8.1、11.1.1参照]
- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全を有する患者
 - ・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の患者
 - ・激しい筋肉運動を行う患者
 - ・過度のアルコール摂取者
- *9.1.4 1型糖尿病を合併する慢性心不全患者**
ケトアシドーシスを起こすおそれがある。1型糖尿病を合併する慢性心不全患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、8.6参照]

9.2 腎機能障害患者

*9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉

投与しないこと。本剤の血糖降下作用が期待できないため。

〈慢性心不全〉

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤では腎機能低下に伴う血中濃度の上昇が報告されている。また、eGFRが30mL/min/1.73m²未満あるいは末期腎不全（ESRD）の患者を対象とした臨床試験は実施していない。[5.1、8.2、16.6.1参照]

*9.2.2 中等度の腎機能障害患者

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の糖排泄効果は腎機能に依存するため、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した患者では、本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.2、8.2、8.3、16.6.1参照]

*9.3 肝機能障害患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

*9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（ラット）において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後21日～90日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。[8.3、11.1.3参照]

10. 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。[16.4参照]

10.2 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 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 等 [11.1.1、11.1.4参照]	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。	血糖降下作用が相加的に増強するおそれがある。
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	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	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 [8.3、9.1.1、11.1.3、16.7.2参照]	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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

*11.1.1 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時はブドウ糖を投与すること。[7.2、8.1、8.9、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.3参照]

11.1.2 腎盂腎炎（0.1%未満）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（頻度不明）、敗血症（0.1%未満）

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）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。[8.5、9.1.2参照]

11.1.3 脱水（頻度不明）

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。[8.3、9.1.1、9.8、10.2 参照]

*11.1.4 ケトアシドーシス（頻度不明）

血糖値が高値でなくとも、ケトアシドーシス（糖尿病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。[7.1、7.2、8.3、8.6、10.2、17.1.1-17.1.3参照]

11.2 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（腭カンジダ症等）	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		体液量減少 ^注	ケトアシドーシス、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Part B）の合算により算出した。

注）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Part B）、慢性心不全患者を対象とした国際共同第III相試験（D1699C00001試験）の合算により算出した。

12. 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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いない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

発癌性あるいは変異原性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血漿中濃度

16.1.1 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、ダパグリフロジンの血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、消失半減期は約8～12時間であった。

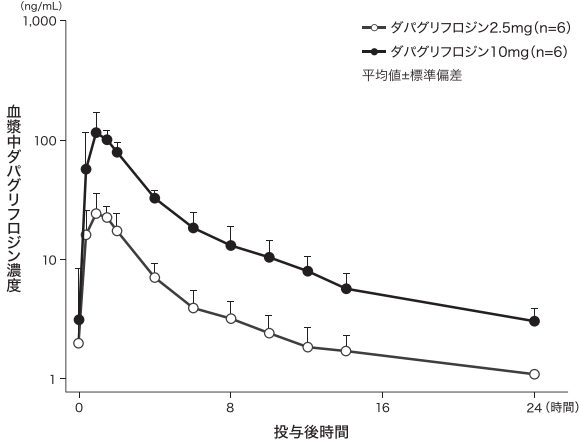


図1 健康成人男性に本剤単回経口投与時の血漿中ダパグリフロジン濃度推移（平均±標準偏差、n=6）

表1 単回経口投与時のダパ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）

16.1.2 反復投与

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²⁾。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⁾。

16.1.3 食事の影響

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パグリフロジンの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（外国人データ⁴⁾）。

16.2 吸収

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]ダパグリフロジン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（外国人データ⁵⁾）。

16.3 分布

In vitroにおけるダパグリフロジン（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⁶⁾。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者では約91%～95%であった（外国人データ^{7),8)}。

16.4 代謝

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]ダパグリフロジン50mg^注）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（外国人データ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⁾。[10参照]

16.5 排泄

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(外国人データ)¹²⁾。健康成人男性6例に本剤2.5¹³⁾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2.5¹³⁾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⁾。*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⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

健康成人及び2型糖尿病患者に本剤50mg¹⁴⁾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_{0-∞}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(外国人データ)^{7),14)}。

2型糖尿病患者に本剤20mg¹⁵⁾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1g/日であった(外国人データ)¹²⁾。[5.2、9.2.2参照]

16.6.2 肝機能障害

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_{0-∞}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(外国人データ)^{8),15)}。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 糖尿病用薬

ビオグリタゾン^{16),17)}、シタグリプチン¹⁶⁾、グリメピリド¹⁶⁾、メトホルミン¹⁶⁾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(外国人データ)。

ボグリボース¹⁸⁾との併用により、ダパグリフロジンの薬物動態は影響を受けなかった。

16.7.2 利尿薬

ヒドロクロチアジド¹⁹⁾、ブメタニド²⁰⁾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(外国人データ)。^{10.2参照}

16.7.3 その他の薬剤

(1) バルサルタン^{21),22)}、シンバスタチン^{21),22)}

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(外国人データ)。

(2) リファンピシン²³⁾、メフェナム酸²³⁾

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(外国人データ)。

(3) ワルファリン²²⁾、ジゴキシシン²²⁾

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(外国人データ)。

注)本剤の承認用量は5～10mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 2型糖尿病患者を対象とした試験

* (1) 国内臨床試験

国内の臨床試験において、本剤5mg又は10mgを1日1回投与した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)

・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。低血糖の有害事象発現割合は、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。

・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。低血糖の有害事象発現割合は、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1 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1)} (SE)	プラセボとの差(SE)	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=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1)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2 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2)} (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

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)、本表には含まなかった。

注2)調整済み平均変化量

・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。低血糖の有害事象発現割合は、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)、ビ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3 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)
ビ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4 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		
本剤単独療法群(n=61)	7.28(0.67)	-0.43(0.85)

SD：標準偏差

(2) 海外臨床試験

・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)^{29),30)}

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5 プラセボ対照二重盲検比較試験(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3)} (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)

	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3)} (SE)	プラセボとの差(SE)
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3)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。

[5.2、8.2、11.1.1、11.1.4参照]

*17.1.2 1型糖尿病患者を対象とした試験

プラセボ対照二重盲検比較試験及び国内III相長期投与試験において、本剤5mg又は10mgを1日1回投与した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。^(1型糖尿病の効能・効果追加申請時)

(1) 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)^{31),32)}

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、治験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。

低血糖の有害事象発現割合は、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。

糖尿病ケトアシドーシス^{注4)}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4)独立判定委員会が糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

表6 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5)} (SE)	プラセボとの差(SE)	ベースライン値からの変化率 ^{注6)} (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5)調整済み平均変化量

注6)調整済み平均変化率

表7 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7)} (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7)調整済み平均変化量

(2) 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)³³⁾

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、治験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。

低血糖の有害事象発現割合は本剤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。

糖尿病ケトアシドーシス^{注8)}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。[7.2、11.1.1、11.1.4参照]

注8)独立判定委員会が糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

*17.1.3 慢性心不全患者を対象とした試験

(1) 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(D1699C00001試験)³⁴⁾

NYHA心機能分類がII～IV度、左室駆出率(LVEF)が40%以下、eGFRが30mL/min/

1.73m²以上、かつACE阻害薬、ARB又はサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、 β 遮断薬及びMRA等を用いた標準治療により適切に治療されている慢性心不全患者を無作為割付けした(本剤10mg群2373例(うち日本人164例)、プラセボ群2371例(うち日本人179例))。なお、2型糖尿病合併患者^{注9)}は本剤10mg群1075例(うち日本人73例)、プラセボ群1064例(うち日本人77例)、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群1298例(うち日本人91例)、プラセボ群1307例(うち日本人102例)であった。本剤10mgを1日1回最長28カ月(中央値18カ月)間投与したときの心血管死又は心不全イベント(心不全による入院又は心不全による緊急受診)の発現割合は以下のとおりであった。

注9)診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者、又は、スクリーニング時と無作為割付け時の2回のHbA1cの値がいずれも6.5%以上である患者

表8 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

	本剤10mg (n=2373)	プラセボ (n=2371)	ハザード比 ^{a)} (95%信頼区間)	p値 ^{a、b)}
心血管死又は心不全イベント (心不全による入院又は緊急受診)	386例 (11.6/100人・年)	502例 (15.6/100人・年)	0.74 (0.65～0.85)	p<0.0001

a：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無で層別し、投与群、心不全による入院歴を因子としたCox比例ハザードモデルにより推定した。

b：最終解析の有意水準は、中間解析の実施を考慮して両側0.04992とされた。

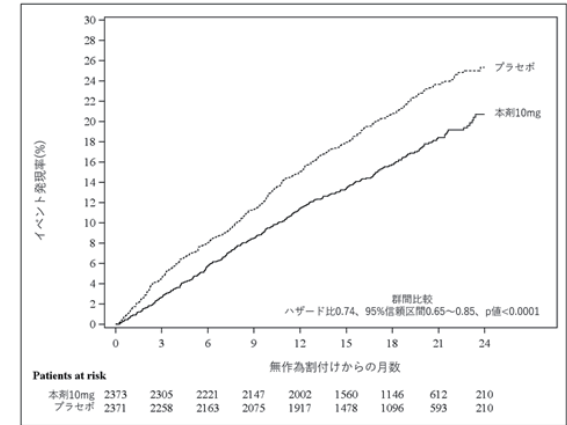


図1 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した2368例(うち日本人163例)及びプラセボを投与した2368例(うち日本人179例)中、注目すべき有害事象は、体液量減少^{注10)}が本剤10mg群170例(7.2%)及びプラセボ群153例(6.5%)、糖尿病ケトアシドーシス^{注11)}が本剤10mg群3例(0.1%)及びプラセボ群0例、重度の低血糖が本剤10mg群4例(0.2%)及びプラセボ群4例(0.2%)であった。なお、本試験では、有効性の潜在的なエンドポイントイベント、重篤な有害事象、治験薬の減量中断又は投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を収集し、このいずれにも該当しない非重篤な有害事象は収集しなかった。(慢性心不全の効能・効果追加申請時)

注10)有害事象「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「循環虚脱」「血液量減少性ショック」等

注11)独立判定委員会が糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験

(1) 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)^{35),36)}

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。低血糖の有害事象発現割合は、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9 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12)} (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12)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。低血糖の有害事象発現割合は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。

18. 薬効薬理

*18.1 作用機序

ナトリウム・グルコース共輸送体(SGLT)2は、腎尿細管に特異的に発現しており、近位尿細管でグルコースを再吸収する役割を担う主要な輸送体である³⁷⁾。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³⁸⁾。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。

ダパグリフロジンの慢性心不全に対する薬理作用には、SGLT2阻害による浸透圧性利尿

作用及び血行力学的作用に加えて、心筋線維化への二次的作用が関連している可能性がある³⁹⁾。また、NLRP3依存性インフラマソームの活性化に対するダバグリフロジンの抑制作用が、心室への有益な作用をもたらす機序の一部である可能性が示された⁴⁰⁾。

18.2 SGLT2に対する阻害作用

In vitro 試験で、ダバグリフロジンは、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³⁸⁾。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⁴¹⁾。

18.3 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ラットにダバ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⁴²⁾。また、ZDFラットにダバグリフロジンを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⁴³⁾。ストレプトゾチン誘発1型糖尿病ラットにダバ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応的に低下した⁴⁴⁾。日本人2型糖尿病患者を対象とした第I相反復投与試験において、ダバグリフロジン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I相反復投与試験において、ダバグリフロジン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⁾。

*18.4 心保護作用

ダバグリフロジンは、前糖尿病性及び糖尿病性心不全モデルマウスにおいて心機能パラメータ(左室駆出率、左室内径短縮率等)を改善した^{40),45)}。また、糖尿病性心不全モデルマウスで心筋細胞の線維化及びアポトーシスを抑制し⁴⁰⁾、心室リモデリングに有効であることが示唆された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物(Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate)(JAN)

化学名

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

分子式

C₂₁H₂₅ClO₆・C₃H₈O₂・H₂O

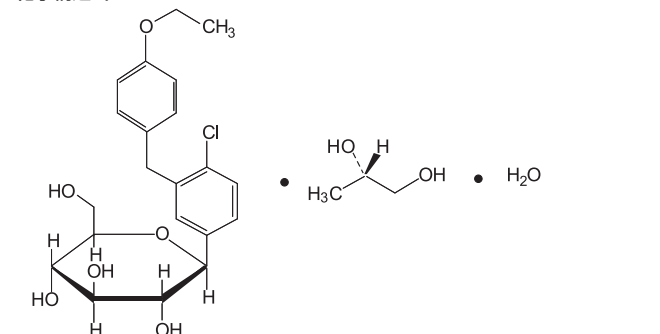
分子量

502.98

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。

化学構造式



分配係数

2.45(pH7.4、1-オクタノール/水)

20. 取扱い上の注意

瓶又はPTPシートから取り出した後は、高温・高湿を避けること。

21. 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。

22. 包装

〈フオーンガ錠5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

140錠[14錠(PTP)×10]

500錠[10錠(PTP)×50]

500錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈フオーンガ錠10mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

140錠[14錠(PTP)×10]

*23. 主要文献

- 1)Henry RR, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Jun;19(6):814-821. doi: 10.1111/dom.12882
- 2)Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011 Apr;13(4):357-65. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01359.x
- 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 DW, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013 Mar;75(3):763-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04391.x

- 6)社内資料(蛋白結合率測定試験, 2010)
- 7)Kasichayanula S, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013 Sep;76(3):432-44. doi: 10.1111/bcp.12056
- 8)Kasichayanula S, et al. Clin Ther. 2011 Nov;33(11):1798-808. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.011
- 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. 2011 Jan;13(1):47-54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01314.x
- 17)社内資料(ビオグリタゾンとの薬物相互作用, 2008)
- 18)Imamura A, et al. Diabetes Ther. 2013 Jun;4(1):41-9. doi: 10.1007/s13300-012-0016-5
- 19)社内資料(ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用, 2007)
- 20)Wilcox CS. J Am Heart Assoc. 2018;7(4):e007046. DOI: 10.1161/JAHA.117.007046
- 21)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)
- 22)Kasichayanula S, et al. Adv Ther. 2012 Feb;29(2):163-77. doi: 10.1007/s12325-011-0098-x
- 23)Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2013 Mar;15(3):280-3. doi: 10.1111/dom.12024
- 24)Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2013 May;15(5):432-40. doi: 10.1111/dom.12047
- 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. 2014 Nov;16(11):1102-10. doi: 10.1111/dom.12325
- 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. 2014 Dec;5(2):415-33. doi: 10.1007/s13300-014-0086-7
- 29)社内資料(外国人の中重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)
- 30)Kohan DE, et al. Kidney Int. 2014 Apr;85(4):962-71. doi: 10.1038/ki.2013.356
- 31)Mathieu C, et al. Diabetes Care. 2018 Sep;41(9):1938-46. doi: 10.2337/dc18-0623
- 32)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)
- 33)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)
- 34)McMurray JJV, et al. N Engl J Med. 2019 Nov;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- 35)Araki E, et al. J Diabetes Investig. 2016 Jul;7(4):555-64. doi: 10.1111/jdi.12453
- 36)Araki E, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Apr;19(4):562-570. doi: 10.1111/dom.12853
- 37)Kanai Y, et al. J Clin Invest. 1994 Jan;93(1):397-404. doi: 10.1172/JCI116972
- 38)社内資料(SGLT2及びSGLT1に対するK_i値及び選択性, 2011)
- 39)Verma S, et al. Diabetologia. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7
- 40)社内資料(糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)
- 41)Wright EM, et al. J Intern Med. 2007 Jan;261(1):32-43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x
- 42)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)
- 43)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)
- 44)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)
- 45)社内資料(前糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
TEL 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
https://www.ono.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

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。

1.9.1 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

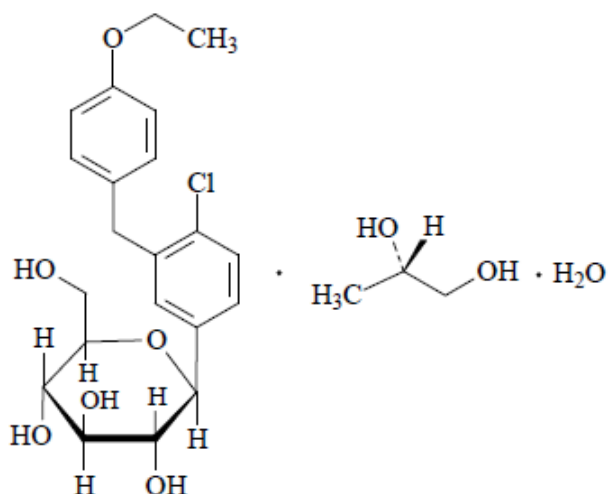
平成 23 年 4 月 15 日付 薬食審査発第 0415 第 12 号 (添付資料 1)

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 mono-(2*S*)-プロパン-1,2-ジオラート mono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。

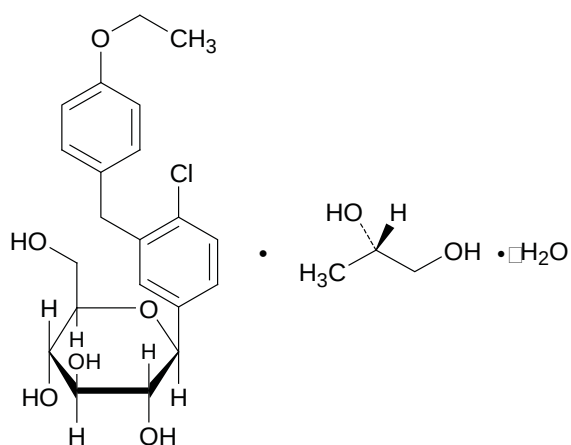
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(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. Wld 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

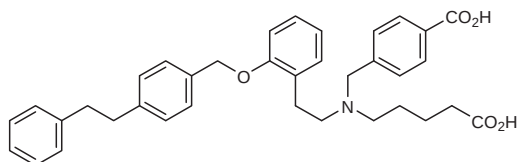
4-({(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(2-phenylethyl)phenyl]methoxy}=phenyl)ethyl]amino}methyl)benzoic acid

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)feníl]metoxi}feníl)=etil]amino}metil)benzoico

 $C_{36}H_{39}NO_5$ **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 delección de E1 y parcialmente de E3, que contiene el gen p53 salvaje controlado por el promotor de cytomegalovirus

dapagliflozinum

dapagliflozin

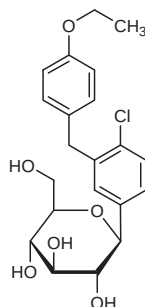
(1S)-1,5-anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol

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

 $C_{21}H_{25}ClO_6$ 

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）

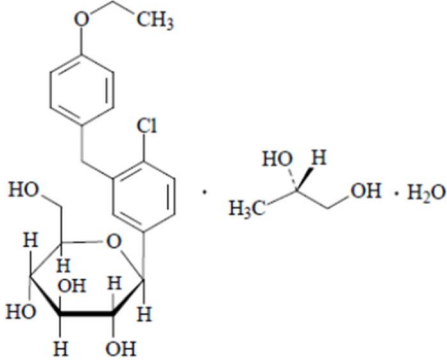
化学名・別名	(1S)-1,5-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-D-グルシトール（別名ダパグリフロジン）、その塩類及びその製剤
構造式	
効能・効果	2 型糖尿病 1 型糖尿病
用法・用量	2 型糖尿病 通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。 1 型糖尿病 インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 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それぞれ 5 mg、10 mg）を含有する。

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

毒性	単回投与毒性				
	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	最小致死量 (mg/kg)	主な所見
	マウス	経口	0, 375, 750, 1500, 3000	3000	1500 mg/kg 以上：一過性の自 発運動低下及び円背位 3000 mg/kg：一過性の体重減 少及び死亡
	ラット	経口	0, 375, 750, 1500, 3000	750	750 mg/kg 以上：自発運動低 下、被毛の汚れ、色素鼻汁、 軟便、体重減少及び死亡 1500 mg/kg：円背位及び死亡
	イヌ	経口	0, 200, 500, 1000	>1000	200 mg/kg 以上：投与後 10～ 60 分以内に嘔吐
	反復投与毒性				
	動物種	投与期間/ 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	1 ヶ月間/ 経口	5, 50, 300	50	300 mg/kg/日：死亡、尿細管 の鉍質沈着及び壊死・変性、 慢性腎症の増悪
	ラット	3 ヶ月間/ 経口	5, 50, 200	50	200 mg/kg/日：死亡、慢性腎 症増悪、尿管拡張、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

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

副作用	2 型糖尿病	
	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%）
	1 型糖尿病	
	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
	性器感染	116 例（9.2%）
会社	アストラゼネカ株式会社 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 1 型糖尿病 <u>慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。</u>
用法・用量 (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 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。 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 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 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。 <u>慢性心不全</u> <u>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。</u>
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	

表 2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更）

副作用 (下線部追加)	2 型糖尿病	
	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%）
	1 型糖尿病	
	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
	性器感染	116 例（9.2%）
	頻尿	76 例（6.0%）
慢性心不全	尿路感染	56 例（4.4%）
	口渇	43 例（3.4%）
	尿量増加	41 例（3.2%）
	注目すべき副作用発現率*（安全性評価対象 2368 例）	
	副作用の種類	例数
	体液量減少	68 例（2.9%）
	下肢切断のリスクに至った事象（前兆事象）	35 例（1.5%）
	腎関連事象	33 例（1.4%）
	骨折	3 例（0.1%）
	糖尿病ケトアシドーシス**	1 例（0.0%）
	四肢切断	1 例（0.0%）
	*慢性心不全患者を対象とした国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（D1699C00001 試験）では、重篤な有害事象、治験薬の減量中断又は投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を収集し、注目すべき有害事象として、体液量減少、腎関連事象、糖尿病ケトアシドーシス、重度の低血糖、骨折、四肢切断、下肢切断のリスクに至った事象（前兆事象）を設定した。いずれにも該当しない非重篤な有害事象は収集しなかった。	
	**独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された副作用	
会社		

1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

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4部(モジュール4) 非臨床試験報告書						
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	AstraZeneca	前糖尿病性心不全モデルマウス	2016.01-2017.01	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.2	AstraZeneca	糖尿病性心不全モデルマウス	2016.01-2017.01	海外	Cardiovasc Drugs Ther	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						
該当なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験						
該当なし						
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当なし						
4.2.2 薬物動態試験						
該当なし						
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						

1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

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
該当なし						
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
該当なし						
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
該当なし						
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
該当なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
4.2.3.4.2.1	Astrazeneca	ラット6カ月間(膀胱癌)	2011 - 2011	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.3 その他の試験						
該当なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
該当なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験						

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
該当なし						
4.2.3.7 その他の試験						
該当なし						
4.3 参考文献						
Adingupu D, Hagerstrand L, Palmer M, Karageorgis A, El Hachmane M, Gopel S, et al. Abstract 20522: SGLT2 Inhibition With Dapagliflozin Improves Coronary Vascular Derangement in the Leptin- Deficient ob/ob Mice. Circulation 2017;136:A20522.						
Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, and Hediger MA. The human kidney low affinity Na ⁺ /glucose co-transporter SGLT2: delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. J Clin Invest 1994; 93:397-404.						
Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. J Am Soc Nephrol 2003; 14:2873-2882.						
Weber, M.A., et al., Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016;4(3):211-220.						
Wells RG, Pajor AM, Kanai Y, Turk E, Wright EM, Hediger MA. Cloning of a human kidney cDNA with similarity to the sodium-glucose cotransporter. Am J Physiol 1992; 263: F459-F465.						
Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380: 347-57.						
Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the NLRP3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. Cardiovasc Drugs Ther. 2017;31(2):119-132.						
You G, Lee WS, Barros EJ, Kanai Y, Huo TL, Khawaja S et al. Molecular characteristics of Na ⁺ -coupled glucose transporters in adult and embryonic rat kidney. J Biol Chem 1995; 270: 29365-29371.						
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						

1.12 添付資料一覧

AstraZeneca

一般名: ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
該当なし						
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
該当なし						
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書						
該当なし						
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書						
該当なし						
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	AstraZeneca	D1699C00001 (Dapa-HF) Study Reports	2017.2-2019.7	両方	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書						
該当なし						
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
該当なし						
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5.3.5.4.1	AstraZeneca	PRO資料	—	—	社内資料	—
5.3.5.4.2	AstraZeneca	Dapa-HF Japanese Sub-population Output	—	—	社内資料	—

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.6 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	2019.1.1 - 2020.1.1	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	2019.1.1 - 2020.1.1	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	—
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						
Ambrosy AP, Gheorghiade M, Chioncel O, Mentz RJ, Butler J. Global perspectives in hospitalized heart failure: regional and ethnic variation in patient characteristics, management, and outcomes. <i>Curr Heart Fail Rep</i> . 2014 Dec;11(4):416-27.						
Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2019 Sep 10;74(10):e177-e232.						
Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. <i>Circulation</i> . 2019 Mar 5;139(10):e56-e528.						
Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM, Gurmu Y, Mosenzon O, Murphy SA, et al. Heart Failure Risk Stratification and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Circulation</i> . 2019 Nov 5;140(19):1569-1577.						
Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2014 Feb;16(2):159-69.						
Cheng YJ, Imperatore G, Geiss LS, Saydah SH, Albright AL, Ali MK, et al. Trends and Disparities in Cardiovascular Mortality Among U.S. Adults With and Without Self-Reported Diabetes, 1988-2015. <i>Diabetes Care</i> . 2018 Nov;41(11):2306-2315.						
Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. <i>Eur Heart J</i> . 2013 Jan;34(1):30-8.						
Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. <i>Int J Cardiol</i> . 2014 Feb 15;171(3):368-76.						
Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia</i> . 2018 Dec;61(12):2461-2498.						
Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2018 Nov 1;33(11):2005-2011.						

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
	Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al.	2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 22;61(3):e6-75.				
	Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E, Cain VA, Sjöström CD.	Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. Diabetologia. 2016 Sep;59(9):2036-9.				
	Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al.	Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J. 2016 May 14;37(19):1526-34.				
	Ghosh D, Lin DY.	Nonparametric analysis of recurrent events and death. Biometrics. 2000 Jun;56(2):554-62.				
	GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators.	Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259.				
	Goodlin SJ.	Palliative care in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009 Jul 28;54(5):386-96.				
	Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA.	Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000 Apr;35(5):1245-55.				
	Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al.	Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2018 Jul 24;72(4):351-366.				
	Hallow KM, Greasley PJ, Helmlinger G, Chu L, Heerspink HJ, Boulton DW.	Evaluation of renal and cardiovascular protection mechanisms of SGLT2 inhibitors: model-based analysis of clinical data. Am J Physiol Renal Physiol. 2018 Nov 1;315(5):F1295-F1306.				
	Hallow KM, Gebremichael Y.	A Quantitative Systems Physiology Model of Renal Function and Blood Pressure Regulation: Application in Salt-Sensitive Hypertension. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017 Jun;6(6):393-400.				
	Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW.	Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. Diabetes Obes Metab. 2018 Mar;20(3):479-487.				
	Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J.	Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2013 Sep;15(9):853-62.				
	Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al.	Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Feb;7(2):128-139.				
	Hicks KA, Hung HMJ, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Stockbridge NL, et al.	Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke Endpoint Events in Clinical Trials. Draft Definitions for CDISC 2014;1-33.				
	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.	Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1364-79.				
	Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al.	SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diab Vasc Dis Res. 2015 Mar;12(2):90-100.				
	Jackson CE, MacDonald MR, Petrie MC, Solomon SD, Pitt B, Latini R, et al.	Associations of albuminuria in patients with chronic heart failure: findings in the ALiskiren Observation of heart Failure Treatment study. Eur J Heart Fail. 2011 Jul;13(7):746-54.				

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
		Johnsson K, Johnsson E, Mansfield TA, Yavin Y, Ptaszynska A, Parikh SJ. Osmotic diuresis with SGLT2 inhibition: analysis of events related to volume reduction in dapagliflozin clinical trials. <i>Postgrad Med.</i> 2016 May;128(4):346-55.				
		Kasichayanula S, Liu X, Lacrete F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2014 Jan;53(1):17-27.				
		Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Circulation.</i> 2019 May 28;139(22):2528-2536.				
		Kawaguchi A, Koch G, Wang X. Stratified Multivariate Mann-Whitney Estimators for the Comparison of Two Treatments with Randomization Based Covariance Adjustment. <i>Statistics in Biopharmaceutical Research</i> , 2011;3(2):217-231.				
		Koch GG, Tangen CM, Jung JW, Amara IA. Issues for covariance analysis of dichotomous and ordered categorical data from randomized clinical trials and non-parametric strategies for addressing them. <i>Stat Med.</i> 1998 Aug 15-30;17(15-16):1863-92.				
		Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. <i>Kidney Int.</i> 2014 Apr;85(4):962-71.				
		Koyama S, Sato Y, Tanada Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Early evolution and correlates of urine albumin excretion in patients presenting with acutely decompensated heart failure. <i>Circ Heart Fail.</i> 2013 Mar;6(2):227-32.				
		Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. <i>Circ Heart Fail.</i> 2016 Jan;9(1).				
		Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2019 Aug 23.				
		Lewis EF, Kim HY, Claggett B, Spertus J, Heitner JF, Assmann SF, et al. Impact of Spironolactone on Longitudinal Changes in Health-Related Quality of Life in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial. <i>Circ Heart Fail.</i> 2016 Mar;9(3):e001937.				
		Lin D, Wei L, Yang I, Ying Z. Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events. <i>Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)</i> . 2000;62(4):711-30.				
		List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2009 Apr;32(4):650-7.				
		Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2017 Dec;19(12):1606-1614.				
		Luo N, O'Connor CM, Cooper LB, Sun JL, Coles A, Reed SD, et al. Relationship between changing patient-reported outcomes and subsequent clinical events in patients with chronic heart failure: insights from HF-ACTION. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2019 Jan;21(1):63-70.				
		Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). <i>Circulation.</i> 2018 Jan 23;137(4):323-334.				
		McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). <i>Eur J Heart Fail.</i> 2019 May;21(5):665-675.				
		McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2019 Nov;21(11):1402-1411.				

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
	McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.	Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.				
	McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.	Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.				
	Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al.	Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606-617.				
	Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al.	Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-657.				
	Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al.	Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). Circulation. 2016 Jun 7;133(23):2254-62.				
	Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, Mitsuma W, Tanaka K, et al.	Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. Circ J. 2008 Mar;72(3):489-91.				
	Packer M.	The placebo effect in heart failure. Am Heart J. 1990 Dec;120(6 Pt 2):1579-82.				
	Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F.	Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. JAMA Cardiol. 2017 Sep 1;2(9):1025-1029.				
	Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L, Girardi AC, Malnic G.	Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na ⁺ /H ⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. J Am Soc Nephrol. 2014 Sep;25(9):2028-39.				
	Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, et al.	Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Jun;7(6):429-441.				
	Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al.	Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail. 2014 Sep;1(1):4-25.				
	Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.	2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.				
	Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.	2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975.				
	Rame JE, Sheffield MA, Dries DL, Gardner EB, Toto KH, Yancy CW, et al.	Outcomes after emergency department discharge with a primary diagnosis of heart failure. Am Heart J. 2001 Oct;142(4):714-9.				
	Rogers JK, Yaroshinsky A, Pocock SJ, Stokar D, Pogoda J.	Analysis of recurrent events with an associated informative dropout time: Application of the joint frailty model. Stat Med. 2016 Jun 15;35(13):2195-205.				
	Sacks CA, Jarcho JA, Curfman GD.	Paradigm shifts in heart-failure therapy--a timeline. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):989-91.				
	Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al.	Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018 May;20(5):853-872.				

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
		Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. Am Heart J. 2007 Aug;154(2):260-6.				
		Setoguchi S, Stevenson LW. Hospitalizations in patients with heart failure: who and why. J Am Coll Cardiol. 2009 Oct 27;54(18):1703-5.				
		Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, Koseki Y, Sakuma M, Kagaya Y, et al. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. Circ J. 2004 May;68(5):427-34.				
		Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. Circ J. 2011;75(4):823-33.				
		Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. Eur J Heart Fail. 2015 Sep;17(9):884-92.				
		Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2015 Sep;12(5):352-8.				
		Skali H, Dwyer EM, Goldstein R, Haigney M, Krone R, Kukin M, et al. Prognosis and response to therapy of first inpatient and outpatient heart failure event in a heart failure clinical trial: MADIT-CRT. Eur J Heart Fail. 2014 May;16(5):560-5.				
		Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. Am Heart J. 2005 Oct;150(4):707-15.				
		Stokes M, Davis D, Koch G. Categorical Data Analysis Using SAS®. 3rd ed: SAS Institute; 2012, p. 297-343.				
		Teng TK, Tromp J, Tay WT, Anand I, Ouwerkerk W, Chopra V, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. Lancet Glob Health. 2018 Sep;6(9):e1008-e1018.				
		Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012 Jan 1;302(1):R75-83.				
		Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2018 Aug;6(8):678-685.				
		Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A; JCARE-CARD Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. Circ J. 2006 Dec;70(12):1617-23.				
		Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018 Oct;61(10):2108-2117.				
		Wang D, Pocock S. A win ratio approach to comparing continuous non-normal outcomes in clinical trials. Pharm Stat. 2016 May;15(3):238-45.				
		Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):323-34.				
		Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Leslie BR, Griffen SC. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. J Am Heart Assoc. 2018 Feb 10;7(4).				
		Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357.				

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
	Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct 15;62(16):e147-239.					
	Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017 Aug 8;70(6):776-803.					
	Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2016 Sep 27;68(13):1476-1488.					
	Yasuda S, Miyamoto Y, Ogawa H. Current Status of Cardiovascular Medicine in the Aging Society of Japan. Circulation. 2018 Sep 4;138(10):965-967.					
	Zambroski CH, Moser DK, Bhat G, Ziegler C. Impact of symptom prevalence and symptom burden on quality of life in patients with heart failure. Eur J Cardiovasc Nurs. 2005 Sep;4(3):198-206.					
	Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):31-39.					
	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.					