

平成 30 年 11 月 21 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## トホグリフロジン水和物の「使用上の注意」等の改訂について

一般名	一般名	販売名（承認取得者）
販売名	トホグリフロジン水和物	デベルザ錠 20 mg（興和株式会社） アプルウェイ錠 20 mg（サノフィ株式会社）
効能・効果	2 型糖尿病	
改訂の概要	「重要な基本的注意」の項のインスリン製剤、GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない旨の記載を削除し、「臨床成績」の項に、インスリン製剤併用試験及び GLP-1 受容体作動薬併用試験の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	製造販売後に実施されたインスリン製剤併用試験（TOFOGL07061 試験）及び GLP-1 受容体作動薬併用試験（DEBT02 試験）の結果を踏まえ、改訂することが適切と判断した。	

## 【新旧対照表（デベルザ錠 20 mg）】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) ～ (11) (略)</p> <p><u>(12) 本剤とインスリン製剤、GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。</u></p> <p><u>(13) (略)</u></p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) ～ (11) (略)</p> <p>(削除)</p> <p><u>(12) (略)</u></p>
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤 <u>(14.7%)</u>）との併用で低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖 <u>(3.3%)</u> が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取させるなど適切な処置を行うこと。ただし、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>2) ～4) (略)</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖 <u>(1.5～38.6%)</u>：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤）との併用で低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取させるなど適切な処置を行うこと。ただし、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>2) ～4) (略)</p>
<p>【臨床成績】</p> <p>2. 併用療法</p> <p>(新設)</p>	<p>【臨床成績】</p> <p>2. 併用療法</p> <p><u>(2) インスリン製剤併用試験<sup>15)</sup></u></p> <p><u>食事療法・運動療法に加えてインスリン治療（基礎インスリン製剤と DPP-4 阻害薬との併用治療を含む）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、16 週間のプラセボ対照二重盲検期にプラセボ又はトログリフロジン 20 mg を 1 日 1 回併用投与した結果は次表のとおりであった。</u></p>

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

投与群及び投与前 HbA1c (NGSP) #1 (%)	HbA1c (NGSP) #2 (%)	
	投与前からの 変化量	プラセボとの 差
インスリン製剤 +プラセボ 8.40±0.65、n=70	0.48±0.089	—
インスリン製剤 +トログリフロジン 8.53±0.76、n=140	-0.59±0.069	-1.07±0.090* [-1.246,-0.890]

#1: 平均値±標準偏差

#2: 調整最小二乗平均±標準誤差、[95%信頼区間]

\*p<0.0001

投与群、時点、投与群と時点との交互作用、スクリーニング時の HbA1c、インスリンレジメン及び eGFR を固定効果、HbA1c の投与前値、HbA1c の投与前値と時点との交互作用を共変量とした Mixed Model with Repeated Measurements (MMRM) による解析

16 週間の二重盲検期に継続して 36 週間の非盲検期に移行し各群にトログリフロジン 20mg を 1 日 1 回併用投与した。投与前から 52 週時までの HbA1c (NGSP) の変化量 (平均値±標準偏差、%) はトログリフロジン群で-0.76±0.88 であった。

低血糖症の副作用発現割合は 16 週間の二重盲検期のプラセボ群で 15.7% (11 例/70 例)、トログリフロジン群で 27.9% (39 例/140 例) であった。また、トログリフロジン群における 52 週間では 38.6% (54 例/140 例) であった。

### (3) GLP-1 受容体作動薬併用試験<sup>16)</sup>

食事療法・運動療法に加えて GLP-1 受容体作動薬単剤治療中で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (67 例) を対象に、トログリフロジン 20 mg を 1 日 1 回 52 週間併用投与した。投与前 (8.57±1.04) から 52 週時 (LOCF 法を適用) までの HbA1c (NGSP) の変化量は-0.59±0.99 であった (平均値±標準偏差、%)。

最終評価時までの低血糖症の副作用発現割合は、1.5% (1 例/67 例) であった。

(新設)