

**2019年3月改訂(第7版)

*2017年9月改訂

処方箋医薬品:

注意一医師等の処方箋により使用すること

選択的SGLT2阻害剤一糖尿病治療剤一

フォシーガ錠5mg

フォシーガ錠10mg

**

ダパグリフロジンプロピレングリコール錠

forxiga 5mg・10mg tablets

	5mg	10mg
承認番号	22600AMX00528	22600AMX00529
薬価収載	2014年5月	
販売開始	2014年5月	
効能追加	2019年3月	
国際誕生	2012年10月	

貯法:室温保存
有効期間:3年

**

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

1. 組成

販売名	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
成分・含量 (1錠中)	ダパグリフロジン 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)	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)
添加物	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、黄色三二酸化鉄	

2. 性状

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

**【効能・効果】

2型糖尿病

1型糖尿病

** <効能・効果に関連する使用上の注意>

効能共通

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

1型糖尿病

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

**【用法・用量】

2型糖尿病

通常、成人にはダ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。

** <用法・用量に関連する使用上の注意>

1型糖尿病

1. 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。〔「重要な基本的注意(9)」及び「重大な副作用」の項参照〕
2. 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量の減量は20%以内とすることが推奨された¹⁾。〔「重要な基本的注意(1)及び(9)」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 中等度の腎機能障害のある患者〔「重要な基本的注意(2)及び(3)」及び「薬物動態」の項参照〕
- (2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (3) 脱水を起こしやすい患者(血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等)〔本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。〕〔「重要な基本的注意(3)」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (4) 尿路感染、性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔「重要な基本的注意(8)」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照〕
- (5) 他の糖尿病用薬(特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬)を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。〕〔「重要な基本的注意(1)」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (6) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者

** 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意(9)」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (2) 本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。〔「慎重投与」、「その他の副作用」及び「臨床成績」の項参照〕

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

3. 相互作用

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

** 併用注意（併用に注意すること）

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

** 4.

副作用

2型糖尿病

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

1型糖尿病

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

(1) 重大な副作用

- 1) **低血糖（頻度不明）**：低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただしα-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照）
- 2) **腎盂腎炎（0.1%未満）、敗血症（0.1%未満）**：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意（8）」の項参照）
- 3) **脱水（頻度不明）**：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意（3）」の項参照）

- 4) **ケトアシドーシス** (頻度不明) : ケトアシドーシス (糖尿病性ケトアシドーシスを含む) があらわれることがある。特に **1型糖尿病患者** において多く認められている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 (「重要な基本的注意 (9)」、「臨床成績」の項参照)

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	性器感染 (陰カンジダ症等)	尿路感染 (膀胱炎等)		
血液				ヘマトクリット増加
代謝及び栄養障害			ケトアシドーシス、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	外陰陰不快感	
循環器			高血圧、低血圧	
その他			倦怠感、無力症、体重減少、異常感	

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない (使用経験がない)。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

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

** 10. その他の注意

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

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与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。

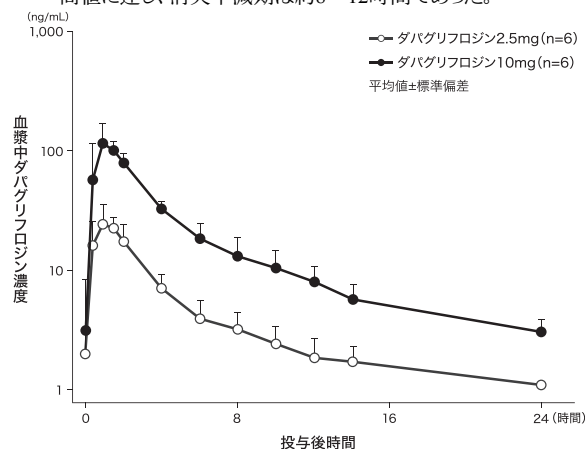


図 健康成人男性に本剤単回経口投与時の血漿中ダパグリフロジン濃度推移 (平均±標準偏差、n=6)

表 単回経口投与時のダ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)

注) 本剤の承認用量は5～10mg/日である。

** (2) 反復投与²⁾

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

注) 本剤の承認用量は5～10mg/日である。

2. 食事の影響 (外国人データ)⁴⁾

健康成人29例に本剤10mgを空腹時又は高脂肪高カロリー食摂取後 (食後) に投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のダパグリフロジンの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。

3. 吸収 (外国人データ)⁵⁾

健康成人男性7例に本剤10mgを空腹時に経口投与し、その1時間後に [¹⁴C] ダパグリフロジン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。

4. 分布 (外国人データ)^{6), 7), 8)}

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。健康被験者、腎機能正常患者及び腎機能障害患者に本剤50mg^{注)}を投与、健康被験者及び肝機能障害患者に本剤10mgを投与したとき、血漿蛋白結合率 (平衡透析法) は健康被験者では約92%、腎機能正常患者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者では約91%～95%であった。

注) 本剤の承認用量は5～10mg/日である。

5. 代謝 (外国人データ)

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

た¹⁰⁾。

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

6. 排泄 (外国人データを含む)

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

注) 本剤の承認用量は5～10mg/日である。

*In vitro*において、ダパグリフロジンは有機アニオントランスポーター(OAT)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(IC_{50} 値はそれぞれ33 μM 、69 μM 、8 μM)。ダパグリフロジンはP-糖蛋白の弱い基質となるが、P-糖蛋白を阻害しなかった¹³⁾。

7. 特殊集団

(1) 腎機能障害者 (外国人データ)^{7),14)}

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

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

注) 本剤の承認用量は5～10mg/日である。

(2) 肝機能障害者 (外国人データ)^{8),15)}

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

* 8. 薬物相互作用

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

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

***【臨床成績】

2型糖尿病患者を対象とした試験

1. 用量反応試験(単独療法、D1692C00005試験)²⁴⁾

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

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

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

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

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

※p<0.0001 SD:標準偏差, SE:標準誤差

注)調整済み平均変化量

腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表 腎機能別(24週時)の結果

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

SD:標準偏差, SE:標準誤差

注)調整済み平均変化量

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

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

本剤5mg(10mgへの増量を含む)の単独及び併用療法によるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。また、単独療法群における52週時のベースライン値からの空腹時血糖変化量[平均値±標準偏差]は、-14.3±21.4mg/dL、体重変化量[平均値±標準偏差]は、2.58±2.29kgであった。低血糖の発現割合は、単独療法群2.4%(6例/249例)、スルホニルウレア剤併用群6.6%(8例/122例)、DPP-4阻害剤併用群3.2%(2例/62例)、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用群0%(0例/61例)、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 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 腎機能別(52週時)の結果

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

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

SD:標準偏差

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

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

表 インスリン製剤との併用療法試験(16週時)の結果

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

※p<0.0001 SD:標準偏差, SE:標準誤差

注)調整済み平均変化量

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

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

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

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

(外国人の中等度腎機能障害患者を対象とした試験)

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

SD:標準偏差, SE:標準誤差

注)調整済み平均変化量

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

1型糖尿病患者を対象とした試験

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

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者(プラセボ群272例(うち日本人58例)、本剤5mg群271例(うち日本人55例)、本剤10mg群270例(うち日本人41例))を対象に、プラセボ、本剤5mg又は10mgを1日1回52週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治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。低血糖の発現割合は、プラセボ群87.1%(237例/272例)、本剤5mg群85.2%(231例/271例)、本剤10mg群86.7%(234例/270例)であり、重度の低血糖は、プラセボ群8.5%(23例/272例)、本剤5mg群8.9%(24例/271例)、本剤10mg群9.6%(26例/270例)であった。糖尿病性ケトアシドーシス^(注)の発現割合は、プラセボ群0.4%(1例/272例)、本剤5mg群4.1%(11例/271例)、本剤10mg群3.7%(10例/270例)であった。

注)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された事象

表 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

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

※p<0.0001 SD:標準偏差, SE:標準誤差

注1)調整済み平均変化量, 注2)調整済み平均変化率

表 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(52週時)の結果

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

SE:標準誤差

注)調整済み平均変化量

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

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者(本剤5mg群76例、本剤10mg群75例)を対象に、本剤5mg又は10mgを1日1回52週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治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。低血糖の発現割合は本剤5mg群98.7%(75例/76例)、本剤10mg群100%(75例/75例)であり、重度の低血糖は、本剤5mg群2.6%(2例/76例)、本剤10mg群6.7%(5例/75例)であった。糖尿病性ケトアシドーシス^(注)の発現割合は、本剤5mg群2.6%(2例/76例)、本剤10mg群1.3%(1例/75例)であった。

注)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された事象

【薬効薬理】

1. 作用機序

ナトリウム・グルコース共輸送体(SGLT)2は、腎尿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³⁶⁾。ダパグリフロジンは、SGLT2の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である³⁷⁾。ダパグリフロジンは、腎におけるグルコースの再吸収を抑制し、尿中グルコース排泄を促進することにより、空腹時及び食後の血糖コントロールを改善する。

2. SGLT2に対する阻害作用

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

3. 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖低下作用

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

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

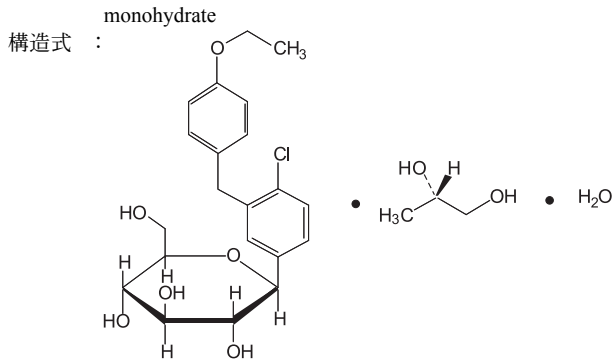
日本人2型糖尿病患者を対象とした第1相反復投与試験²⁾において、ダパグリフロジン10mgを投与したとき、投与1及び14日目の投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量は増加し、投与13日目のOGTT後の血糖値のAUC_{0-4h}が低下した²⁾。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

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

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



分子式：C₂₁H₂₅ClO₆・C₃H₈O₂・H₂O

分子量：502.98

分配係数：2.45 (pH7.4, 1-オクタノール／水)

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

【取扱い上の注意】

瓶又はPTPシートから取り出した後は、高温・高温を避けること。

**【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

フォシーガ錠5mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)

[瓶入り] 500錠

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

【主要文献】

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

- 26) Kaku, K., et al.: Diabetes Obes. Metab., 16(11), 1102, 2014
- 27) 社内資料(単独又は併用療法による非盲検長期投与試験, 2013)
- 28) Kaku, K., et al.: Diabetes Ther., 5(2), 415, 2014
- * 29) Araki, E., et al.: J. Diabetes Investig., 7, 555, 2016
- * 30) Araki, E., et al.: Diabetes Obes. Metab., 19, 562, 2017
- 31) 社内資料(外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2010)
- 32) Kohan, D.E., et al.: Kidney Int., 85(4), 962, 2014
- ** 33) Mathieu, C., et al.: Diabetes Care., 41, 1938, 2018
- ** 34) 社内資料(1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2018)
- ** 35) 社内資料(1型糖尿病患者を対象とした非盲検長期投与試験, 2017)
- 36) Kanai, Y., et al.: J. Clin. Invest., 93(1), 397, 1994
- 37) 社内資料(SGLT2及びSGLT1に対するK_i値及び選択性, 2011)
- 38) Wright, E.M., et al.: J. Intern. Med., 261(1), 32, 2007
- 39) 社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
- 40) 社内資料(糖尿病モデルラットに反復投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
- ** 41) 社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の血中グルコース濃度, 2003)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

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

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

AstraZeneca

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

販売



小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号