**2025年4月改訂（第7版）
*2024年12月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号
873969, 87219, 873999

選択的SGLT2阻害剤
ダパグリフロジンプロピレングリコール錠

フォシーガ®錠5mg
フォシーガ®錠10mg
forxiga 5mg・10mg tablets

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品注）

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。］

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、クロスポビドン、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	

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。
○慢性腎臓病
ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

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ので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 「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］

〈慢性腎臓病〉

5.6 eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。［8.2、9.2.1参照］

5.7 「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（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。［17.1.4参照］

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、慢性腎臓病〉

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。［8.6.1、8.6.2、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]。［8.6.1、8.6.2、11.1.1、11.1.4、17.1.2参照］

〈慢性心不全、慢性腎臓病〉

7.3 慢性心不全及び慢性腎臓病に対して5mg1日1回の有効性は確認されていないため以下の点に留意すること。

7.3.1 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。［7.1、7.2、

8.6.1、9.1.4、11.1.4参照]

**7.3.2 2型糖尿病を合併する患者においても、慢性心不全又は慢性腎臓病の治療を目的とする場合は10mg1日1回を投与すること。

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では経過を十分に観察し、特に重度の腎機能障害患者に本剤を投与する際には、腎機能障害の悪化に注意すること。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/1.73m^{2}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、5.6、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、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。

8.6.1 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、7.3.1、11.1.4参照]

(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。

*8.6.2 本剤を含むSGLT2阻害薬の投与中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されているため、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行うこと。[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及び慢性腎臓病患者
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及び慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3.1、8.6.1、8.6.2参照]

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〉
血糖コントロール改善を目的として投与しないこと。本剤の血糖降下作用が期待できない。

〈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。本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。また、eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満あるいは末期腎不全の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性腎臓病〉
eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
[5.1、5.6、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/1.73m^{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。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの作用が減弱されるおそれがある。	リチウムの腎排泄を促進することにより、血清リチウム濃度が低下する可能性がある。

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(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、17.1.1-17.1.4参照]

11.1.2 腎盂腎炎(0.1%未満)[注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)[注1)]、敗血症(0.1%未満)[注1)]

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)[注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。[8.3、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、8.6.1、8.6.2、10.2、17.1.1-17.1.4参照]

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(腟カンジダ症等)	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2)]	ケトーシス、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	
眼			眼乾燥	
生殖器		陰部そう痒症	外陰腟不快感	
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臨床試験(D1692C00005試験、D1692C00006試験及びD1692C00012試験)、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験(MB102229試験、MB102230試験及び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臨床試験(D1692C00005試験、D1692C00006試験及びD1692C00012試験)、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験(MB102229試験、MB102230試験及びD1695C00001試験PartB)、慢性心不全患者を対象とした臨床試験(D1699C00001試験及びD169CC00001試験)、慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験(D169AC00001試験)の重篤な副作用の合算により算出した。

注2)2型糖尿病患者を対象とした臨床試験(D1692C00005試験、D1692C00006試験及びD1692C00012試験)、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験(MB102229試験、MB102230試験及びD1695C00001試験PartB)、慢性心不全患者を対象とした臨床試験(D1699C00001試験)、慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験(D169AC00001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。

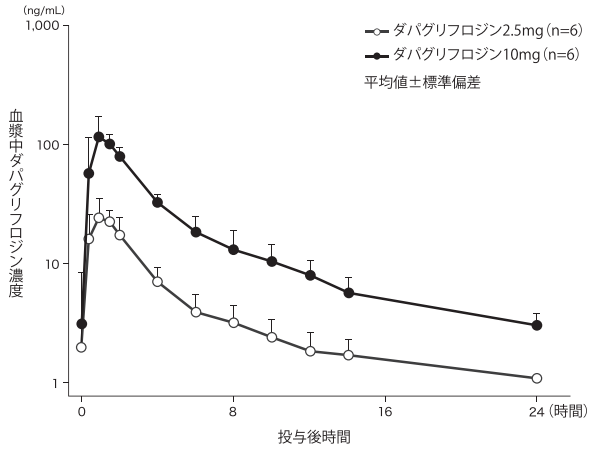


図1　健康成人男性に本剤単回経口投与時の
血漿中ダパグリフロジン濃度推移（平均±標準偏差、n=6）

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[^{14}C]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[^{14}C]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（IC_{50}>50μM）[11)]。[10参照]

16.5 排泄

外国人健康成人男性に50mgの[^{14}C]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2.5[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)]。

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（IC_{50}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（外国人データ）[7),14)]。

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（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_{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（外国人データ）[8),15)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 糖尿病用薬

ピオグリタゾン[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）	–

	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)
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/1.73m²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/1.73m²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)、本表には含めなかった。
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/1.73m²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/1.73m²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/1.73m²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)
eGFR30以上45mL/min/1.73m²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/1.73m²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第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・効果追加承認時)

(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)独立判定委員会で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）独立判定委員会で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/1.73m^{2}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。

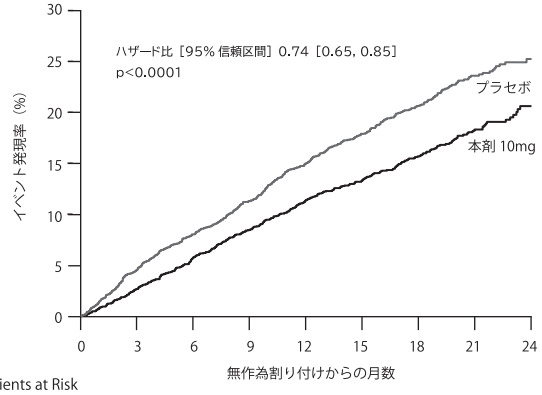


図1　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

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・効果追加承認時）

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）独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

（2）国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（D169CC00001試験）35),36)

NYHA心機能分類がII～IV度、左室駆出率（LVEF）が40%超、eGFRが25mL/min/1.73m^{2}以上の慢性心不全患者を無作為割付けした（本剤10mg群3131例（うち日本人210例）、プラセボ群3132例（うち日本人212例））。本試験ではACE阻害薬、ARB、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、β遮断薬、MRA等が投与されていた患者が組み入れられた。なお、2型糖尿病合併患者注12)は本剤10mg群1401例（うち日本人75例）、プラセボ群1405例（うち日本人77例）、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群1730例（うち日本人135例）、プラセボ群1727例（うち日本人135例）であった。本剤10mgを1日1回最長42カ月（中央値27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12）診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者

表9　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=3131）	プラセボ（n=3132）	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）	512例（7.8/100人・年）	610例（9.6/100人・年）	0.82［0.73, 0.92］	p=0.0008

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0.048とされた。

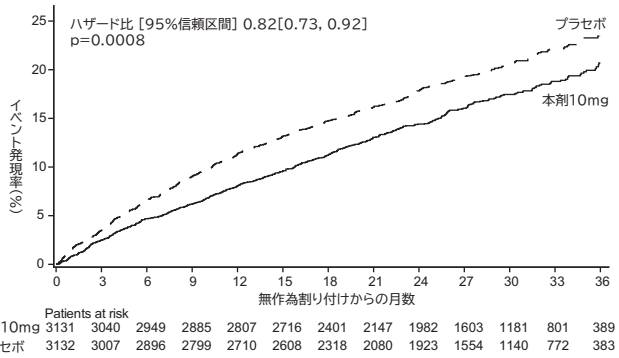


図2　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した3126例（うち日本人210例）及びプラセボを投与した3127例（うち日本人212例）中、体液量減少を示唆する重篤な有害事象注13)が本剤10mg群35例（1.1%）及びプラセボ群31例（1.0%）、糖尿病ケトアシドーシス注14)が本剤10mg群2例（0.1%）及びプラセボ群0例、重度の低血糖が本剤10mg群6例（0.2%）及びプラセボ群7例（0.2%）であった。なお、本試験では、投与中止に至った有害事象、切断、切断に至った有害事象、下肢切断のリスクとなる有害事象、糖尿病ケトアシドーシスの可能性がある事象、重度の低血糖、心虚血性イベント（心筋梗塞、不安定狭心症）及び脳卒中、治験薬の投与中断に至った有害事象に該当する場合のみ非重篤な有害事象を収集した。

注13）有害事象「失神」「低血圧」「脱水」「血液量減少症」「起立性低血圧」「循環虚脱」「ショック」「うっ血性肝障害」「血液量減少性ショック」

注14）独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実又は可能性が高いと判定された有害事象

17.1.4 慢性腎臓病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（D169AC00001試験）37)

eGFRが25～75mL/min/1.73m^2、UACRが200～5000mg/gCr、かつACE阻害薬又はARBを服用している慢性腎臓病患者注15)を無作為割付けした（本剤10mg群2152例（うち日本人128例）、プラセボ群2152例（うち日本人116例））。なお、2型糖尿病合併患者注16)は本剤10mg群1455例（うち日本人67例）、プラセボ群1451例（うち日本人66例）、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群697例（うち日本人61例）、プラセボ群701例（うち日本人50例）であった。本剤10mgを1日1回最長39.2カ月（中央値28.5カ月）間投与したときの複合エンドポイント（eGFRの50%以上の持続的な低下、ESKDへの進展注17)、腎臓死又は心血管死）の初回イベントの発現状況は以下のとおりであった。なお、本剤投与中にeGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合も本剤投与を継続可とし、さらに透析が必要となった場合でも本剤投与は継続可とした。

注15）1型糖尿病、常染色体優性又は常染色体劣性多発嚢胞腎、ループス腎炎並びにANCA関連血管炎が認められたCKD患者は本試験の対象から除外された

注16）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

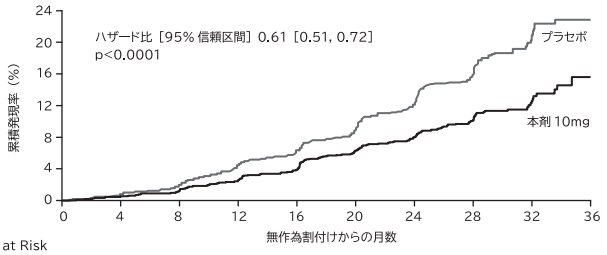
注17）eGFRの15mL/min/1.73m^{2}未満の持続、慢性透析療法又は腎臓移植

表10　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=2152）	プラセボ（n=2152）	ハザード比※［95%信頼区間］	p値※
複合エンドポイント	4.6/100人・年（197例：eGFRの50%以上の持続的な低下59例、ESKDへの進展83例、腎臓死0例、心血管死55例）	7.5/100人・年（312例：eGFRの50%以上の持続的な低下133例、ESKDへの進展108例、腎臓死2例、心血管死69例）	0.61［0.51, 0.72］	p<0.0001

※：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無及びUACRで層別し、投与群を因子とし、eGFRで調整したCox比例ハザードモデルにより算出した。

eGFR：推算糸球体濾過量、ESKD：末期腎不全、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比



No. at Risk

本剤10mg	2,152	2,001	1,955	1,898	1,841	1,701	1,288	831	309	31
プラセボ	2,152	1,993	1,936	1,858	1,791	1,664	1,232	774	270	24

図3　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2149例（うち日本人128例）及びプラセボを投与した2149例（うち日本人116例）中、注目すべき有害事象は、体液量減少[注18)]が本剤10mg群120例（5.6%）及びプラセボ群84例（3.9%）、糖尿病ケトアシドーシス[注19)]が本剤10mg群0例及びプラセボ群2例（0.1%）、重度の低血糖が本剤10mg群14例（0.7%）及びプラセボ群28例（1.3%）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。（慢性腎臓病の効能・効果追加承認時）

注18）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」「血液量減少性ショック」「尿流量減少」「尿量減少」

注19）独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実又は可能性高い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）[38),39)]

eGFRが45mL/min/1.73m^{2}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11　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20)]（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20）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[40)]。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[41)]。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[42)]。また、NLRP3依存性インフラマソームの活性化に対するダパ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[43)]。

ダパグリフロジンの慢性腎臓病に対する薬理作用には、SGLT2阻害により、遠位尿細管に到達するナトリウム量が増加し、尿細管糸球体フィードバックが増強されることで糸球体内圧が低下することが関連している可能性がある[44)]。また、上記の作用が浸透圧利尿による、体液過剰の補正、血圧低下、前負荷及び後負荷の軽減等の血行動態の改善作用と組み合わさって、腎灌流を改善することが関連している可能性がある[45)]。

18.2 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[41)]。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[46)]。

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ラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験で、尿中グルコース排泄量の増加と共に血漿中グルコース濃度の低下が認められた[47)]。また、ZDFラットにダパグリフロジンを15日間反復経口投与した試験では、投与15日目の絶食下での尿中グルコース排泄量は用量依存的に増加し、投与8日目及び投与14日目にそれぞれ絶食下及び摂餌下での血漿中グルコース濃度は用量依存的に低下した[48)]。

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[49)]。

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$AUC_{0\text{-}4h}$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)]。

18.4 心保護作用

ダパグリフロジンは、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[43),50)]。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[43)]、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

(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

$C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$

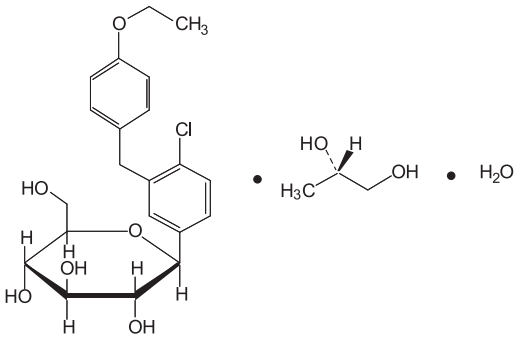
分子量

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

〈フォシーガ錠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］

〈フォシーガ錠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(ピ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)
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)Solomon SD, et al. N Engl J Med. 2022 Sep;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
36)Jhund PS, et al. Nat.Med. 2022 Sep;28(9):1956-64. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4
37)Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
38)Araki E, et al. J Diabetes Investig. 2016 Jul;7(4):555-64. doi: 10.1111/jdi.12453
39)Araki E, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Apr;19(4):562-570. doi: 10.1111/dom.12853
40)Kanai Y, et al. J Clin Invest. 1994 Jan;93(1):397-404. doi: 10.1172/JCI116972
41)社内資料(SGLT2及びSGLT1に対するK_i値及び選択性, 2011)
42)Verma S, et al. Diabetologia. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7
43)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)
44)Cherney DZI, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7): 582-593. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30162-5
45)Cherney DZ. et al. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 19;74(20): 2511-2524. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.022
46)Wright EM, et al. J Intern Med. 2007 Jan;261(1):32-43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x
47)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)
48)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)
49)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)
50)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

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

Ⓡ:アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2014

AstraZeneca