2026年4月改訂（第16版）

日本標準商品分類番号
873969，87219，873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的SGLT2阻害剤

薬価基準収載

フォシーガ®錠 5mg 10mg

糖尿病・慢性心不全・慢性腎臓病治療剤

forxiga 5mg・10mg tablets

剤形	フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	フォシーガ®錠 5 mg：1 錠中 ダパグリフロジン 5 mg （ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として 6.15 mg） フォシーガ®錠 10 mg：1 錠中 ダパグリフロジン 10 mg （ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として 12.3 mg）		
一般名	和名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（JAN） 洋名：Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	2014 年 3 月 24 日	2014 年 5 月 23 日	2014 年 5 月 23 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	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 Tel：0120-189-115 医療関係者向けホームページ（MediChannel）https://med.astrazeneca.co.jp/		

本IFは2025年4月（第7版）の電子化された添付文書（以下、電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．

1988年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後1998年に日病薬学術第3小委員会が，2008年，2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領2008以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「IF記載要領2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．5．臨床成績」や「ⅩⅡ．参考資料」，「ⅩⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 . 4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 4
6. RMPの概要 5
Ⅱ. 名称に関する項目 6
1. 販売名 6
2. 一般名 6
3. 構造式又は示性式 7
4. 分子式及び分子量 7
5. 化学名（命名法）又は本質 7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ... 7
Ⅲ. 有効成分に関する項目 8
1. 物理化学的性質 8
2. 有効成分の各種条件下における安定性 9
3. 有効成分の確認試験法、定量法 ... 9
Ⅳ. 製剤に関する項目 10
1. 剤 形 10
2. 製剤の組成 11
3. 添付溶解液の組成及び容量 11
4. 力価 11
5. 混入する可能性のある夾雑物 11
6. 製剤の各種条件下における安定性 12
7. 調製法及び溶解後の安定性 12
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 12
9. 溶出性 12
10. 容器・包装 12
11. 別途提供される資材類 13
12. その他 13
Ⅴ. 治療に関する項目 14
1. 効能又は効果 14
2. 効能又は効果に関連する注意 ... 15
3. 用法及び用量 16
4. 用法及び用量に関連する注意 ... 19
5. 臨床成績 21
Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 86
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 86
2. 薬理作用 86
Ⅶ. 薬物動態に関する項目 107
1. 血中濃度の推移 107
2. 薬物速度論的パラメータ 113
3. 母集団（ポピュレーション）解析113
4. 吸 収 114
5. 分 布 114
6. 代 謝 117
7. 排 泄 120
8. トランスポーターに関する情報 120
9. 透析等による除去率 120
10. 特定の背景を有する患者 120
11. その他 122
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 123
1. 警告内容とその理由 123
2. 禁忌内容とその理由 123
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 123
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 123
5. 重要な基本的注意とその理由 .. 124
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 127
7. 相互作用 131

8. 副作用 134
9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 146
10. 過量投与..... 146
11. 適用上の注意..... 146
12. その他の注意..... 147
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目..... 149
1. 薬理試験..... 149
2. 毒性試験..... 154
Ⅹ. 管理的事項に関する項目..... 159
1. 規制区分..... 159
2. 有効期間..... 159
3. 包装状態での貯法..... 159
4. 取扱い上の注意..... 159
5. 患者向け資材..... 159
6. 同一成分・同効薬..... 159
7. 国際誕生年月日..... 159
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 160
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .. 160
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 160
11. 再審査期間..... 160
12. 投薬期間制限に関する情報.... 160
13. 各種コード..... 161
14. 保険給付上の注意..... 161
ⅩⅠ. 文 献..... 162
1. 引用文献..... 162
2. その他の参考文献..... 167
ⅩⅡ. 参考資料..... 168
1. 主な外国での発売状況..... 168
2. 海外における臨床支援情報..... 171
ⅩⅢ. 備 考..... 175
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 175
2. その他の関連資料 175

略語表

略語	用語の説明
1,5-AG	1,5-アンヒドログルシトール
ADA	米国糖尿病学会
α-GI	α-グルコシダーゼ阻害剤
ANCA	抗好中球細胞質抗体
ASC	アポトーシス関連スペック様タンパク質
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	最終定量時間tまでのAUC
AUC_{inf}	無限大時間までのAUC
BMI	体格指数
BTBR	Black and Tan BRachyury
BTBR ob/$ob^{-/-}$	{BTBR.Cg-Lep^{ob}/WiscJ}
CFVR	冠動脈血流速度予備能
CI	信頼区間
CKD	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation
CL	全身クリアランス
CL_{cr}	クレアチニンクリアランス
CL/F	見かけのクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクロームP450
DI	膵β細胞機能の指標
DIO	食餌誘導性肥満
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EDV	拡張末期容積
eGFR	推算糸球体濾過率
ESKD	末期腎不全
ESV	収縮末期容積
FAC	（左室の）面積変化率
FAS	最大の解析対象集団
FS	内径短縮率
GIR	非標識グルコース注入速度
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
GLI	速効型インスリン分泌促進剤
GLUT	促進拡散型グルコース輸送体
GUR	全身グルコース利用率
HbA1c	ヘモグロビンA1c
HFpEF	左室駆出率の保たれた心不全
HFrEF	左室駆出率の低下した心不全
HGPR	肝グルコース産生率
LOCF	最終観測値による欠測値の補完
IC_{50}	50%阻害濃度
IL	インターロイキン
KCCQ	カンザスシティ心筋症質問票
Ki	阻害定数
LV	左室
LVEF	左室駆出率
LVIDd	拡張末期左室内径
LVIDs	収縮末期左室内径
MET	メトホルミン
mRNA	メッセンジャー・リボ核酸
NALP3	ヒトNLRP3に対するマウス相同分子種

略語	用語の説明
NE	推定不能
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Programによる国際標準値
NLRP3	NOD様受容体タンパク質3
NT-proBNP	N末端プロ脳性（B型）ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	ニューヨーク心臓協会
$ob/ob^{-/-}$	$C57BL/6J\text{-}Lep^{ob}$
OAT	有機アニオントランスポーター
PRO	患者報告アウトカム
QOL	生活の質
QT	心電図におけるQT間隔
QTc	心拍数で補正したQT間隔
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SGLT	ナトリウム・グルコース共輸送体
SMIT	ナトリウム・ミオイノシトール共輸送体
SU	スルホニルウレア
$T_{1/2}$	消失半減期
T2DM	2型糖尿病
TG	トリグリセリド
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TZD	チアゾリジン誘導体
UACR	尿中アルブミン/クレアチニン比
UGLR	尿中グルコース排泄量
UGT	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
WT	野生型
ZDF	糖尿病性肥満

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

フォシーガ®錠（以下、本剤）の有効成分であるダパグリフロジンは、腎臓でのグルコース再吸収に関与するナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2：sodium-glucose co-transporter 2）を持続的、競合的、可逆的かつ高い選択性で阻害する経口の選択的SGLT2阻害剤である。本剤は近位尿細管において、グルコースとナトリウムの再吸収を同時に抑制し、尿中グルコース排泄及び浸透圧利尿をもたらす薬剤である。また近位尿細管でのナトリウム再吸収阻害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。糖の排泄量は血糖値と糸球体濾過率に依存する。

本剤は米国ブリストル･マイヤーズ スクイブ社により創製され、2007年1月にブリストル･マイヤーズ スクイブ社と英国アストラゼネカ社により共同開発された。2012年4月に欧州で承認勧告されたことを受け、2012年10月、オーストラリアにおいてSGLT2阻害剤として世界で初めて2型糖尿病治療薬の承認を取得し、2024年10月現在、米国を含む130ヵ国以上で承認されている。

日本においては、2007年よりブリストル・マイヤーズ株式会社が日本人健康被験者及び2型糖尿病患者を対象とした第Ⅰ相試験を実施後、2008年12月に共同開発・販売契約が日本を含むものに改定されたことから、ブリストル・マイヤーズ株式会社及びアストラゼネカ株式会社がともに以後の開発を進めることとなった。さらに2013年12月、アストラゼネカ株式会社と小野薬品工業株式会社が本剤の日本におけるコ・プロモーション契約を締結した。その後、本剤は1日1回投与による2型糖尿病患者に対する有効性と安全性が国内臨床試験により確認され、2014年3月に2型糖尿病の効能又は効果でブリストル・マイヤーズ株式会社が承認を取得した。その後、2015年6月にアストラゼネカ株式会社が承継した。

2019年3月、1型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の結果に基づき、「1型糖尿病」の効能又は効果が追加承認された。

慢性心不全の有病率及び発症率は世界的に増加し続けている。また、左室駆出率の低下した心不全（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って変化はみられなかった。

HFrEFは、心不全による頻回の入院及び緊急受診を伴う進行性の疾患であり、頻回の入院及び緊急受診は著しく不良な予後と関連することが示唆されている。そして心不全患者は、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。

その中で、SGLT2阻害剤であるダパグリフロジンが慢性心不全における高い医療ニーズを満たす可能性、並びに、心血管疾患の複数のリスク因子を包括的に改善する可能性を示唆する多くの報告がされてきた。

そのため、HFrEF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験が実施され、その結果に基づき、2020 年 11 月、「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。」の効能又は効果が追加承認された。

慢性腎臓病は末期腎不全や心血管疾患による死亡などの高リスク病態であり、かかりつけ医と腎臓専門医が連携して進行度に応じた適切な治療と療養を行い、その進行を阻止又は遅延することで、腎機能・生命予後や QOL を改善することができる。そのため慢性腎臓病対策を推進することは、国民の健康を守るうえで喫緊の課題である。
SGLT2 阻害剤は腎障害進展を軽減するうえでも有用であることが注目されてきている。本剤の慢性腎臓病への効果について、2 型糖尿病の合併の有無を問わず、さまざまな背景疾患を有する慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験が実施され、その結果に基づき、2021 年 8 月、「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。」の効能又は効果が追加承認された。

さらに、医学的アンメットニーズが高く、かつ治療選択肢が限られた左室駆出率が 40%超の心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DELIVER 試験）が実施され、その結果ダパグリフロジンの有効性と安全性が確認されたこと等により、2023 年 1 月に電子添文を改訂した。それにより、本剤は左室駆出率によらず標準的な治療を受けている慢性心不全患者に対し投与可能となった。

2 型糖尿病、1 型糖尿病、慢性心不全の各適応症における再審査結果は、いずれも「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない」と判断され、2 型糖尿病 2024 年 3 月 6 日、1 型糖尿病 2025 年 6 月 24 日、慢性心不全 2026 年 3 月 11 日に通知された。

2. 製品の治療学的特性

(1)　世界で初めて発売されたSGLT2阻害剤で、2型糖尿病治療薬として130ヵ国以上で承認されている。（2024年10月現在）

（「Ⅰ．1. 開発の経緯」の項参照）

(2)　国内臨床成績及び海外臨床成績において、1型糖尿病、2型糖尿病ともにプラセボと比較して有意なHbA1c低下効果を示した。

（「Ⅴ．5.　(4) 検証的試験」の項参照）

(3)　2型糖尿病において2年間の海外臨床成績が複数報告されている（海外データ）。

（「Ⅴ．5.　(4) 検証的試験」の項参照）

(4)　日本人を含むHFrEF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D1699C00001試験：DAPA-HF試験）において、プラセボと比較して、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）の発現率の有意な低下を示した。
また、日本人を含む左室駆出率が軽度低下又は保持された慢性心不全患者を対象とした国際共同試験（DELIVER試験）においても同様の有効性の結果が得られた。さらに事前既定されたDAPA-HF/DELIVER試験 統合解析において、本剤の臨床効果は左室駆出率の影響を受けないことが確認された。

（「Ⅴ．5.　(4) 検証的試験」の項参照）

(5)　日本人を含むアルブミン尿（UACRが200 mg/g以上、5000 mg/g以下）を認める慢性腎臓病（eGFRが25 mL/min/1.73 m^2以上、75 mL/min/1.73 m^2以下）の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験：DAPA-CKD試験）において、プラセボと比較して、主要複合エンドポイント（eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、腎臓死、又は心血管死）のイベント発現率の有意な低下を示した。

（「Ⅴ．5.　(4) 検証的試験」の項参照）

(6)　SGLT2に対して高い選択性を示した（SGLT1に対するK_i値の比較）（*in vitro*）。

（「Ⅵ．2.　(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(7)　食事の影響を受けないことから食前・食後のどのタイミングでも服用可能である。

（「Ⅶ．1.　(4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

(8)　重大な副作用として、低血糖（頻度不明）、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）、脱水（頻度不明）、ケトアシドーシス（頻度不明）があらわれることがある。
主な副作用は、5%以上が性器感染（腟カンジダ症等）、1～5%未満が尿路感染（膀胱炎等）、体液量減少、便秘、口渇、頻尿、尿量増加、陰部そう痒症である。

（「Ⅷ．8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	（「Ⅰ．6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	・医療従事者向け資材 （適正使用のしおり【効能共通】）（慢性心不全、慢性腎臓病対象） ・患者向け資材 （フォシーガ錠を服用される方・ご家族の方へ【慢性心不全用】） （フォシーガ錠を服用される方・ご家族の方へ【慢性腎臓病用】）
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和5年1月10日 保医発0110 第10号）（「Ⅹ．14. 保険給付上の注意」の項参照）

（2026年4月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「Ⅰ．6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

2025年8月改訂

医薬品リスク管理計画（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・性器感染 ・尿路感染 ・低血糖 ・多尿・頻尿 ・体液量減少に関連する事象 ・ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス	・体重減少の安全性への影響 ・腎障害 ・骨折 ・悪性腫瘍	・高齢者への投与時の安全性 ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献報告、臨床試験、製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び報告、PBRERにおける累積検討
追加の医薬品安全性監視活動 ・慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・電子添文、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動 ・患者向け資材の作成と提供（フォシーガ錠を服用される方・ご家族の方へ【慢性心不全用】） ・患者向け資材の作成と提供（フォシーガ錠を服用される方・ご家族の方へ【慢性腎臓病用】） ・医療従事者向け資材の作成と提供（適正使用のしおり【効能共通】）（慢性心不全、慢性腎臓病対象）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フォシーガ®錠 5 mg

フォシーガ®錠 10 mg

(2) 洋名

forxiga 5 mg・10 mg tablets

(3) 名称の由来

患者のため、患者家族のため、医師のためをあらわす「for」と、inhibit glucose absorption（糖の吸収を阻害する）の頭文字「iga」を掛け合わせる（x）ことで、他の血糖降下薬にはない新たな作用であることを表現している。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

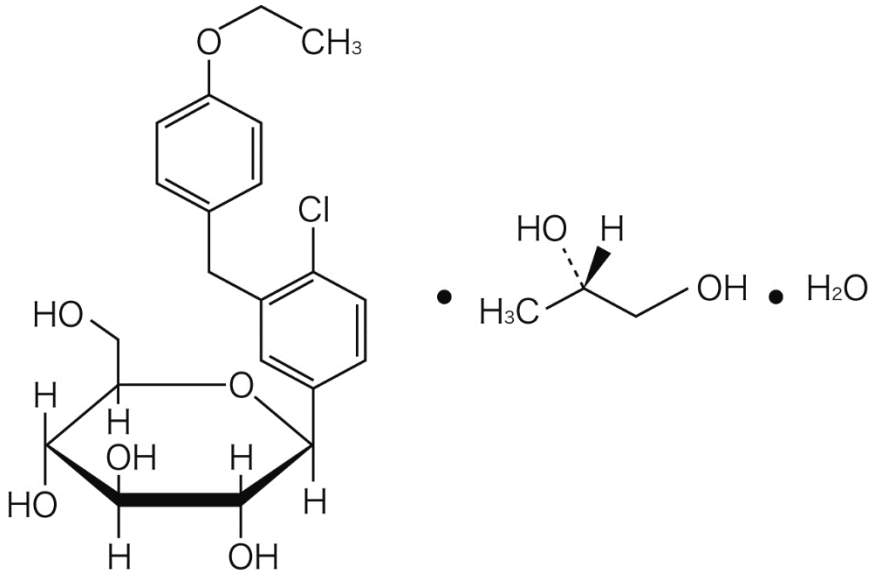
Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate（JAN）

dapagliflozin（INN）

(3) ステム

ナトリウム・グルコース共輸送体（SGLT）2阻害剤、フロリジン誘導体：-gliflozin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

分子量 ： 502.98

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BMS-512148（又はBMS-512148-01）：ダパグリフロジン

BMS-512148-05：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶解度（24℃）（ダパグリフロジンとして）

溶媒	溶解濃度（mg/mL）	溶解性
N,N-ジメチルアセトアミド	597.5	溶けやすい
メタノール	381.8	溶けやすい
エタノール（95）	281.2	溶けやすい
アセトニトリル	59.7	やや溶けやすい
水	1.6	溶けにくい

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

本薬は、45～100℃で、脱溶媒を伴い融解する。

(5) 酸塩基解離定数

ダパグリフロジンは、pH 2～11の範囲では解離しない（24℃）

(6) 分配係数

1-オクタノール/水分配係数（24℃）：2.45（pH 7.4）

(7) その他の主な示性値

比旋光度$[\alpha]_D^{20}$：+13.9°（1%メタノール溶液）

pH：6.9（1.6 mg/mL水溶液、24℃）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存、加速及び苛酷試験

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		5℃	—	—	2 重の LDPE 袋/HDPE容器	24ヵ月	規格内
		25℃	60%RH	—	2 重の LDPE 袋/HDPE容器	36ヵ月	規格内
		30℃	65%RH	—	2 重の LDPE 袋/HDPE容器	36ヵ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH	—	2 重の LDPE 袋/HDPE容器	6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度及び湿度	40℃	75%RH	—	開放、2 重の LDPE 袋/HDPE 容器	6ヵ月	規格内
		-20℃	—	—	2 重の LDPE 袋/HDPE 容器	3ヵ月	規格内
	光	25℃	—	曝光	無包装	総照度120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^2以上	規格内

測定項目：性状、類縁物質、水分、プロピレングリコール、含量、粉末 X 線回折
HDPE：high density polyethylene、高密度ポリエチレン
LDPE：low density polyethylene、低密度ポリエチレン

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		フォシーガ®錠 5 mg	フォシーガ®錠 10 mg
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	7.1 mm	10.9 mm
	短径	－	7.9 mm
	厚さ	3.2 mm	4.0 mm
質量		130 mg	260 mg

(3) 識別コード

フォシーガ®錠 5 mg　：1427（錠剤裏面、PTPシート）

フォシーガ®錠 10 mg ：1428（錠剤裏面、PTPシート）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	フォシーガ®錠5 mg	フォシーガ®錠10 mg
有効成分	1錠中 ダパグリフロジン　5 mg （ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として6.15 mg）	1錠中 ダパグリフロジン　10 mg （ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として12.3 mg）
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	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存、加速及び苛酷試験

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		5℃	―	―	HDPEボトル（シリカゲル）	36ヵ月	規格内
		5℃	―	―	ブリスター	36ヵ月	規格内
		25℃	60%RH	―	HDPEボトル（シリカゲル）	36ヵ月	規格内
		25℃	60%RH	―	ブリスター	36ヵ月	規格内
		30℃	75%RH	―	HDPEボトル（シリカゲル）	36ヵ月	規格内
		30℃	75%RH	―	ブリスター	36ヵ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH	―	HDPEボトル（シリカゲル）	6ヵ月	規格内
		40℃	75%RH	―	ブリスター	6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度及び湿度	25℃	60%RH	―	無包装	12ヵ月	規格内
	光	―	―	曝光	無包装	総照度120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^2以上	規格内

測定項目：性状（外観）、含量、類縁物質、水分、崩壊性、硬度、溶出性
HDPE：high density polyethylene、高密度ポリエチレン
ブリスター包装：ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン/アルミニウムシート

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈フォシーガ錠5 mg〉

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10 mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

140錠［14錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル包装：

HDPE製ボトル、シリカゲル、ポリプロピレン製キャップ、紙箱

ブリスター包装：

フィルム（PVC/ポリクロロトリフルオロエチレン）、アルミニウムシート、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

〇2型糖尿病

〇1型糖尿病

〇慢性心不全

　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。

〇慢性腎臓病

　ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

（解説）[1)～16)、19)～22)]

食事療法や運動療法、又は使用している血糖降下薬（スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤〔グリニド〕、ビグアナイド系薬剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤〔DPP-4阻害剤〕、グルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬〔GLP-1受容体作動薬〕）で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者を対象とした本剤の単独療法及び他の血糖降下薬との併用療法の国内第Ⅱb相試験（D1692C00005試験）、国内第Ⅲ相試験（D1692C00006試験、D1692C00012試験）を実施した。その結果、本剤の有効性、安全性が確認されたことから、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（2010年7月）における効能又は効果の記載に従い、本剤の効能又は効果を「2型糖尿病」と設定した。

インスリン療法単独では血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者を対象とした本剤及びインスリン製剤との併用療法であるプラセボ対照二重盲検比較試験（MB102229試験及びMB102230試験）において、本剤5 mg、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確認されたため、本剤の効能又は効果を「1型糖尿病」と設定した。

HFrEF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D1699C00001試験：DAPA-HF試験）において、本剤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、本剤の効能又は効果を「慢性心不全」と設定した。

また、国際共同第Ⅲ相試験（D1699C00001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、効能又は効果でも同様に設定した。

慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験：DAPA-CKD試験）において、本剤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。また、国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験）サブグループ解析、国際共同第Ⅲ相試験（D1693C00001試験：DECLARE試験）[注1)]のサブグループ解析などで、糖尿病合併の有無に関わらず本剤の腎における治療効果の一貫性は検討されたすべての範囲のeGFR及びUACRにわたって示された。よって国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験）の選択基準のUACRの下限値にかかわらず、本剤は糖尿病合併及び非合併のいずれの慢性腎臓病患者においても有効性が示されたことから、効能又は効果を「慢性腎臓病」と設定した。なお、末期腎不全又は維持透析中の慢性腎臓病患者において本剤の投与は適さないことから、「ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」と設定した。

注1) DECLARE試験：心血管疾患合併の有無を問わない2型糖尿病患者において、2型糖尿病及び心血管疾患のリスク因子に対する各国の標準治療に追加して投与した本剤の心血管及び腎アウトカムへの有効性を評価した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験

2. 効能又は効果に関連する注意

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25 mL/min/1.73 m^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25 mL/min/1.73 m^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］

（解説）[15)～20)]

5.1 本剤の糖排泄効果は腎機能に依存していることから、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、これらの患者への本剤の投与は避けること。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

5.2 本剤の糖排泄効果は腎機能に依存していることから、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必要がある。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (2)

腎機能障害患者」、「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害患者における薬物動態」、「Ⅴ. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照)

5.3 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本剤を投与すること。

5.4 インスリン療法単独では血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者を対象とした本剤及びインスリン製剤との併用療法において、プラセボと比較して統計的な有意かつ臨床的に重要な血糖コントロールの改善が確認されたことから設定した。

5.5 本剤の使用にあたっては、前治療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ことから設定した。(「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

5.6、5.7 国際共同第Ⅲ相試験(D169AC00001試験)の対象集団及び試験成績をふまえ、eGFRが25 mL/min/1.73 m^2未満の患者では本剤の投与の必要性を慎重に判断する必要があること、本剤の投与に際しては臨床試験の対象患者背景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必要があることから設定した。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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 mg1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 mg1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10 mgを1日1回経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠[1)~10)、15)、16)、19)、20)、23)~27)]

本剤の用法及び用量は、以下の海外及び国内臨床試験の結果に基づき設定した。

〈2型糖尿病〉

用法

本剤の血漿中終末相消失半減期が12.9時間であること、本剤投与開始後24時間にわたり糖再吸収が持続的に阻害されることから、本剤は1日1回投与が妥当と考えられ

た。また、外国人を対象に海外で実施された第Ⅲ相試験（MB102013試験）において、本剤の朝1回投与と夜1回投与の有効性は同程度で、AUCによる評価では本剤の吸収率に食事の影響がみられなかったことから、本剤は食事に関係なく、1日1回どの時間帯でも服用可能とした。

用量

日本人健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相単回投与試験（MB102010試験）及び日本人2型糖尿病患者を対象に実施した国内第Ⅰ相反復投与試験（MB102025試験）において、本剤のAUCはそれぞれ2.5～50 mgまで及び2.5～20 mgまでの用量で用量依存的に増加し、国内第Ⅰ相反復投与試験（MB102025試験）において、1日10 mgの用量で尿糖排泄速度、グルコースの腎クリアランス及び腎臓でのグルコース再吸収阻害率がほぼプラトーに達し、10 mgと20 mgでは同程度であった。また、日本人2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱb相試験（D1692C00005試験）、国内第Ⅲ相試験（D1692C00006試験）において本剤5 mg1日1回と比べて本剤10 mg1日1回の方がより大きなHbA1c値の低下作用がみられたが、10 mg群では5 mg群と比べて有害事象の発現率がやや高い傾向がみられたことから、5 mgを通常の臨床用量とした。

増量に関しては、日本人2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験（D1692C00012試験）において、本剤5 mg1日1回で効果が不十分な患者に対し、本剤を10 mg1日1回へ増量することにより、HbA1c値及び空腹時血糖値の更なる低下が認められ、10 mg1日1回の用量でも全般的に安全かつ忍容性は良好であったことから、「効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10 mg1日1回に増量することができる。」と設定した。

〈1型糖尿病〉

1型糖尿病はインスリンの絶対的適応とされており（糖尿病診療ガイドライン2019）、本剤はインスリン療法への補助的経口療法として開発された。インスリン療法単独では血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者を対象とした本剤及びインスリン製剤との併用療法の国内第Ⅲ相試験（D1695C00001試験PartB）及び国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（MB102230試験）の日本人集団において、本剤10 mgは5 mgと比較してHbA1c及び副次評価項目のいずれにおいても、数値的により高い有効性が示唆された。両投与間の安全性についても、また、糖尿病ケトアシドーシス及び重度の低血糖事象の発現リスクについても臨床上意義のある差は認められなかった。さらに、国内第Ⅲ相試験（D1695C00001試験PartB）において、本剤5 mg及び10 mgを投与したとき、投与24週時に認められた有効性は、52週時まで持続し、全般的に10 mg群で5 mg群より数値的に高い有効性が見られた。一方、5 mg1日1回投与でもベネフィットが得られる1型糖尿病患者が存在すること、及び2型糖尿病患者に対する承認用法及び用量との一貫性を考慮し、日本人1型糖尿病患者に対する本剤の臨床推奨用法及び用量は、5 mgの1日1回投与、効果不十分な場合には、10 mg1日1回に増量と設定した。

〈慢性心不全〉

本剤の2型糖尿病における承認用量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。また、10 mgの忍容性は、CKDステージ3（eGFR：30～60 mL/min/1.73 m^2）の患者を対象とした試験でも良好であった。以上より、国際共同第Ⅲ相試験（D1699C00001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を選択した。

中等度から重度の慢性腎臓病を合併する2型糖尿病患者を対象に、本剤10 mgを投与した国際共同試験（D1690C00023試験：DELIGHT試験）の結果から、血糖低下作用に依存しないUACRの低下作用とeGFRの一過性の低下作用が認められた。2型糖尿病患者における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。本剤の尿糖排泄作用は2型糖尿病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本剤の用量依存性が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、HFrEF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D1699C00001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。

国際共同第Ⅲ相試験（D1699C00001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、本剤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、2型糖尿病の合併の有無に関わらず認められた。

国際共同第Ⅲ相試験（D1699C00001試験）における本剤10 mgの有効性及び安全性の検討結果から、本剤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、2型糖尿病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・バランスを示したことから、日本人慢性心不全患者に対する本剤の臨床推奨用法及び用量は、10 mg1日1回投与と設定した。

〈慢性腎臓病〉

本剤の承認用量10 mg 1日1回投与時の安全性は、2型及び1型糖尿病患者並びに慢性心不全患者を対象とした臨床試験成績及び実臨床における使用経験を通じて確認されており、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でほぼ最大となると考えられた。したがって、国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験）では、安全性が担保され、SGLT2の最大阻害が期待できる用量として10 mg 1日1回投与を選択した。その結果、以下の結論が得られた。（1）主要評価項目及び副次的評価項目において本剤10 mgのプラセボに対する優越性が示された。（2）65歳以

上及び腎機能が著しく低下した患者（eGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満）が含まれる本試験において、本剤10 mg投与の忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は認めらなかった。

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、2型糖尿病合併患者及び糖尿病非合併患者、並びにベースライン時のeGFR及びUACR別を含むすべてのサブグループ間で一貫していた。

また、国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験）では、体液量減少を示唆する有害事象、低血圧又は腎機能の予期しない低下が認められ、医学的な処置又は併用薬の用量変更によってこれらの事象が消失しない場合には本剤の減量が可能な規定とされていたが、試験期間を通して、本剤（又は対応するプラセボ）10 mgから5 mgに減量された患者はほとんどいなかった（本剤群90例[4.2%]、プラセボ群61例[2.8%]）。これらの患者のうち、本剤群の67例（3.1%）及びプラセボ群の48例（2.2%）は、本剤（又は対応するプラセボ）10 mgへの再増量は行われなかった。

これらの所見より、本剤10 mgは、2型糖尿病の合併の有無及び腎機能を問わず慢性腎臓病患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示された。

以上より、国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験）の結果から10 mg 1日1回投与により期待される有効性及び許容可能な安全性が示されたこと、5 mgへの減量例はわずかであったことから、日本人慢性腎臓病患者における本剤の臨床推奨用法及び用量は、10 mg 1日1回投与と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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[28)]。[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5 mg1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5 mg1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、10 mg1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10 mg1日1回を投与すること。

（解説）

7.1、7.2　1型糖尿病患者においては、低血糖とケトアシドーシスのリスクを軽減するためには、必要に応じたインスリンの投与量の調節が重要であるため設定した。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」、「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

7.3.1 1型糖尿病患者の承認開始用法及び用量は1日1回5 mgである一方、慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者の用法及び用量は1日1回10 mgからの投与開始となる。

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（重度低血糖及び糖尿病ケトアシドーシス）の発現リスクを最小化するため、慢性心不全及び慢性腎臓病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る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るため設定した。

増量については、慢性心不全及び慢性腎臓病は重度で、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慢性心不全又は慢性腎臓病患者においてもSGLT2阻害が最大限に発揮される10 mgを用いることが必要であり、5 mgでは両疾患に対する有効性は確認されていないことから10 mgへ増量することとした。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」、「Ⅴ. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

7.3.2 臨床試験の結果に基づく慢性心不全、慢性腎臓病の治療を目的とした場合の用量は10mg1日1回であり、慢性心不全及び慢性腎臓病に対して本剤5mg1日1回の有効性は確認されていない。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、「6. 用法及び用量〈慢性心不全、慢性腎臓病〉」の記載のとおり、本剤10mg1日1回で投与する必要があるが、5mg1日1回で継続投与されている症例が報告されていることから、2型糖尿病を合併する患者における慢性心不全、慢性腎臓病の治療に対する適正な投与量を明確にするために設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

初回承認時

※資料の取扱い（◎：評価資料、○：参考資料）

※	試験の相	コード 実施国	試験デザイン	対象	試験概要
◎	国内第Ⅰ相試験	MB102010 日本	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸減	健康被験者 32例	用量漸増単回投与における安全性、薬物動態及び薬力学の検討
◎		MB102025 日本	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸減	2型糖尿病患者 36例	用量漸増反復投与における安全性、薬物動態及び薬力学の検討
◎		D1692C00002 日本	非盲検	2型糖尿病患者 延べ22例	ボグリボースとの薬物相互作用試験
◎	国内第Ⅱb相試験	D1692C00005 日本	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 279例	有効性及び安全性の検討
◎	国内第Ⅲ相試験	D1692C00006 日本	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 261例	有効性及び安全性の検討
◎		D1692C00012 日本	非盲検 実薬対照	2型糖尿病患者 728例	本剤単独投与又は糖尿病治療薬との併用投与時の有効性及び安全性の検討
◎	海外第Ⅰ相試験	MB102059 米国	非盲検	健康被験者 7例	経口投与時の 絶対バイオアベイラビリティ
○		MB102005 米国	非盲検 無作為化 2期、2処置 クロスオーバー	健康被験者 延べ14例	カプセル剤・錠剤の 相対的バイオアベイラビリティ
○		MB102019 米国	非盲検 無作為化 2期、2処置 クロスオーバー	健康被験者 延べ14例	高脂肪食が薬物動態に及ぼす影響の評価
○		MB102062 米国	非盲検 無作為化 3期、3処置 クロスオーバー	健康被験者 延べ29例	熱負荷製剤・非熱負荷製剤の生物学的同等性（空腹時）/熱負荷製剤の食事の影響の評価
○		MB102090 米国	非盲検 無作為化 4期、4処置 クロスオーバー	健康被験者 延べ28例	熱負荷製剤・非熱負荷製剤の生物学的同等性（空腹時）/熱負荷製剤・非熱負荷製剤の食事の影響の評価
○		MB102001 米国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増 2期	健康被験者 64例	用量漸増単回投与における安全性、薬物動態及び薬力学の検討
○		MB102002 米国	二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康被験者 40例	用量漸増反復投与における安全性、薬物動態及び薬力学の検討
◎		MB102006 米国	非盲検 非無作為化	健康被験者 6例	マスバランス及び代謝試験

※資料の取扱い（◎：評価資料、○：参考資料）

※	試験の相	コード 実施国	試験デザイン	対象	試験概要
◎	海外第Ⅰ相試験	MB102007 米国	非盲検 並行群間比較 2期	健康被験者及び2型糖尿病患者（腎機能正常、軽度・中等度・重度の腎機能障害） 40例	腎機能障害を有する2型糖尿病患者における薬力学、薬物動態及び安全性の検討
◎		MB102027 米国他2ヵ国	非盲検 並行群間比較	健康被験者及び肝機能障害患者 24例	肝機能障害患者における薬物動態及び安全性の検討
◎		MB102004 米国	非盲検 無作為化 3期、3処置 クロスオーバー	健康被験者 延べ18例	ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験
◎		MB102017 米国	非盲検 無作為化 3期、3処置 クロスオーバー	健康被験者 延べ24例	ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
◎		MB102026 米国	非盲検 無作為化 3期、3処置 クロスオーバー	健康被験者 延べ18例	メトホルミンとの薬物相互作用試験
◎		MB102036 米国	非盲検 無作為化 5期、5処置 クロスオーバー	健康被験者 延べ24例	バルサルタン又はシンバスタチンとの薬物相互作用試験
◎		MB102037 米国	非盲検 無作為化 5期、5処置 クロスオーバー	健康被験者 延べ18例	グリメピリド又はシタグリプチンとの薬物相互作用試験
◎		MB102057 米国	非盲検 無作為化 並行群間比較	健康被験者 42例	ブメタニドとの薬物相互作用試験
◎		MB102058 米国	非盲検 無作為化 2期、2処置 クロスオーバー	健康被験者 30例	ワルファリン又はジゴキシンとの薬物相互作用試験
◎		MB102074 米国	非盲検 非無作為化 単一順序試験	健康被験者 延べ14例	リファンピシンとの薬物相互作用試験
◎		MB102093 米国	非盲検 非無作為化 単回逐次投与	健康被験者 延べ16例	メフェナム酸との薬物相互作用試験
◎		D1690C00001 米国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 ダブルダミー 4期、4処置 クロスオーバー	健康被験者 延べ50例	QTc間隔への影響の検討

※資料の取扱い（◎：評価資料、○：参考資料）

※	試験の相	コード 実施国	試験デザイン	対象	試験概要
○	海外第Ⅰ相試験	MB102088 米国	非盲検 無作為化 並行群間比較	健康被験者 33例	超低用量での薬力学、安全性及び薬物動態の検討
○		MB102066 米国	非盲検 並行群間比較	健康被験者及び 2型糖尿病患者 24例	反復投与時の腎機能への影響の検討
○	海外第Ⅱ相試験	MB102008 米国他3ヵ国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 389例	有効性及び安全性の検討
○	海外第Ⅱa相試験	MB102003 米国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	2型糖尿病患者 47例	2型糖尿病患者における安全性、 薬物動態及び薬力学の検討
○	海外第Ⅱb相試験	MB102009 米国、カナダ	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 71例	インスリンへの追加併用投与時の有効性、薬物動態及び安全性の検討
○		MB102045 米国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 44例	メトホルミン及び/又はインスリン分泌促進薬への追加併用投与時のインスリン感受性に対する影響の評価、有効性及び安全性の検討
○	海外第Ⅱb相試験 （探索的）	MB102035 米国他2ヵ国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 75例	メトホルミン及び/又はスルホニル尿素薬への追加併用投与時のGFRに対する影響の評価、 並びに有効性及び安全性の検討
○	海外第Ⅱ/Ⅲ相試験	MB102029 米国他12ヵ国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	中等度の腎機能障害を有する 2型糖尿病患者 252例	中等度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者における有効性、 薬力学及び安全性の検討
○	海外第Ⅲ相試験	MB102013 米国他3ヵ国	無作為化 二重盲検 7群（グループ1） 又は 2群（グループ2） 並行群間比較 プラセボ対照	2型糖尿病患者 グループ1：485例 グループ2： 73例	有効性、薬力学及び安全性の検討
○		MB102032 米国他6ヵ国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 282例	有効性、薬力学及び安全性の検討
○		MB102054 中国他4ヵ国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	日本人を除く アジア人 2型糖尿病患者 393例	アジア人2型糖尿病患者における 有効性及び安全性の検討
○		MB102014 米国他4ヵ国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 546例	メトホルミンへの追加併用投与時の有効性、薬力学及び安全性の検討
○		D1690C00012 ブルガリア 他4ヵ国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 182例	メトホルミンへの追加併用投与時の有効性及び安全性の検討

※資料の取扱い（◎：評価資料、○：参考資料）

※	試験の相	コード 実施国	試験デザイン	対象	試験概要
○	海外第Ⅲ相試験	D1690C00006 オーストリア 他12ヵ国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 807例	インスリンへの追加併用投与時の 有効性及び安全性の検討
○		MB102030 米国他8ヵ国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 420例	ピオグリタゾンへの追加併用投与時の有効性及び安全性の検討
○		D1690C00005 ポーランド 他6ヵ国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 596例	グリメピリドへの追加併用投与時の 有効性及び安全性の検討
○		D1690C00010 米国他5ヵ国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者 451例	シタグリプチン±メトホルミンへの追加併用投与時の有効性及び安全性の検討
○		D1690C00018 米国他8ヵ国	無作為化 二重盲検 年齢別 プラセボ対照	心血管系疾患及び 高血圧を有する 2型糖尿病患者 922例	既存療法への追加併用投与時の 有効性及び安全性の検討
○		D1690C00019 米国他9ヵ国	無作為化 二重盲検 年齢別 プラセボ対照	心血管系疾患を 有する 2型糖尿病患者 965例	既存療法への追加併用投与時の 有効性及び安全性の検討
○		MB102021 米国他6ヵ国	無作為化 二重盲検 実薬対照	2型糖尿病患者 598例	メトホルミン初期からの併用投与時の有効性及び安全性の検討
○		MB102034 米国他5ヵ国	無作為化 二重盲検 実薬対照	2型糖尿病患者 638例	メトホルミン初期からの併用投与時の有効性及び安全性の検討
○		D1690C00004 ドイツ 他9ヵ国	無作為化 二重盲検 実薬対照	2型糖尿病患者 814例	メトホルミンへの追加併用投与時の有効性及び安全性をglipizide（国内未承認）と比較検討

1型糖尿病の効能又は効果　追加承認時

※資料の取扱い（◎：評価資料、○：参考資料）

※	試験の相	コード 実施国	試験デザイン	対象	試験概要
◎	第Ⅰ相試験	D1695C00001 PartA 日本	無作為化 単盲検 プラセボ対照 並行群間比較	1型糖尿病患者 42例	インスリンとの併用投与時の 薬物動態、薬力学及び安全性の検討
◎	第Ⅱa相試験	MB102072 米国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	1型糖尿病患者 70例	インスリンと併用投与時の 薬物動態、薬力学及び安全性の検討
◎	第Ⅲ相試験	D1695C00001 PartB 日本	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較	1型糖尿病患者 151例	インスリンと併用投与時の 安全性及び有効性の検討
◎		MB102230 日本他12ヵ国	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較	1型糖尿病患者 813例 （日本人154例含む）	インスリンと併用投与時の 有効性及び安全性の検討
◎		MB102229 海外17ヵ国	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較	1型糖尿病患者 833例	インスリンと併用投与時の 有効性及び安全性の検討

慢性心不全の効能又は効果　追加承認時

※資料の取扱い（◎：評価資料、○：参考資料）

※	試験の相	コード 実施国	試験デザイン	対象	試験概要
◎	第Ⅲ相試験	D1699C00001 日本他20ヵ国	多施設共同 event-driven 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	左室駆出率の低下した心不全患者4744例 （日本人343例含む）	左室収縮性が低下した心不全患者における心不全の悪化又は心血管死の発現に対する効果の検討

慢性腎臓病の効能又は効果　追加承認時

※資料の取扱い（◎：評価資料、○：参考資料）

※	試験の相	コード 実施国	試験デザイン	対象	試験概要
◎	第Ⅲ相試験	D169AC00001 日本他21ヵ国	多施設共同 event-driven 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	慢性腎臓病患者注) 4304例 （日本人244例含む）	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効果の検討

注）アルブミン尿（UACRが200 mg/g以上、5000 mg/g以下）が認められ、eGFRが25 mL/min/1.73 m^2以上、75 mL/min/1.73 m^2以下の患者。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（MB102010試験）[24]

日本人健康男性被験者32例にプラセボ、本剤2.5、10、20、50 mgを単回経口投与したプラセボ対照用量漸増単回投与試験の結果、累積尿中グルコース排泄量は投与量に依存して増加したが、血糖値への影響はなかった[注]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

2) 反復投与試験（MB102025試験）[24]

日本人2型糖尿病患者36例にプラセボ、本剤2.5、10、20 mgを1日1回14日間反復経口投与したプラセボ対照用量漸増反復投与試験の結果、尿中グルコース排泄量は本剤の投与量に依存して増加した。投与1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、本剤2.5、10及び20 mg投与でそれぞれ37.9、68.4、76.7 gであり、投与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本剤2.5、10及び20 mg投与でそれぞれ41.6、71.4、73.0 gであった。投与13日目のOGTT後の血糖値のAUC_{0-4h}は低下した[注]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1日1回に増量することができる。

3) 反復投与試験（MB102002試験）（外国人データ）[29]

健康被験者40例にプラセボ、本剤2.5、10、20、50、100 mgを14日間反復経口投与したプラセボ対照用量漸増反復投与試験の結果、本剤20～100 mgの反復投与時に、2.5及び10 mg投与時よりも24時間累積尿中グルコース排泄量が増加したが、初回投与後と14日間反復投与後の24時間累積尿中グルコース排泄量は同程度であった。本剤は、尿中及び血清中の安全性評価項目に明らかな影響を及ぼさなかった[注]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

4）反復投与試験（D1695C00001試験PartA）[30)]

日本人1型糖尿病患者42例にプラセボ、本剤5、10 mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、7日目の24時間尿糖排泄量のベースラインからの平均変化量（SD）は本剤5及び10 mg投与でそれぞれ96.55（30.08）g/24h、101.28（20.13）g/24hであり、本剤投与で尿糖排泄量の増加が認められた。プラセボ投与では-6.16 g/24hと尿糖排泄量の減少が認められた[注)]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1日1回に増量することができる。

（3）用量反応探索試験

該当資料なし

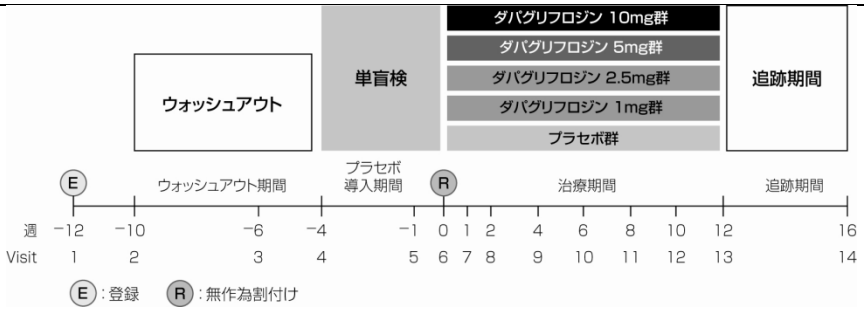
（4）検証的試験

1）有効性検証試験

（i）無作為化並行用量反応試験

日本人2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱb相試験（D1692C00005試験）[1)、6)]

目　　的	十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、二重盲検試験
対　　象	日本人2型糖尿病患者 （男女、プラセボ群54例、本剤1 mg[注)] 群59例、2.5 mg[注)] 群56例、5 mg群58例、10 mg[注)] 群52例）
主な選択基準	（1）年齢18歳以上79歳以下の日本人男性又は女性 （2）以下の基準のいずれかに合致する2型糖尿病患者 ・登録時点で未治療で、登録時のHbA1cが7%以上10%以下である患者 ・登録時までに糖尿病の薬物療法をほとんど受けておらず、登録時のHbA1cが7%以上10%以下である患者 ・登録以前に糖尿病に対する薬物療法を受けたことがある患者で、登録時のHbA1cが7%以上10%以下である患者 ・登録時点で糖尿病に対する薬物療法を受けていた患者で、登録時のHbA1cが8%以下かつ空腹時血糖値が240 mg/dL以下である患者（許容される薬物療法は、1種類の経口血糖降下薬か、それぞれが承認最大用量の半量未満の用量で併用されていた2種類の経口血糖降下薬） （3）空腹時Cペプチド濃度が1.0 ng/mL（0.33 nmol/L）を超える患者 （4）BMIが40 kg/m^{2}以下である患者 （5）血清クレアチニンが男性は1.5 mg/dL（132.6 mmol/L）未満、女性は1.4 mg/dL（123.8 mmol/L）未満で、かつMDRD式で算出したeGFRが60 mL/min/1.73 m^{2}を超える患者 （6）スポット尿中微量アルブミン/クレアチニン比が300 mg/g未満と定義された明らかな蛋白尿がない患者 等
主な除外基準	（1）妊娠中又は授乳中の女性 （2）糖尿病に関し、以下のいずれかが認められた患者 ・登録日前30日以内にインスリンによる継続的な治療歴がある患者 ・糖尿病ケトアシドーシス又は高浸透圧性非ケトン性昏睡の既往歴がある患者 ・登録日以前3ヵ月間に顕著な糖尿病症状を有する患者 ・薬物療法を受けており、空腹時血糖値が240 mg/dLを超える患者 （3）血管系疾患（心筋梗塞、不安定狭心症、うっ血性心不全、一過性脳虚血発作又は脳血管障害、不整脈）が認められた患者 （4）腎障害（不安定な腎障害又は急速に進行する腎障害の既往歴、先天性又は医原性の腎性糖尿、尿崩症）が認められた患者 （5）重症度が中等度を超える非増殖性糖尿病性網膜症及び増殖性糖尿病性網膜症を有する患者 （6）肝障害（重大な肝疾患があり、かつ登録来院時の検査にて肝酵素の上昇）が認められた患者 等
試験方法	単盲検下でプラセボを4週間投与した後、適格性基準を満たす患者を本剤1、2.5、5、10 mg又はプラセボ群に無作為に割付け、二重盲検下で治験薬を12週間1日1回朝に経口投与した。

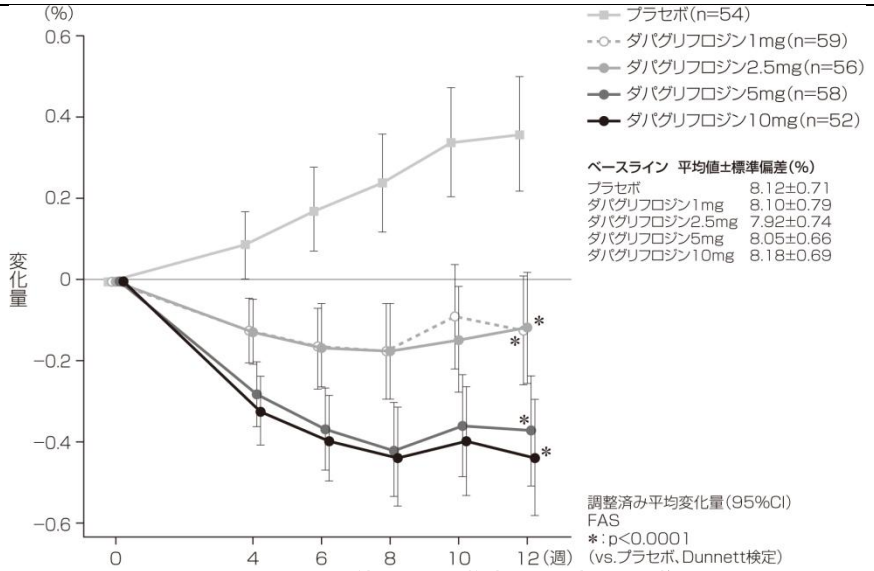


主要評価項目	投与開始12週後（LOCF〔Last observation carried forward：最終観測値による欠測値の補完〕）におけるHbA1cのベースライン値からの平均変化量
副次評価項目	・投与開始12週後（LOCF）におけるHbA1cが7%未満に到達した被験者の割合 ・投与開始12週後（LOCF）における空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量
結　　果	【主要評価項目】 <u>HbA1cのベースライン値からの平均変化量</u> 投与開始12週後のHbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量において、プラセボ群と比べて本剤1、2.5、5、10 mg群のいずれにおいても有意な低下が認められた（p<0.0001）。本剤5及び10 mg群における投与開始12週後のHbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ-0.37%及び-0.44%で、プラセボ群との差はそれぞれ-0.74%及び-0.80%であった。本剤1及び2.5 mg群でのHbA1c低下効果はこれより小さく、ベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ-0.49%及び-0.48%であった。 本剤のいずれの投与群においても、投与開始後の最初の測定時点である投与開始4週後にHbA1cのベースライン値からの低下が認められた。各測定時点において、本剤群ではHbA1cのベースライン値からの低下が認められたが、プラセボ群ではHbA1cのベースライン値からの上昇が認められた。

HbA1cのベースライン値からの平均変化量（12週：LOCF）

評価項目： HbA1c（%） 要約統計量	プラセボ （54 例）	本剤 1 mg （59 例）	2.5 mg （56 例）	5 mg （58 例）	10 mg （52 例）
ベースライン値及び投与開始12 週後の値がある例数	54	59	56	58	52
ベースライン値 （平均値±標準偏差）	8.12 ±0.71	8.10 ±0.79	7.92 ±0.74	8.05 ±0.66	8.18 ±0.69
投与開始12 週後の値 （平均値±標準偏差）	8.48 ±0.897	7.97 ±0.883	7.84 ±0.776	7.68 ±0.567	7.72 ±0.703
ベースライン値からの調整済み平均変化量[a] （平均値±標準誤差） 95%CI	0.37 ±0.07 0.23 0.50	-0.12 ±0.07 -0.25 0.01	-0.11 ±0.07 -0.25 0.02	-0.37 ±0.07 -0.50 -0.24	-0.44 ±0.07 -0.58 -0.30
ベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差[a] （平均値±標準誤差） 95%CI p 値（プラセボ群との比較）[b]	NA NA NA	-0.49 ±0.10 -0.68 -0.29 <0.0001	-0.48 ±0.10 -0.67 -0.28 <0.0001	-0.74 ±0.10 -0.93 -0.54 <0.0001	-0.80 ±0.10 -1.00 -0.61 <0.0001

NA：該当なし、FAS：full analysis set（最大の解析対象集団）
a　治療群を固定効果、ベースライン値を共変量として含む ANCOVA モデルに基づく推定値。
b　検定の多重性は Dunnett 法により補正し有意水準は 0.015 とした。



HbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量の推移（LOCF）

【副次評価項目】

<u>HbA1c 7%未満に到達した被験者の割合</u>

投与開始12週後にHbA1cが7%未満に到達した被験者の割合は、本剤1、2.5、5、10 mg群でそれぞれ1.7%（1/59例）、8.9%（5/56例）、5.2%（3/58例）、9.6%（5/52例）であり、いずれもプラセボ群（1.9%、1/54例）と比べて有意なものではなかった。

<u>空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量</u>

投与開始12週後の空腹時血糖値のベースライン値からの調整済み平均変化量は、本剤群では用量依存性の低下が認められ、1、2.5、5、10 mgのいずれの用量群でもプラセボ群と比べて有意な低下であった（p<0.0001、ベースライン値からの調整済み平均変化量：プラセボ群11.17 mg/dL、本剤1 mg群-15.61 mg/dL、2.5 mg群-19.83 mg/dL、5 mg群-23.51 mg/dL、10 mg群-31.94 mg/dL）。本剤1、2.5、5、10 mg群のいずれにおいても投与開始後の最初の測定時点である投与開始1週後に空腹時血糖値のベースライン値からの低下が認められ たが、プラセボ群では投与開始後のいずれの測定時点でも空腹時血糖値のベースライン値からの上昇がみられた。

【安全性】

副作用はプラセボ群、本剤1、2.5、5、10 mg群でそれぞれ1.9%（1/54例：湿疹）、3.4%（2/59例：便秘、細菌性膀胱炎）、1.8%（1/56例：無症候性細菌尿）、0%（0/58例）、5.8%（3/52例：腹部膨満、膀胱炎、頻尿）に認められた。重篤な副作用は報告されなかった。

有害事象において、最も高頻度でみられたのは鼻咽頭炎であり、プラセボ群、本剤1、2.5、5、10 mg群でそれぞれ24.1%（13/54例）、20.3%（12/59例）、17.9%（10/56例）、12.1%（7/58例）、23.1%（12/52例）に認められた。

また、用量依存性はみられなかったが、本剤1 mg群の1例が追跡期間中に敗血症後の多臓器不全により死亡した。

低血糖症の有害事象発現割合は、プラセボ群1.9%（1/54例）、本剤2.5 mg群1.8%（1/56例）、5 mg群0%（0/58例）、10 mg群1.9%（1/52例）であり、重度の低血糖症は認められなかった。低血糖症により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

「Ⅷ. 8. （1）重大な副作用と初期症状」の項参照。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1日1回に増量することができる。

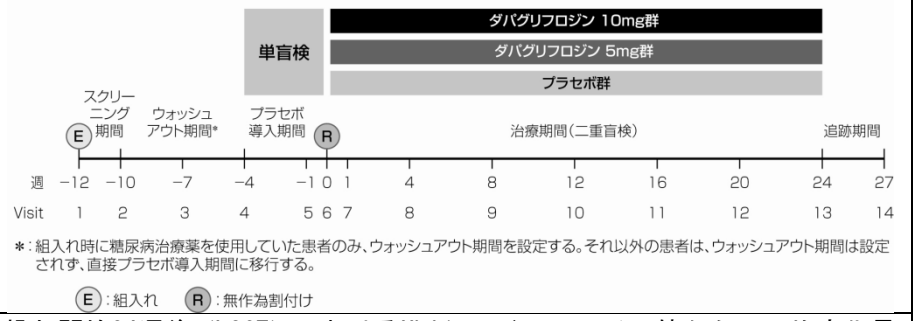
※低血糖症は、欧州医薬品委員会のガイダンスの定義に従って下記のとおり分類した。

重度の低血糖症	重度の意識障害や行動障害のために外部からの援助が必要な症候性事象、かつ自己測定又は中央測定による血糖が54 mg/dL未満で、グルコース又はグルカゴン投与により急速に回復する場合
軽度の低血糖症	重度の低血糖症には該当しないが、症候性事象（外部からの援助の必要性を問わない）かつ自己測定又は中央測定による血糖が63 mg/dL未満、又は無症候性かつ血糖が63 mg/dL未満の場合
その他の低血糖症	被験者に発現した症状から低血糖症が疑われるが、血糖測定値で確認されない場合

（ii）比較試験

日本人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（D1692C00006試験）[2)、3)]

目　　的	食事や運動による血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者を対象に、本剤単独療法の有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、二重盲検試験
対　　象	日本人2型糖尿病患者 （男女、プラセボ群87例、本剤5 mg群86例、10 mg[注)] 群88例）
主な選択基準	(1) 年齢20歳以上の男性又は女性の2型糖尿病患者 (2) 組入れ時に糖尿病治療を受けていない患者又は、組入れ前6週間以内にチアゾリジン誘導体以外の糖尿病治療を受けている患者 (3) 組入れ時（来院1）のHbA1c値が6.5%以上10%以下（糖尿病治療を受けていない者）又は8%以下（糖尿病治療を受けている者）で、かつ無作為割付けの1週前（来院5）のHbA1c値が6.5%以上10%以下の患者 等
主な除外基準	(1) 内分泌疾患及び代謝異常（糖尿病ケトアシドーシス、空腹時血糖値が240 mg/dLを超える、BMIが45 kg/m^{2}以上、肥満手術歴、尿崩症、TSHが基準値範囲外）が認められた患者 (2) 腎障害（eGFRが45 mL/分未満、血清クレアチニンが男性で1.5 mg/dL、女性で1.4 mg/dLを超える、尿中アルブミン/クレアチニン比が1800 mg/gを超える、不安定な腎疾患/腎疾患の急性増悪の既往歴、家族性腎性糖尿、糖尿病の診断がされてない患者で正常血糖がみられ腎性糖尿と診断されている）が認められた患者 (3) 肝障害（重大な肝疾患又は重大な肝機能の異常、総ビリルビンが2 mg/dLを超える、感染性肝疾患、薬剤誘導性肝酵素増加の既往歴、重度の肝胆道系疾患、薬剤性肝障害）が認められた患者 (4) 心血管系疾患（うっ血性心不全、心筋梗塞、不安定狭心症、一過性脳虚血発作、不整脈、心臓手術、血行再建術、脳血管障害、収縮期血圧160 mmHg以上、拡張期血圧100 mmHg以上）が認められた患者 (5) 血液学的疾患・腫瘍性疾患（ヘモグロビンが男性で10 g/dL、女性で9 g/dL未満、慢性溶血性貧血、異常ヘモグロビン症、鉄欠乏性貧血、献血又は輸血、悪性腫瘍）が認められた患者 (6) 免疫不全の状態にある患者 (7) 筋骨格障害（クレアチンキナーゼが基準値上限の3倍を超える、薬物誘導性ミオパチー、薬物誘導性クレアチンキナーゼ増加）が認められた患者 (8) 妊娠中、又は授乳中の者 (9) 併用禁止療法（チアゾリジン誘導体、体重減少薬剤、全身性グルココルチコイド、テリパラチド、ビスホスホネート系薬剤、カルシトニン、ヒト免疫不全ウイルスの治療、抗ウイルス剤）を受けている患者 等
試験方法	単盲検下でプラセボを4週間投与した後、適格性基準を満たす患者を本剤5、10 mg、プラセボ群に無作為に割付け、二重盲検下で治験薬を24週間1日1回朝に経口投与した。

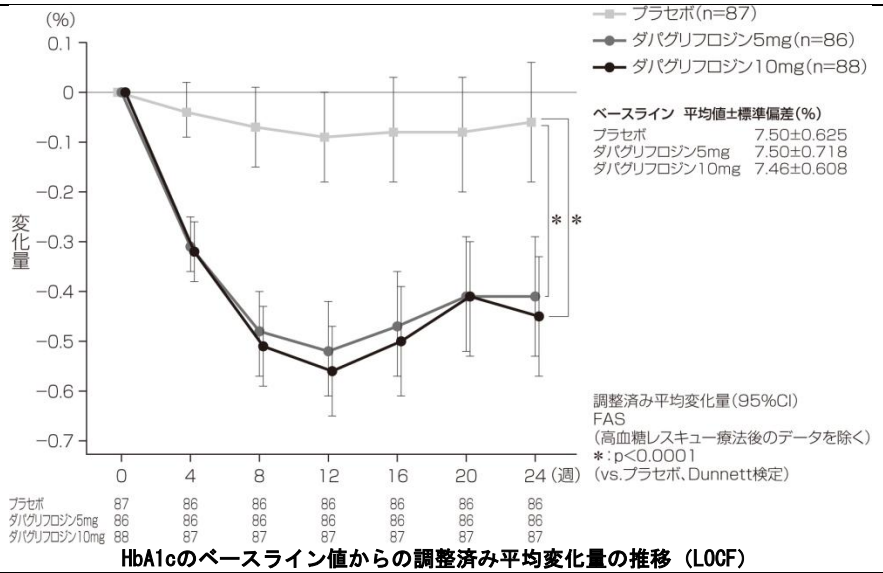


主要評価項目	投与開始24週後（LOCF）におけるHbA1cのベースライン値からの平均変化量
副次評価項目	・投与開始24週後（LOCF）におけるHbA1cが7%未満に到達した被験者の割合 ・投与開始24週後（LOCF）における空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量 等
結　　果	【主要評価項目】 HbA1cのベースライン値からの平均変化量 本剤5及び10 mg群の投与開始24週後のHbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ-0.41%及び-0.45%で、プラセボ群との差はそれぞれ-0.35%及び-0.39%であり、プラセボ群と比べていずれも有意な低下が認められた（それぞれp＜0.0001）。 HbA1cのベースライン値からの平均変化量は、本剤群では投与開始12週後まで漸減し、その後24週後まで大きな変化はなかった。プラセボ群では、試験期間中を通じてHbA1cのベースライン値からの平均変化量に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

HbA1cのベースライン値からの平均変化量（24週：LOCF）

評価項目：HbA1c（NGSP値）（%） 要約統計量	プラセボ （87例）	本剤 5 mg （86例）	本剤 10 mg （88例）
ベースライン値及び 投与開始24週後の値がある例数	86	86	87
ベースライン値 （平均値±標準偏差）	7.50 ±0.629	7.50 ±0.718	7.46 ±0.611
投与開始24週後の値 （平均値±標準偏差）	7.42 ±0.848	7.08 ±0.687	7.00 ±0.538
ベースライン値からの調整済み平均変化量[a]（平均値±標準誤差） 95%CI	-0.06 ±0.0607 -0.18, 0.06	-0.41 ±0.0606 -0.53, -0.29	-0.45 ±0.0605 -0.57, -0.33
ベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差[a]（平均値±標準誤差） 95%CI p値（プラセボ群との比較）[b]	NA NA NA	-0.35 ±0.0853 -0.52, -0.18 <0.0001	-0.39 ±0.0851 -0.56, -0.23 <0.0001

（高血糖レスキュー療法後のデータを除く）
NA：該当なし、FAS：full analysis set（最大の解析対象集団）
a 治療群及び性別を固定効果、ベースライン値を共変量として含むANCOVAモデルに基づく推定値。
b 検定の多重性はDunnett検定により補正し有意水準は0.027とした。



HbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量の推移（LOCF）

【副次評価項目】

HbA1c 7%未満に到達した被験者の割合

ベースライン時のHbA1cが7%以上であった被験者において、投与開始24週後にHbA1cが7%未満に到達した被験者の調整済み割合は、本剤5及び10 mg群でそれぞれ41.7%及び35.7%であり、プラセボ群（18.8%）と比べて高かった。プラセボ群との差の名目上のp値は、本剤5及び10 mg群のいずれにおいてもp<0.05であった。

腎機能障害患者のベースライン値からの平均変化量

中等度腎機能障害患者（eGFR 45 mL/min/1.73 m^2以上60 mL/min/1.73 m^2未満）において、本剤5、10 mgの24週間経口投与によるHbA1cの調整済み平均変化量のプラセボとの差はそれぞれ-0.37%及び-0.21%であった。

腎機能障害患者におけるHbA1c（NGSP値）のベースライン値からの変化量

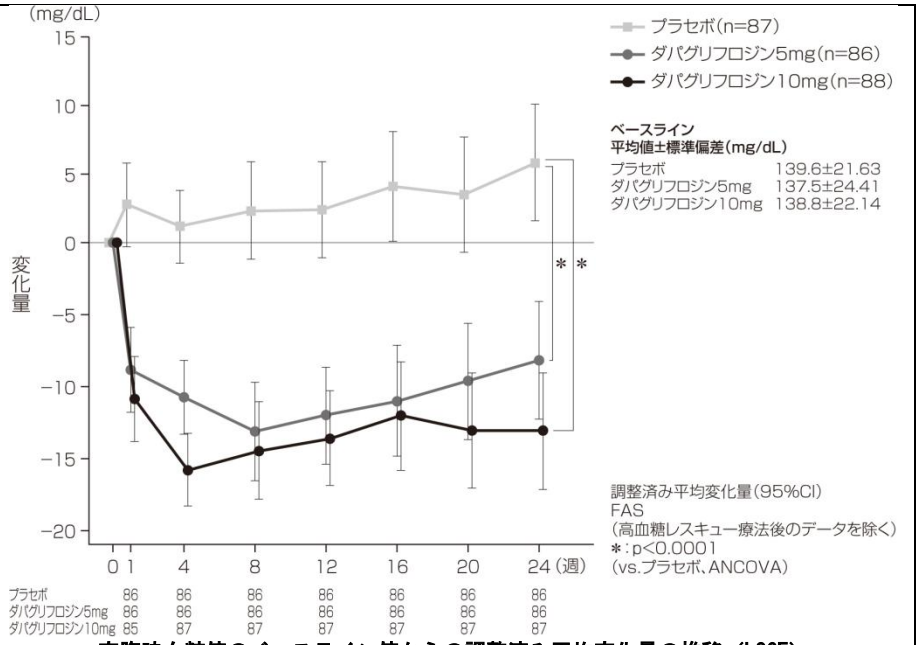
	本剤					
	5 mg			10 mg		
p=0.9161*	例数	平均値	標準誤差	例数	平均値	標準誤差
eGFRのベースライン値（mL/min/1.73 m^2）						
45以上60未満	23	-0.37	0.1618	24	-0.21	0.1605
60以上90未満	61	-0.37	0.1022	61	-0.49	0.1024
90以上	2	NC	NC	2	NC	NC

*：部分集団とHbA1c変化量の交互作用に対するp値（ANCOVA）
平均値：HbA1cの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差
NC：算出せず、FAS：full analysis set（最大の解析対象集団）

空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量

本剤5及び10 mg群の投与開始24週後の空腹時血糖値のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ-14.4及び-19.5 mg/dLであり、いずれもプラセボ群に比べて有意であった（p<0.0001）。プラセボ群では、投与開始24週後の空腹時血糖値のベースライン値からの調整済み平均変化量が5.8 mg/dLであった。

空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量について、本剤投与群では投与開始1週後に著明な低下が認められ、以降10 mg群では投与開始4週後まで、5 mg群では投与開始8週後まで漸減した。プラセボ群では、投与開始後のいずれの測定時点でも、空腹時血糖値のベースライン値からの上昇がみられた。



空腹時血糖値のベースライン値からの調整済み平均変化量の推移（LOCF）

【安全性】
副作用の発現率は、プラセボ群13.8%（12/87例）、本剤5 mg群7.0%（6/86例）、10 mg群19.3%（17/88例）であった。
発現率が高かった副作用は、頻尿（プラセボ群1.1%〔1例〕、本剤5 mg群2.3%〔2例〕、10 mg群4.5%〔4例〕）、便秘（プラセボ群2.3%〔2例〕、本剤5 mg群1.2%〔1例〕、10 mg群2.3%〔2例〕）、口渇（プラセボ群0%、本剤5 mg群0%、10 mg群2.3%〔2例〕）であった。重篤な副作用は報告されなかった。
有害事象において、ほとんどは軽度又は中等度であった。重度（本剤10 mg群：肋骨骨折）及び非常に重度（プラセボ群：被殻出血）が各1例に発現し、いずれも重篤な有害事象であった。
低血糖症は本剤10 mg群2.3%（2/88例）で認められたが、いずれもその他の低血糖症であり、重度又は軽度の低血糖症は認められなかった。重篤な有害事象と判断された低血糖症はなく、投与中止に至った被験者もなかった。

「Ⅷ. 8. （1）重大な副作用と初期症状」の項参照。
注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1日1回に増量することができる。

※低血糖症は、欧州医薬品委員会のガイダンスの定義に従って下記のとおり分類した。

重度の低血糖症	重度の意識障害や行動障害のために外部からの援助が必要な症候性事象、かつ自己測定又は中央測定による血糖が54 mg/dL未満で、グルコース又はグルカゴン投与により急速に回復する場合
軽度の低血糖症	重度の低血糖症には該当しないが、症候性事象（外部からの援助の必要性を問わない）かつ自己測定又は中央測定による血糖が63 mg/dL未満、又は無症候性かつ血糖が63 mg/dL未満の場合
その他の低血糖症	被験者に発現した症状から低血糖症が疑われるが、血糖測定値で確認されない場合

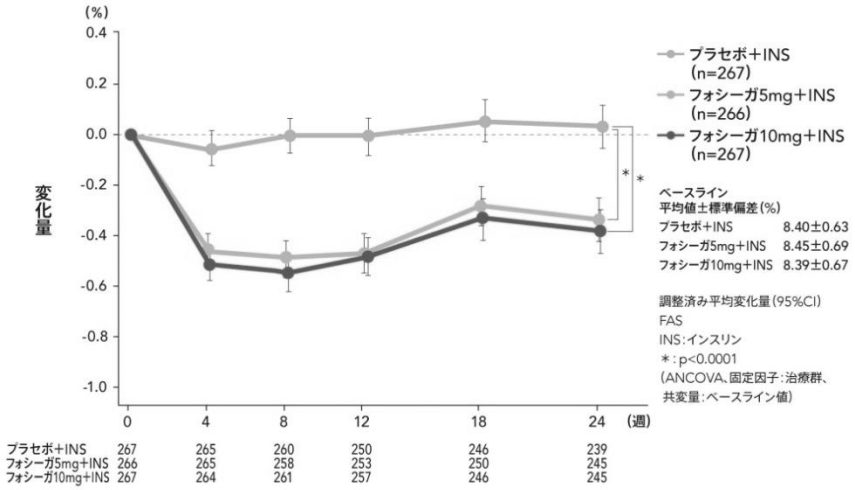
1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（MB102230試験）[7)～10)]

目　　的	1型糖尿病患者を対象に二重盲検下で本剤5 mg又は10 mgをインスリンに24週間追加併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、3群並行群間比較試験
対　　象	インスリン標準治療下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者 （5 mg群271例、10 mg[注)] 群270例、プラセボ群272例［うち日本人はそれぞれ55例、41例、58例］）
選択基準	（1）年齢18歳以上75歳以下の1型糖尿病患者 （2）HbA1c値の適格基準が以下の患者 ・スクリーニング来院時7.7%以上かつ11.0%以下（カットオフ値±0.2%の場合、再検査を1回実施できる） ・-1週時7.5%以上かつ10.5%以下（カットオフ値±0.2%の場合、-1週時再検査を1回実施できる） （3）Cペプチドが0.7 ng/mL未満の患者 （4）インスリンの使用歴がスクリーニング前12ヵ月以上で、かつ以下の条件を満たす患者 ・インスリン投与方法が3ヵ月間変更されていない ・インスリン1日投与量が0.3 U/kg以上 ・インスリン反復投与の場合、1日注射回数が3回以上 （5）BMIが18.5 kg/m^{2}以上の患者
除外基準	（1）スクリーニング前1ヵ月以内に高血糖症又は低血糖症による入院歴がある、糖尿病ケトアシドーシスを発症した患者 （2）6ヵ月以内に心血管事象、5年以内に悪性腫瘍（治療済み基底細胞癌、扁平上皮細胞癌を除く）、又は腎機能不全/肝機能不全などの重大な併存疾患の既往があった患者
試験方法	盲検下で患者を本剤5 mg群、10 mg群、プラセボ群に1:1:1の割合で無作為に割り付け、それぞれ1日1回24週間投与した（短期投与期：24週間）。さらに患者及び施設盲検下で短期投与期に割り当てられた用法用量を継続した（長期投与期：28週間）。 低血糖のリスクを最小限に抑えるために、治験薬の初回投与後に患者のインスリンの1日用量を最大20%減量することを推奨した。またその後インスリン用量をベースラインレベルまで漸増するように試みることとした。

主要評価項目	HbA1cのベースライン値から投与24週時までの変化量
副次評価項目	インスリン1日投与量ベースライン値から投与24週時までの変化率
探索的評価項目	HbA1cのベースラインから投与52週時までの変化量
結　　果	【主要評価項目】 HbA1c（NGSP値）のベースライン値からの平均変化量 全体集団 投与24週時において本剤5 mg群で-0.34%、10 mg群で-0.39%、プラセボ群で0.03%であり、プラセボ群との差は5 mg群で-0.37%（95%CI：-0.49, -0.26）、10 mg群で-0.42%（95%CI：-0.53, -0.30）であった。本剤群のHbA1c低下の多くは投与開始から4週間以内に生じ、短期投与期間にわたって持続した。

投与群（n注1)）	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）
プラセボ（n=272）	8.40（0.63）	0.03（0.05）	―
本剤5 mg（n=271）	8.45（0.69）	-0.34（0.05）	-0.37※（0.06）
本剤10 mg（n=270）	8.39（0.67）	-0.39（0.05）	-0.42※（0.06）

※p＜0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差
注1）ベースラインの例数　注2）調整済み平均変化量



HbA1cのベースライン値からの平均変化量

日本人集団

投与群（n注1)）	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）
プラセボ（n=58）	8.45（0.65）	0.12（0.12）	―
本剤5 mg（n=55）	8.40（0.61）	-0.46（0.12）	-0.58※（0.13）
本剤10 mg（n=41）	8.43（0.62）	-0.69（0.13）	-0.81※（0.13）

※p＜0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差
注1）ベースラインの例数 注2）調整済み平均変化量

	【副次評価項目】 インスリンの1日投与量のベースライン値からの平均変化率 全体集団 投与24週時において本剤5 mg群で-8.73%、10 mg群で-9.05%、プラセボ群で2.29%であり、プラセボ群との差は5 mg群で-10.78%（95%CI：-13.73,-7.72）、10 mg群で-11.08%（95%CI：-14.04,-8.02）であった。 日本人集団 投与24週時において本剤5 mg群で-11.11%、10 mg群で-13.54%、プラセボ群で-0.13%であり、プラセボ群との差はダパグリフロジン5 mg群で-11.00%（95%CI：-15.28,-6.50）、10 mg群で-13.43%（95%CI：-17.82,-8.81）であった。 【探索的評価項目】 HbA1cのベースラインから投与52週時までの平均変化量 全体集団 投与52週時において本剤5 mg群で-0.11%、10 mg群で-0.16%、プラセボ群で0.09%であり、プラセボ群との差は5 mg群で-0.20%（95%CI：-0.34,-0.06）、10 mg群で-0.25%（95%CI：-0.38,-0.11）であった。 日本人集団 投与52週時において本剤5 mg群で-0.21%、10 mg群で-0.32%、プラセボ群で0.01%であり、プラセボ群との差は5 mg群で-0.22%（95%CI：-0.50,-0.06）、10 mg群で-0.33%（95%CI：-0.63,-0.04）であった。
	【安全性】 副作用の発現率（52週時）は5 mg群で32.5%（88/271例）、10 mg群で30.7%（83/270例）、プラセボ群で18.0%（49/272例）であった。 重篤な副作用の発現率は、5 mg群で5.5%（15/271例）、10 mg群で2.6%（7/270例）、プラセボ群で1.5%（4/272例）であった。 低血糖症の発現した患者の割合は5 mg群で85.2%（231/271例）、10 mg群で86.7%（234/270例）、プラセボ群で87.1%（237/272例）（うち日本人集団ではそれぞれ83.6%［46/55例］、82.9%［34/41例］、86.2%［50/58例］）であった。重度の低血糖症はそれぞれ8.9%（24/271例）、9.6%（26/270例）、8.5%（23/272例）（うち日本人集団でそれぞれ3.6%［2/55例］、2.4%［1/41例］、発現なし）に認められた。糖尿病ケトアシドーシス[注1)]の発現割合は5 mg群で4.1%（11/271例、10 mg群で3.7%（10/270例）、プラセボ群で0.4%（1/272例）（うち日本人集団では5 mg群で1.8%［1/271例］、10 mg群で4.9%［2/41例］、発現なし）であった。 注1）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

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．8．（1）重大な副作用と初期症状」の項参照。

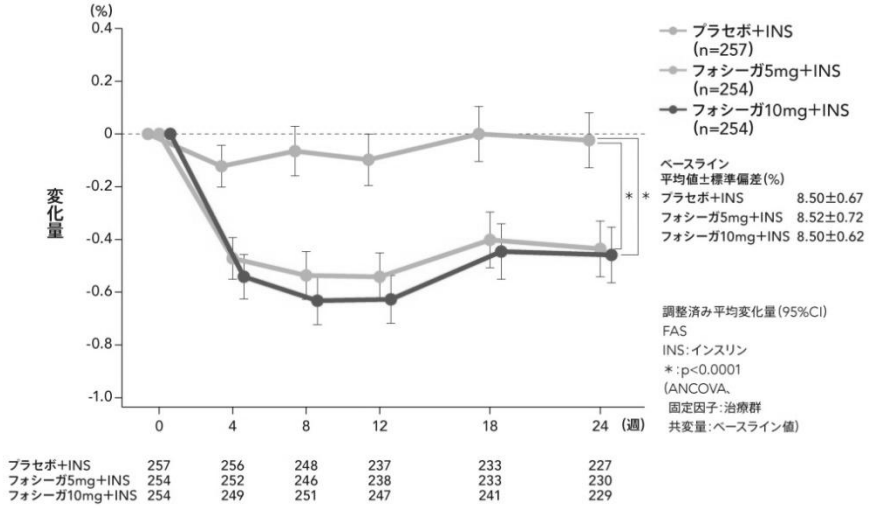
注） 本剤の承認された用法及び用量：〈1型糖尿病〉インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして5 mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10 mg1日1回に増量することができる。

※低血糖症は、米国糖尿病学会（ADA）の推奨事項（ADA 2005）に従って下記のとおり分類した。

重度の低血糖症	第三者が炭水化物やグルカゴンの投与、あるいはその他の蘇生措置を積極的に行う必要がある
確定症候性低血糖	典型的な症状が認められ、血糖値が70 mg/dL以下である
無症候性低血糖	典型的な症状は認められないが、血糖値が70 mg/dL以下である
推定症候性低血糖	症状が認められたが、血糖値が測定されていない
相対的低血糖	患者が症状のいずれかを報告するも、血糖値が70 mg/dLより高値である

1型糖尿病患者を対象とした比較試験（外国人データ、MB102229試験）[11)～14)]

目　　的	1型糖尿病患者を対象に二重盲検下で本剤5 mg又は10 mgをインスリンに24週間追加併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。また52週間長期投与における安全性及び忍容性を評価した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、3群並行群間比較試験
対　　象	インスリン標準治療下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者 （本剤5 mg群277例、10 mg[注)] 群296例、プラセボ群260例）
選択基準	(1) 年齢18歳以上75歳以下の1型糖尿病患者 (2) HbA1c値の適格基準が以下の患者 ・スクリーニング来院時7.7%以上かつ11.0%以下（カットオフ値±0.2%の場合、再検査を1回実施できる） ・-1週時7.5%以上かつ10.5%以下（カットオフ値±0.2%の場合、-1週時再検査を1回実施できる） (3) Cペプチドが0.7 ng/mL未満の患者 (4) インスリンの使用歴がスクリーニング前12ヵ月以上で、かつ以下の条件を満たす患者 ・インスリン投与法が3ヵ月間変更されていない ・インスリン1日投与量が0.3 U/kg以上 ・インスリン反復投与の場合、1日注射回数が3回以上 (5) BMIが18.5 kg/m^{2}以上の患者
除外基準	(1) 1ヵ月以内に高血糖症又は低血糖症による入院歴がある、糖尿病ケトアシドーシスを発症した患者 (2) 6ヵ月以内に心血管事象、5年以内に悪性腫瘍（治療済み基底細胞癌、扁平上皮細胞癌を除く）、又は腎機能不全/肝機能不全などの重大な併存疾患の既往があった患者
試験方法	盲検下で患者を本剤5 mg群、10 mg群、プラセボ群に1:1:1の割合で無作為に割り付け、それぞれ1日1回24週間投与した（短期投与期：24週間）。さらに患者及び施設盲検下で短期投与期に割り当てられた用法用量を継続した（長期投与期：28週間）。 低血糖のリスクを最小限に抑えるために、治験薬の初回投与後に患者のインスリンの1日用量を最大20%減量することを推奨した。またその後インスリン用量をベースラインレベルまで漸増するように試みることとした。

主要評価項目	HbA1cのベースライン値から投与24週時までの変化量
副次評価項目	インスリン1日投与量のベースライン値から投与24週時までの変化率
探索的評価項目	HbA1cのベースラインから投与52週時までの変化量
結　　果	【主要評価項目】 <u>HbA1c（NGSP値）のベースライン値からの平均変化量</u> 投与24週時において本剤5 mg群で-0.45%、10 mg群で-0.47%、プラセボ群で-0.03%であり、プラセボ群との差は5mg群で-0.42%（95%CI：-0.56,-0.28）、10 mg群で-0.45%（95%CI：-0.58,-0.31）であった。本剤群のHbA1c低下の多くは投与開始から4週間以内に生じ、短期投与期間にわたって持続した。  **HbA1cのベースライン値からの平均変化量** 【副次評価項目】 <u>インスリンの1日投与量のベースライン値からの平均変化率</u> 投与24週時において本剤5 mg群で-7.74%、10 mg群で-12.16%、プラセボ群で1.16%であり、プラセボ群との差は5 mg群で-8.80%（95%CI：-12.56,-4.88）、10 mg群で-13.17%（95%CI：-16.75,-9.43）であった。本剤群におけるインスリン用量の減少の多くが投与開始から2週間以内に生じ、用量減少の効果は短期投与期間を通じて認められた。 【探索的評価項目】 <u>HbA1cのベースラインから投与52週時までの変化量</u> 投与52週時において本剤5 mg群で-0.27%、10 mg群で-0.31%、プラセボ群で0.06%であり、プラセボ群との差は5 mg群で-0.33%（95%CI：-0.49,-0.17）、10 mg群で-0.36%（95%CI：-0.53,-0.20）であった。本剤群のHbA1c低下は28週間の継続投与期間にも維持された。
	【安全性】 副作用の発現率（52週時）は5 mg群で33.6%（93/277例）、10 mg群で32.8%（97/296例）、プラセボ群で15.0%（39/260例）であった。 重篤な副作用の発現率は、5 mg群、10 mg群、プラセボ群でそれぞれ2.9%（8/277例）、4.4%（13/296例）、0.8%（2/260例）であった。低血糖症の発現した患者の割合は5 mg群で81.9%（227/277例）、10 mg群で81.4%（241/296例）、プラセボ群で81.5%（212/260例）であり、重度の低血糖症はそれぞれ10.5%（29/277例）、8.4%（25/296例）、11.5%（30/260例）に認められた。糖尿病ケトアシドーシス[注1)]の発現割合は5 mg群で4.0%(11/277例）、10 mg群で3.4%（10/296例）、プラセボ群で1.9%（5/260例）であっ

	た。 注1）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

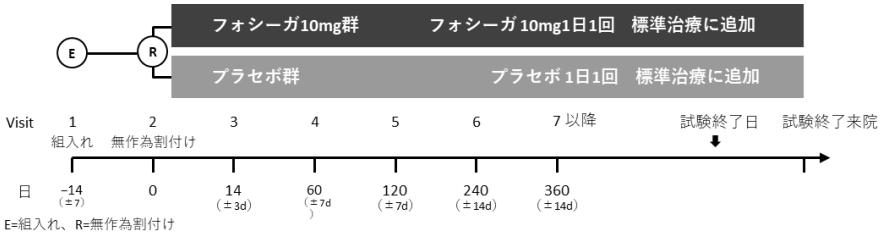
注） 本剤の承認された用法及び用量：〈1型糖尿病〉インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして5 mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10 mg1日1回に増量することができる。

※低血糖症は、米国糖尿病学会（ADA）の推奨事項（ADA 2005）に従って下記のとおり分類した。

重度の低血糖症	第三者が炭水化物やグルカゴンの投与、あるいはその他の蘇生措置を積極的に行う必要がある
確定症候性低血糖	典型的な症状が認められ、血糖値が70 mg/dL以下である
無症候性低血糖	典型的な症状は認められないが、血糖値が70 mg/dL以下である
推定症候性低血糖	症状が認められたが、血糖値が測定されていない
相対的低血糖	患者が症状のいずれかを報告するも、血糖値が70 mg/dLより高値である

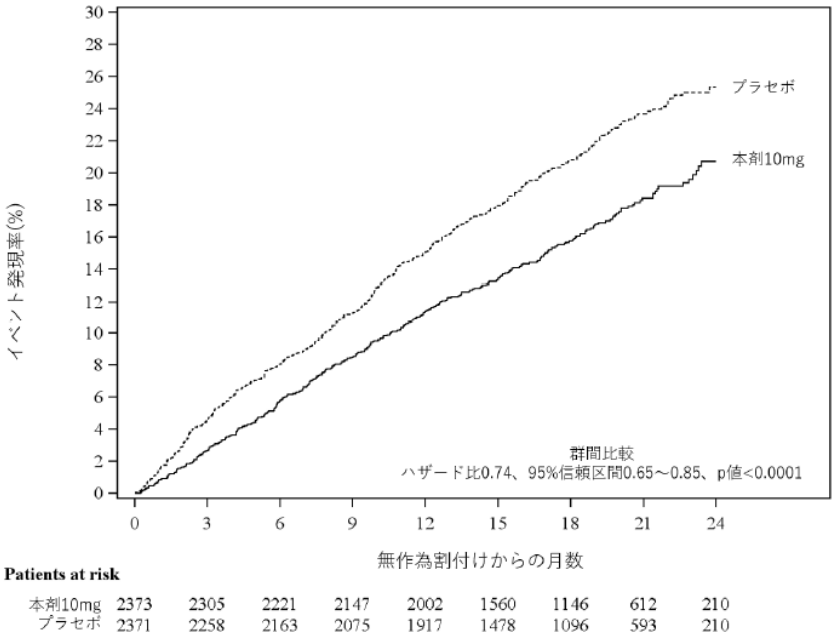
慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（D1699C00001試験：DAPA-HF試験）[15)、16)]

目　　的	慢性の左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者を対象に、二重盲検下で本剤10 mgを各地域の標準治療に追加したときの有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、event-driven、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対　　象	慢性のLVEFの低下したHFrEF患者4744例 （本剤10 mg群2373例、プラセボ群2371例［うち日本人はそれぞれ164例、179例］） なお、2型糖尿病合併患者[注)]は本剤10 mg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10 mg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。 注）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
主な選択基準	（1）年齢18歳以上の男性又は女性 （2）NYHA心機能分類Ⅱ～ⅣでHFrEFと診断記録があり、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬又はサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、β遮断薬及びミネラルコルチコイド受容体拮抗薬等を用いた標準治療を受けていた患者 （3）LVEF40%以下である患者 （4）N末端プロ脳性（B型）ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）濃度が600 pg/mL以上（過去12ヵ月以内に心不全により入院していない場合）又は400 pg/mL以上（過去12ヵ月以内に心不全で入院していた場合） 心房細動又は心房粗動の患者は、心不全による入院の既往歴にかかわらず、NT-proBNP濃度は900 pg/mL以上 （5）eGFRが30 mL/min/1.73 m^2以上の患者（CKD-EPI式） 等
主な除外基準	（1）症候性低血圧又は収縮期血圧95 mmHg未満 （2）直近*の心不全の悪化、重大な心血管イベント又は心血管処置（計画された処置を含む） ＊　組み入れ前12週以内 （3）心血管疾患・腎疾患以外の疾患で（悪性腫瘍など）、治験責任医師等により余命2年未満と臨床的に判断された者 （4）重度（eGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満）の腎機能障害、不安定な腎疾患又は急速に進行する腎疾患 （5）1型糖尿病 等

<table>
<tr><td>試　験　方　法</td><td>患者を本剤群10 mg又はプラセボ群に1：1の比で無作為に割り付け、1日1回経口投与した。本試験では推奨用量の10 mgに加え、臨床的に必要であれば5 mgの投与も認めた。5 mgに減量又は中断した場合は、患者の症状が安定したと治験担当医師が判断したら、速やかに10 mg（本剤又はプラセボ）に増量することとした。
投与期間：最長28ヵ月（中央値18ヵ月）
 

日本では、被験者の安全確保のためDay28に規定外の追加来院を実施した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>以下の複合エンドポイントのうち、いずれかの初回発現までの期間
1.心血管死
2.心不全による入院
3.心不全による緊急受診</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・以下の複合エンドポイントのうち、いずれかの初回発現までの期間
1.心血管死
2.心不全による入院
・心血管死及び心不全による入院の総数
・8ヵ月時のKCCQ（心不全のPRO）の症状合計スコアのベースラインからの変化
・以下の複合エンドポイントのうち、いずれかの初回発現までの期間
1.eGFRの50%以上の持続的*な低下
2.末期腎不全への移行（eGFRが持続的*に15 mL/min/1.73 m^2未満、長期*の透析療法、又は腎移植）
3.腎臓死
＊　臨床イベント判定（CEA）規程の定義による。
・全死亡（死因を問わない）までの期間</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>【主要評価項目】
<u>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）の複合エンドポイントのうち、いずれかの初回発現までの期間</u>
<u>全体集団</u>
本剤群は、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）の複合エンドポイントの発現率を低下させる上で、プラセボ群と比較して有意に優れていた（ハザード比0.74[95%CI：0.65,0.85]、p＜0.0001]）。本剤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。325例は、最初のイベントとして心血管死を呈した。
<table>
<tr><td></td><td>本剤10 mg
(n=2373)</td><td>プラセボ
(n=2371)</td><td>ハザード比[a]
(95%CI)</td><td>p値[a,b]</td></tr>
<tr><td>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）</td><td>386例
(11.6/100人・年)</td><td>502例
(15.6/100人・年)</td><td>0.74
(0.65～0.85)</td><td>p<0.0001</td></tr>
</table>
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。</td></tr>
</table>

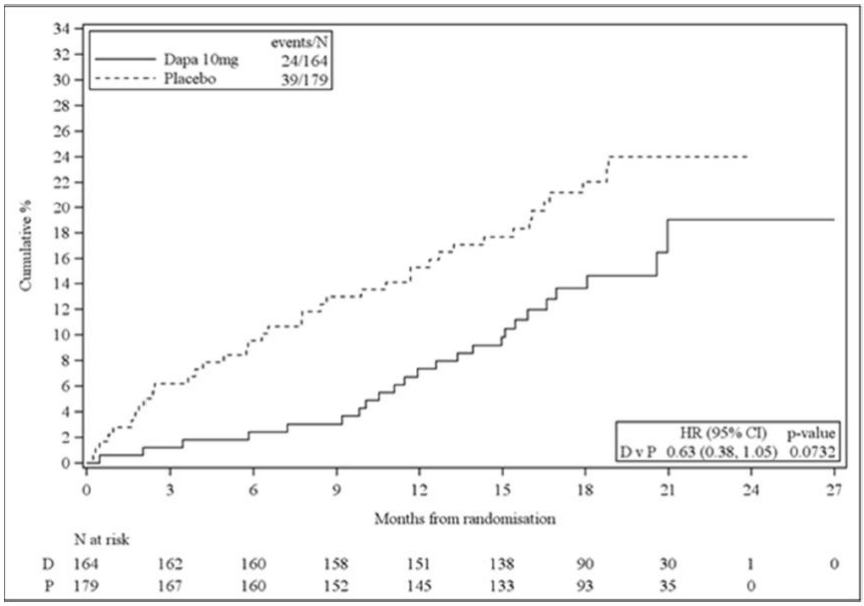
主要複合エンドポイントの初回発現までの期間のKaplan-Meier曲線は早期に分離し、試験期間を通して分離が持続した。



主要複合エンドポイント（心血管死又は心不全イベント）の初回発現までの期間のKaplan-Meier曲線（FAS）

日本人集団

プラセボ群と比較して、本剤群は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）の複合エンドポイントの発現率を低下させた（ハザード比0.63［95%CI：0.38,1.05］、p=0.0732［名目上］）。本剤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であった。



日本人集団における主要複合エンドポイント（心血管死又は心不全イベント）の初回発現までの期間のKaplan-Meier曲線（FAS）

【副次的評価項目】

心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間

全体集団

本剤群は、心血管死又は心不全による入院の最初のイベント発現までの期間において、プラセボ群と比較して有意に優れていた（ハザード比0.75［95%CI：0.65,0.85］、p<0.0001）。

日本人集団

本剤群は、心血管死又は心不全による入院のリスクを低下させた（ハザード比0.63［95%CI：0.38,1.05］、p=0.0732［名目上］）。

心血管死及び心不全による入院の総数

全体集団

本剤群は、心血管死及び心不全による入院（再発）の総数からなる複合エンドポイントのイベント数の減少において、プラセボ群と比較して有意に優れていた（ハザード比0.75［95%CI：0.65,0.88］、p=0.0002）。心血管死又は心不全による入院の総数は本剤群で567件及びプラセボ群で742件であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ16.3及び21.6であった。

日本人集団

本剤群は、プラセボ群と比較して、心血管死及び心不全による入院の総数からなる複合エンドポイントのイベント数を減少させた（ハザード比0.54［95%CI：0.32,0.93］、p=0.0268［名目上］）。心血管死又は心不全による入院の総数は本剤群で32件及びプラセボ群で63件であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ12.9及び24.0であった。

8ヵ月時のKCCQの症状合計スコアのベースラインからの変化

全体集団

本剤群は心不全症状の改善において、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

KCCQの症状合計スコアのベースラインからの変化の順位に基づく解析（FAS）

		本剤10 mg (N=2373)	プラセボ (N=2371)	群間差		
評価時点	KCCQスコア	n[a]	n[a]	Win ratio	95%CI	p値[b]
8ヵ月	症状合計スコア	2252	2235	1.18	(1.11, 1.26)	<0.0001
	症状頻度	2252	2235	1.17	(1.10, 1.25)	<0.0001
	症状負荷	2252	2235	1.16	(1.09, 1.24)	<0.0001
	臨床サマリースコア	2252	2235	1.20	(1.12, 1.28)	<0.0001
	全体サマリースコア	2252	2235	1.18	(1.10, 1.25)	<0.0001

a　解析時点で生存している患者数

b　p値はKCCQスコアのベースラインからの変化の順位に基づくANCOVAにより得られ、無作為化時に2型糖尿病ステータスによって層別化される。順位はベースラインから各評価時点への変化から変換される。評価の前に死亡した患者には、最低の順位が割り当てられる。死亡患者内の相対順位は生存期間のベースラインからの変化の最後の値に基づいている。
Win ratio>1が本剤10 mg群への支持を表す。Win ratioの推定値には、共変量としてのベースラインKCCQスコアと層別化した2型糖尿病の層が組み込まれている。

日本人集団
本剤群は、プラセボ群と比較して心不全症状を改善させた。

日本人集団におけるKCCQの症状合計スコアのベースラインからの変化の順位に基づく解析（FAS）

		本剤10 mg（N=164）	プラセボ（N=179）	群間差		
評価時点	KCCQスコア	n[a]	n[a]	Win ratio	95%CI	p値[b]［名目上］
8ヵ月	症状合計スコア	160	172	1.37	（1.09, 1.74）	0.0069
	症状頻度	160	172	1.37	（1.09, 1.73）	0.0071
	症状負荷	160	172	1.37	（1.10, 1.72）	0.0060
	臨床サマリースコア	160	172	1.43	（1.13, 1.83）	0.0033
	全体サマリースコア	160	172	1.44	（1.13, 1.84）	0.0034

a　解析時点で生存している患者数
b　p値はKCCQスコアのベースラインからの変化の順位に基づくANCOVAにより得られ、無作為化時に2型糖尿病ステータスによって層別化される。順位はベースラインから各評価時点への変化から変換される。評価の前に死亡した患者には、最低の順位が割り当てられる。死亡患者内の相対順位は生存期間のベースラインからの変化の最後の値に基づいている。
Win ratio＞1が本剤10 mg群への支持を表す。Win ratioの推定値には、共変量としてのベースラインKCCQスコアと層別化した2型糖尿病の層が組み込まれている。

eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への移行又は腎臓死の複合評価項目の初回発現までの期間
全体集団
統計学的に有意ではないものの、プラセボ群（39例）と比較して、本剤群（28例）では腎複合エンドポイントのイベント数が数値的に少なかった（ハザード比0.71［95%CI：0.44,1.16］、p=0.1681）。
日本人集団
本剤群で腎複合エンドポイントのイベントは0例、プラセボ群で6例であった。

全死亡（死因を問わない）までの期間
全体集団
プラセボ群と比較して本剤群で数値的に低かった（ハザード比0.83[95%CI: 0.71,0.97]、p=0.0217［名目上］）。本剤群及びプラセボ群の死亡例数はそれぞれ276例及び329例であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ7.9及び9.5であった。死亡例のうち、本剤群の173例及びプラセボ群の207例が心血管死と判定され、本剤群の48例及びプラセボ群の54例が非心血管死と判定された。死因不明の死亡は心血管死としてカウントされた（本剤群54例及びプラセボ群66例）。同意撤回後の死亡については判定されなかったが、同意撤回後に本剤群で1例、プラセボ群で2例の死亡が報告された。
日本人集団
プラセボ群と比較して本剤群で数値的に低かった（ハザード比0.73[95%CI: 0.36,1.48]、p=0.3808［名目上］）。本剤群及びプラセボ群の死亡例数はそれぞれ13例及び19例であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ5.2及び7.0であった。

	【安全性に関する評価項目】 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。 本試験において本剤10 mg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、重篤な有害事象は、本剤10 mg群で846例（35.7%）［うち日本人59例（36.2%）］、プラセボ群で951例（40.2%）［うち日本人78例（43.6%）］に認められ、投与中止に至った有害事象は、本剤10 mg群で111例（4.7%）［うち日本人10例（6.1%）］、プラセボ群で116例（4.9%）［うち日本人10例（5.6%）］に認められた。 注目すべき有害事象は、体液量減少[注1)]が本剤10 mg群170例（7.2%）［うち日本人22例（13.5%）］及びプラセボ群153例（6.5%）［うち日本人16例（8.9%）］、糖尿病ケトアシドーシス[注2)]が本剤10 mg群3例（0.1%）［うち日本人0例］及びプラセボ群0例、重度の低血糖が本剤10 mg群4例（0.2%）［うち日本人0例］及びプラセボ群4例（0.2%）［うち日本人1例（0.6%）］であった。 注1）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2）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

※重度の低血糖症は、治験担当医師により以下の基準が確認された有害事象を定義した。

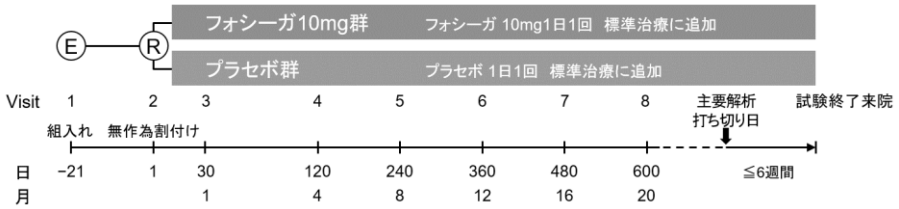
ⅰ）重度の意識障害または行動障害の症状

ⅱ）外部援助の必要性

ⅲ）低血糖を治療するための介入

ⅳ）治療介入後の急性症状の急速な回復

慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（D169CC00001試験：DELIVER試験）[17)、18)]

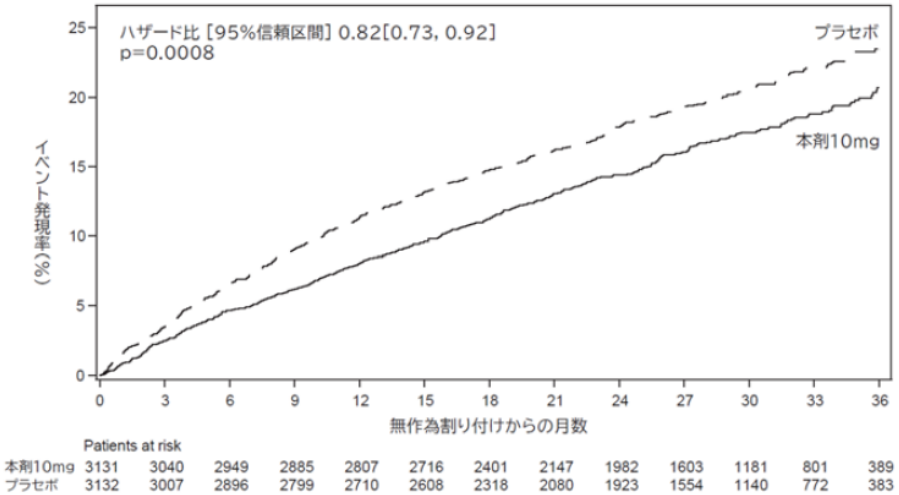
目　　的	左室駆出率（LVEF）が40%超の心不全患者を対象に、二重盲検下で本剤10 mgを標準治療に追加したときの有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、event-driven、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対　　象	LVEFが40%超の心不全患者6263例 （本剤10 mg群3131例、プラセボ群3132例［うち日本人はそれぞれ210例、212例］） なお、2型糖尿病合併患者[注)]は本剤10 mg群1401例（うち日本人75例）、プラセボ群1405例（うち日本人77例）、2型糖尿病非合併患者は本剤10 mg群1730例（うち日本人135例）、プラセボ群1727例（うち日本人135例）であった。 注）診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者
主な選択基準	（1）年齢40歳以上の男性又は女性 （2）NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳと診断記録がある患者 （3）LVEF40%超であり器質的な心疾患のエビデンスがある患者 （4）組入れ時のN末端プロ脳性（B型）ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）濃度が300 pg/mL以上（心房細動又は心房粗動がみられない場合）又は600 pg/mL以上（心房細動又は心房粗動がみられる場合）の患者 （5）組入れ前12時間以内又は無作為化前24時間以内に心不全治療薬（利尿薬を含む）の静脈内投与を受けていない患者 等
主な除外基準	（1）1型糖尿病の患者 （2）組入れ時にeGFRが25 mL/min/1.73 m^2未満の患者（CKD-EPI式） （3）収縮期血圧が95 mmHg未満の患者 （4）貧血、甲状腺機能低下症の患者 （5）肺高血圧症、慢性肺塞栓症、慢性閉塞性肺疾患を含む重度の肺疾患の患者 （6）心血管疾患以外の疾患で、治験責任医師等により余命2年未満と臨床的に判断された患者 等
試験方法	患者を本剤群10 mg又はプラセボ群に1：1の比で無作為に割り付け、1日1回経口投与した。 投与期間：最長42ヵ月（中央値27ヵ月）  E：組入れ、R：無作為割付け
主要評価項目	以下の複合エンドポイントのうち、いずれかの初回発現までの期間 1.心血管死 2.心不全による入院 3.心不全による緊急受診
副次評価項目	・心不全イベント（初発及び再発）及び心血管死の総数 ・8ヵ月時のKCCQ（心不全のPRO）の症状合計スコアのベースラインからの変化 ・心血管死までの期間 ・全死亡（死因を問わない）までの期間

結　　果	【主要評価項目】 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）の複合エンドポイントのうち、いずれかの初回発現までの期間 全体集団 本剤群は、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）の複合エンドポイントの発現率の低下において、プラセボ群に対する優越性を示した（ハザード比0.82［95%CI：0.73,0.92］、p=0.0008）。本剤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512例及び610例であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ7.8及び9.6であった。

	本剤10 mg（n=3131）	プラセボ（n=3132）	ハザード比[a]（95%CI）	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。

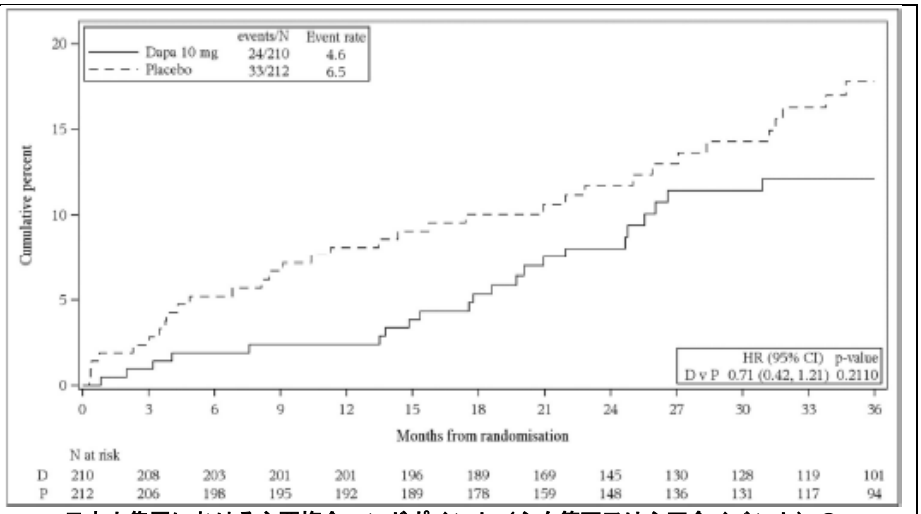
主要複合エンドポイントの初回発現までの期間のKaplan-Meier曲線は早期から分離し、試験期間を通じて分離は維持された。



主要複合エンドポイント（心血管死又は心不全イベント）の初回発現までの期間のKaplan-Meier曲線（FAS）

日本人集団

本剤群は、プラセボ群と比較して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）の複合エンドポイントの発現率を数値的に低下させた（ハザード比0.71［95%CI：0.42,1.21］）。本剤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33例であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ4.6及び6.5であった。



日本人集団における主要複合エンドポイント（心血管死又は心不全イベント）の初回発現までの期間のKaplan-Meier曲線（FAS）

【副次評価項目】

<u>心不全イベント（初発及び再発）及び心血管死の総数</u>

<u>全体集団</u>

本剤群は、心不全イベント（初発及び再発）及び心血管死の総数の減少において、プラセボ群に対する優越性を示した（Rate ratio 0.77 [95%CI：0.67,0.89]、p=0.0003）。心不全イベント（初発及び再発）及び心血管死の総数は本剤群で815件及びプラセボ群で1057件であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ11.8及び15.3であった。

<u>日本人集団</u>

本剤群では、プラセボ群と比較して心不全イベント（初発及び再発）及び心血管死の総数に対するRate ratioは0.57（[95%CI：0.31,1.04]、p=0.0673）であった。

<u>8ヵ月時のKCCQの症状合計スコアのベースラインからの変化</u>

<u>全体集団</u>

本剤群では、プラセボ群と比較してKCCQの症状合計スコアの統計学的に有意な改善が認められた（Win ratio 1.11 [95%CI:1.03,1.21]、p=0.0086）。

<u>日本人集団</u>

本剤群では、プラセボ群と比較してKCCQの症状合計スコアで測定した心不全症状に対するWin ratioは1.05（[95%CI：0.83,1.33]、p=0.7257）であった。

<u>心血管死までの期間</u>

<u>全体集団</u>

本剤群及びプラセボ群の心血管死の発現例数はそれぞれ231例及び261例であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ3.3及び3.8であった。

<u>日本人集団</u>

本剤群及びプラセボ群の心血管死の発現例数はそれぞれ4例及び10例であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ0.7及び1.8であった。

<u>全死亡（死因を問わない）までの期間</u>

<u>全体集団</u>

本剤群及びプラセボ群の死亡例数はそれぞれ497例及び526例であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ7.2及び7.6であった。

	日本人集団 本剤群及びプラセボ群の死亡例数はそれぞれ15例及び24例であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ2.7及び4.3であった。
	【安全性に関する評価項目】 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。 本試験において本剤10 mg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、重篤な有害事象は、本剤10 mg群で1361例（43.5%）［うち日本人100例（47.6%）］、プラセボ群で1423例（45.5%）［うち日本人113例（53.3%）］に認められ、投与中止に至った有害事象は、本剤10 mg群で182例（5.8%）［うち日本人12例（5.7%）］、プラセボ群で181例（5.8%）［うち日本人16例（7.5%）］に認められた。 体液量減少を示唆する重篤な有害事象[注1)]が本剤10 mg群35例（1.1%）［うち日本人0例］及びプラセボ群31例（1.0%）［うち日本人4例（1.9%）］、糖尿病ケトアシドーシス[注2)]が本剤10 mg群2例（0.1%）［うち日本人0例］及びプラセボ群0例［うち日本人0例］、重度の低血糖が本剤10 mg群6例（0.2%）［うち日本人0例］及びプラセボ群7例（0.2%）［うち日本人0例］であった。 注1）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2）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

※重度の低血糖症は、治験担当医師により以下の基準が確認された有害事象を定義した。

ⅰ）重度の意識障害または行動障害の症状

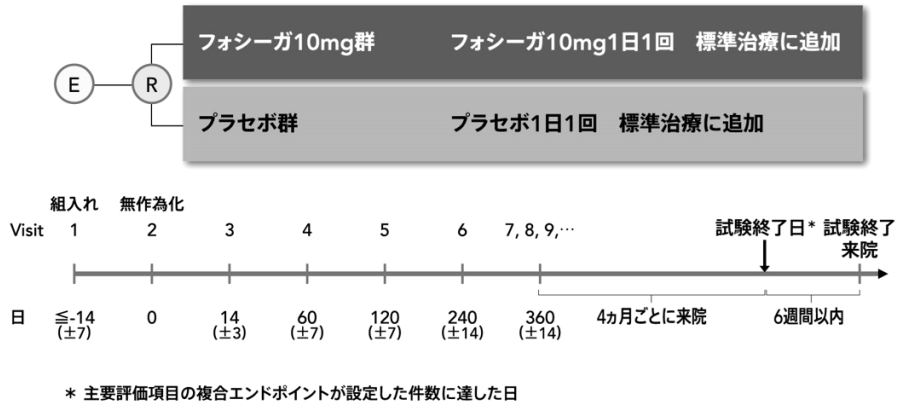
ⅱ）外部援助の必要性

ⅲ）低血糖を治療するための介入

ⅳ）治療介入後の急性症状の急速な回復

慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（D169AC00001試験：DAPA-CKD試験）[19)、20)]

目　　的	慢性腎臓病患者を対象に、二重盲検下で本剤10 mgを標準治療に追加したときの有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、event-driven、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対　　象	eGFR 25 mL/min/1.73 m^2以上、75 mL/min/1.73 m^2以下かつアルブミン尿（UACRが200 mg/g以上、5000 mg/g以下）が認められる慢性腎臓病患者（本剤10 mg群2152例、プラセボ群2152例［うち日本人はそれぞれ128例、116例］） なお、2型糖尿病合併患者[注)]は本剤10 mg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10 mg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。 注）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
主な選択基準	(1) 年齢が18歳以上である男性又は女性 (2) Visit 1（組み入れ時）でeGFRが25 mL/min/1.73 m^2以上、75 mL/min/1.73 m^2以下（CKD-EPI式）の患者 (3) Visit 1の3ヵ月以上前からアルブミン尿の増加が認められ、Visit 1におけるUACRが200 mg/g以上、5000 mg/g以下の患者 (4) 医学的に禁忌でない限り、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬をVisit 1の4週間以上前から患者の最大耐量で変更なく継続的に服用している患者 等
主な除外基準	(1) 常染色体優性又は常染色体劣性多発性嚢胞腎、ループス腎炎、又はANCA関連血管炎が認められる患者 (2) 組入れ前6ヵ月以内に、原発性又は二次性腎疾患に対する細胞傷害性療法、免疫抑制療法、又はその他の免疫療法を受けた患者 (3) 臓器移植の既往歴を有する患者 (4) 1型糖尿病を有する患者 (5) 組入れ時にNYHA心機能分類Ⅳのうっ血性心不全が認められる患者 (6) 組入れ前12週間以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、又は一過性脳虚血発作が発現した患者 等
試験方法	患者を本剤10 mg又はプラセボに1：1の比で無作為に割り付け、1日1回経口投与した。本試験では推奨用量の10 mgに加え、臨床的に必要であれば5 mgへの減量も可とした。5 mgに減量した場合は、被験者の症状が安定したと治験責任医師及び治験分担医師が判断したら、速やかに10 mg（本剤又はプラセボ）に増量することとした。なお、本剤投与中にeGFRが25 mL/min/1.73 m^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。 投与期間：最長39.2ヵ月（中央値28.5ヵ月）



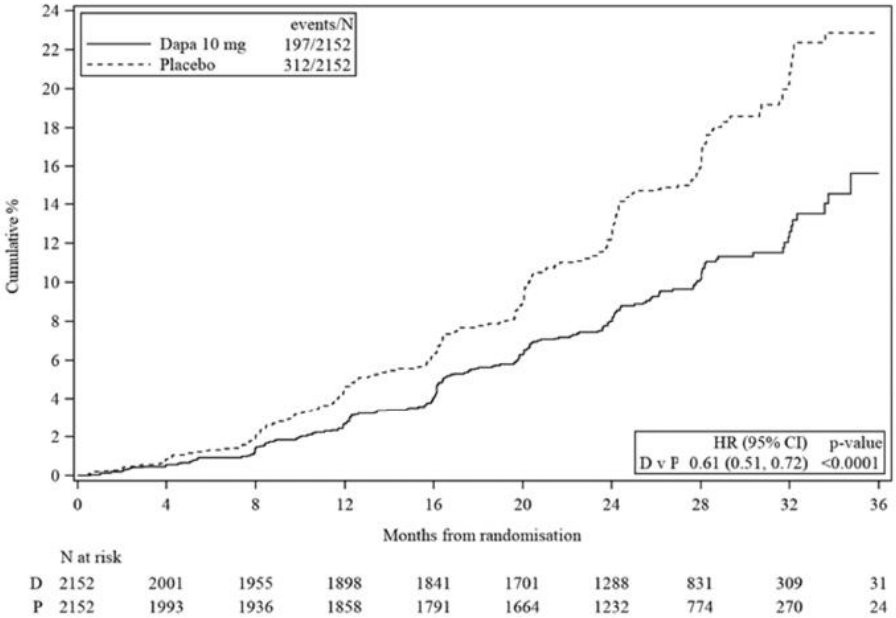
E：組入れ、R：無作為割付け
日本では、被験者の安全確保のためDay28に規定外の追加来院を実施した。

主要評価項目	以下の複合エンドポイントに含まれる評価項目のうち、いずれかのイベントの初回発現までの期間 1. eGFRの50%以上の持続的*な低下 2. 末期腎不全への進展（eGFRの15 mL/min/1.73 m^2未満の持続*、慢性*透析療法、又は腎臓移植） 3. 腎臓死 4. 心血管死 ＊ 臨床イベント判定規程の定義による。
副次評価項目	・以下の複合エンドポイントに含まれる評価項目のうち、いずれかのイベントの初回発現までの期間 1. eGFRの50%以上の持続的な低下 2. 末期腎不全への進展 3. 腎臓死 ・以下の複合エンドポイントに含まれる評価項目のうち、いずれかのイベントの初回発現までの期間 1. 心血管死 2. 心不全による入院 ・全死亡（死因を問わない）までの期間
結　　果	【主要評価項目・探索的評価項目】 <u>主要複合エンドポイント（eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、腎臓死、又は心血管死）のイベントの初回発現までの期間</u> <u>全体集団</u> 主要複合エンドポイント（eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死、又は腎臓死）のイベント発現率の低下において、本剤10 mg群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比0.61［95%CI：0.51,0.72］、p<0.0001）。本剤10 mg群及びプラセボ群における主要複合エンドポイントのイベント発現例数は、それぞれ197例及び312例であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ4.6及び7.5であった。

	本剤10 mg (n=2152)	プラセボ (n=2152)	ハザード比* (95%CI)	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、末期腎不全への進展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、末期腎不全への進展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推定した。

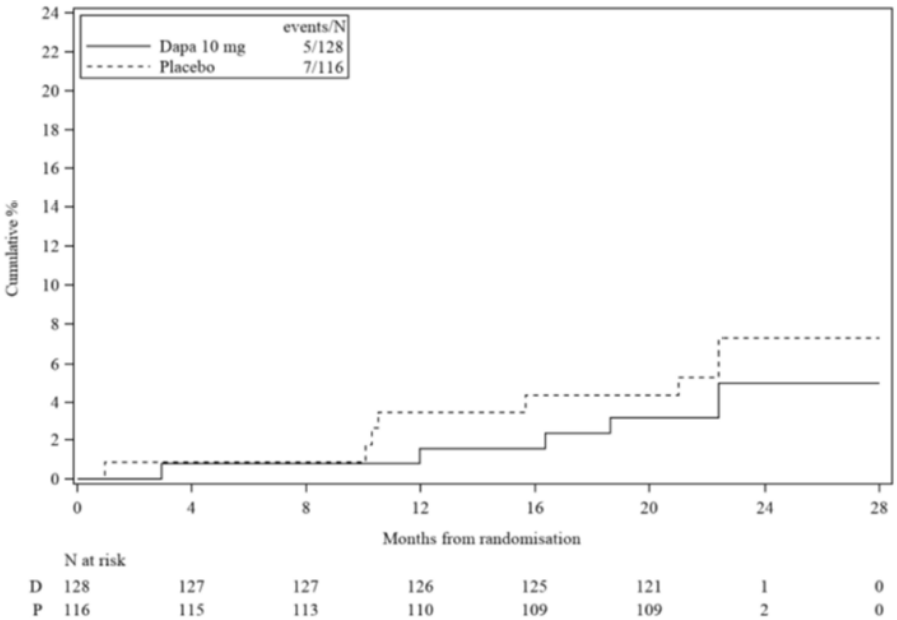
本剤10 mg群とプラセボ群における主要複合エンドポイントのKaplan-Meier曲線は、投与開始早期（4ヵ月）から分離し、試験期間中を通して分離が継続した。



主要複合エンドポイント（eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死、又は腎臓死）のイベントの初回発現までの期間のKaplan-Meier曲線（FAS）

<u>日本人集団</u>

主要複合エンドポイントのイベント発現率は、イベント数が少なかったものの本剤10 mgでプラセボ群と比較して数値上低く、全体集団と一貫した傾向がみられた。主要複合エンドポイントイベントの発現例数は、本剤10 mg群で5例、プラセボ群で7例であり、100人・年あたりのイベント発現率は2.1及び3.4であった。



日本人集団における主要複合エンドポイント（eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死、又は腎臓死）のイベントの初回発現までの期間のKaplan-Meier曲線（FAS）

	【副次評価項目】 腎複合エンドポイント（eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死）のイベントの初回発現までの期間 全体集団 腎複合エンドポイントのイベント発現率の低下において、本剤10 mg群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比0.56［95%CI：0.45,0.68］、p＜0.0001）。本剤10 mg群及びプラセボ群でそれぞれ142例及び243例に複合エンドポイントのいずれかのイベントが認められ、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ3.3及び5.8であった。 日本人集団 腎複合エンドポイントのイベント発現率は、イベント数が少なかったものの本剤10 mg群でプラセボ群と比較して数値上低かった。イベント発現例数は本剤10 mg群及びプラセボ群でそれぞれ4例及び6例で、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ1.7及び2.9であった。 心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントのイベントの初回発現までの期間 全体集団 心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントのイベント発現率の低下において、本剤10 mg群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比0.71［95%CI：0.55,0.92］、p=0.0089）。本剤10 mg群及びプラセボ群でそれぞれ100例及び138例に複合エンドポイントのいずれかのイベントが認められ、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ2.2及び3.0であった。 日本人集団 心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントのイベント発現率は、イベント数が少なかったものの本剤10 mg群でプラセボ群と比較して数値上低かった。イベント発現例数は本剤10 mg群及びプラセボ群でそれぞれ2例及び3例で、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ0.9及び1.4であった。 全死亡（死因を問わない）までの期間 全体集団 全死亡（死因を問わない）のイベント発現率の低下において、本剤10 mg群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比0.69［95%CI：0.53,0.88］、p=0.0035）。本剤10 mg群及びプラセボ群において、全死亡のイベント発現例数はそれぞれ101例及び146例であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ2.2及び3.1であった。 日本人集団 全死亡（死因を問わない）のイベント発現例数は本剤10 mg群及びプラセボ群でそれぞれ2例及び1例であった。

	【安全性】 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。 本試験において本剤10 mg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、重篤な有害事象は、本剤10 mg群で594例（27.6%）［うち日本人28例（21.9%）］、プラセボ群で674例（31.4%）［うち日本人29例（25.0%）］に認められ、投与中止に至った有害事象は本剤10 mg群で118例（5.5%）［うち日本人7例（5.5%）］、プラセボ群で123例（5.7%）［うち日本人8例（6.9%）］に認められた。 注目すべき有害事象は、体液量減少[注1)]が本剤10 mg群120例（5.6%）［うち日本人15例(11.7%)]及びプラセボ群84例(3.9%)[うち日本人7例(6.0%)]、糖尿病ケトアシドーシス[注2)]が本剤10 mg群0例及びプラセボ群2例（0.1%）［うち日本人0例］、重度の低血糖が本剤10 mg群14例（0.7%）［うち日本人0例］及びプラセボ群28例（1.3%）［うち日本人1例（0.9%）］であった。 注1）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2）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

※重度の低血糖症は、治験担当医師により以下の基準が確認された有害事象を定義した。

ⅰ）重度の意識障害または行動障害の症状

ⅱ）外部援助の必要性

ⅲ）低血糖を治療するための介入

ⅳ）治療介入後の急性症状の急速な回復

参考情報

1）CKD の重症度分類（CKD 診療ガイド 2012）別の主要評価項目のイベント率（FAS、事後解析）

<table>
<tr><th colspan="2">原疾患</th><th colspan="2">蛋白尿区分</th><th colspan="2">A1</th><th>A2</th><th>A3</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">糖尿病</td><td colspan="2" rowspan="2">尿アルブミン定量
（mg/日）
尿アルブミン/Cr 比
（mg/gCr）</td><td colspan="2">正常</td><td>微量アルブミン尿</td><td>顕性アルブミン尿</td></tr>
<tr><td colspan="2">30 未満</td><td>30～299</td><td>300 以上</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">高血圧
腎炎
多発性嚢胞腎
移植腎
不明
その他</td><td colspan="2" rowspan="2">尿蛋白定量（g/日）
尿蛋白/Cr 比（g/gCr）</td><td colspan="2">正常</td><td>軽度蛋白尿</td><td>高度蛋白尿</td></tr>
<tr><td colspan="2">0.15 未満</td><td>0.15～0.49</td><td>0.50 以上</td></tr>
<tr><td rowspan="6">GFR区分
（mL/分
/1.73 m²）</td><td>G1</td><td>正常または高値</td><td>≥90</td><td>該当データなし</td><td>該当データなし</td><td>該当データなし</td></tr>
<tr><td>G2</td><td>正常または
軽度低下</td><td>60～89</td><td>該当データなし</td><td>本剤 1.8/100人・年
（1/25）
プラセボ 1.9/100
人・年（1/24）</td><td>本剤 2.8/100人・年
（14/209）
プラセボ 3.8/100
人・年（17/196）</td></tr>
<tr><td>G3a</td><td>軽度～中等度低下</td><td>45～59</td><td>該当データなし</td><td>本剤 2.0/100人・年
（4/95）
プラセボ 3.4/100
人・年（5/69）</td><td>本剤 2.4/100人・年
（26/551）
プラセボ 5.9/100
人・年（72/613）</td></tr>
<tr><td>G3b</td><td>中等度～高度低下</td><td>30～44</td><td>該当データなし</td><td>本剤 2.0/100人・年
（4/101）
プラセボ 1.2/100
人・年（2/84）</td><td>本剤 5.2/100人・年
（89/877）
プラセボ 8.1/100
人・年（128/835）</td></tr>
<tr><td>G4</td><td>高度低下</td><td>15～29</td><td>該当データなし</td><td>本剤 NE（推定不能）
（0/18）
プラセボ 1.9/100
人・年（1/28）</td><td>本剤 12.0/100人・年
（59/275）
プラセボ 16.2/100
人・年（86/303）</td></tr>
<tr><td>G5</td><td>末期腎不全
（ESKD）</td><td><15</td><td>該当データなし</td><td>該当データなし</td><td>該当データなし</td></tr>
</table>

イベント率［/100 人・年］（発現例数/解析対象患者数）

本表に示した CKD 重症度分類別のデータは事後解析の結果である。各重症度での患者数及びイベント数が限られていることに留意すること。

DAPA-CKD 試験における主要評価項目の定義は、eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展（eGFR の 15 mL/min/1.73 m²未満の持続、慢性透析療法、又は腎臓移植）、心血管死、又は腎臓死のいずれかの発現であった。

注）ベースライン時の UACR 値が 30 mg/gCr 未満であった患者が 1 例認められた。当該患者は表から除外した。

2）主要評価項目のサブグループ解析

表 1 ベースラインのeGFR値別の主要評価項目のイベント率（FAS、事後解析）

ベースラインのeGFR (mL/min/1.73 m^2)	本剤群 (2152例)	プラセボ群 (2152例)	ハザード比 (95%CI) [a]
25以上30未満	11.1/100人・年 (59/293)	14.9/100人・年 (87/331)	0.73 (0.53,1.02)
30以上45未満	4.9/100人・年 (93/979)	7.5/100人・年 (130/919)	0.61 (0.46,0.79)
45以上60未満	2.3/100人・年 (30/646)	5.6/100人・年 (77/682)	0.43 (0.28,0.65)
60以上	2.7/100人・年 (15/234)	3.6/100人・年 (18/220)	0.74 (0.37,1.48)

（発現例数/解析対象例数）

a 投与群を因子とし、2 型糖尿病の合併の有無及び UACR で層別化した Cox 比例ハザードモデルにより推定

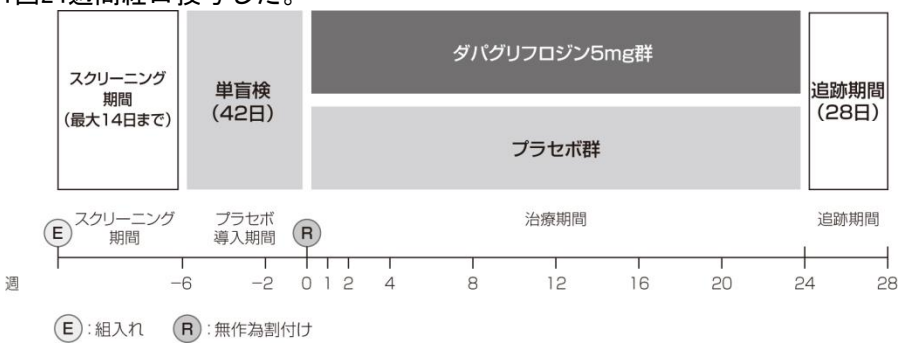
表 2 ベースラインの UACR 別の主要評価項目のイベント率（FAS）

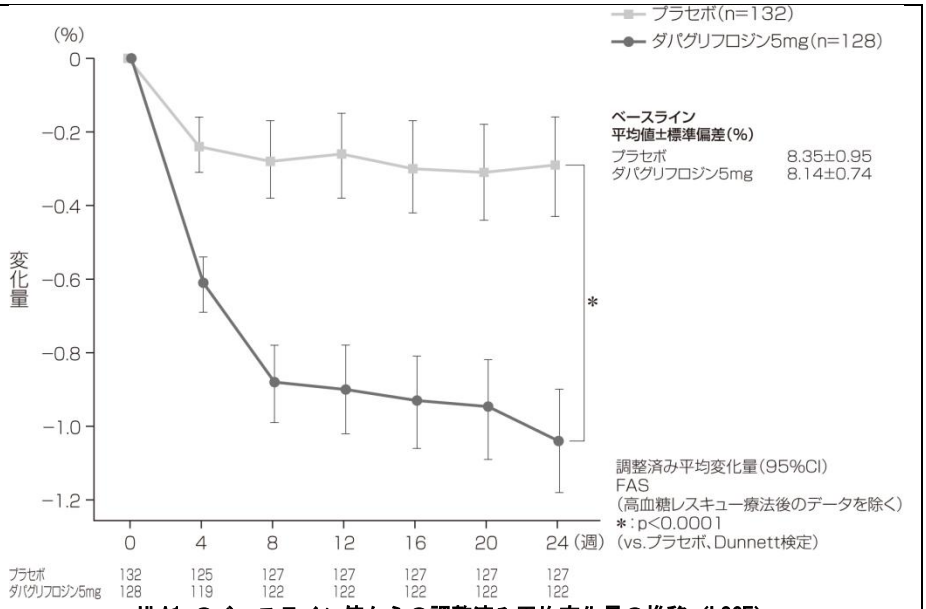
	区分	本剤群 (2152 例)	プラセボ群 (2152 例)	ハザード比 (95%CI) [a]
UACR (mg/g Cr)	500以下	2.0/100人・年 (24/589)	2.9/100人・年 (34/567)	0.68 (0.40,1.15)
	500超1000以下	1.9/100人・年 (20/515)	4.5/100人・年 (50/554)	0.44 (0.26,0.73)
	1000超2000以下	4.0/100人・年 (44/548)	6.3/100人・年 (69/546)	0.64 (0.44,0.94)
	2000超	11.7/100人・年 (109/500)	19.2/100人・年 (159/485)	0.57 (0.45,0.73)

（発現例数/解析対象例数）

a 投与群を因子とし、2 型糖尿病の合併の有無で層別化し、ベースライン時の eGFR で調整した Cox 比例ハザードモデルにより推定

アジア試験＜参考＞（外国人データ、MB102054試験）[31)、32)]

目　　的	食事及び運動による血糖コントロールが不十分なアジア人2型糖尿病患者を対象に、本剤単独療法の有効性及び安全性を評価した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、二重盲検試験
対　　象	食事及び運動による血糖コントロールが不十分なアジア人2型糖尿病患者（男女、プラセボ群132例、本剤5 mg群128例）
選択基準	（1）年齢18歳以上の男性又は女性の2型糖尿病患者 （2）以下に該当する患者 ・組入れ時に糖尿病治療を受けていない（漢方薬を含む糖尿病治療薬の投与を全く受けたことがない、又は糖尿病の診断以降に糖尿病治療薬の投与を24週間以上受けていない）患者 ・BMIが45.0 kg/m^{2}以下及びCペプチドが1.0 ng/mL以上であり、血糖コントロールが不十分（HbA1c値7.5%以上10.5%以下）の患者
除外基準	組入れ前の12週間に漢方薬を含む血糖降下薬の投与を、連続又は合計で14日間を超えて受け、更に組入れ前の4週間に血糖降下薬の投与を受けた患者
試験方法	盲検下で被験者を本剤5 mg又はプラセボ群に無作為に割付け、それぞれ1日1回24週間経口投与した。 
主要評価項目	投与開始24週後（LOCF）におけるHbA1cのベースライン値からの平均変化量
副次評価項目	・投与開始24週後（LOCF）における空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量 ・投与開始24週後（LOCF）における血糖コントロール目標（HbA1c値7%未満）を達成した被験者の割合
結　　果	【主要評価項目】 <u>HbA1cのベースライン値からの平均変化量</u> 投与開始24週後のHbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量は、本剤5 mg群−1.04%で、プラセボ群との差は−0.75%であり、プラセボ群と比べて有意な低下が認められた（p<0.0001）。



HbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量の推移（LOCF）

【副次評価項目】

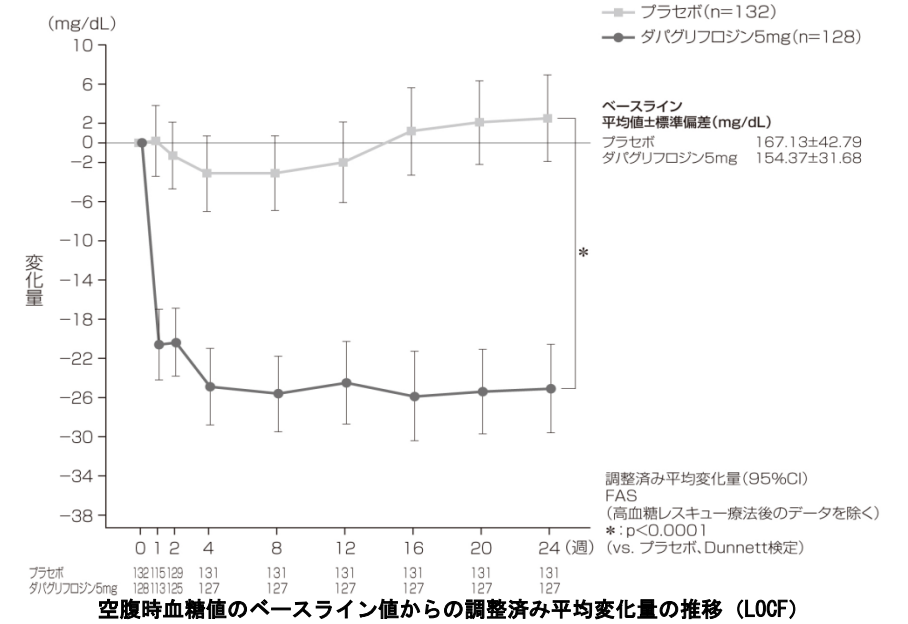
HbA1c 7%未満に到達した被験者の割合

投与開始24週後に目標を達成した被験者の割合は、本剤5 mg群42.6%であり、プラセボ群21.3%に対し有意に高かった（p<0.0001）。

空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量

投与開始24週後の空腹時血糖値のベースライン値からの調整済み平均変化量は、本剤5 mg群-25.1 mg/dLであり、プラセボ群2.5 mg/dLに対し有意な低下がみられた（いずれもp<0.0001）。

投与開始1週後における空腹時血糖値のベースライン値からの調整済み平均変化量は、本剤5 mg群で-20.6 mg/dLであり、プラセボ群（0.2 mg/dL）と比較して速やかに数値的な低下がみられた。その後、本剤5 mg群の空腹時血糖値は徐々に低下し続け、投与開始4週後でプラトーに達した。



空腹時血糖値のベースライン値からの調整済み平均変化量の推移（LOCF）

【安全性】

副作用

副作用の発現率は本剤5 mg群15.6%（20/128例）、プラセボ群14.4%（19/132例）であった。

重篤な副作用は本剤5 mg群0.8%（1/128例）に認められた。

低血糖症が3例（本剤5 mg群1例、プラセボ群2例）報告された。重度の低血糖症はなく、投与中止に至った被験者はなかった。

	発現例数（%）	
	プラセボ（132例）	本剤5 mg（128例）
全有害事象	84（63.6）	79（61.7）
低血糖症	2（ 1.5）	1（ 0.8）
有害事象又は低血糖症	85（64.4）	79（61.7）
副作用	19（14.4）	20（15.6）
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	2（ 1.5）	5（ 3.9）
重篤な副作用	0	1（ 0.8）
投与中止に至った重篤な有害事象	0	1（ 0.8）
投与中止に至った有害事象	1（ 0.8）	3（ 2.3）
投与中止に至った低血糖症	0	0

安全性解析対象集団

MedDRA ver.15.0

（高血糖レスキュー療法後のデータを含む）

・重篤でない有害事象は、初回投与時から最終日4日後までに発現したものを集計に含む。

・重篤な有害事象は、初回投与時から最終投与30日後までに発現したものを集計に含む。

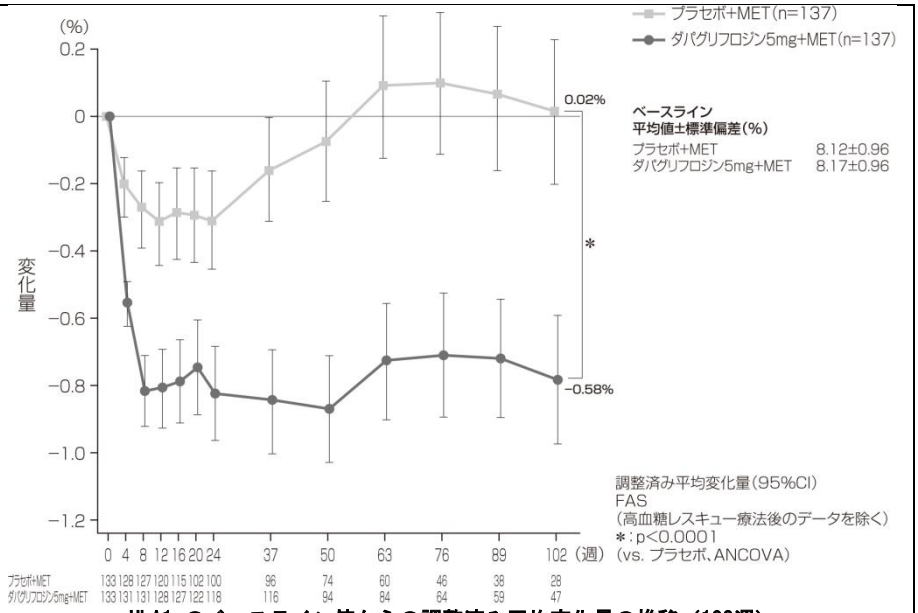
・重篤な有害事象として報告された低血糖症のみ、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象の要約に含まれる。

※低血糖症は、欧州医薬品委員会のガイダンスの定義に従って下記のとおり分類した。

重度の低血糖症	重度の意識障害や行動障害のために外部からの援助が必要な症候性事象、かつ自己測定又は中央測定による血糖が54 mg/dL未満で、グルコース又はグルカゴン投与により急速に回復する場合
軽度の低血糖症	重度の低血糖症には該当しないが、症候性事象（外部からの援助の必要性を問わない）かつ自己測定又は中央測定による血糖が63 mg/dL未満、又は無症候性かつ血糖が63 mg/dL未満の場合
その他の低血糖症	被験者に発現した症状から低血糖症が疑われるが、血糖測定値で確認されない場合

メトホルミン併用試験＜参考＞（外国人データ、MB102014試験）[33)～35)]

目　　的	メトホルミン（MET）単独療法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、METと併用したときの本剤の有効性及び安全性を評価した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、二重盲検試験
対　　象	MET単独療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者 （男女、プラセボ＋MET群137例、本剤2.5 mg＋MET群137例、本剤5 mg＋MET群137例、本剤10 mg＋MET群135例）
試験方法	【短期投与期（24週間）】 盲検下で患者をプラセボ＋MET群、本剤2.5 mg、5 mg、10 mg＋MET群に無作為に割付け、それぞれ1日1回朝に24週間経口投与した。 【長期継続投与期（78週間）】 短期投与期に割り当てられた用法及び用量を継続し、試験期間中の本剤又はMETの用量調節は禁止した。すべての群で、ピオグリタゾン15 mg又はアカルボースによる高血糖レスキューを追加してもよいこととした。また、ピオグリタゾンの増量も可とした。
主要評価項目	投与開始24週後（LOCF）におけるHbA1cのベースライン値からの平均変化量
副次評価項目	・投与開始24週後（LOCF）における空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量 ・投与開始24週後（LOCF）における体重のベースライン値からの平均変化量 ・投与開始24週後（LOCF）における血糖コントロール目標（HbA1c値7%未満）を達成した被験者の割合
探索的評価項目	・投与開始102週後におけるHbA1cのベースライン値からの平均変化量 ・投与開始102週後における空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量 ・投与開始102週後における血糖コントロール目標（HbA1c値7%未満）を達成した被験者の割合
結　　果	【主要評価項目・探索的評価項目】 注）本剤2.5 mg、10 mg＋MET群は本剤の承認外の用量のため紹介しない。 <u>HbA1cのベースライン値からの平均変化量</u> 投与開始24週後のHbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量は、本剤5 mg＋MET群-0.70%であり、プラセボ＋MET群-0.30%と比較して有意な低下がみられた（p＜0.0001）。 投与開始102週後におけるHbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量は、投与開始後のすべての評価時点において、プラセボ＋MET群と比較し、本剤5 mg＋MET群でより大きな低下がみられた。 投与開始102週後のHbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ＋MET群との差は、本剤5 mg＋MET群-0.60%（95%CI：-0.89, -0.31）であった。 本剤5 mg＋MET群におけるHbA1cの低下効果は、投与開始102週後まで持続した。



HbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量の推移（102週）

【副次評価項目・探索的評価項目】

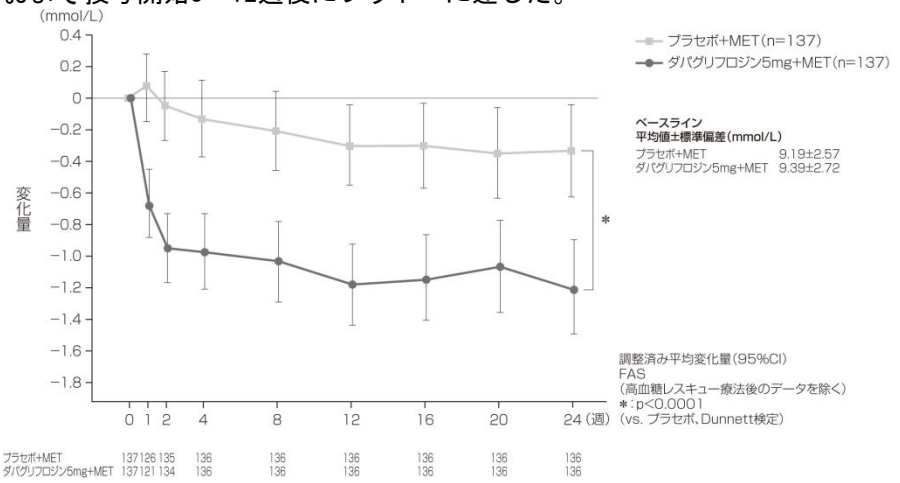
<u>HbA1c 7%未満に到達した被験者の割合</u>

投与開始24、50、76及び102週後に目標を達成した被験者の割合は、プラセボ＋MET群と比較し、本剤5 mg＋MET群で高かった。投与開始102週後の本剤5 mg＋MET群とプラセボ＋MET群との差は、投与開始24週後と同程度（投与開始24週後：11.8%、投与開始102週後：11.0%）であった。

<u>空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量</u>

投与開始24週後の空腹時血糖値のベースライン値からの調整済み平均変化量は、本剤5 mg＋MET群-1.19 mmol/Lであり、プラセボ＋MET群と比べて有意な低下が認められた（p＜0.0001）。

空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量について、本剤5 mg＋MET群では投与開始1週後に著明な低下が認められ、その後も緩やかに低下し、およそ投与開始8～12週後にプラトーに達した。



空腹時血糖値のベースライン値からの調整済み平均変化量の推移（24週：LOCF）

【安全性】

副作用

副作用の発現率は、本剤5 mg＋MET群24.1%（33/137例）、プラセボ＋MET群20.4%（28/137例）であった。

重篤な副作用は本剤5 mg＋MET群1.5%（2/137例）に認められた。

低血糖症が報告された被験者はプラセボ＋MET群5.8%（8/137例）、本剤5 mg＋MET群5.1%（7/137例）であった。約60%の被験者が短期投与期に低血糖症を発現した。軽度の低血糖症がプラセボ＋MET群1例、本剤5 mg＋MET群2例、その他の低血糖症がプラセボ＋MET群8例、本剤5 mg＋MET群6例であり、重度の低血糖症はなかった。重篤な有害事象と判断された低血糖症、又は投与中止に至った低血糖症はなかった。

	発現例数（%）	
	プラセボ＋MET（137例）	本剤5 mg＋MET（137例）
全有害事象	111（81.0）	111（81.0）
低血糖症	8（ 5.8）	7（ 5.1）
有害事象又は低血糖症	111（81.0）	111（81.0）
副作用	28（20.4）	33（24.1）
死亡に至った有害事象	1（ 0.7）	0
重篤な有害事象	14（10.2）	9（ 6.6）
重篤な副作用	3（ 2.2）	2（ 1.5）
投与中止に至った重篤な有害事象	6（ 4.4）	1（ 0.7）
投与中止に至った有害事象	9（ 6.6）	5（ 3.6）
投与中止に至った低血糖症	0	0

安全性解析対象集団

MedDRA/J ver.13.0

（高血糖レスキュー療法後のデータを含む）

・重篤でない有害事象及び低血糖症は、初回投与時から最終投与4日後までに発現したものを集計に含めた。

・重篤な有害事象は、初回投与時から最終投与30日後までに発現したものを集計に含めた。

・重篤な有害事象として報告された低血糖症のみ、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象の要約に含めた。最終投与4日後までに報告された低血糖症はすべて「低血糖症」に含めた。

※低血糖症は、欧州医薬品委員会のガイダンスの定義に従って下記のとおり分類した。

重度の低血糖症	重度の意識障害や行動障害のために外部からの援助が必要な症候性事象、かつ自己測定又は中央測定による血糖が54 mg/dL未満で、グルコース又はグルカゴン投与により急速に回復する場合
軽度の低血糖症	重度の低血糖症には該当しないが、症候性事象（外部からの援助の必要性を問わない）かつ自己測定又は中央測定による血糖が63 mg/dL未満、又は無症候性かつ血糖が63 mg/dL未満の場合
その他の低血糖症	被験者に発現した症状から低血糖症が疑われるが、血糖測定値で確認されない場合

2）安全性試験

日本人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（D1692C00012試験）[4)、5)]

目　　的	食事や運動又は使用している血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者を対象に、本剤単独投与及び血糖降下薬と併用投与したときの安全性及び有効性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、無対照、本剤投与群（8サブグループ：単独投与、併用投与〔7剤の血糖降下薬〕）、長期非盲検試験
対　　象	食事や運動又は使用している血糖降下薬（スルホニルウレア剤〔SU〕、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤〔DPP-4阻害剤〕、α-グルコシダーゼ阻害剤〔α-GI〕、メトホルミン〔MET〕、チアゾリジン系薬剤〔TZD〕、速効型インスリン分泌促進剤〔GLI〕もしくはGLP-1受容体作動薬〔GLP-1作動薬〕）で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者 （男女、単独投与249例、併用投与479例〔SU 122例、DPP-4阻害剤 62例、α-GI 61例、MET 71例、TZD 64例、GLI 49例、GLP-1作動薬 50例〕）
主な選択基準	(1) 年齢20歳以上の男性又は女性の2型糖尿病患者 (2) 以下のいずれかに該当する患者 【単独投与】 ・組入れ時に糖尿病治療を受けていない、又は組入れ前6週間以内にTZD以外の糖尿病治療を受けている患者 【併用投与】 ・本剤投与開始前8週間以上、基本薬剤であるSU、DPP-4阻害剤、α-GI、MET、GLI又はGLP-1作動薬併用投与の承認用量範囲内で一定用量の投与を受けている患者 ・本剤投与開始前12週間以上、ピオグリタゾンを承認用量範囲内で一定用量の投与を受けている患者 (3) HbA1cが以下の値を示している患者 【単独投与】 ・組入れ時（来院1）のHbA1c値が6.5%以上10%以下（糖尿病治療を受けていない者）又は、8%以下（糖尿病治療を受けている者）で、治療期間開始の1週前（来院5）のHbA1c値が6.5%以上10%以下の患者 【併用投与】 ・組入れ時（来院1）のHbA1c値が6.5%以上10%以下で、治療期間開始の1週前（来院5）のHbA1c値が6.5%以上10%以下の患者 等
主な除外基準	(1) 内分泌疾患及び代謝異常（糖尿病ケトアシドーシス、糖尿病のコントロール不良の症状、空腹時血糖値が240 mg/dLを超える、BMIが45 kg/m^{2}以上、肥満手術歴、尿崩症、TSHが基準値範囲外）が認められた患者 (2) 腎障害（eGFRが45 mL/分未満、血清クレアチニンが男性で1.5 mg/dL、女性で1.4 mg/dLを超える、尿中アルブミン/クレアチニン比が1800 mg/gを超える、腎疾患、家族性腎性糖尿）が認められた患者 (3) 肝障害（重大な肝疾患、重大な肝機能の異常、総ビリルビンが2 mg/dLを超える、感染性肝疾患、薬剤誘導性肝酵素増加、重度の肝胆道系疾患、薬剤性肝障害）が認められた患者 (4) 心血管系疾患（うっ血性心不全、重大な心血管系疾患の既往歴、収縮期血圧が160 mmHg以上、拡張期血圧が100 mmHg以上）が認められた患者 (5) 血液学的疾患・腫瘍性疾患（ヘモグロビンが男性で10 g/dL、女性で9 g/dL未満、慢性溶血性貧血、異常ヘモグロビン症、鉄欠乏性貧血、献血又は輸血、悪性腫瘍）が認められた患者 (6) 免疫不全の状態にある患者 (7) 筋骨格障害（クレアチニンキナーゼが基準値上限の3倍を超える、薬物

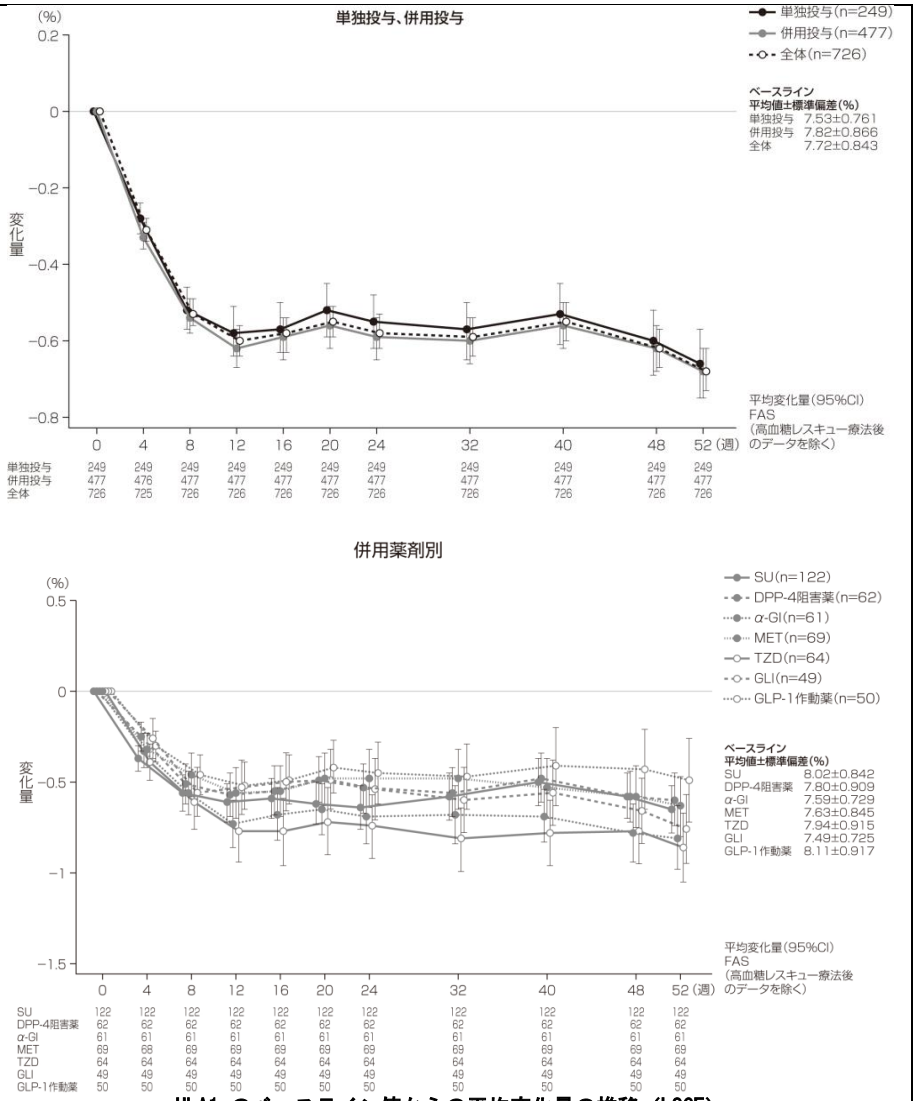
	誘導性ミオパチー、薬物誘導性クレアチニンキナーゼ増加）が認められた患者 （8）妊娠中、又は授乳中の患者 （9）併用禁止療法（TZD、体重減少薬剤、全身性グルココルチコイド、テリパラチド、ビスホスホネート系薬剤、カルシトニン、ヒト免疫不全ウイルスの治療、抗ウイルス剤）を受けている患者 等
試験方法	単独投与群及び併用投与群ともに本剤5 mgで投与を開始し、非盲検下で1日1回朝に52週間経口投与した。投与開始12週後以降にHbA1cが7.5%を超え、かつ安全性に問題がない場合には、本剤を5 mgから10 mgへ増量した。本剤を10 mgに増量して8週間投与後、投与開始24週後から52週後にHbA1cが8%を超えている場合、次回来院時に高血糖レスキュー療法の開始を検討した。最高用量による高血糖レスキュー療法を12週間行ってもHbA1c（中央測定）が8%を超えている場合には、治験薬の投与を中止した。 単独投与群 ＊：組入れ時に糖尿病治療薬を使用していた患者のみ、ウォッシュアウト期間を設定する。それ以外の患者は、ウォッシュアウト期間は設定されず、直接プラセボ導入期間に移行する。 ＊＊：来院番号は併用投与と揃えているため、単独投与では来院7（第1週）は実施されない。 併用投与群 ＊：ダパグリフロジンの投与開始前に、基本となる血糖降下薬を一定用量で投与されている必要がある（SU、GLI、MET、α-GI、DPP-4阻害薬及びGLP-1作動薬については8週間以上、TZDについては12週間以上） ＊＊：来院7（第1週）は、GLP-1作動薬併用のサブグループのみ該当する。 ＊＊＊：来院番号は単独投与と揃えているため、併用投与では来院2及び3は実施されない。 E：組入れ　T：投与開始
主要評価項目	有害事象、臨床検査項目、心電図、バイタルサイン、低血糖症、身体所見
副次評価項目	・投与開始52週後（LOCF）におけるHbA1cのベースライン値からの平均変化量 ・投与開始24週後及び52週後（LOCF）におけるHbA1cが7%未満に到達した被験者の割合 ・投与開始52週後（LOCF）における空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量 等

結 果	有効性	HbA1cのベースライン値からの平均変化量 本剤の単独投与及び他の血糖降下薬との併用投与により、HbA1cに一貫した低下が認められた。投与開始52週後のHbA1cのベースライン値からの平均変化量は、本剤単独投与群で-0.66%、併用投与群で-0.68%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で-0.68%であった。 併用投与群において、併用薬の種類に関わらず一貫してHbA1c低下が認められた。投与開始52週後のHbA1cのベースライン値からの平均低下量が最も大きかったのはTZD併用群（-0.86%）で、最も小さかったのはGLP-1作動薬併用群（-0.49%）であった。 HbA1cのベースライン値からの平均変化量は、単独投与群及び併用投与群ともに投与開始12週後まで漸減し、以降は52週後まで効果が持続していた。 併用投与群における併用薬別のHbA1cのベースライン値からの平均変化量の推移においても、同様の傾向がみられた。

HbA1c（NGSP値）のベースライン値からの平均変化量（52週：LOCF）

	ベースライン値（平均値±標準偏差）	投与開始52週後の値（平均値±標準偏差）	ベースライン値からの平均変化量（平均値±標準偏差）	変化量の95%CI
全体（n=726）	7.72±0.843	7.05±0.790	-0.68±0.702	(-0.73,-0.62)
単独投与（n=249）	7.53±0.761	6.87±0.717	-0.66±0.711	(-0.75,-0.57)
併用投与（n=477）	7.82±0.866	7.14±0.810	-0.68±0.699	(-0.75,-0.62)
SU（n=122）	8.02±0.842	7.37±0.823	-0.65±0.704	(-0.78,-0.52)
DPP-4阻害剤（n=62）	7.80±0.909	7.20±0.826	-0.60±0.566	(-0.74,-0.45)
α-GI（n=61）	7.59±0.729	6.78±0.637	-0.81±0.671	(-0.98,-0.63)
MET（n=69）	7.63±0.845	6.99±0.27	-0.63±0.688	(-0.80,-0.47)
TZD（n=64）	7.94±0.915	7.08±0.6	-0.86±0.758	(-1.05,-0.67)
GLI（n=49）	7.49±0.725	6.73±.51	-0.76±0.653	(-0.95,-0.57)
GLP-1作動薬（n=50）	8.11±0.917	7.62±1.009	-0.49±0.800	(-0.72,-0.26)

（高血糖レスキュー療法後のデータを除く）
FAS：full analysis set（最大の解析対象集団）



HbA1cのベースライン値からの平均変化量の推移（LOCF）

<u>HbA1c 7%未満に到達した被験者の割合</u>

ベースライン時のHbA1cが7%以上であった被験者（本剤単独投与群189例、SU併用群109例、DPP-4阻害剤併用群51例、α-GI併用群47例、MET併用群53例、TZD併用群55例、GLI併用群36例、GLP-1作動薬併用群45例）において、投与開始24週後に治療目標値である7%未満に到達した被験者の割合は、単独投与群で45.0%、SU併用群22.9%、DPP-4阻害剤併用群23.5%、α-GI併用群48.9%、MET併用群30.2%、TZD併用群30.9%、GLI併用群44.4%、GLP-1作動薬併用群20.0%であった。併用投与群では併用薬の種類により差がみられ、最も到達率が高かったのはα-GI併用群、最も低かったのはGLP-1作動薬併用群であった。HbA1cのベースライン値が低い被験者ほど治療目標値に到達する割合が高い傾向がみられた。

HbA1cのベースライン値が7%以上で、投与開始52週後に治療目標値である7%未満に到達した被験者の割合は、本剤単独投与群で53.4%、SU併用群24.8%、DPP-4阻害剤併用群35.3%、α-GI併用群53.2%、MET併用群37.7%、TZD併用群34.5%、GLI併用群58.3%、GLP-1作動薬併用群20.0%であった。併用投与群では併用薬の種類により差がみられ、最も到達率が高かったのはGLI併用群、最も低かったのがGLP-1作動薬併用群であった。HbA1cのベー

スライン値が低い被験者ほど治療目標値に到達する割合が高い傾向がみられた。

腎機能障害患者のベースライン値からの平均変化量

中等度腎機能障害患者（eGFR 45 mL/min/1.73 m^2以上60 mL/min/1.73 m^2未満）において、本剤5 mg（10 mgへの増量を含む）の52週間経口投与によるHbA1cの調整済み平均変化量は-0.52%であった。

腎機能障害患者におけるHbA1c（NGSP値）のベースライン値からの変化量
（単独投与、併用投与）（52週：LOCF）

	合計			単独投与群			併用投与群		
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
eGFRのベースライン値（mL/min/1.73 m^2）									
45以上60未満	156	-0.52	0.702	61	-0.43	0.852	95	-0.57	0.584
60以上90未満	522	-0.70	0.681	175	-0.73	0.633	347	-0.69	0.704
90以上	48	-0.90	0.837	13	-0.86	0.775	35	-0.91	0.870

腎機能障害患者におけるHbA1c（NGSP値）のベースライン値からの変化量
（併用薬剤別）（52週：LOCF）

	SU			DPP-4阻害剤			α-GI		
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
eGFRのベースライン値（mL/min/1.73 m^2）									
45以上60未満	25	-0.50	0.564	13	-0.68	0.475	16	-0.72	0.664
60以上90未満	88	-0.68	0.673	47	-0.57	0.597	39	-0.83	0.717
90以上	9	-0.80	1.227	2	-0.60	0.566	6	-0.90	0.374

	MET			TZD			GLI		
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
eGFRのベースライン値（mL/min/1.73 m^2）									
45以上60未満	3	0.10	0.100	12	-0.59	0.727	10	-0.55	0.327
60以上90未満	57	-0.61	0.635	49	-0.95	0.768	36	-0.79	0.705
90以上	9	-1.06	0.889	3	-0.37	0.153	3	-1.03	0.839

	GLP-1作動薬		
	例数	平均値	標準偏差
eGFRのベースライン値（mL/min/1.73 m^2）			
45以上60未満	16	-0.58	0.647
60以上90未満	31	-0.35	0.797
90以上	3	-1.43	1.150

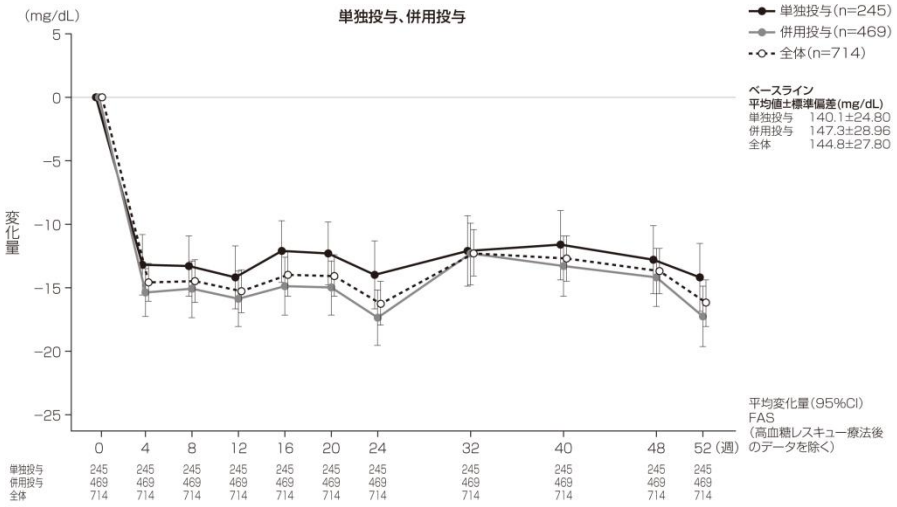
FAS：full analysis set（最大の解析対象集団）
（高血糖レスキュー療法後のデータを除く）
平均値：HbA1cのベースライン値からの平均変化量

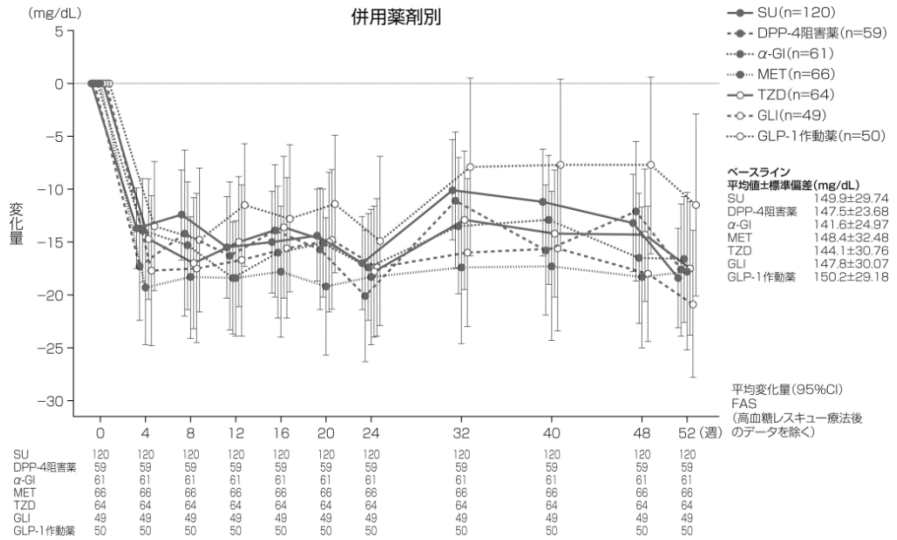
空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量

本剤の単独投与及び他の血糖降下薬との併用投与により、空腹時血糖値に一貫した低下が認められた。投与開始52週後の空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量は、本剤単独投与群で-14.3 mg/dL、併用投与群で-17.4 mg/dL、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で-16.3 mg/dLであった。

併用投与群において、投与開始52週後の空腹時血糖値は、SU併用群-18.4 mg/dL、DPP-4阻害剤併用群-17.6 mg/dL、α-GI併用群-16.6 mg/dL、MET併用群-17.8 mg/dL、TZD併用群-17.5 mg/dL、GLI併用群-20.9 mg/dL、GLP-1作動薬併用群-11.5 mg/dLで、GLP-1作動薬併用群で平均変化量が小さかったことを除いて、併用薬の種類に関わらず一貫して低下が認められた。

空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量は、単独投与群及び併用投与群ともに最初の評価時点である投与開始4週後に低下が認められ、以降は52週後まで効果が持続していた。併用投与群における併用薬別の空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量の推移においても、同様の傾向がみられた。





空腹時血糖値のベースライン値からの平均変化量の推移（LOCF）

安全性

副作用の発現率は、全体20.1%（146/728例）、単独投与24.9%（62/249例）、SU併用群16.4%（20/122例）、DPP-4阻害剤併用群17.7%（11/62例）、α-GI併用群11.5%（7/61例）、MET併用群28.2%（20/71例）、TZD併用群12.5%（8/64例）、GLI併用群20.4%（10/49例）、GLP-1作動薬併用群16.0%（8/50例）であり、α-GI併用群でやや低く、それ以外は単独投与とほぼ同じであった。

また、増量の有無別の副作用の発現率は、増量例17.1%（39/228例）及び非増量例21.4%（107/500例）であった。

最も発現率が高かった副作用は、頻尿（3.4%〔25/728例〕）及び口渇（2.2%〔16/728例〕）であった。

重篤な副作用は全体で5例（0.7%）に認められ、単独投与群2例及び併用投与群3例であった。その内訳は、単独投与群で乳癌及び結腸癌が各1例、SU併用群で脳梗塞が1例、MET併用群で尿路結石が1例、TZD併用群で頭位性回転性めまいが1例であった。

低血糖症は単独投与群2.4%（6/249例）、SU併用群6.6%（8/122例）、DPP-4阻害剤併用群3.2%（2/62例）、α-GI併用群0%（0/61例）、MET併用群2.8%（2/71例）、TZD併用群1.6%（1/64例）、GLI併用群6.1%（3/49例）、GLP-1作動薬併用群6.0%（3/50例）であり、単独投与群に比べてSU併用群、GLI併用群及びGLP-1作動薬併用群で高かった。低血糖症を発現した25例はいずれも軽度又はその他の低血糖症であり、重度の低血糖症は認められなかった。重篤な有害事象と判断された低血糖症はなく、低血糖症により投与中止に至った被験者もなかった。

	発現例数（%）							
	単独投与 249例	SU 122例	DPP-4阻害剤 62例	α-GI 61例	MET 71例	TZD 64例	GLI 49例	GLP-1作動薬 50例
全有害事象	197 (79.1)	89 (73.0)	47 (75.8)	39 (63.9)	56 (78.9)	45 (70.3)	34 (69.4)	37 (74.0)
低血糖症	6 (2.4)	8 (6.6)	2 (3.2)	0	2 (2.8)	1 (1.6)	3 (6.1)	3 (6.0)
有害事象又は低血糖症	198 (79.5)	91 (74.6)	47 (75.8)	39 (63.9)	56 (78.9)	45 (70.3)	34 (69.4)	37 (74.0)
副作用	62 (24.9)	20 (16.4)	11 (17.7)	7 (11.5)	20 (28.2)	8 (12.5)	10 (20.4)	8 (16.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	14 (5.6)	5 (4.1)	3 (4.8)	2 (3.3)	2 (2.8)	1 (1.6)	1 (2.0)	1 (2.0)
重篤な副作用	2 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.4)	1 (1.6)	0	0
投与中止に至った重篤な有害事象	4 (1.6)	3 (2.5)	0	0	1 (1.4)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	15 (6.0)	8 (6.6)	3 (4.8)	1 (1.6)	11 (15.5)	2 (3.1)	2 (4.1)	3 (6.0)
投与中止に至った低血糖症	0	0	0	0	0	0	0	0

安全性解析対象集団
MedDRA/J ver.15.0
（高血糖レスキュー療法後のデータを含む）

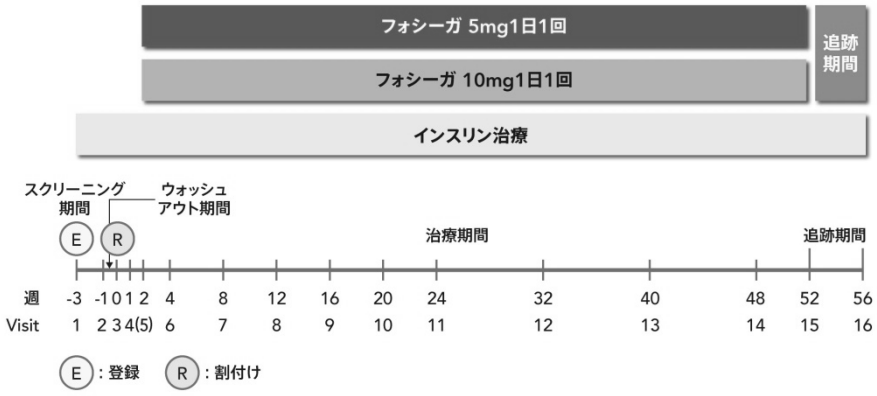
		・因果関係の判断基準：因果関係は治験担当医師により「関連なし」及び「関連あり」の2種類で評価され、「関連あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。 ・重篤でない有害事象及び低血糖症は、初回投与時から最終投与4日後、又は追跡調査日までに発現したものを集計に含めた。 ・重篤な有害事象は、初回投与時から最終投与30日後、又は追跡調査日までに発現したものを集計に含めた。 ・重篤な有害事象として報告された低血糖症のみ、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象の要約に含めた。

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。

※低血糖症は、欧州医薬品委員会のガイダンスの定義に従って下記のとおり分類した。

重度の低血糖症	重度の意識障害や行動障害のために外部からの援助が必要な症候性事象、かつ自己測定又は中央測定による血糖が54 mg/dL未満で、グルコース又はグルカゴン投与により急速に回復する場合
軽度の低血糖症	重度の低血糖症には該当しないが、症候性事象（外部からの援助の必要性を問わない）かつ自己測定又は中央測定による血糖が63 mg/dL未満、又は無症候性かつ血糖が63 mg/dL未満の場合
その他の低血糖症	被験者に発現した症状から低血糖症が疑われるが、血糖測定値で確認されない場合

日本人1型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（D1695C00001試験PartB）[25)、26)]

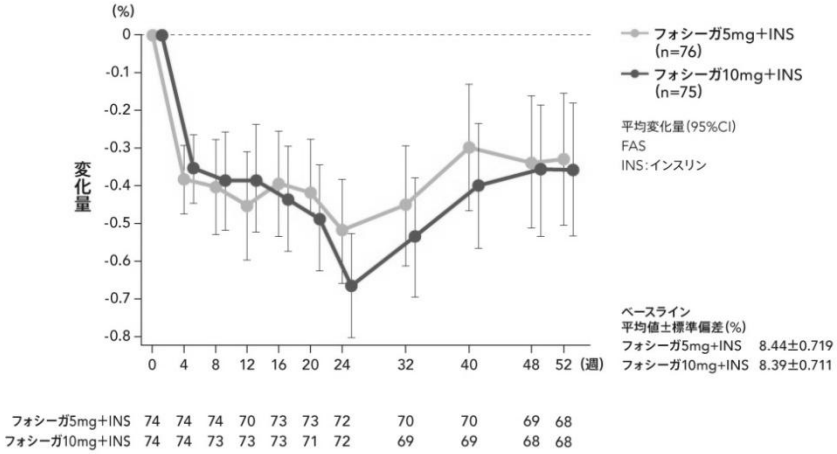
目　　的	インスリン治療で血糖コントロールが不十分な日本人1型糖尿病患者を対象に、本剤5 mg及び10 mgを長期投与したときの安全性及び忍容性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間試験
対　　象	インスリン標準治療下で血糖コントロールが不十分な日本人1型糖尿病患者（男女、本剤5 mg群76例、10 mg[注)] 群75例）
選択基準	（1）年齢18歳以上75歳以下の日本人1型糖尿病患者 （2）スクリーニング来院時のHbA1c値が7.5以上10.5%以下の患者 （3）Cペプチドが0.7 ng/mL未満の患者
除外基準	（1）登録日前1ヵ月以内に高血糖症又は低血糖症による入院歴がある、糖尿病ケトアシドーシスを発症した患者 （2）6ヵ月以内に心血管事象、悪性腫瘍、又は腎機能障害/肝機能障害などの重大な併存疾患の既往があった患者
試験方法	患者を本剤5 mg群と10 mg群に1：1の割合で無作為割付けし、非盲検下でそれぞれ1日1回、52週間経口投与した。 低血糖のリスクを最小限に抑えるために、治験薬の初回投与時に患者のインスリンの1日用量を最大20%まで減量することを推奨した。 
主要評価項目	有害事象（低血糖、糖尿病ケトアシドーシスなど）、身体所見、バイタルサインなど
副次評価項目	・HbA1cのベースライン値から投与24週及び52週までの変化量 ・インスリン1日投与量のベースライン値から投与24週及び52週までの変化率 等

結　　果

【有効性】

HbA1c（NGSP値）のベースライン値からの平均変化量

投与24週時において本剤5mg群で-0.52%（95%CI：-0.66,-0.38）、10 mg群で-0.66%（95%CI：-0.80,-0.53）であり、投与52週時では5 mg群で-0.33%（95%CI：-0.50,-0.15）、10 mg群で-0.36%（95%CI：-0.53,-0.18）であった。



HbA1cのベースライン値からの平均変化量（LOCF）

非盲検長期投与試験（52週時）の結果

投与群（n注1））	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）
本剤 5 mg（n=76）	8.44（0.72）	-0.33（0.09）
本剤 10 mg（n=75）	8.39（0.71）	-0.36（0.09）

SD：標準偏差、SE：標準誤差

注1）ベースラインの例数、注2）調整済み平均変化量

インスリンの平均1日投与量のベースライン値からの平均変化率

投与24週時において本剤5 mg群で-15.30%（95%CI：-18.55,-11.92）、10 mg群で-15.14%（95%CI：-18.43,-11.73）、投与52週時において5 mg群で-12.27%（95%CI：-15.92,-8.46）、10 mg群で-13.13%（95%CI：-16.77,-9.33）であった。インスリンの平均1日投与量は両投与群共に減少しており、減少率は投与24週時には約15%であり、投与52週時には12%超であった。

【安全性】

副作用発現率は5 mg群で30.3%（23/76例）、10 mg群で29.3%（22/75例）であった。重篤な副作用は5 mg群で3.9%（3/76例）、10 mg群で29.3%（22/75例）であった。

低血糖症の発現した患者の割合は5 mg群で98.7%（75/76例）、10 mg群で100%（75/75例）であり、重度の低血糖症は5 mg群で2.6%（2/76例）、10 mg群で6.7%（5/75例）認められた。糖尿病ケトアシドーシス注1）の発現割合は5 mg群で2.6%（2/76例）10 mg群で1.3%（1/75例）であった。

注1）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

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．8．（1）重大な副作用と初期症状」の項参照。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1日1回に増量することができる。

※低血糖症は、米国糖尿病学会（ADA）の推奨事項（ADA 2005）に従って下記のとおり分類した。

重度の低血糖症	第三者が炭水化物やグルカゴンの投与、あるいはその他の蘇生措置を積極的に行う必要がある
確定症候性低血糖	典型的な症状が認められ、血糖値が70 mg/dL以下である
無症候性低血糖	典型的な症状は認められないが、血糖値が70 mg/dL以下である
推定症候性低血糖	症状が認められたが、血糖値が測定されていない
相対的低血糖	患者が症状のいずれかを報告するも、血糖値が70 mg/dLより高値である

(5) 患者・病態別試験

①腎機能障害患者＜参考＞（外国人データ、MB102029試験）[36)、37)]

<table>
<tr><td>目　　的</td><td>中等度腎機能障害を有する血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤の血糖に対する有効性、腎機能に対する安全性、薬物動態及び薬力学を検討した。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、二重盲検試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>中等度腎機能障害（eGFR 30～59 mL/min/1.73 m^2）を合併している2型糖尿病患者252例</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>盲検下で、被験者をプラセボ、本剤5 mg群、10 mg群[注)]に無作為割付けし、1日1回朝に24週間経口投与した（短期投与期：24週間）。さらに短期投与期に割り当てられた用法及び用量を継続した（長期継続投与期：28+52週間）。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>【有効性】
投与開始24週後（LOCF）のHbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量は、プラセボ群-0.32%と比較し、本剤5 mg群-0.41%、本剤10 mg群-0.44%であり、有意差はなかった。
eGFR別の解析において、eGFR 45～59 mL/min/1.73 m^2ではプラセボ群-0.11%に対して、本剤5 mg群-0.47%、本剤10 mg群-0.44%であったが、eGFR 30～44 mL/min/1.73 m^2ではプラセボ群-0.52%、本剤5 mg群-0.47%、本剤10 mg群-0.45%であった。

<table>
<tr><td></td><td colspan="3">HbA1c（NGSP値）（24週：LOCF）（%）</td></tr>
<tr><td></td><td>ベースライン値
（平均値±標準偏差）</td><td>投与前からの変化量※
（平均値±標準誤差）</td><td>プラセボとの差
（平均値±標準誤差）</td></tr>
<tr><td colspan="4">全体</td></tr>
<tr><td>プラセボ（n=82）</td><td>8.53±1.29</td><td>-0.32±0.17</td><td>—</td></tr>
<tr><td>本剤5 mg（n=83）</td><td>8.30±1.04</td><td>-0.41±0.17</td><td>-0.08±0.14</td></tr>
<tr><td>本剤10 mg（n=82）</td><td>8.22±0.97</td><td>-0.44±0.17</td><td>-0.11±0.15</td></tr>
<tr><td colspan="4">eGFR 30～44 mL/min/1.73 m^2</td></tr>
<tr><td>プラセボ（n=33）</td><td>8.23±1.20</td><td>-0.52±0.28</td><td>—</td></tr>
<tr><td>本剤5 mg（n=41）</td><td>8.49±1.16</td><td>-0.47±0.27</td><td>0.05±0.21</td></tr>
<tr><td>本剤10 mg（n=45）</td><td>8.12±1.00</td><td>-0.45±0.25</td><td>0.07±0.21</td></tr>
<tr><td colspan="4">eGFR 45～59 mL/min/1.73 m^2</td></tr>
<tr><td>プラセボ（n=40）</td><td>8.78±1.32</td><td>-0.11±0.23</td><td>—</td></tr>
<tr><td>本剤5 mg（n=35）</td><td>8.13±0.93</td><td>-0.47±0.25</td><td>-0.37±0.23</td></tr>
<tr><td>本剤10 mg（n=32）</td><td>8.25±0.89</td><td>-0.44±0.25</td><td>-0.33±0.24</td></tr>
</table>
FAS：full analysis set（最大の解析対象集団）
※ ベースライン値からの調整済み平均変化量

また、eGFRが45～59 mL/min/1.73 m^2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 mg及び10 mg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、空腹時血糖値でそれぞれ-24.8±12.4 mg/dL及び-24.4±12.7 mg/dLであった[注)]。</td></tr>
</table>

プラセボ対照二重盲検比較試験（24週時）の結果

【安全性】
104週間の投与期間中の副作用の発現率は以下のとおりであった。
重度の低血糖症は、プラセボ群4例、本剤10 mg群3例、重篤な有害事象として判断された低血糖症はプラセボ群2例、本剤10 mg群1例で発現した。

	発現例数（%）		
	プラセボ（84例）	本剤	
		5 mg（83例）	10 mg（85例）
全有害事象	77（91.7）	80（96.4）	77（90.6）
低血糖症	43（51.2）	38（45.8）	33（38.8）
有害事象又は低血糖症	77（91.7）	80（96.4）	78（91.8）
副作用	39（46.4）	39（47.0）	41（48.2）
死亡に至った有害事象	5（ 6.0）	2（ 2.4）	3（ 3.5）
重篤な有害事象	26（31.0）	21（25.3）	26（30.6）
重篤な副作用	3（ 3.6）	6（ 7.2）	6（ 7.1）
投与中止に至った重篤な有害事象	6（ 7.1）	6（ 7.2）	4（ 4.7）
投与中止に至った有害事象	22（26.2）	16（19.3）	11（12.9）
投与中止に至った低血糖症	1（ 1.2）	0	0

安全性解析対象集団、MedDRA/J ver.14.0、（高血糖レスキュー療法後のデータを含む）
・重篤でない有害事象及び低血糖症：初回投与時～最終投与4日後までを集計
・重篤な有害事象：初回投与時～最終投与30日後までを集計
・重篤な有害事象として報告された低血糖症のみ、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象の要約に含めた。

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」、「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．8．（1）重大な副作用と初期症状」の項参照。
注）本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1日1回に増量することができる。

※低血糖症は、欧州医薬品委員会のガイダンスの定義に従って下記のとおり分類した。

重度の低血糖症	重度の意識障害や行動障害のために外部からの援助が必要な症候性事象、かつ自己測定又は中央測定による血糖が54 mg/dL未満で、グルコース又はグルカゴン投与により急速に回復する場合
軽度の低血糖症	重度の低血糖症には該当しないが、症候性事象（外部からの援助の必要性を問わない）かつ自己測定又は中央測定による血糖が63 mg/dL未満、又は無症候性かつ血糖が63 mg/dL未満の場合
その他の低血糖症	被験者に発現した症状から低血糖症が疑われるが、血糖測定値で確認されない場合

②心血管系疾患及び高血圧を有する患者＜参考＞（外国人データ、D1690C00018試験）[38)、39)]

<table>
<tr><td>目　　的</td><td>心血管系疾患及び高血圧を有し、既存療法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10 mg[注)]を追加併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、無作為化、プラセボ対照、年齢別、並行群間比較、二重盲検試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>心血管系疾患及び高血圧を合併している2型糖尿病患者922例</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者をプラセボ群と本剤10 mg群に無作為割付けし、1日1回朝に24週間経口投与した（短期投与期：24週間）。さらに短期投与期に割り当てられた用法及び用量を継続した（長期継続投与期：28＋52週間）。
インスリン投与を受けている被験者は、投与開始日の朝食時又は初回インスリン投与時に、インスリン1日平均投与量を25%減量した。試験開始前からの降圧薬、抗血小板薬及び脂質低下薬の投与は継続した。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">結　　果</td><td>【有効性】
投与開始24週後（LOCF）のHbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量は、プラセボ群（0.08%）と比較し、本剤10 mg群（-0.38%）で有意に低下した（p＜0.0001）。本剤10 mg群のHbA1cの低下効果は、104週後まで持続した。</td></tr>
<tr><td>【安全性】
104週間の投与期間中の副作用の発現率は、プラセボ群と比較し、本剤10 mg群で高かった。65歳以上ではプラセボ群と比較し、本剤10 mg群で高かった。（65歳未満：プラセボ群16.3%、本剤10 mg群16.9%、65歳以上：プラセボ群18.7%、本剤10 mg群31.4%）重度の低血糖がプラセボ群1例、本剤10 mg群2例で発現した。重篤な有害事象と判断された低血糖症が本剤10 mg群3例で発現した。
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">発現例数（%）</th></tr>
<tr><th>プラセボ
（462例）</th><th>本剤
10 mg（460例）</th></tr>
<tr><td>全有害事象</td><td>351（76.0）</td><td>357（77.6）</td></tr>
<tr><td>低血糖症</td><td>131（28.4）</td><td>123（26.7）</td></tr>
<tr><td>有害事象又は低血糖症</td><td>376（81.4）</td><td>367（79.8）</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>80（17.3）</td><td>106（23.0）</td></tr>
<tr><td>死亡に至った有害事象</td><td>4（ 0.9）</td><td>7（ 1.5）</td></tr>
<tr><td>重篤な有害事象</td><td>68（14.7）</td><td>77（16.7）</td></tr>
<tr><td>重篤な副作用</td><td>1（ 0.2）</td><td>7（ 1.5）</td></tr>
<tr><td>投与中止に至った重篤な有害事象</td><td>9（ 1.9）</td><td>15（ 3.3）</td></tr>
<tr><td>投与中止に至った有害事象</td><td>48（10.4）</td><td>66（14.3）</td></tr>
<tr><td>投与中止に至った低血糖症</td><td>2（ 0.4）</td><td>1（ 0.2）</td></tr>
</table>
安全性解析対象集団、MedDRA/J ver.15.1、（高血糖レスキュー療法後のデータを含む）
・重篤でない有害事象及び低血糖症：初回投与時～最終投与4日後までを集計
・重篤な有害事象：初回投与時～最終投与30日後までを集計
・重篤な有害事象として報告された低血糖症のみ、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象の要約に含めた。</td></tr>
</table>

注）本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1日1回に増量することができる。

※低血糖症は、欧州医薬品委員会のガイダンスの定義に従って下記のとおり分類した。

重度の低血糖症	重度の意識障害や行動障害のために外部からの援助が必要な症候性事象、かつ自己測定又は中央測定による血糖が54 mg/dL未満で、グルコース又はグルカゴン投与により急速に回復する場合
軽度の低血糖症	重度の低血糖症には該当しないが、症候性事象（外部からの援助の必要性を問わない）かつ自己測定又は中央測定による血糖が63 mg/dL未満、又は無症候性かつ血糖が63 mg/dL未満の場合
その他の低血糖症	被験者に発現した症状から低血糖症が疑われるが、血糖測定値で確認されない場合

③心血管系疾患を有する患者＜参考＞（外国人データ、D1690C00019試験）[40)、41)]

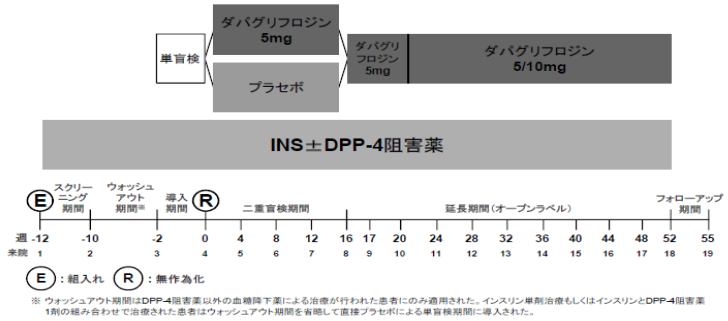
<table>
<tr><td>目　　的</td><td>心血管系疾患を有し、既存療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤10 mg[注)]を追加併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、無作為化、プラセボ対照、年齢別、並行群間比較、二重盲検試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>心血管系疾患を合併している2型糖尿病患者965例</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者をプラセボ群と本剤10 mg群に無作為割付けし、1日1回朝に24週間経口投与した（短期投与期：24週間）。さらに短期投与期に割り当てられた用法及び用量を継続した（長期継続投与期：28＋52週間）。
インスリン投与を受けている被験者は、投与開始日の朝食時又は初回インスリン投与時に、インスリン1日平均投与量を25%減量した。試験開始前からの降圧薬、抗血小板薬及び脂質低下薬の投与は継続した。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">結　　果</td><td>【有効性】
投与開始24週後（LOCF）のHbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量は、プラセボ群（0.07%）と比較し、本剤10 mg群（-0.33%）で有意に低下した（p＜0.0001）。
本剤10 mg群では、プラセボ群と比較し、投与開始24週後のHbA1cの低下効果は、104週後まで持続した。</td></tr>
<tr><td>【安全性】
104週間の投与期間中の副作用の発現率は、プラセボ群と比較し、本剤10 mg群で高かった。いずれの年齢別集団でも、プラセボ群と比較し、本剤10 mg群で高かった（65歳未満：プラセボ群13.6%、本剤10 mg群21.7%、65歳以上：プラセボ群12.9%、65歳以上24.5%）。
重篤な有害事象と判断された低血糖症がプラセボ群2例、本剤10 mg群2例で発現した。
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">発現例数（%）</th></tr>
<tr><th></th><th>プラセボ
（483例）</th><th>本剤
10 mg（482例）</th></tr>
<tr><td>全有害事象</td><td>350（72.5）</td><td>371（77.0）</td></tr>
<tr><td>低血糖症</td><td>142（29.4）</td><td>148（30.7）</td></tr>
<tr><td>有害事象又は低血糖症</td><td>374（77.4）</td><td>400（83.0）</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>64（13.3）</td><td>111（23.0）</td></tr>
<tr><td>死亡に至った有害事象</td><td>6（ 1.2）</td><td>7（ 1.5）</td></tr>
<tr><td>重篤な有害事象</td><td>111（23.0）</td><td>101（21.0）</td></tr>
<tr><td>重篤な副作用</td><td>3（ 0.6）</td><td>2（ 0.4）</td></tr>
<tr><td>投与中止に至った重篤な有害事象</td><td>23（ 4.8）</td><td>6（ 1.2）</td></tr>
<tr><td>投与中止に至った有害事象</td><td>50（10.4）</td><td>49（10.2）</td></tr>
<tr><td>投与中止に至った低血糖症</td><td>0</td><td>0</td></tr>
</table>
安全性解析対象集団、MedDRA/J ver.15.1、（高血糖レスキュー療法後のデータを含む）
・重篤でない有害事象及び低血糖症：初回投与時～最終投与4日後までを集計
・重篤な有害事象：初回投与時～最終投与30日後までを集計
・重篤な有害事象として報告された低血糖症のみ、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象の要約に含めた。</td></tr>
</table>

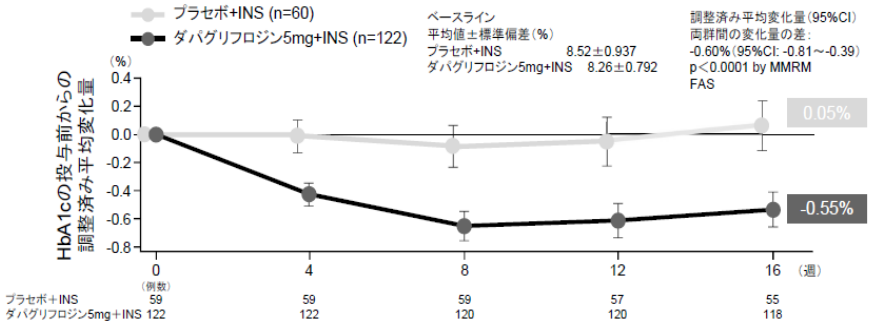
注）本剤の承認された用法及び用量：〈2型糖尿病〉通常、成人にはダパグリフロジンとして5 mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10 mg1日1回に増量することができる。

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

日本人2型糖尿病患者を対象としたインスリン併用試験（D1692C00013試験）[42)、43)]

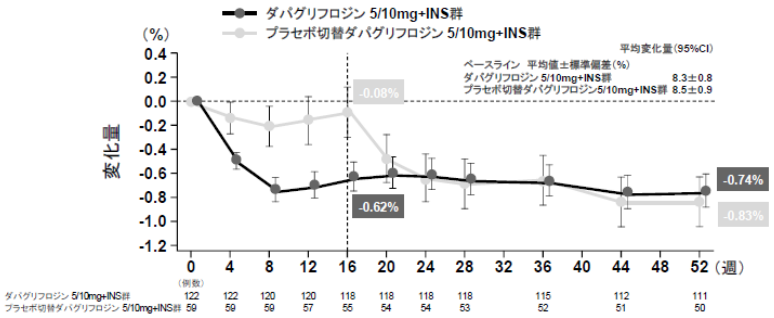
目　　的	インスリン治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤を追加併用したときの有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
対　　象	インスリン製剤〔持効型、中間型、混合型、速効型及び超速効型のいずれか2剤まで、0.2単位/kg/日以上かつ15単位/日以上〕単独又はDPP-4阻害剤併用で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（DPP-4阻害剤の併用可能） 【短期投与期間】本剤群122例、プラセボ群60例 【長期継続期間】本剤継続群118例、プラセボ-本剤切替え群57例
選択基準	（1）年齢20歳以上の男性又は女性でHbA1cが7.2-11.0%の2型糖尿病患者 （2）試験組み入れ前8週間以上のインスリン療法を受けている患者（平均投与量が0.2単位/kg/日以上かつ15単位/body/日以上）DPP-4阻害剤の併用は可能とした （3）eGFRが45 mL/min/1.73 m^2以上の患者
除外基準	（1）心血管イベント（急性冠症候群、不安定狭心症、入院を伴う急性心筋梗塞、急性脳卒中、一過性脳虚血発作（TIA））が組み入れの2ヵ月以内に発生した症例 （2）組み入れから6ヵ月以内にチアゾリジン薬を処方された症例
試験方法	【短期投与期（16週間）】 盲検下で患者を本剤5 mg群とプラセボ群に2:1に無作為に割付け、それぞれ1日1回経口投与した。 【長期継続投与期（36週間）】 16-20週までにプラセボ群を本剤5 mg投与に切り替え、非盲検下で36週間治療を継続した。20週以降に血糖コントロール不十分（HbA1c＞7.5%）例は本剤10 mgに増量した。  【短期及び継続投与期におけるインスリンの用量調節基準】 <u>減量の基準</u> 1）SMBG＜70 mg/dLで日々の生活や活動に大きな支障をきたさない低血糖症状を示した場合、あるいは主治医が低血糖症と判断した場合 2）SMBG＜80 mg/dLが2回連続して発生し、試験責任医師により低血糖症のリスクが高い状態と判断された場合 <u>増量の基準</u> 1）SMBGでFPG＞240 mg/dLが2回続けて発生した場合 2）医療機関でFPG＞240 mg/dLが1回発生した場合

主要評価項目	投与16週後におけるHbA1cのベースライン値からの変化量
副次評価項目	・投与16週後における空腹時血糖値、インスリン1日平均量のベースライン値からの変化量 ・投与16週後におけるインスリン1日平均量がベースライン値から10%以上減少した患者の割合 等
結　　果	【主要評価項目】 <u>投与16週後におけるHbA1c（NGSP値）のベースライン値からの変化量</u> HbA1cは本剤群ではベースライン（8.26%）から8週（7.54%）まで持続的な低下が認められ、16週までは一定の値で推移した。投与期間中、プラセボ群に明らかな変化はみられなかった。 16週時における本剤群のベースラインからのHbA1c平均変化量は-0.55%で、プラセボ群との差は-0.60%（95%CI：-0.81,-0.39；p<0.0001）であった。  HbA1cのベースライン値からの平均変化量（LOCF）
	【副次評価項目】 <u>投与16週後における空腹時血糖値のベースライン値からの変化量</u> 本剤群のベースラインからの平均変化量は-21.7 mg/dL（95%CI：-28.3,-15.1）で、プラセボ群は1.0 mg/dL（95%CI：-8.4,10.3）であり、本剤群とプラセボ群との差は、-22.7%（95%CI：-33.2,-12.2；p<0.0001）であった。 <u>投与16週後におけるインスリン1日平均量のベースライン値からの変化量</u> 本剤群の1日の平均インスリン量のベースラインからの変化量は-0.74単位/日(95%CI:-1.21,0.27)、プラセボ群では-0.02単位/日(95%CI:-0.68,0.64)であり、本剤群でプラセボ群と比較してインスリン量の数値的な減少が認められたが、統計的に有意ではなかった（治療群間差：-0.72単位（95%CI：-1.51,0.07；p=0.0743））。 <u>投与16週後におけるインスリン1日平均量がベースライン値から10%以上減少した患者の割合</u> ベースラインからインスリン量が10%以上減少した患者の割合は、本剤群でプラセボ群より数値的に高かった（8.2%vs4.9%）。

【その他評価項目】

52週時におけるHbA1cのベースライン値からの変化量

HbA1cは本剤継続群では、8週時までにみられた持続的な低下が投与期間中維持された。プラセボ-本剤切替え群では20週時点からHbA1cの低下がみられた。52週におけるベースラインからのHbA1c平均変化量は本剤継続群で-0.74%（95%CI:-0.88,-0.60）、プラセボ-本剤切替え群で-0.83%（95%CI:-1.04,-0.62）であった。



HbA1cのベースライン値からの平均変化量（LOCF）

52週時における空腹時血糖値のベースライン値からの変化量

ベースラインからの空腹時血糖値の平均変化量は本剤継続群で-22.3 mg/dL（95%CI:-29.9,-14.7）、プラセボ-本剤切替え群で-24.7 mg/dL（95%CI:-33.9,-15.6）であった。

52週時におけるインスリンの1日平均量のベースライン値からの変化量

ベースラインからのインスリンの1日平均量の変化量は本剤継続群で-1.52単位/日（95%CI:-2.19,-0.84）、プラセボ-本剤切替え群で-2.14単位/日（95%CI:-3.74,-0.54）であった。

長期継続期間（20-52週）における本剤投与量

長期継続期間（20-52週）に本剤5 mgから10 mgに増量された患者の割合は、本剤継続群で58.5%、プラセボ-本剤切替え群で64.9%であった。

【安全性】

16週時点における全有害事象の発現率は本剤群で48.8%（60/123例）、プラセボ群で36.7%（22/67例）であった。重篤な副作用は報告されなかった。低血糖症の発現した患者の割合は本剤群で19.5%（24/123例）、プラセボ群で23.3%（14/60例）、であったが、いずれの群においても重度の低血糖症や試験中止に至った低血糖症は報告されなかった。

52週時点における全有害事象の発現率は本剤継続群で82.9%（102/123例）、プラセボ-本剤切替え群で71.7%（43/60例）であった。重篤な副作用の報告はなかった。本剤継続群の主な有害事象は、鼻咽頭炎25.2%（31/123例）、頻尿12.2%（15/123例）、口渇7.3%（9/123例）、背部痛6.5%（8/123例）、便秘6.5%（8/123例）であった。低血糖症の発現した患者の割合は本剤継続群で35.0%（43/123例）、プラセボ-本剤切替え群で41.7%（25/60例）であったが、いずれの群においても重度の低血糖症や試験中止に至った低血糖症は報告されなかった。

※低血糖症は、欧州医薬品委員会のガイダンスの定義に従って下記のとおり分類した。

重度の低血糖症	重度の意識障害や行動障害のために外部からの援助が必要な症候性事象、かつ自己測定又は中央測定による血糖が54 mg/dL未満で、グルコ-ス又はグルカゴン投与により急速に回復する場合
軽度の低血糖症	重度の低血糖症には該当しないが、症候性事象（外部からの援助の必要性を問わない）かつ自己測定又は中央測定による血糖が63 mg/dL未満、又は無症候性かつ血糖が63 mg/dL未満の場合
その他の低血糖症	被験者に発現した症状から低血糖症が疑われるが、血糖測定値で確認されない場合

＜特定使用成績調査＞

高齢者を対象とした特定使用成績調査 [44)]

本剤販売後3ヵ月間に本剤を初めて使用された65歳以上の2型糖尿病患者を対象に、使用実態下における高齢者の安全性及び有効性を把握するため特定使用成績調査を実施し1714例を収集した。安全性解析対象症例は1708例、有効性解析対象症例は1622例であった。安全性解析対象症例中、副作用は213例（12.5%）に認められた。主な副作用は、頻尿17例（1.0%）、脱水14例（0.8%）、陰部そう痒症13例（0.8%）、浮動性めまい11例（0.6%）、発疹9例（0.5%）及び膀胱炎8例（0.5%）であった。重篤な副作用は18例（1.1%）に28件認められた。年齢別の副作用の発現率は、「75歳以上80歳未満」が17.0%（55/324例）、「80歳以上」が15.6%（33/211例）であり、「65歳以上70歳未満」の9.9%（66/668例）及び「70歳以上75歳未満」の11.7%（59/505例）よりも高く、名目のp値が0.05を下回った（p=0.0066）。

有効性に関する臨床検査値（HbA1c、空腹時血糖、随時血糖、インスリン、体重、BMI、血圧）の変化では、血糖降下効果とともに体重減少等への影響が認められた。

長期使用に関する特定使用成績調査 [45)]

長期の使用実態下における安全性及び有効性を検討するため、本剤をはじめて投与された2型糖尿病患者を対象とし、最長観察期間を3年として特定使用成績調査を実施した。

安全性解析対象症例は7581例、有効性解析対象症例は7359例とした。本剤の投与期間は36ヵ月以上が50.6%（3838例）、平均1日投与量は5mgが90.7%（6876例）であった。安全性解析対象症例7581例中、副作用は981例（12.9%）に認められ、もっとも頻度が高かったものは頻尿70例（0.9%）であり、次いで陰部そう痒症51例（0.7%）であった。重篤な副作用は135例（1.8%）に認められた。

重点調査項目とした副作用は、性器感染・尿路感染症に関連すると考えられる副作用215例（2.8%）、低血糖に関連すると考えられる副作用27例（0.4%）、多尿・頻尿に関連すると考えられる副作用94例（1.2%）、体液量減少に関連すると考えられる副作用91例（1.2%）、心・脳血管系疾患に関連すると考えられる副作用59例（0.8%）、体重減少に関連すると考えられる副作用6例（0.1%）、皮膚障害に関連すると考えられる副作用75例（1.0%）、腎機能障害に関連すると考

えられる副作用58例（0.8%）、肝機能障害に関連すると考えられる副作用54例（0.7%）、ケトン体増加に関連すると考えられる副作用46例（0.6%）、悪性腫瘍に関連すると考えられる副作用25例（0.3%）、骨代謝に関連すると考えられる副作用6例（0.1%）であった。

本剤の投与によりHbA1c、空腹時血糖、随時血糖、体重、BMI、血圧は36ヵ月間にわたり低下傾向が認められた。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

（7）その他

慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（D1699C00001試験：DAPA-HF試験及びD169CC00001：DELIVER試験）の併合解析[46)、47)]

試験全体の結果の均一性のエビデンスを提供するために、並びにベースラインLVEFがダパグリフロジンの治療効果に影響するか否か評価するために、LVEFが40%以下の心不全患者を対象としたD1699C00001試験とLVEFが40%超の心不全患者を対象としたD169CC00001試験の併合解析（解析対象：11,007例）を実施した。

本剤10 mg又はプラセボを1日1回経口投与したときの主要複合エンドポイント（心血管死、心不全による入院、心不全による緊急受診）の交互作用のp値は0.2970であり、試験間の異質性は認められなかった。本剤の心血管死のハザード比は0.85（［95% CI：0.75,0.96］、p=0.0115）であり、両試験が結果に寄与し、試験間の異質性はないことが示された（交互作用のp=0.5860）。

主要複合エンドポイントに対する本剤の治療効果はLVEFによる影響を受けないことが示された。また、心血管死に対する本剤の治療効果のより正確な推定値が得られ、心不全患者における本剤による心血管死の減少が示された。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

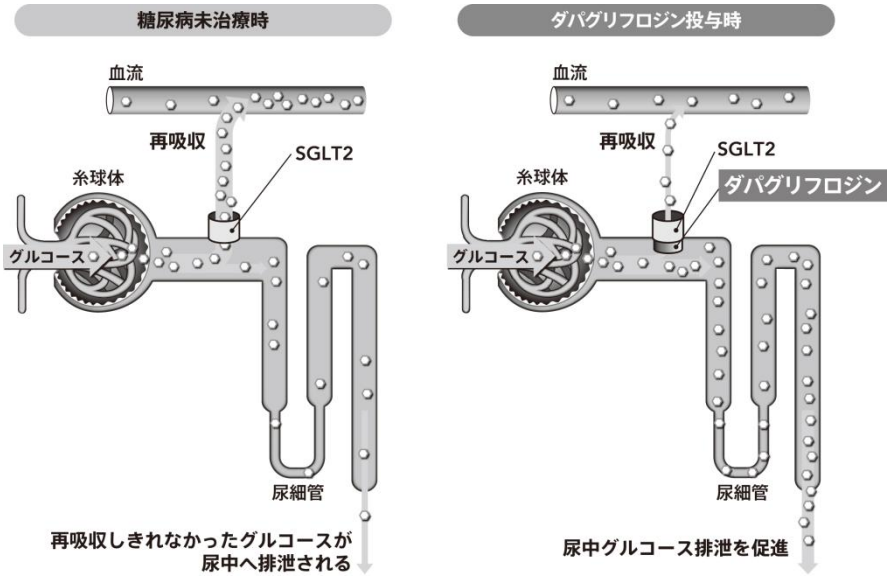
ナトリウム・グルコース共輸送体（sodium-glucose co-transporter：SGLT）2阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

SGLT2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[48]。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（K_i値：0.55 nM）[49]。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[50]。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[51]。

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[52]。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[53]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) SGLT2の阻害作用（*in vitro*）

① ヒトのSGLT2及びSGLT1に対する阻害活性及び選択性[49)]

ヒトのSGLT2及びSGLT1に対するダパグリフロジンの阻害活性を求めて選択性を検討した。

ダパグリフロジンはヒトSGLT2に対する競合的かつ可逆的な阻害薬であり、K_i値から算出したヒトSGLT1に対するヒトSGLT2選択性は1,400倍以上であった。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[54)]。

ヒトのSGLT2及びSGLT1に対する阻害活性及び選択性

被験薬	K_i値（nmol/L）		SGLT1に対するSGLT2選択性（K_i値の比較）	IC_{50}値（nmol/L）		SGLT1に対するSGLT2選択性（IC_{50}値の比較）
	ヒトSGLT2	ヒトSGLT1		ヒトSGLT2	ヒトSGLT1	
ダパグリフロジン	0.55±0.16	810±200	1,473	1.12±0.065	1,391±7	1,242
フロリジン	―	―	―	35.6±4.2	330±50	9

平均値±標準誤差（K_i値：n=3、IC_{50}値：n=10～18）

K_i値：阻害定数

IC_{50}値：50%阻害濃度

[試験方法]

ヒトのSGLT2又はSGLT1を安定発現したCHO細胞株を用い、ダパグリフロジン存在下でSGLT選択的グルコースアナログである[^{14}C]α-メチルグルコピラノシド（[^{14}C]AMG）を加えて培養し、細胞内[^{14}C]AMGの蓄積量から各SGLTに対するダパグリフロジンのK_i値及びIC_{50}値を求めた。

2) 血糖上昇の抑制及び尿中グルコース排泄の促進作用（ラット）[55)]

正常ラット及び糖尿病モデルラットを用いて、ダパグリフロジンの血中グルコース低下作用及び尿中グルコース排泄促進作用を検討した。

① 正常ラットにおける単回投与試験

ダパグリフロジン1及び10 mg/kgの単回経口投与により、血漿中グルコースAUCが溶媒投与群に比べて有意に減少した。また、ダパグリフロジン1及び10 mg/kg投与で有意な尿中グルコース排泄量の増加が認められた。

ダパグリフロジン血漿中グルコースAUC、投与後24時間尿中グルコース排泄量及び尿量

投与量（mg/kg）	血漿中グルコースAUC（mg・h/dL）	投与後24時間尿中グルコース排泄量（mg）	投与後24時間尿量（mL）
0（溶媒）	69.11±2.17	3±0.4	5±0.6
0.01	75.80±3.55	5±1	7±0.1
0.1	60.78±7.93	707±165†	12±1*
1	48.00±5.25#	1,369±74**	16±0.4***
10	34.98±0.75#	2,417±205**	27±0.8***

平均値±標準誤差（n=3）

†：p=0.05、*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001（vs. 投与前18時間<ベースライン値>、対応のあるStudent's t検定）

#：p<0.05（vs. 溶媒投与群、Fisher's LSD法）

[試験方法]

正常雄性Sprague-Dawley（SD）系ラットに溶媒又はダパグリフロジン（0.01～10 mg/kg）を単回経口投与した後、50%グルコース水溶液を経口負荷し、グルコース負荷後1時間の血漿中グルコースAUCを算出した。また、同様に群分け、単回投与、経口負荷したラットの投与直後より蓄尿を開始し、尿中グルコース濃度を測定した。

② 正常ラットにおける薬力学的作用の持続性

正常ラットにダパグリフロジンを単回経口投与し、尿量及び尿中グルコース排泄促進作用の持続性を検討した。

ダパグリフロジン投与群では、投与後0～6時間及び0～24時間の尿中グルコース排泄量が溶媒投与群に比べて有意に増加し、その差は投与後0～6時間で800倍超、0～24時間で300倍超であった。また、時間あたりの尿中グルコース排泄量の増加は、各測定期間の時間あたりの尿量の増加と一致していた。尿中グルコース排泄量は、投与後0～24時間に比べて、投与後24～48時間及び投与後48～72時間には低下し、尿量も同様の変化を示した。

ダパグリフロジン単回経口投与後の薬力学的作用持続時間

測定間隔（時間）	0～6	0～24	24～48	48～72	72～96	96～168
時間あたりの尿中グルコース排泄量（mg/h）						
溶媒	0.09 ±0.02	0.23 ±0.02	0.28 ±0.06	0.12 ±0.08	0.02 ±0.02	0.04 ±0.02
ダパグリフロジン	73 ±6*	74 ±5*	12 ±3*	0.89 ±0.5	0.22 ±0.12	0.14 ±0.12
時間あたりの尿量（mL/h）						
溶媒	0.22 ±0.05	0.32 ±0.03	0.29 ±0.03	0.26 ±0.03	0.14 ±0.02	0.10 ±0.03
ダパグリフロジン	1.19 ±0.07*	0.98 ±0.04*	0.36 ±0.05	0.22 ±0.05	0.13 ±0.03	0.09 ±0.02

平均値±標準誤差（n=6）

＊：p＜0.0001（vs.溶媒投与群、Fisher's LSD法）

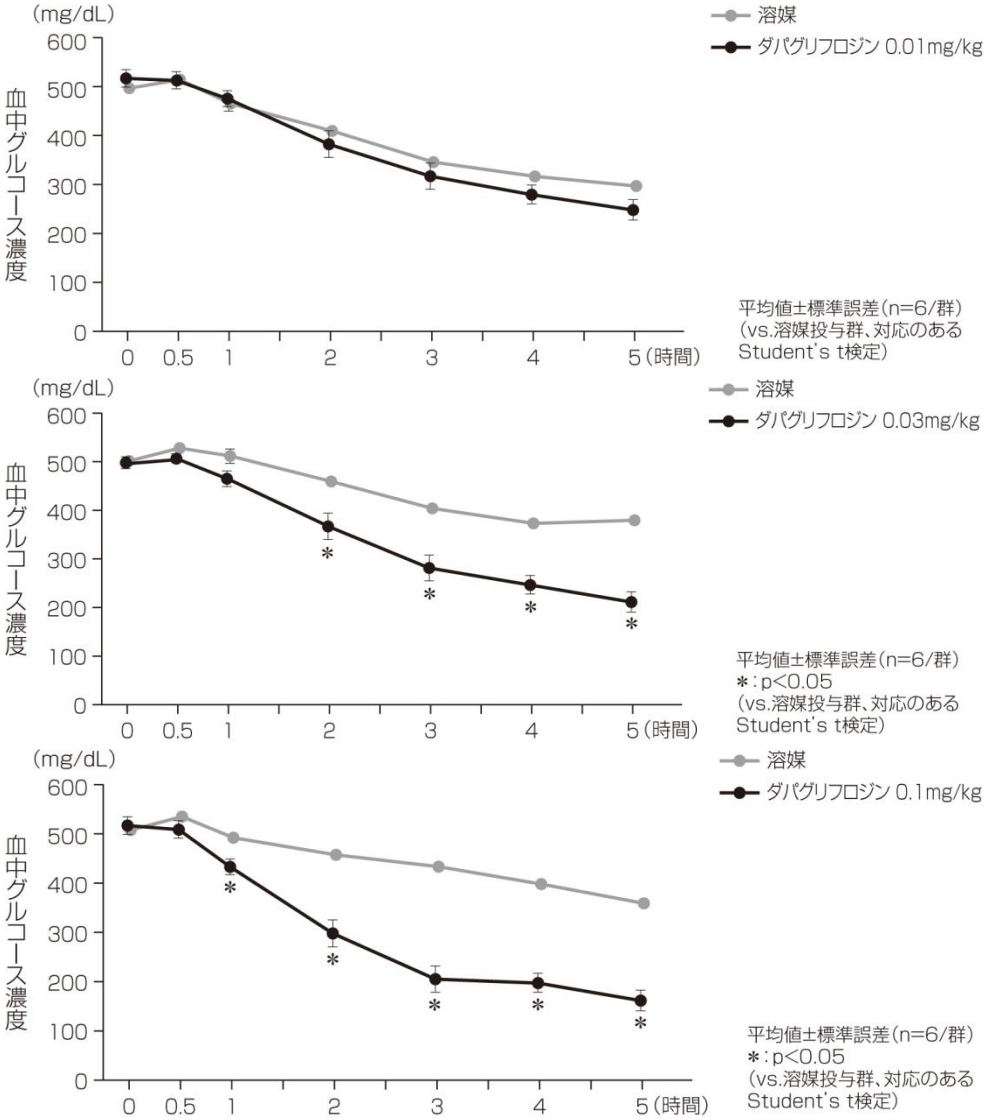
[試験方法]

正常雄性SD系ラットに溶媒又はダパグリフロジン（1 mg/kg）を単回経口投与した後、尿サンプルを投与6、24、48、72、96及び168時間後に採取し、尿量及びグルコース濃度を測定した。

③ ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラットにおける単回投与試験[56)]

ストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病モデルラットにダパグリフロジンを単回経口投与し、高レベル血中グルコース濃度に及ぼす影響を検討した。

ダパグリフロジン0.03及び0.1 mg/kg投与群では、投与2、3、4及び5時間後の血中グルコース濃度が溶媒投与群に比べて有意に低下した。両投与群の血中グルコース濃度は投与5時間後においても溶媒投与群に比べてそれぞれ45%及び55%低下していたが、0.01 mg/kg投与群では有意差は認められなかったことから、ダパグリフロジン投与により、用量依存的な血中グルコース濃度低下作用が示された。



ダパグリフロジン単回経口投与時の血中グルコース濃度の経時的変化

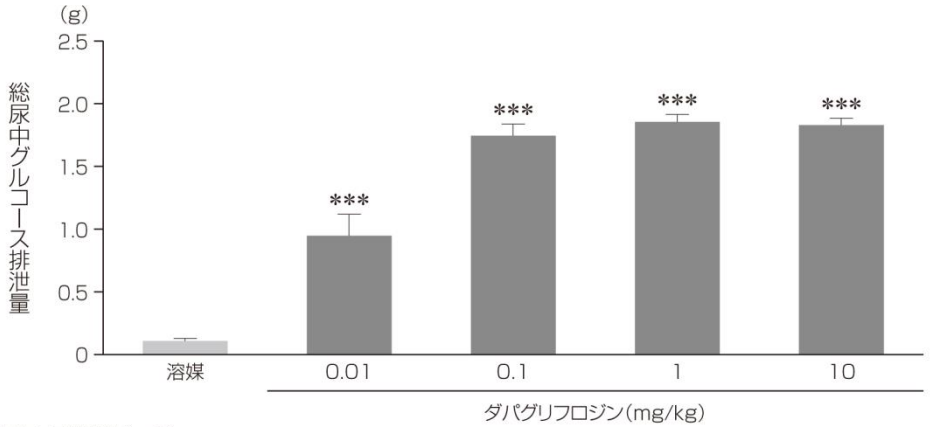
[試験方法]

雄性STZ誘発糖尿病モデルSD系ラット（STZラット）に、溶媒又はダパグリフロジン（0.01～0.1 mg/kg）を単回経口投与して、投与直後、30、60、120、180、240及び300分後に尾端から採血し、血中グルコース濃度を測定した。

④ 遺伝的糖尿病モデルZDFラットにおける単回投与試験[57)]

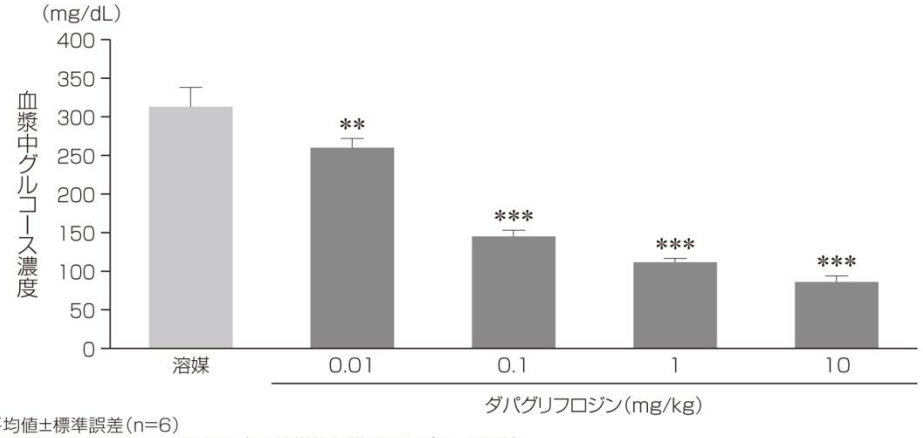
遺伝的糖尿病モデルZucker diabetic fatty（ZDF）ラット（レプチン情報伝達系に遺伝的欠損があり、過食、肥満及びインスリン抵抗性を示す。また、膵β細胞障害を自然発症し、約8～10週齢までに高血糖症を示すようになる2型糖尿病のモデル）を用いて、ダパグリフロジン単回経口投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度に及ぼす影響を検討した。

ダパグリフロジン0.01、0.1、1及び10 mg/kgを投与したZDFラットの0～6時間の総尿中グルコース排泄量は、溶媒投与群と比べてそれぞれ9.6、17、18及び18倍の有意な増加を示し、尿量の増加も観察された（それぞれ溶媒投与群の5、9、10及び10倍）。これらの結果と一致してダパグリフロジン投与6時間後の血漿中グルコース濃度の有意な低下も認められた（0.01、0.1、1及び10 mg/kg投与群で、それぞれ溶媒投与群に比べて17%、54%、64%及び73%の低下）。



平均値±標準誤差(n=6)
***：p<0.001(vs.溶媒投与群、Fisher's LSD法)

ダパグリフロジン単回経口投与後0～6時間の総尿中グルコース排泄量



平均値±標準誤差(n=6)
：p<0.01、*：p<0.001(vs.溶媒投与群、Fisher's LSD法)

ダパグリフロジン単回経口投与6時間後における血漿中グルコース濃度

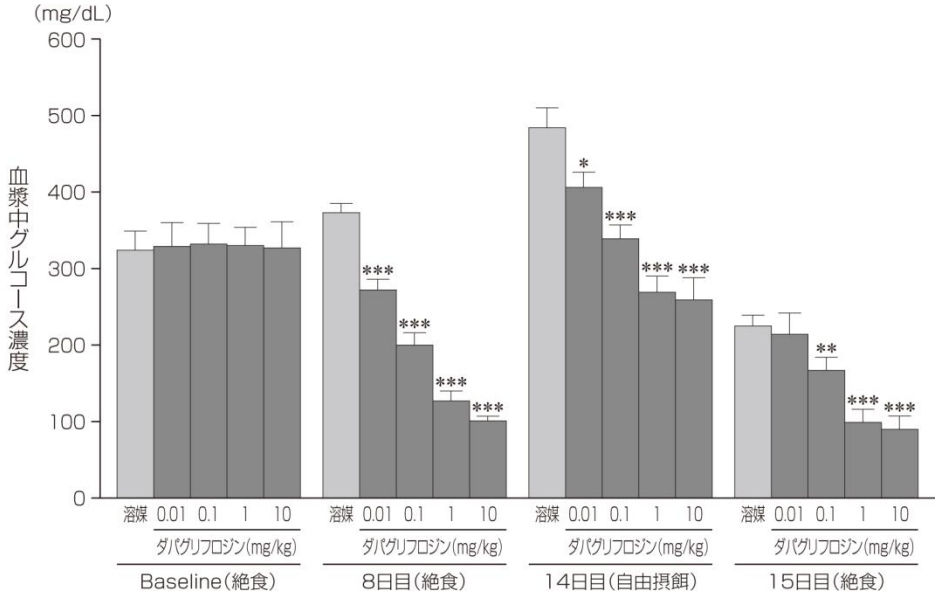
[試験方法]

雄性遺伝的糖尿病モデルZDFラットに溶媒又はダパグリフロジン（0.01～10 mg/kg）を単回経口投与し、投与直前に採血、投与2、4、6時間後に採血及び採尿を行い、尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度を測定した。

⑤ 遺伝的糖尿病モデルZDFラットにおける反復投与試験[58)]

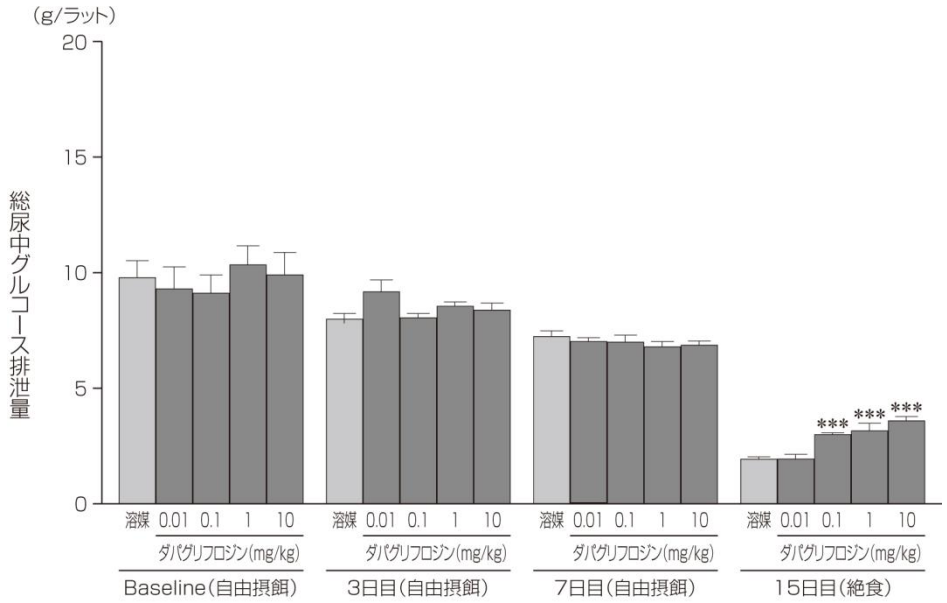
ZDFラットにダパグリフロジンを15日間反復経口投与し、尿中グルコース排泄量に及ぼす影響並びに絶食下及び摂餌下の血漿中グルコース濃度に及ぼす影響を検討した。

ダパグリフロジンの0.01、0.1、1及び10 mg/kg投与群の投与8日目の絶食下での血漿中グルコース濃度は、溶媒投与群に比べてそれぞれ27、46、66及び72%の有意な低下を示し、また投与14日目の摂餌下では、各投与群でそれぞれ16%、30%、44%及び47%の有意な低下を示した。投与15日目の絶食下での尿量及び尿中グルコース排泄量は、摂餌下に比べて減少したが、ダパグリフロジン投与群では、尿中グルコース排泄量の用量依存的な増加が認められた。



投与前及び投与8日目の反応は、18時間絶食後に測定し、また投与15日目の反応は24時間絶食後に測定した。
すべての血漿中グルコース濃度はその前の投与から24時間後に測定した。
平均値±標準誤差(n=6)
*：p< 0.05、**：p< 0.01、***：p< 0.001
(vs.溶媒投与群、Fisher's LSD法)

ダパグリフロジン1日1回15日間反復経口投与時の
絶食下及び摂餌下の血漿中グルコース濃度



投与開始前、試験3日目及び7日目の結果は、自由摂餌下での測定であり、試験15日目の結果は24時間絶食下の測定であった。
平均値±標準誤差(n=6)
***：p<0.001(vs.溶媒投与群、Fisher's LSD法)

ダパグリフロジン1日1回15日間反復経口投与時の
総尿中グルコース排泄量の変化

[試験方法]

雄性ZDFラットに溶媒又はダパグリフロジン（0.01～10 mg/kg）を1日1回15日間反復経口投与し、決められた投与日に24時間の採尿と血漿中グルコース濃度を測定した。詳細は図脚注に記載した。

3）グルコース処理能及び膵β細胞機能及び形態に対する作用（ラット）[59)]

① 高インスリン正常血糖クランプ試験によるグルコース処理能に及ぼすダパグリフロジンの作用の評価[60)]

ダパグリフロジンを反復経口投与したZDFラットのグルコース処理能力を高インスリン正常血糖クランプ試験※により検討した。

ダパグリフロジンを15日間反復経口投与したときの空腹時血漿中グルコース濃度は138 mg/dLで、溶媒投与群（295 mg/dL）に比べて有意な低下を示した。また、クランプ試験のインスリン注入期に、ダパグリフロジン投与群の正常血糖を維持するための非標識グルコース注入速度（GIR）は、溶媒投与群のそれに比べて有意な上昇を示した（131%）。さらに、ダパグリフロジン投与群の全身グルコース利用率（GUR）及び肝グルコース取込み率は、溶媒投与群に比べて有意な上昇を示し、肝グルコース産生率（HGPR）は、溶媒投与群に比べて有意な低下を示した。

以上の結果から、ダパグリフロジンの反復経口投与により、ZDFラットの肝インスリン感受性を改善させることが示唆された。

ZDFラットにおけるダパグリフロジンのグルコース処理能に及ぼす影響

被験薬	15日目	基礎ステージ		
	空腹時血漿中グルコース濃度 (mg/dL)	血漿中グルコース濃度 (mg/dL)	UGLR (mg/kg/min)	GUR (mg/kg/min)
溶媒	295.2±19.5	402±30	0.35±0.15	3.3±0.3
ダパグリフロジン	138.2±7.4***	307±19	0.014±0.01*	3.9±0.27

被験薬	インスリン注入ステージ				
	血漿中グルコース濃度 (mg/dL)	UGLR (mg/kg/min)	GIR (mg/kg/min)	GUR (mg/kg/min)	HGPR (mg/kg/min)
溶媒	122.8±0.4	0.1±0.05	2.6±0.4	5.3±0.15	3.0±0.32
ダパグリフロジン	121.7±0.6	0.02±0.01	6.0±0.6**	6.6±0.32***	0.7±0.4***

平均値±標準誤差（n=6）

*：p＜0.05、**：p＜0.01、***：p＜0.005

（vs. 溶媒投与群、Student's t検定）

UGLR：尿中グルコース排泄量（mg/kg/min）

= 尿中グルコース濃度（mg/100 mL）×尿量（mL/60分）/体重（kg）

GUR：全身グルコース利用率（mg/kg/min）= グルコース消失率［R_d］－UGLR

GIR：非標識グルコース注入速度（mg/kg/min）

= ポンプ注入速度（mL/min）×グルコース濃度（100 mg/mL）/体重（kg）

HGPR：肝グルコース産生率（mg/kg/min）= R_d－GIR

［試験方法］

雄性糖尿病モデルラット（ZDF/Gmi-fa/fa）に、溶媒又はダパグリフロジン（0.5 mg/kg）を1日1回15日間反復経口投与し、最終投与日に絶食下で空腹時血漿中グルコース濃度を測定した。最終投与2日後に、以下の高インスリン正常血糖クランプ試験※を実施した。

クランプ試験の基礎ステージ：

インスリン静注前に血漿中グルコース濃度、基礎インスリン値の測定を行った。また、尿量及び尿中グルコース濃度も測定した。

クランプ試験のインスリン注入ステージ：

インスリン静注開始10分後に血漿中グルコース濃度が正常血糖値を維持するように注入速度を調節した。試験開始後、採血により血漿中グルコース濃度、血漿中インスリン濃度を測定した。基礎ステージと同様に、尿量と尿中グルコース濃度を測定した。

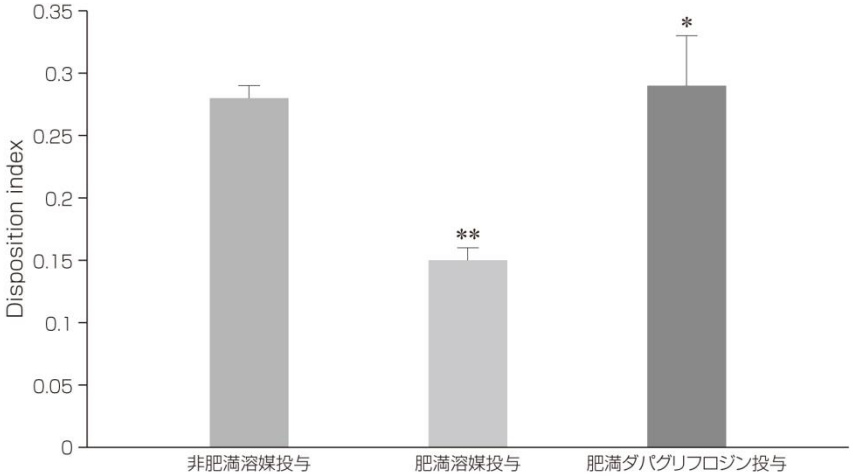
※： インスリンの持続静注により人工的に高インスリン状態をつくり、グルコースを注入することにより血糖を正常に保つ。この際のグルコース注入量によりインスリン感受性を判定する検査法で、本法により血糖の影響を受けずにインスリン感受性を定量的に解析することができる。

② 高血糖クランプ法による膵β細胞の機能及び形態に及ぼすダパグリフロジンの作用の評価

メタボリックシンドローム動物モデルの病態進展に対するダパグリフロジンの予防作用を検討する目的で、膵機能及び膵島形態に及ぼす影響を検討した。

肥満ZDFラットに高脂肪食負荷開始日からダパグリフロジンを34日間反復経口投与したときのインスリン感受性（M/I index）は、肥満溶媒投与群と比べて有意に改善した（それぞれ0.08±0.02、0.02±0.00 μmol/kg/min/pmol/L：p≦0.01、分散分析）。また、膵β細胞機能の指標であるdisposition index（DI）を肥満溶媒投与群と比べて有意かつ非肥満溶媒投与群のレベルまで改善した。一方、膵β細胞面積の割合にはダパグリフロジン投与群と肥満溶媒投与群との間に変化はみられなかったが、膵島形態を有意に改善し（p≦0.05）、また、インスリン染色陽性β細胞数を有意に増加した（p≦0.01）。

以上の結果から、ダパグリフロジンは血糖コントロール改善作用により、メタボリックシンドロームモデルにおける膵島形態及び膵機能に変化をもたらす基礎的障害から膵組織を保護することが示唆された。



平均値±標準誤差(n=4～6)
＊：p≦0.05(vs.肥満溶媒投与群、分散分析)、
＊＊：p≦0.001(vs.非肥満溶媒投与群、分散分析)

ZDFラットへのダパグリフロジン反復投与後の膵機能に対する作用

ZDFラットへのダパグリフロジン1 mg/kg反復投与後の
膵島形態及び膵β細胞に対する作用

投与群	n	血漿中インスリン濃度（pmol/L）	血漿中TG濃度（mmol/L）	β細胞面積（%）注2)	β細胞数（%）注3)	染色陽性β細胞（%）注4)	β細胞の大きさ（ピクセル）	膵島形態（μm²）
非肥満溶媒注1)	7	46±9***	0.75±0.05***	0.49±0.08	0.69±0.12	21.36±1.87***	194.8±18.7	1,239±56*
肥満溶媒	8	1,114±144	10.79±1.18	1.02±0.34	1.15±0.36	7.90±1.85	222.0±15.6	687±66
肥満ダパグリフロジン	7	488±88**	7.06±0.23**	1.18±0.17	1.49±0.18	17.17±2.88**	210.6±14.2	1,576±126*

平均値±標準誤差
*：p≦0.05、**：p≦0.01、***：p≦0.001（vs. 肥満溶媒投与群、分散分析）
注1）高脂肪食は肥満ラット群に負荷したが、非肥満ラット群には負荷しなかった
注2）膵臓一定面積に対する割合（%）
注3）膵細胞総数に対する割合（%）
注4）全β細胞に対する割合（%）
TG:triglyceride、トリグリセリド

[試験方法]

雌性肥満ZDF（fa/fa）ラットに高脂肪食を負荷し、負荷開始日から溶媒又はダパグリフロジン（1 mg/kg/日）を1日1回34日間反復経口投与した。また、雌性非肥満ZDF（fa/+）ラットに標準食給餌下で溶媒を34日間反復経口投与し、非肥満溶媒対照群とした。ダパグリフロジン最終投与の48時間後に高血糖クランプ法を用いてインスリン感受性（M/I index）及び膵機能（DI）を評価した。さらに、同時間に別の動物から膵臓を摘出し、β細胞の割合及び膵島形態を評価した。

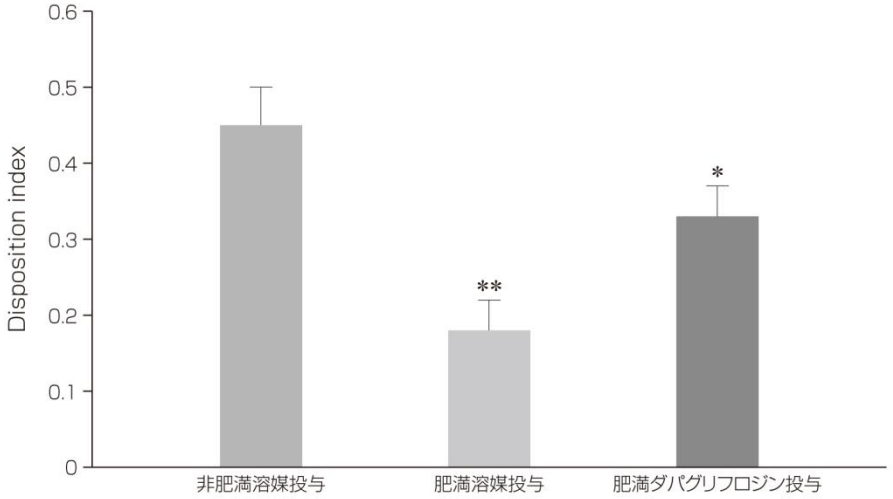
インスリン感受性指標（M/I index）：定常状態におけるGIR/血漿中インスリン濃度

disposition index（DI）：血漿中C-ペプチド濃度×M/I index

③ 高血糖クランプ法による膵β細胞の機能及び形態に及ぼすダパグリフロジンの作用の評価（介入試験）

中等度の高血糖を発症したメタボリックシンドローム動物モデルに対するダパグリフロジンの保護作用を検討する目的で、膵機能及び膵島形態に及ぼす影響を検討した。

高脂肪食負荷開始10日後既に中等度の高血糖を発症している肥満ZDFラットにダパグリフロジンを34日間反復経口投与したときのインスリン感受性（M/I index）は、肥満溶媒投与群と比べて有意に改善した（それぞれ0.05±0.01、0.02±0.01 μmol/kg/min/pmol/L：p≦0.05、分散分析）。膵β細胞機能の指標であるdisposition index（DI）も肥満溶媒投与群と比べて有意に改善した。ダパグリフロジン投与群で、膵β細胞面積の割合に変化はなかったが、膵島形態とインスリン染色陽性β細胞数の両方で有意な改善が認められた。以上の結果から、ダパグリフロジンは既に中等度の高血糖が発症しているメタボリックシンドロームモデルにおいても、血糖コントロールを改善し、膵島形態及び膵機能に変化をもたらす基礎的障害から膵組織を保護することが可能であると考えられた。



平均値±標準誤差(n=6)
*：p≦0.05(vs.肥満溶媒投与群、分散分析)、**：p≦0.01(vs.非肥満溶媒投与群、分散分析)

ZDFラットへのダパグリフロジン1 mg/kg反復投与後の膵機能に対する作用（介入試験）

ZDFラットへのダパグリフロジン1 mg/kg反復投与後の
膵島形態及び膵β細胞に対する作用（介入試験）

投与群	n	血漿中インスリン濃度（pmol/L）	血漿中TG濃度（mmol/L）	β細胞面積（%）注2)	β細胞数（%）注3)	染色陽性β細胞（%）注4)	β細胞の大きさ（ピクセル）	膵島形態（μm²）
非肥満溶媒注1)	8	141±62***	0.86±0.14***	0.44±0.03**	0.59±0.03*	18.93±1.56**	213.1±14.0	1,375±34**
肥満溶媒	8	1,907±384	11.28±1.0	1.03±0.18	1.23±0.25	9.81±2.59	211.3±9.9	825±49
肥満ダパグリフロジン	7	828±146*	7.86±0.8**	1.17±0.15	1.47±0.22	14.53±2.06**	231.6±21.2	1,410±72*

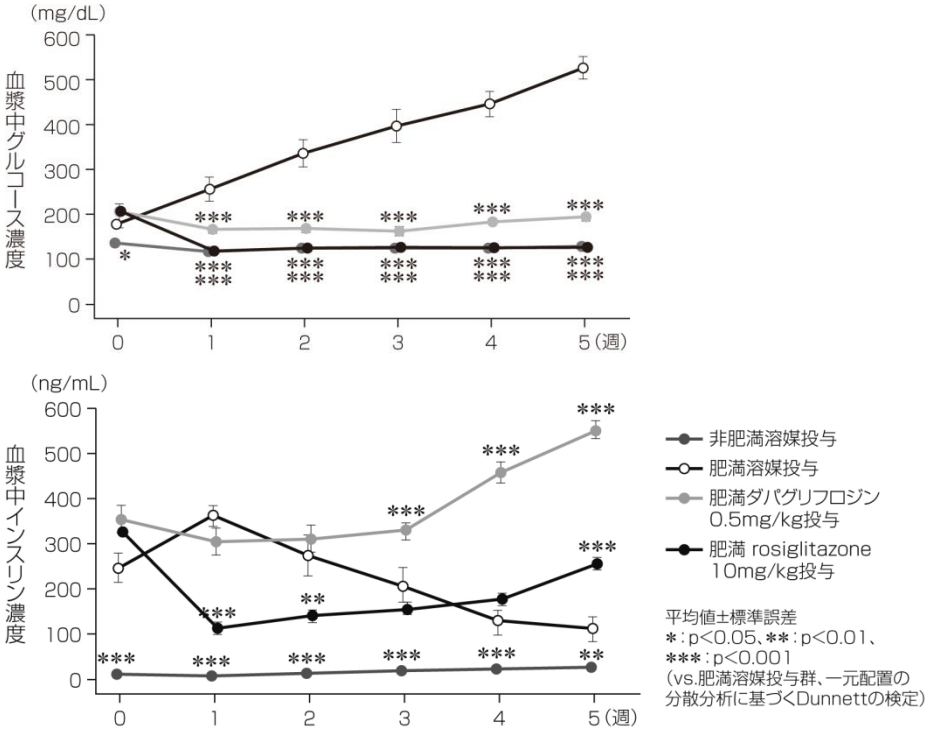
平均値±標準誤差
*：p≦0.05、**：p≦0.01、***：p≦0.001（vs. 肥満溶媒投与群、分散分析）
注1）高脂肪食は肥満ラット群に負荷したが、非肥満ラット群に負荷しなかった
注2）膵臓一定面積に対する割合（%）
注3）膵細胞総数に対する割合（%）
注4）全β細胞に対する割合（%）

[試験方法]

雌性肥満ZDF（fa/fa）ラットに、溶媒又はダパグリフロジン（1 mg/kg）を高脂肪食の負荷開始10日後から1日1回34日間反復経口投与した。一方、雌性非肥満ZDF（fa/+）ラットには、標準食の給餌開始10日後から1日1回34日間溶媒を反復経口投与した。ダパグリフロジン最終投与の48時間後に高血糖クランプ法を用いてインスリン感受性（M/I index）及び膵機能（DI）を評価した。さらに、同時間に別の動物から膵臓を摘出し、β細胞の割合及び膵島形態を評価した。

4）その他の反復投与試験[61)]

肥満ZDFラットにダパグリフロジンを5週間投与したとき、投与24時間後の摂餌下血漿中グルコース濃度は、試験期間を通じて、肥満溶媒投与群よりも低値を示した。血漿中インスリン濃度は投与2週目までベースライン値を維持したが、投与3週以降は、肥満溶媒投与群よりも高値を示した。これらの結果から、持続的末梢インスリン抵抗性の状態において、ダパグリフロジン投与により膵β細胞機能は維持されることが示唆された。



ZDFラットへのダパグリフロジン反復投与時の
摂餌下での血漿中グルコース濃度及び血漿中インスリン濃度の経時的変化

[試験方法]

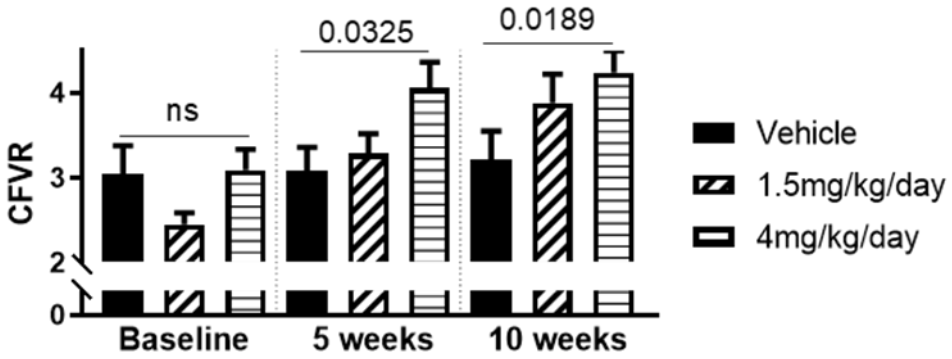
前糖尿病肥満ZDFラット（雄性、7週齢）に溶媒（蒸留水）、ダパグリフロジン0.5 mg/kg（溶媒：蒸留水）又はrosiglitazone 10 mg/kg（陽性対照薬、溶媒：0.5%カルボキシメチルセルロース）を1日1回5週間反復経口投与した。肥満ZDFラットの同腹仔非肥満ラットに溶媒（蒸留水）を1日1回5週間反復経口投与し、正常血糖インスリン感受性対照群とした。測定に用いる検体は、投与前、投与期間中の週1回及び5週間の投与終了後に採取した。また、体重を週に2回測定し、摂餌量を週に1回算出した。

5）心保護作用（マウス）

① 前糖尿病ob/ob$^{-/-}$マウスにおける冠動脈微小血管機能及び心収縮性に対するダパグリフロジンの作用[62)]

ob/ob$^{-/-}$マウスにおける冠動脈微小血管機能及び心収縮性に対するダパグリフロジンの作用を評価した。

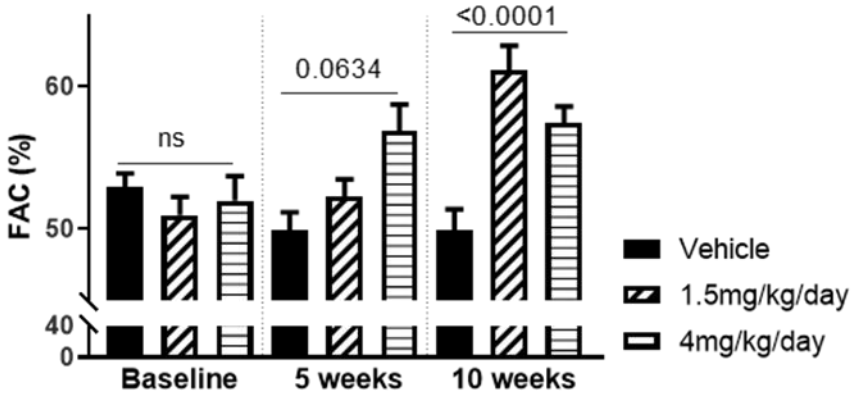
冠動脈血流速度予備能（CFVR）は本モデルマウスにおける微小血管機能の指標である。ダパグリフロジン4.0 mg/kg/日投与群における投与5週後及び10週後のCFVRは、溶媒対照群と比較して統計学的に有意に高かった。



Coronary flow was studied over time in ob/ob$^{-/-}$ mice, treated with either dapagliflozin or vehicle, using non-invasive transthoracic ultrasound (N = 16-19 mice for each treatment group). Absolute CFVR is calculated as the ratio of hyperemic to baseline average peak flow velocity. Statistical significance for the difference of the mean between groups was assessed using ANOVA, and Bonferroni correction for multiple comparisons. Each bar represents Mean ± SEM. "ns" means no statistical significance.

冠動脈血流速度予備能（CFVR）に対するダパグリフロジンの作用

左室の面積変化率（FAC）は、拡張期と収縮期の左室内腔面積の変化率であり、収縮機能の駆出期指数である。FACの増加は心収縮機能の改善を示す。投与10週後、ダパグリフロジンの両投与群におけるFAC値は、溶媒対照群と比較して統計学的に有意に高かった。以上の結果から、ダパグリフロジンは左心室機能の指標とした左心室収縮機能を改善することが示された。



FAC was studied over time in ob/ob−/− mice, treated with either dapagliflozin or vehicle, using non-invasive transthoracic ultrasound (N = 16-19 mice for each treatment group). Statistical significance for the difference of the mean between groups was assessed using ANOVA, and Bonferroni correction for multiple comparisons. Each bar represents Mean ± SEM. "ns" means no statistical significance.

左室収縮機能指標（FAC）に対するダパグリフロジンの作用

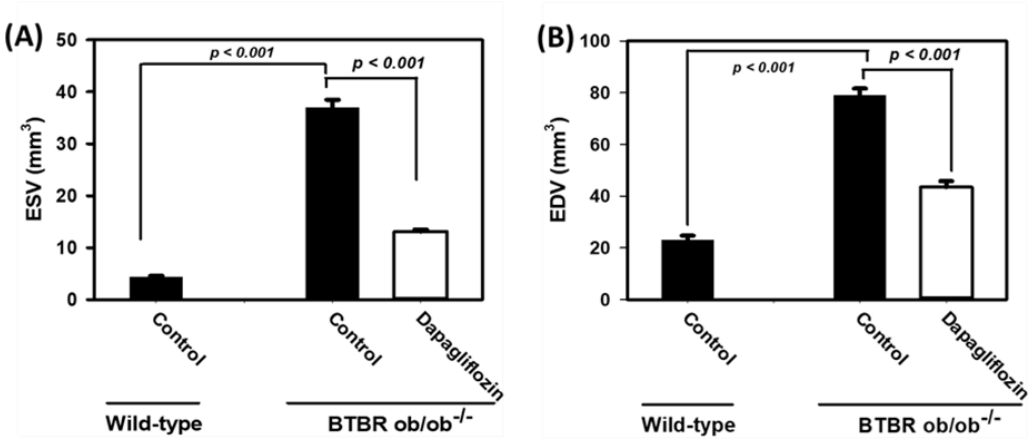
［試験方法］

ob/ob$^{-/-}$マウス（試験開始時10週齢）にダパグリフロジン（1.5及び4.0 mg/kg/日、各群18例）又は溶媒（飲料水、18例）を10週間飲水投与した。全マウスを対象に、初回投与から0、5及び10週後に経胸壁心エコー検査を行った。

② NOD様受容体タンパク質3(NLRP3)/アポトーシス関連スペック様タンパク質(ASC)インフラマソームの活性化及びT2DMマウスにおける糖尿病性心筋症の発現に対するダパグリフロジンの作用[51)]

BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスの心臓における構造的傷害及び機能不全に対するダパグリフロジンの回復作用を評価し、その心保護作用に関して予想される作用機序を解析した。

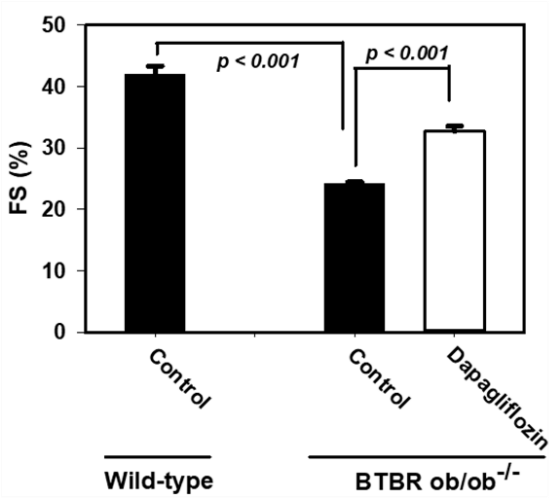
BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群の左室の収縮末期容積（ESV；LV収縮機能マーカー）及び拡張末期容積（EDV；前負荷の算出に使用）は、野生型（WT）マウス対照群に比較して、それぞれ8.5倍及び3.5倍高かった。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける左室のESV及びEDVの上昇は、ダパグリフロジン投与により、対照群のそれぞれ65%（p＜0.001）及び45%（p＜0.001）に低下した。これらの結果から、ダパグリフロジン投与により、BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける左心室の構造的傷害が軽減し、収縮機能が改善することが示唆された。



LV ESV (A) and LV EDV (B) were estimated from echocardiography experiment. Each treatment group consists of 8 animals. Each bar represents Mean ± SEM values. One-way ANOVA was used for the statistical data analysis.

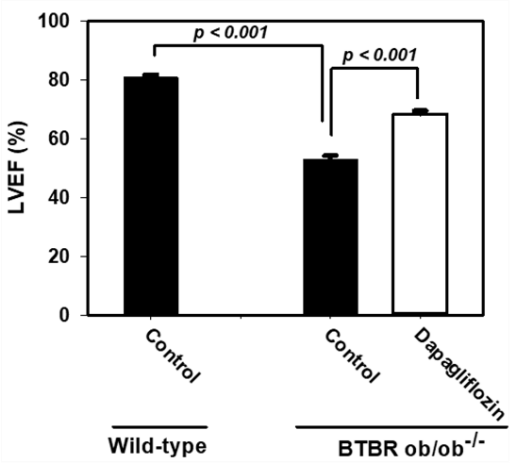
BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける左室のESV及びEDVに対するダパグリフロジンの作用

BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群の左室の内径短縮率（FS）はWTマウス対照群に比較して42%（p＜0.001）低かった。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスで、ダパグリフロジン投与群のFSは対照群に比較して35%（p＜0.001）の統計学的有意な上昇を示した。また、WTマウス対照群における平均左室駆出率（LVEF）は、ヒトで正常と判断される範囲（50～65%）よりも高く81%±1%であった。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群のLVEFは53%±1%であった。ダパグリフロジンの投与によりBTBR ob/ob$^{-/-}$マウスのLVEFは68%±1%に上昇した。これらの結果から、ダパグリフロジンは、BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける左心室の収縮機能を有意に改善することが示唆された。



Each treatment group consists of 8 animals. Each bar represents Mean ± SEM values. One-way ANOVA was used for statistical data analysis.

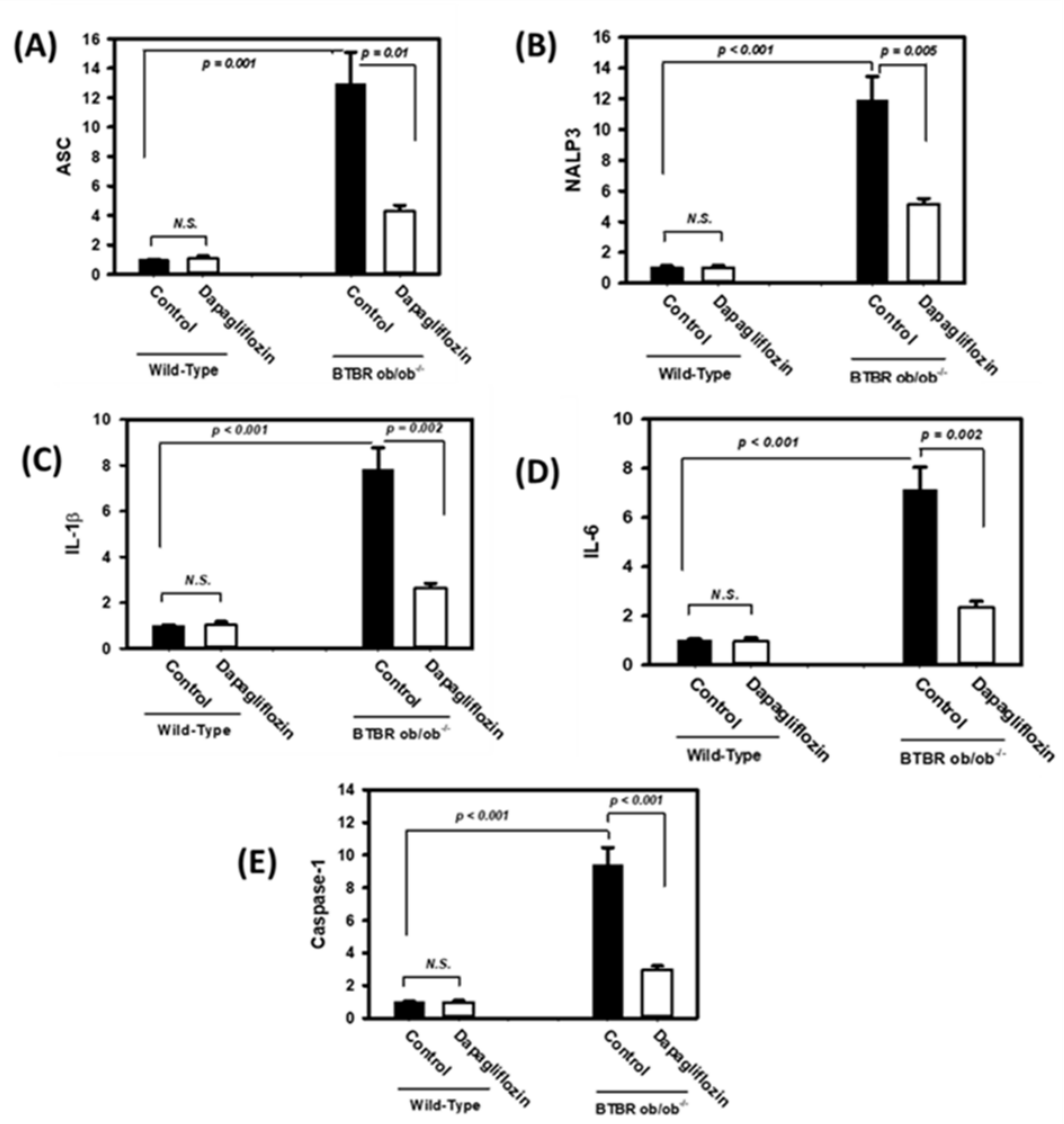
BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおけるFSに対するダパグリフロジンの作用



Each treatment group consists of 8 animals. Each bar represents Mean ± SEM values. One-way ANOVA was used for statistical data analysis.

BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおけるLVEFに対するダパグリフロジンの作用

NLRP3インフラマソームに関連するマウス遺伝子について定量的RT-PCRを実施した。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群のASC、NALP3（ヒトNLRP3に対するマウス相同分子種）、インターロイキン（IL）-1β、IL-6及びCaspase-1の心筋mRNAレベルは、WTマウス対照群に比較して顕著に高く、その7～12倍であった。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおいて、ダパグリフロジン投与群のASC、NALP3、IL-1β、IL-6及びCaspase-1のmRNAレベルは、対照群に比較して1/3～1/2に減少した。

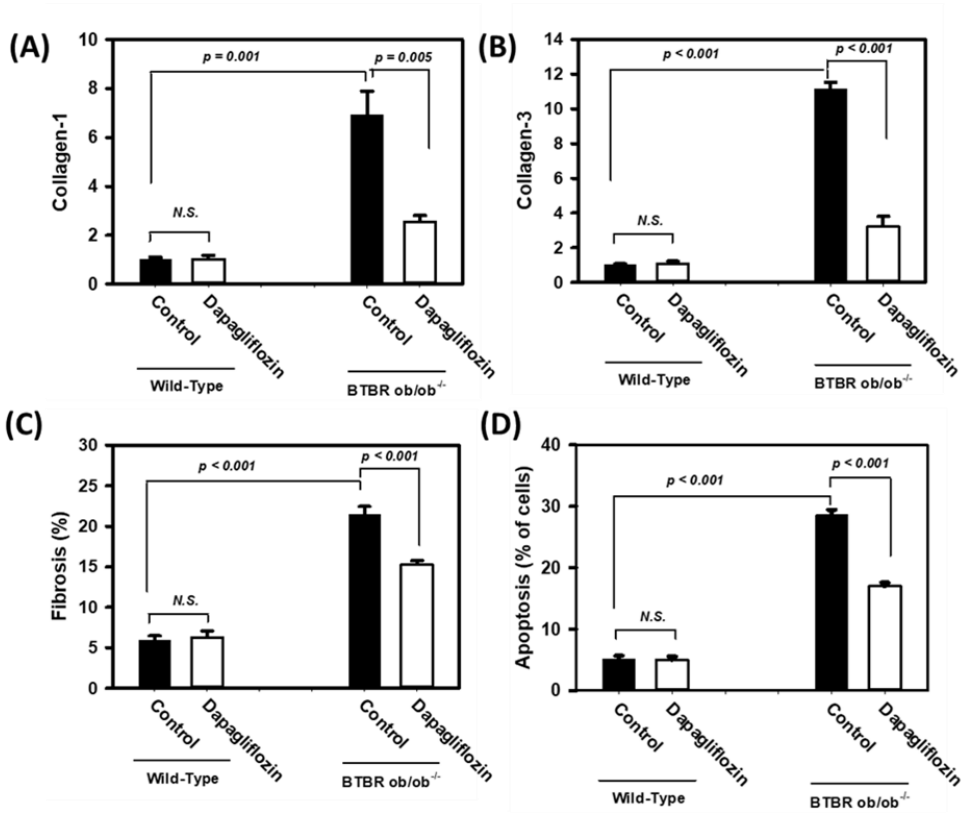


mRNA levels for each inflammasome component were analysed by RT-PCR. (a) ASC; (b) NALP3; (c) IL-1β; (d) IL-6; (e) Caspase 1. The expression of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) was used as the housekeeping gene for the normalization of data in quantitative RT-PCR experiments estimating the effect. The Y-axis represents the ratio between normalized mRNA of each gene in the BTBR ob/ob$^{-/-}$ mice and that of the WT-control mice. There were 4 animals in each group. Each bar represents Mean ± SEM values. One-way ANOVA was used for the statistical data analysis. N.S. means no statistical significance.

BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおけるNLRP3インフラマソーム活性化に対するダパグリフロジンの作用

心筋の線維化に対するダパグリフロジンの作用についても検討した。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群のコラーゲン-1及びコラーゲン-3の心筋mRNAレベル、並びに、線維化の程度は、WTマウス対照群に比較して顕著に高かった。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおいて、ダパグリフロジン投与群のコラーゲン-1及びコラーゲン-3のmRNAのレベル、並びに、線維化の程度（29%±2%（$p<0.001$）の減少）は対照群に比較して低かった。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群の心臓組織におけるアポトーシスは、WTマウス対照群の約6倍であった。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスのダパグリフロジン投与群における左室のアポトーシスは、対照群に比較して41%±2%（$p<0.001$）の減少を示した。WTマウスにダパグリフロジンを投与した後、左室の線維化マーカーもアポトーシスの状態にも変化は認められなかった。

以上の結果から、BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスで、ダパグリフロジンは心臓の構造的傷害及び機能的不全を回復させるだけでなく、心筋の線維化及びアポトーシスを改善することが示された。NLRP3インフラマソームの活性化の減弱は、これらの改善に重要な役割を果たしている可能性がある。したがって、抗炎症作用、抗線維化作用、並びに左室の構造的傷害及び機能的不全の改善は、ダパグリフロジンによる直接的作用と考えられる。



(a) Collagen-1 (myocardium mRNA quantitated by RT-PCR); (b) Collagen-3 (myocardium mRNA quantitated by RT-PCR); The expression of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) was used as the housekeeping gene for the normalization of data in quantitative RT-PCR experiments estimating the effect. The Y-axis represents the ratio between normalized mRNA of each gene in the BTBR ob/ob$^{-/-}$ mice and that of the WT-control mice. There were 4 animals in each group.
(c) Fibrosis; The degree of fibrosis was analysed by Masson's trichrome staining. The Y-axis represents the percentage of myocardium which are occupied by fibrosis. Each treatment group consists of 4 animals.
(d) Apoptosis (TUNEL staining); The Y-axis represents the percentage of Tunnel positive cells. Each treatment group consists of 10 animals. Each bar represents Mean ± SEM values. N.S. means no statistical significance. One-way ANOVA was used for the statistical data analysis.

BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける心筋の線維化及びアポトーシスに対するダパグリフロジンの作用

［試験方法］

WT及びBTBR ob/ob$^{-/-}$マウス（試験開始時8週齢）に、ダパグリフロジン（1.0 mg/kg/日、各群8例）又は媒体（げっ歯類用固形飼料、各群8例）を8週間反復投与した。ダパグリフロジンはげっ歯類用固形飼料に混合し投与した。投与終了時に高解像度超音波装置を用いて心エコー図検査を行い、撮影した画像から、拡張末期左室内径（LVIDd）及び収縮末期左室内径（LVIDs）並びに左室のFSの各パラメータを測定し、single-plane arealength法によりLVEFを算出した。

また、心臓組織を採取し、NLRP3インフラマソームの重要な構成要素をRT-PCR法により評価した。さらに、コラーゲン1及びコラーゲン3のmRNAレベル、左室心筋の線維化並びに左心室のアポトーシスを評価した。

(3) 作用発現時間・持続時間

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

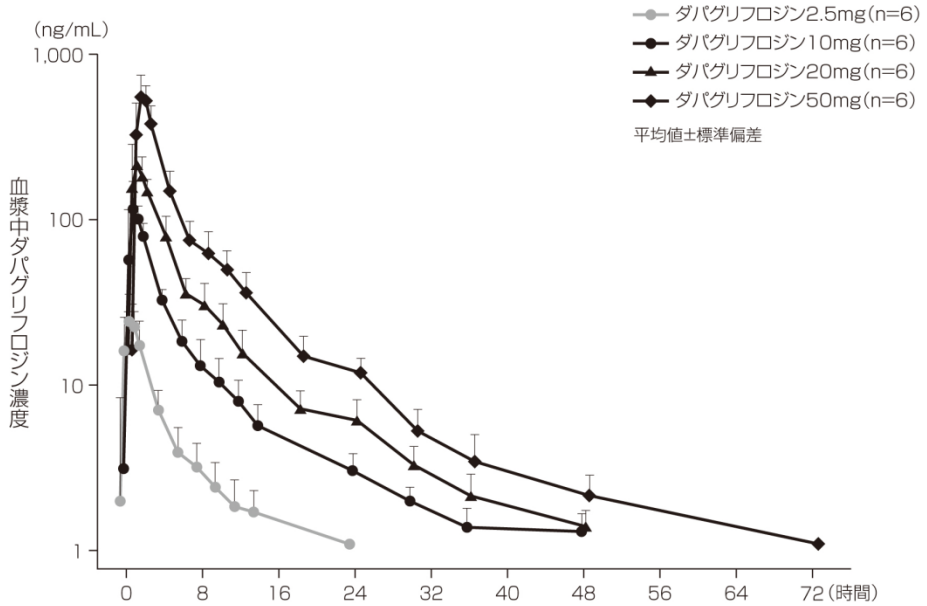
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における薬物動態（単回投与）[24)]

健康な日本人男性被験者24例を本剤群（2.5、10、20、50 mg：各6例）に無作為割付けし、空腹時に単回経口投与した。その結果、ダパグリフロジンは経口投与後、速やかに吸収され、血漿中ダパグリフロジン濃度は投与約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。ダパグリフロジンの$t_{1/2}$は用量に依存しなかった。C_{max}及びAUC_{inf}は用量に比例して増加すると考えられた[注)]。



単回経口投与時の血漿中ダパグリフロジン濃度推移

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

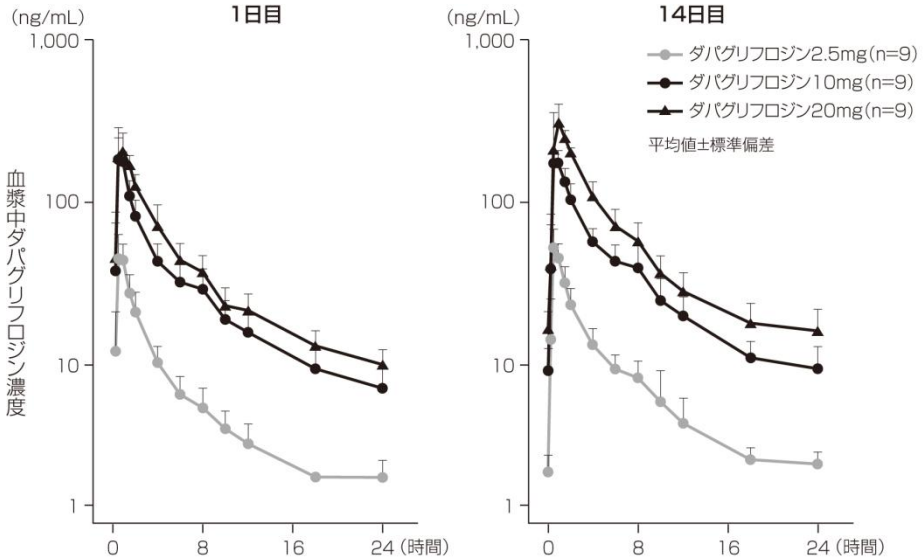
薬物動態パラメータ	用量と例数			
	2.5 mg (n=6)	10 mg (n=6)	20 mg (n=6)	50 mg (n=6)
C_{max} (ng/mL)	29 (14)	124 (34)	265 (26)	610 (22)
t_{max} (h)	1.00 (1.00, 2.00)	1.25 (1.00, 1.50)	1.00 (0.50, 2.00)	1.25 (1.00, 1.50)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	89 (31)	464 (20)	915 (15)	2058 (24)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	103 (30)	489 (19)	939 (14)	2093 (24)
$t_{1/2}$ (h)	8.1 (4.78)	12.1 (7.79)	12.2 (4.70)	12.1 (7.03)

C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{inf}は幾何平均値（CV%）、t_{max}は中央値（最小値、最大値）、$t_{1/2}$は平均値（標準偏差）

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

2）2型糖尿病患者における薬物動態（反復投与）[24)]

日本人2型糖尿病患者27例に本剤2.5、10、20 mgを1日1回14日間反復経口投与した。その結果、1日目及び14日目における本剤の空腹時投与後のC_{max}及びAUC_{τ}は、用量にほぼ比例して増加した。第14日目の累積係数は、本剤2.5 mgでは1.28、10 mgでは1.21、20 mgでは1.19であった。すべての用量群の1日目及び14日目において、投与24時間後までに未変化体として尿中に回収されたのは投与量の2%未満であった。ダパグリフロジンの腎クリアランスは約4.3 mL/min（範囲：3.75～5.10 mL/min）であった[注)]。



各用量群における血漿中ダパグリフロジン濃度推移

反復経口投与時のダパグリフロジンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量、評価時点及び例数					
	2.5 mg		10 mg		20 mg	
	1日目 (n=9)	14日目 (n=9)	1日目 (n=9)	14日目 (n=9)	1日目 (n=9)	14日目 (n=9)
C_{max} (ng/mL)	43 (30)	48 (27)	188 (27)	191 (35)	298 (21)	305 (31)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	123 (29)	157 (27)	602 (23)	727 (23)	1027 (15)	1225 (17)
t_{max} (h)	0.5 (0.5, 1.0)	0.5 (0.5, 1.0)	1.0 (0.5, 1.0)	1.0 (0.5, 1.5)	1.0 (0.5, 2.0)	1.0 (0.5, 2.0)
累積係数[a]	-	1.28 (11)	-	1.21 (7)	-	1.19 (4)
腎クリアランス (mL/min)	3.8 (1.1)	4.6 (1.9)	3.8 (0.9)	4.3 (1.0)	4.4 (0.6)	5.1 (1.4)
尿中排泄率 (%)	1.2 (0.4)	1.7 (0.5)	1.4 (0.3)	1.9 (0.6)	1.4 (0.3)	1.9 (0.6)

C_{max}、AUC_{τ}、累積係数は幾何平均値（CV%）、t_{max}は中央値（最小値、最大値）、腎クリアランス、尿中排泄率は平均値（標準偏差）

a 14日目のAUC_{τ}／1日目のAUC_{τ}

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1日1回に増量することができる。

3）1型糖尿病患者における薬物動態（反復投与）（D1695C00001PartA試験）[30)]

日本人1型糖尿病患者20例に本剤5及び10 mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、空腹時投与後のC_{max}の幾何平均値は69及び162 ng/mL、AUC_{τ}の幾何平均は322及び670 ng・h/mLであった。C_{max}及びAUC_{τ}はいずれも用量依存的に増加した[注)]。

反復経口投与時のダパグリフロジンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量と例数	
	5 mg (n=10)	10 mg (n=10)
C_{max} (ng/mL)	69.31 (26.42)	162.09 (26.03)
t_{max} (h)	2.00 (1.0, 3.0)	2.00 (1.0, 3.0)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	322.72 (44.69)	670.01 (36.92)
C_{min} (ng/mL)	3.4 (80.14)	5.71 (52.36)

C_{max}、C_{min}、AUC_{τ}、は幾何平均値（CV%）、t_{max}は中央値（最小値、最大値）

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1日1回に増量することができる。

（3）中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）[63]

健康成人29例に本剤10 mg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%CI）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[注]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

2) 併用薬の影響

糖尿病用薬

① ピオグリタゾンとの併用（外国人データ）[64]、[65]

健康成人24例に、本剤50 mgをピオグリタゾン45 mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ1.09（1.00, 1.18）及び1.03（0.98, 1.08）であった。ピオグリタゾン単独投与時に対するピオグリタゾンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ0.93（0.75, 1.15）及び1.00（0.90, 1.13）であった。また、代謝物であるヒドロキシピオグリタゾンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ0.90（0.79, 1.02）及び1.05（0.90, 1.22）であった[注]。

② シタグリプチンとの併用（外国人データ）[64]

健康成人18例に、本剤20 mgをシタグリプチン100 mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ0.958（0.875, 1.049）及び1.081（1.031, 1.133）であった。シタグリプチン単独投与時に対するシタグリプチンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ0.887（0.807, 0.974）及び1.012（0.985, 1.040）であった[注]。

③ グリメピリドとの併用（外国人データ）[64]

健康成人18例に、本剤20 mgをグリメピリド4 mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ1.01（0.92, 1.10）及び0.99（0.96, 1.02）であった。グリメピリド単独投与時に対するグリメピリドのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ1.04（0.91, 1.20）及び1.13（0.99, 1.29）であった[注]。

④ メトホルミンとの併用（外国人データ）[64]

健康成人18例に、本剤20 mgをメトホルミン1,000 mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ0.93（0.85, 1.02）及び1.00（0.94, 1.05）であった。メトホルミン単独投与時に対するメトホルミンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%CI)はそれぞれ0.95(0.87, 1.05）及び1.00（0.93, 1.08）であった[注]。

⑤ ボグリボースとの併用[66]

健康成人22例に、本剤10 mgをボグリボース0.2 mg（1日3回）と併用したとき、本剤単独投与時に対するダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ1.040（0.899, 1.204）及び1.009（0.954, 1.067）であった[注]。

利尿薬

⑥ ヒドロクロロチアジドとの併用（外国人データ）[67]

健康成人18例に、本剤50 mgをヒドロクロロチアジド25 mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ0.99（0.88, 1.11）及び1.07（1.04, 1.11）であった[注]。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

⑦ ブメタニドとの併用（外国人データ）[68]、[69]

健康成人42例に、本剤10 mgをブメタニド1 mgと反復併用したとき、本剤単独投与時に対するダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{τ}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ1.080（0.953, 1.222）及び1.047（0.991, 1.106）であった。ブメタニド単独投与時に対するブメタニドのC_{max}及びAUC_{τ}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ1.132（0.979, 1.310）及び1.132（0.985, 1.302）であった[注]。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

その他の薬剤

⑧ バルサルタンとの併用（外国人データ）[70]、[71]

健康成人24例に、本剤20 mgをバルサルタン320 mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ0.881（0.796, 0.975）及び1.024（1.000, 1.049）であった。バルサルタン単独投与時に対するバルサルタンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ0.938（0.762, 1.156）及び1.046（0.850, 1.286）であった[注]。

⑨ シンバスタチンとの併用（外国人データ）[70)、71)]

健康成人24例に、本剤20 mgをシンバスタチン40 mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ0.978（0.887, 1.078）及び0.986（0.957, 1.017）であった。シンバスタチン単独投与時に対するシンバスタチンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ0.936（0.816, 1.073）及び1.193（1.018, 1.399）であった。また、代謝物であるシンバスタチン酸のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ1.077（0.931, 1.247）及び1.311（1.146, 1.499）であった[注)]。

⑩ リファンピシンとの併用（外国人データ）[72)]

健康成人14例に、本剤10 mgをリファンピシン600 mgと併用したとき、本剤単独投与時に対する本剤ダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ0.931（0.779, 1.112）及び0.780（0.731, 0.832）であった[注)]。

⑪ メフェナム酸との併用（外国人データ）[72)]

健康成人16例に、本剤10 mgをメフェナム酸250 mg（1日4回）と併用したとき、本剤単独投与時に対するダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ1.13（1.03, 1.24）及び1.51（1.44, 1.58）であった[注)]。

⑫ ワルファリンとの併用（外国人データ）[71)]

健康成人14例に、本剤10 mgをワルファリン25 mgと併用したとき、ワルファリン単独投与時に対する*S*-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ1.030（0.994, 1.124）及び1.068（1.002, 1.138）、*R*-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ1.057（0.977, 1.145）及び1.079（1.030, 1.130）であった[注)]。

⑬ ジゴキシンとの併用（外国人データ）[64)]

健康成人16例に、本剤10 mgをジゴキシン0.25 mgと併用したとき、ジゴキシン単独投与時に対するジゴキシンのC_{max}及び$AUC_{0-\tau}$の幾何平均の比（90%CI）はそれぞれ0.99（0.84, 1.16）及び1.00（0.86, 1.17）であった[注)]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法[73)]

腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する日本人2型糖尿病患者のデータを用いた母集団薬物動態解析では、一次吸収を伴い線形消失と時間依存性パラメータを含まない2-コンパートメントモデルを用いた。その他の薬物速度論的パラメータの算出にはノンコンパートメント解析を用いた。

(2) 吸収速度定数[73)]

母集団薬物動態解析の結果、一次吸収速度定数の母集団平均値は10.7 (h^{-1}) であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス[73)]

母集団薬物動態解析の結果、全身クリアランスの母集団平均値は15.3 (L/h) であった。eGFR、体重、性差が全身クリアランスの有意な共変量であった。

(5) 分布容積（外国人データ）[74)]

外国人健康被験者7例に本剤10 mg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80 μgを1分間かけて静脈内投与したときの定常状態における分布容積は118 Lであった[注)]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

一次吸収を伴い線形消失と時間依存性パラメータを含まない2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因[73)]

国内で実施した、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する日本人2型糖尿病患者に対する2つの臨床試験(MB102025試験及びD1692C00005試験)における母集団薬物動態解析を行った結果、eGFR、体重、性差が経口クリアランスの有意な共変量であった。本剤の全身曝露量に及ぼす共変量の影響の大きさから、成人2型糖尿病患者において、年齢、性別、体重、軽度の腎機能障害に基づく用量調節は必要ないと考えられた。

4. 吸 収

(1) 吸収部位

消化管

(2) バイオアベイラビリティ（外国人データ）[74)]

外国人健康被験者7例に本剤10 mg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80 μgを1分間かけて静脈内投与したときの絶対バイオアベイラビリティは78%であった[注)]。

注) 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

5. 分 布

(1) 血液—脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし（ラット）

Long-Evans系雄ラット（有色）に[^{14}C]ダパグリフロジン（26.6 mg/kg）を単回経口投与したとき、血漿中及び脳内放射能濃度はそれぞれ投与後1時間及び4時間に最高値を示し、脳内放射能濃度と血漿中放射能濃度のAUC_{inf}の比（脳／血漿比）は0.163であった[75)]。

SD系雌雄ラット（白色）に[^{14}C]ダパグリフロジン（約22 mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能濃度のAUC_{inf}の脳／血液比は0.250～0.335であった[76)]。

(2) 血液—胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

（ラット）

妊娠18日のSD系妊娠雌ラットに[^{14}C]ダパグリフロジン（23 mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能は胎盤を通過して胎児の組織へ移行し、胎児の血液、脳、腸管、腎臓及び肝臓中の放射能濃度は投与後4時間に最高値を示した。胎児の血液中放射能濃度のAUC_{inf}は母動物の血液中放射能濃度のAUC_{inf}の64%であり、投与後24時間では胎児及び母動物の血液中放射能濃度は同程度であった。胎児の脳、腸管、腎臓及び肝臓中の放射能濃度のAUC_{inf}は、母動物の血液中放射能濃度のAUC_{inf}のそれぞれ80、129、88及び113%であった[77]。

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

（ラット）

授乳期のSD系雌ラットに[^{14}C]ダパグリフロジン（5.2 mg/kg）を単回経口投与したとき、投与後24時間まで乳汁中放射能濃度は母動物の血漿及び血液中放射能濃度とほぼ並行して推移したが、乳汁中放射能濃度は血漿中濃度に比べて低く、C_{max}及びAUC_{inf}の乳汁／血漿比はそれぞれ0.55、0.76であった[78]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

（ラット）

Long-Evans系雄ラット（有色）に[^{14}C]ダパグリフロジン（26.6 mg/kg）を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は概して投与後1～4時間に最高値を示した。放射能濃度のAUC_{inf}の組織／血漿比が1を上回る組織は、消化管（胃及び腸）、副腎、肝臓、肺、膵臓、腎臓及び膀胱であった。AUC_{inf}の組織／血漿比は、小腸、腎臓及び肝臓（3.40～3.83）で大きく、脳、脂肪及び骨（0.140～0.170）で小さかった[75]。

SD系雌雄ラット（白色）に[^{14}C]ダパグリフロジン（約22 mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能濃度のAUC_{inf}の組織／血液比が大きかった組織は、褐色脂肪、副腎、盲腸、ハーダー腺、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、膵臓、大腸、小腸、下垂体、唾液腺、胃、甲状腺及び膀胱であった。AUC_{inf}の組織／血液比はハーダー腺（雌のみ）、大腸、盲腸及び腎皮質（6.21～15.2）で大きく、骨及び眼の水晶体（0.075～0.158）で小さかった[76]。

(6) 血漿蛋白結合率[79)～81)]

ダパグリフロジンを添加したヒト血漿試料（最終濃度0.5及び5 μg/mL）での平衡透析法による評価において、ダパグリフロジンの血漿蛋白結合率は約91%であった（*in vitro*）。

健康被験者、腎機能が正常又は腎機能障害を有する糖尿病患者に本剤50 mgを投与後1.5時間に採取した血漿試料、並びに健康被験者、肝機能障害を有する被験者に本剤10 mgを投与後1.5時間に採取した血漿試料を平衡透析法により測定したところ、健康被験者におけるダパグリフロジンの血漿蛋白結合率は約92%であり、腎機能が正常な糖尿病患者、腎機能障害を有する糖尿病患者及び肝機能障害を有する被験者では約91～95%であった（外国人データ）[注)]。

注) 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

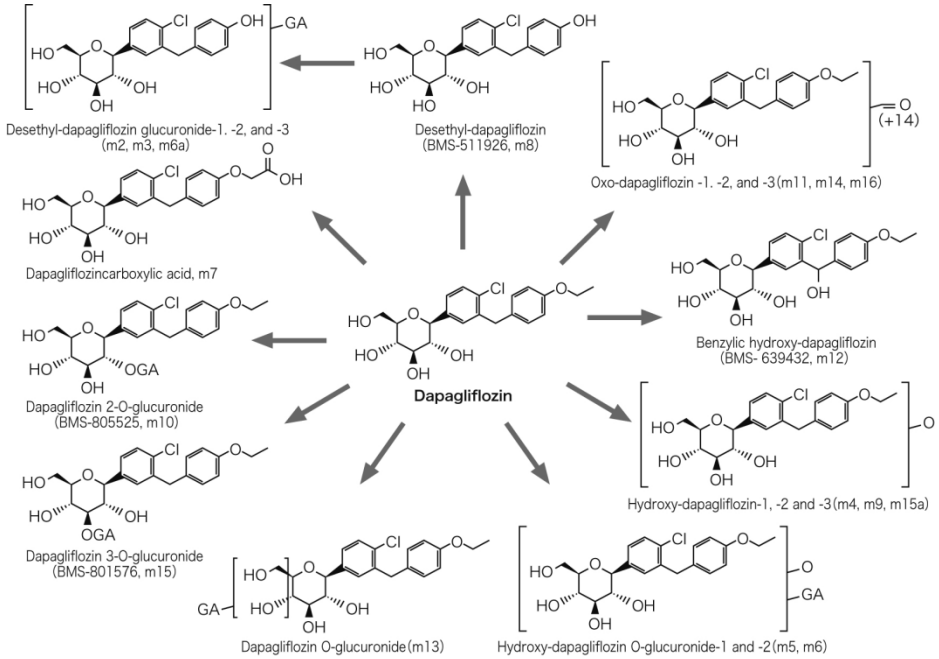
6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）

外国人健康成人男性に[^{14}C]ダパグリフロジン50 mg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[82]。

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[注)83]。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。



ダパグリフロジンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

*In vitro*において、ヒト遺伝子組み換えUGT1A9による3-*O*-グルクロン酸抱合体の生成速度は、他のUGTに比べて約100倍高く、ヒト肝ミクロソームにおけるUGT1A9活性と3-*O*-グルクロン酸抱合体生成の間に相関関係が認められたことから、3-*O*-グルクロン酸抱合体の生成に関与する主要酵素はUGT1A9であることが明らかになった。また、2-*O*-グルクロン酸抱合体の生成に関与する酵素はUGT2B4及びUGT2B7であった。

*In vitro*において、CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4及びCYP3A5を含む複数のCYP酵素にある程度のダパグリフロジン代謝活性が認められたが、ヒトにおいてダパグリフロジンが酸化的代謝経路により消失する割合は投与量の10%未満であることから、ヒトにおけるダパグリフロジンの体内動態にCYP酵素が重要な役割を果たしている可能性は低い[84]。

*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（IC_{50}＞45 μM）、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4の時間依存的な阻害はみられなかった（IC_{50}＞40 μM）。ダパグリフロジンはCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5を20 μMの濃度まで誘導しなかった。ダパグリフロジンはUGT1A1の基質とはならないが、UGT1A1に対して弱い阻害作用を示した（IC_{50}＞50 μM）[85]。

1) UGT1A9の遺伝子多型[86]

UGT1A9の一塩基変異多型（SNP）が本剤の全身クリアランスに及ぼす影響について、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて検討したところ、UGT1A9の遺伝子型判定結果及び本剤の全身クリアランスの分布から、UGT1A9のSNPは本剤の薬物動態に対して意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合（外国人データ）[74)、87)]

外国人健康被験者7例に本剤10 mgを空腹時経口投与し、その1時間後に[^{14}C]ダパグリフロジン80 μgを1分間かけて静脈内投与したときの絶対バイオアベイラビリティの幾何平均が78%であった。外国人健康成人男性被験者に[^{14}C]ダパグリフロジン50 mgを単回経口投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄を検討した結果、糞中からは投与量の約15%が未変化体として排泄された。以上より、ある程度の初回通過効果（代謝／消失）を受ける、未変化体が腸管内に分泌される、腸内細菌叢によって代謝物が未変化体に変換される、消化管からの吸収が不完全であるという可能性が考えられた[注)]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率[88)]

ヒトのSGLT2及びSGLT1に対して、脱エチル化体はダパグリフロジンとほぼ同程度の阻害活性を有する。ヒトに本剤10 mgを単回経口投与したとき、尿中で検出されたのは投与量の0.1%未満であり、血漿中では検出されなかった。これらの結果から、脱エチル化体はダパグリフロジンの薬理作用に実質的に寄与しないことが示唆された。また、3-*O*-グルクロン酸抱合体及び2-*O*-グルクロン酸抱合体は、ダパグリフロジンに比して、ヒトのSGLT2及びSGLT1のいずれに対しても非常に活性が低いため、臨床用量ではダパグリフロジンの薬理作用に寄与しないと考えられる[注)]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

7. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中、糞中に排泄される。

(2) 排泄率（外国人データを含む）

日本人健康成人男性6例に本剤2.5、10、20、50 mgを空腹時に単回経口投与したときの未変化体としての尿中排泄率は、いずれの用量群でも2%未満であった[注) 24)]。

日本人2型糖尿病患者9例に本剤2.5、10、20 mgを1日1回14日間反復経口投与したときの未変化体としての尿中排泄率は、いずれの用量群でも2%未満であった[注) 24)]。

外国人健康成人男性被験者に[^{14}C]ダパグリフロジン50 mgを単回経口投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄を検討した結果、投与後312時間までに総放射能の96%が回収され（尿中に75%、糞中に21%）、尿中及び糞中総排泄量の76%が投与後24時間以内に、89%が投与後48時間以内に排泄された。糞中からは投与量の約15%が未変化体として排泄された[注) 87)]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

8. トランスポーターに関する情報

*In vitro*において、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。ダパグリフロジンは腎臓の取り込みトランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT3）及び肝臓の取り込みトランスポーターである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)[89)]。

9. 透析等による除去率

腹膜透析、血液透析、直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）[79)、90)]

健康成人及び2型糖尿病患者に本剤50 mgを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響について評価した。

腎機能が正常な被験者（健康成人（8例）及びCLcr＞80 mL/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≦80 mL/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≦50 mL/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＜30 mL/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%CI）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。

腎機能正常（CLcr＞80 mL/min）、軽度（50＜CLcr≦80 mL/min）、中等度（30≦CLcr≦50 mL/min）又は重度（CLcr＜30 mL/min）の腎機能障害を有する2型糖尿病患者に、本剤20 mgを1日1回7日間反復経口投与（試験4-10日目）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85 g/日、軽度腎機能障害を有する2型糖尿病患者では52 g/日、中等度腎機能障害を有する2型糖尿病患者では18 g/日、重度腎機能障害を有する2型糖尿病患者では11 g/日であった。

腎機能が正常な健康被験者又は2型糖尿病患者、並びに軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者において、ダパグリフロジンの平均血漿蛋白結合率は92.3～94.6%であり、類似していた[注)]。（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」、「Ⅷ. 6. （2）腎機能障害患者」の項参照）

腎機能障害分類別に示した薬物動態パラメータ

群（例数）	薬物動態パラメータ							
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	腎クリアランス (mL/min)	尿中排泄率 (%)
腎機能正常 健康被験者（8）	710 (31)	1.17 (0.5, 2.0)	2880 (27)	2821 (27)	12.7 (7.0)	289 (26)	3.52 (34)	1.2 (0.5)
腎機能正常 2型糖尿病患者（12）	647 (37)	1.25 (0.5, 2.0)	2504 (30)	2439 (30)	11.9 (5.7)	333 (26)	3.43 (47)	1.0 (0.4)
軽度腎機能障害 2型糖尿病患者（8）	902 (35)	1.25 (0.5, 2.0)	4018 (26)	3832 (26)	18.4 (8.2)	207 (25)	2.85 (55)	1.4 (1.0)
中等度腎機能障害 2型糖尿病患者（8）	897 (41)	1.00 (0.5, 3.0)	5182 (38)	4847 (35)	17.9 (3.4)	161 (26)	2.06 (81)	1.6 (1.3)
重度腎機能障害 2型糖尿病患者（4）	772 (11)	1.17 (0.75, 1.5)	4884 (10) [a]	4385 (12)	15.0 (4.2) [a]	171 (10) [a]	0.84 (46)	0.5 (0.2)

C_{max}、AUC_{inf}、$AUC_{0-\tau}$、腎クリアランスの値は幾何平均値（CV%）、t_{max}は中央値（最小値、最大値）、その他は平均値（標準偏差）

a n=3

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

(2) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）[80)、91)]

肝機能障害患者（Child-Pugh分類A、B、Cの被験者各6例）及び健康被験者6例に本剤10 mgを空腹時に単回経口投与した。

健康被験者に対する軽度、中等度及び重度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%CI）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。

ダパグリフロジンの蛋白結合率に関して、健康被験者と肝機能障害を有する被験者の間に明らかな違いはみられなかった[注)]。

肝機能障害分類別に示した薬物動態パラメータ

群（例数）	薬物動態パラメータ							
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	蛋白結合率 (%)
健康被験者（n=6）	136 (31)	465 (34)	438 (34)	12.9 (5.54)	1.00 (0.50, 2.00)	21.5 (35)	370 (36)	92.1 (1.92)
Child-Pugh分類A被験者（n=6）	120 (28)	480 (26)	443 (25)	15.0 (16.26) [a]	1.25 (0.50, 3.17)	20.8 (28)	322 (91)	91.1 (2.28)
Child-Pugh分類B被験者（n=6）	153 (51)	632 (40)	614 (40)	8.1 (2.87)	0.75 (0.50, 3.00)	15.8 (29)	174 (52)	93.4 (0.80)
Child-Pugh分類C被験者（n=6）	190 (40)	776 (22)	762 (22)	6.1 (1.35)	0.75 (0.50, 4.00)	12.9 (23)	111 (28)	91.6 (4.13)

$t_{1/2}$と蛋白結合率は平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（最小値、最大値）、その他は幾何平均値（CV%）
a 1例の外れ値（47.6 h）を除外した場合、8.5（3.52）となる。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1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 mg1日1回に増量することができる。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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。］

（解説）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏症が発現する可能性が高いと考えられるため、禁忌として設定した。

本剤には以下の成分が含まれている。

主成分：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

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

本剤の投与に関しては、問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往のある患者には、本剤を投与しないこと。

2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者は、輸液やインスリンによる速やかな治療を必要とし、本剤の投与は適さないため、慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であってもこのような患者には本剤を投与しないこと。

2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者には本剤を投与しないこと。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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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45 mL/min/1.73 m^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、5.7、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]

（解説）

8.1 本剤投与により低血糖症状が発現するおそれがあるので、患者に対して低血糖症状及びその対処方法について十分に説明し、低血糖症状が認められた場合、糖質を含む食品や砂糖を摂取するなどの適切な処置を行うこと。（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.2 国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験）の結果より、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下は一過性であり、本剤には長期的には腎保護作用（血清クレアチニンの上昇抑制作用かつeGFRの低下抑制作用）がある。しかしながら、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。また、慢性腎臓病の効能承認に伴い、特に重度の腎機能障害患者に本剤を投与する際の注意についても、腎機能の定期的な検査実施をふまえて設定した。（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」、「Ⅴ. 5. (5) 患者・病態別試験」、「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

8.3 国内試験において、体液量減少に関連する有害事象の発現例は少なく、臨床検査値及び血圧を評価した結果からも、本剤投与による体液量減少に関する安全性の懸念は生じなかった。また、国内第Ⅲ相長期投与試験（D1692C00012試験）で本剤の用量を5 mgから10 mgに増量した患者においても、5 mgのまま増量しなかった患者に比べて体液量減少に関連する有害事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった[4)、5)]。しかし、本剤のSGLT2阻害作用の結果、尿中のグルコース及びナトリウムが増加し、その浸透圧利尿作用により多尿・頻尿がみられることがあり、更に脱水等の体液量減少の徴候があらわれる可能性がある。また、特に体液量減少を起こしやすい患者においては、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・塞栓症等に留意する必要がある。（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」、「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」、「Ⅷ. 7. (2) 併用注

意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

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、本剤投与時には、HbA1c値を含む血糖、尿糖検査を定期的に実施して、本剤の効果を確認すること。3ヵ月投与しても効果が不十分な場合は、より適切と考えられる治療を考慮すること。

8.5 国内試験において、尿路感染及び性器感染に関する有害事象の発現は低かったものの、本剤による尿中グルコース排泄促進により尿路感染(尿道炎、膀胱炎など)及び性器感染(膣カンジダ症など)が起こることがある。また、重篤な腎盂腎炎や、まれであるがフルニエ壊疽と呼ばれる外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎、敗血症や敗血症性ショックに至ることがあるので、注意深く観察を行い、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。また、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事前に説明し、これらの症状がある場合はすぐに医療機関を受診させること。(「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.6.1 SGLT2阻害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みられることがある。糖尿病治療を目的として本剤を投与する場合は治療方針の決定にあたり、インスリンの作用不足によるケトン体増加との鑑別が重要である。糖尿病患者においてSGLT2阻害剤服用時にインスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量・中止、ローカーボダイエットなどの過度の糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水などのシックデイを伴う場合にケトアシドーシスに至った例が市販後に報告されている。

悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等のケトアシドーシスの症状が認められた場合には、血糖だけでなく、血中又は尿中ケトン体を測定し、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。また、事前にケトアシドーシスの症状を患者に説明し、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するように指導すること。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

1型糖尿病の患者においてはケトアシドーシスの発現のリスクが高いことから、血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうることを患者に周知させること。また、低血糖とケトアシドーシスのリスクを軽減するためには必要に応じてインスリンの減量を検討すること。過度なインスリン減量はケトアシドーシスのリスクを高めることになるため、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。

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高いが、慢性心不全及び慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても同様に注意すること。(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.6.2 SGLT2阻害剤全般において、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遷延した国内症例が複数報告されている。SGLT2阻害剤における投与中止後の尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスの遷

延について、現時点で発現機序は明確ではないものの、SGLT2阻害剤共通のリスクである可能性があるため、SGLT2阻害剤共通の注意喚起が必要と判断し記載している。

8.7　排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状のみられる場合は、本剤投与により症状をさらに悪化させる可能性があるため、それらの原因疾患の治療の優先及び本剤の休薬を考慮する必要がある。

8.8　本剤投与により、体重減少が報告されており、過度の体重減少がみられた場合、全身状態に影響する可能性があることから、注意すること。

8.9　低血糖により意識消失等を起こすことがあるため、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必要がある。また、患者に対して、低血糖症状及びその対処法について十分に説明すること。（「Ⅷ. 8. （1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

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］

（解説）

9.1.1　血糖コントロールが極めて不良な糖尿病患者や高齢者等の「脱水を起こしやすい患者」では、特に脱水の発現に留意する必要があるため、慎重に投与すること。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 7. （2）併用注意とその理由」、「Ⅷ. 8. （1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.2　SGLT2阻害剤は尿中グルコース排泄促進作用があり、尿路感染、性器感染のある患

者では、再発や重症化に留意する必要があることから、慎重に投与すること。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

9.1.3 ・脳下垂体機能不全になると、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有する下垂体分泌ホルモンの分泌不全や欠乏を引きおこして糖新生が減少し、そこにインスリン感受性の亢進も加わり、低血糖を来すことが知られている[92]。

また、副腎皮質ホルモンであるコルチゾールは、糖新生を促進してグルカゴン分泌を刺激したり、グルカゴンやエピネフリンによるグリコーゲン分解作用を促進する。つまり、副腎機能不全になると糖新生やグリコーゲン分解の低下などが生じ、低血糖が起こりうると考えられている[93]。

・飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者においては、低血糖を生じやすくなる[94]、[95]。

・運動すると、通常、骨格筋のインスリン感受性が増加する[96]、[97]。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加する[96]。以上から、激しい筋肉運動後には低血糖を生じやすくなる。

・アルコールを摂取すると肝での糖新生が抑制されて、低血糖が増悪するおそれがある[98]。

(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

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第Ⅲ相試験(D1699C00001試験[15]、[16]、D169CC00001試験[17]、[18])及び慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(D169AC00001試験[19]、[20])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、慎重に投与すること。(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

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25 mL/min/1.73 m^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25 mL/min/1.73 m^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25 mL/min/1.73 m^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25 mL/min/1.73 m^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、5.7、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45 mL/min/1.73 m^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］

（解説）

9.2.1　糖尿病治療を目的とする場合には、本剤の血糖降下作用は腎機能に依存していることから、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、これらの患者への本剤の投与は避けること。

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、本剤投与中にeGFRが低下することがあり腎機能障害の悪化につながるおそれがあること、また、国際共同第Ⅲ相試験（D1699C00001試験[15)、16)]及びD169CC00001試験[17)、18)]）では、それぞれeGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満及び25 mL/min/1.73 m^2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。

慢性腎臓病治療を目的とする場合は、国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験[19)、20)]）で本剤投与開始時にeGFRが25 mL/min/1.73 m^2未満の患者は除外していたこと、本剤投与中にeGFRが低下することがあり腎機能障害の悪化につなが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。（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害患者における薬物動態」の項参照）

9.2.2　糖尿病治療を目的とする場合には、本剤の血糖降下作用は腎機能に依存していることから、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。また、本剤の排泄が遅れるため曝露量が増加し、体液量減少により脱水や血圧低下等があらわれるおそれがあるため、慎重に投与すること。（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害患者における薬物動態」の項参照）

（3）肝機能障害患者

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。

（解説）

重度の肝機能障害のある患者では、長期の使用経験がない。また、代謝の遅れのため、本剤の曝露量が増加するおそれがあるため、慎重に投与すること。

（4）生殖能を有する者

設定されていない

（5）妊婦

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。

（解説）

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦に対する安全性は確立していない。

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母体及び生後21～90日齢へのダパグリフロジン投与により、出生時及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められた。また、妊娠6日から哺育20～22日の期間における母体へのダパグリフロジン投与により、胎児への移行が認められた。

したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましいと考えられる。

（6）授乳婦

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。

（解説）

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳婦における安全性は確立していない。

動物実験（ラット）において、授乳期ではダパグリフロジン投与により乳汁中への移行が認められた。

したがって、授乳婦に本剤を投与する場合には、授乳を中止すること。

（7）小児等

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。

（解説）

小児等を対象とした試験は実施しておらず安全性が確立していないため、一般的な注意として記載した。

（8）高齢者

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］

（解説）

高齢者では、口渇等の脱水症状の認知が遅れ、重大な疾患につながるおそれがある。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. （1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

7. 相互作用

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］

（解説）

本剤は、肝臓及び腎臓でUGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。（「Ⅶ. 6. （1）代謝部位及び代謝経路」の項参照）

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

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	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。

アドレナリン　等		
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。

（解説）

糖尿病用薬：2型糖尿病患者を対象とした国内[4)、5)]及び海外臨床試験[99)]において、他の糖尿病用薬と本剤を併用した場合に、主に軽度の低血糖の発現リスクが増加した。作用機序の異なる糖尿病用薬の併用により、血糖降下作用が相加的に増強されるおそれがあるので、十分に注意すること。なお、本剤の血糖降下作用はインスリンに依存せず、腎でのグルコース濾過量に依存することから、本剤の単独療法では低血糖を発現するリスクは低いと考えられる。

国内長期投与試験（D1692C00012試験[4)、5)]）：

52週間の投与期間中、本剤単独投与群（2.4%）に比べて、スルホニルウレア剤併用群（6.6%）、速効型インスリン分泌促進剤併用群（6.1%）、GLP-1受容体作動薬併用群（6.0%）で低血糖症の発現率が高かった。

海外臨床試験（D1690C00006試験[99)]）：

インスリンへの追加併用療法を検討した結果、低血糖症の発現は、本剤2.5 mg群で60.4%、5 mg群で55.7%、10 mg群で53.6%であった[注)]。

1型糖尿病患者においては、低血糖のリスクを軽減するためには必要に応じてインスリンの減量を検討すること。

（「Ⅶ. 1. （4）2）併用薬の影響」、「Ⅷ. 8. （1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1日1回に増量することができる。

血糖降下作用を増強する薬剤：これらの血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、本剤の血糖降下作用が相加的に増強され、低血糖をきたすおそれがある。

<u>β遮断薬</u>

低血糖時にはアドレナリンのβ_2受容体刺激により肝の糖新生が起こり低血糖が回復するが、非選択性のβ遮断薬はこの回復を阻害するといわれている[100)]。さらにβ遮断薬には低血糖に対する交感神経の症状（振戦、動悸等）を不顕在化し、低血糖を遷延させる可能性がある。

<u>サリチル酸剤</u>

サリチル酸剤はβ細胞の糖に対する感受性の亢進やインスリン分泌の亢進により血糖降

下作用を示す[101]。

モノアミン酸化酵素阻害剤

モノアミン酸化酵素阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する[102]。

血糖降下作用を減弱する薬剤：これらの血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により、本剤の血糖降下作用を相殺し、血糖コントロール不良の状態になる可能性があるため、食後の血糖上昇等、血糖コントロールに更に注意する必要がある。

副腎皮質ホルモン

副腎皮質ホルモンは末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また肝での糖新生を促進することにより血糖値を上昇させる[103]。

甲状腺ホルモン

甲状腺ホルモンは肝での糖新生を亢進させる可能性がある[104]。

アドレナリン

アドレナリンは肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制する[103]。また、インスリン分泌抑制により血糖値を上昇させることも示唆されている[105]、[106]。

利尿薬：本剤との利尿薬の併用により、利尿作用が相加的に増強されるおそれがある。（「Ⅶ. 1. （4）2）併用薬の影響」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. （1）合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. （1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

リチウム製剤：本剤の機序研究で、内因性リチウムの部分排泄レベルの増加が見られた[107]。本剤とリチウムとの併用によりリチウムの腎排出が促進され、血清リチウム濃度が低下する可能性が示唆されている。

8. 副作用

副作用の概要

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。（効能又は効果追加申請時）

慢性心不全

国際共同第Ⅲ相試験（D1699C00001試験）において、安全性評価対象2368例中、注目すべき副作用は、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%）であった。（効能又は効果追加申請時）

＊　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

慢性腎臓病

国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験）において、安全性評価対象2149例中、注目すべき副作用は、体液量減少54例（2.5%）、腎関連事象35例（1.6%）、下肢切断のリスクに至った事象（前兆事象）31例（1.4%）、骨折4例（0.2%）、四肢切断3例（0.1%）であった。（効能又は効果追加申請時）

（解説）

〈2型糖尿病〉

国内臨床試験〔第Ⅱb相（D1692C00005試験[1)、6)]）、第Ⅲ相（D1692C00006試験[2)、3)]）及び長期投与試験（D1692C00012試験[4)、5)]）〕における本剤5 mg及び10 mg投与群において報告された副作用の頻度を合算して記載した[注)]。

注）本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1日1回に増量することができる。

〈1型糖尿病〉

1型糖尿病患者を対象とした海外臨床試験〔プラセボ対照二重盲検比較試験（MB102229試験[11)～14)]、MB102230試験[7)～10)]）〕及び国内第Ⅲ相長期投与試験（D1695C00001試験PartB[25)、26)]）における本剤5 mg及び10 mg投与群において報告された副作用の頻度を合算して記載した[注)]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈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 mg1日1回に増量することができる。

〈慢性心不全〉

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[15)、16)]）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。本剤10 mg群において報告された注目すべき副作用の頻度を記載した[注)]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈慢性心不全〉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。

〈慢性腎臓病〉

慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験[19)、20)]）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。本剤10 mg群において報告された注目すべき副作用の頻度を記載した[注)]。

注） 本剤の承認された用法及び用量：〈慢性腎臓病〉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。

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。

（1）重大な副作用と初期症状

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］

（解説）

11.1.1　2型糖尿病における国内臨床試験〔第Ⅱb相（D1692C00005試験[1)、6)]）、第Ⅲ相（D1692C00006試験[2)、3)]）及び長期投与試験（D1692C00012試験[4)、5)]）〕において、重度の低血糖症の報告はなく、本剤を投与した患者での低血糖症の発現は29例（1 mg、2.5 mg投与例を含む1,127例において2.6%）で全般的に低いものであった。しかし、長期投与試験（D1692C00012試験）において、他の糖尿病用薬と本剤を併用した場合に本剤単独療法時に比べて低血糖症の発現割合が高く、また本剤単独療法時も低血糖があらわれるおそれがあることから、本剤単独療法時及び他の糖尿病用薬との併用時には低血糖症状に注意し、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。

1型糖尿病における国際共同第Ⅲ相臨床試験（MB102230試験[7)～10)]）及び海外第Ⅲ相試験（MB102229試験[11)～14)]）の本剤群の低血糖の発現割合は、2型糖尿病における国内臨床試験と比較して高かったが、プラセボ群と同程度であった。

慢性心不全における国際共同第Ⅲ相試験（D1699C00001試験[15)、16)]及びD169CC00001試験[17)、18)]）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ため、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。

慢性腎臓病における国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験[19)、20)]）で得られた結果は、これまでの既承認の効能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、慢性腎臓病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ため、既承認の記載に準じ設定した。

（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ．6．（1）合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ．7．（2）併用注意とその理由」、「Ⅴ．5．（4）検証的試験」、「Ⅴ．5．（5）患者・病態別試験」の項参照）

11.1.2　国内臨床試験〔第Ⅱb相（D1692C00005試験[1)、6)]）、第Ⅲ相（D1692C00006試験[2)、3)]）及び長期投与試験（D1692C00012試験[4)、5)]）〕において、腎盂腎炎は認められなかったが、海外臨床試験（2010年欧州申請時の短期プラセボ対照試験併合集団）では、プラセボ群0.1%（1/1393例）、本剤2.5 mg群0.2%（2/814例）、本剤5 mg群0.1%（1/1145例）の腎盂腎炎を認めた。また、市販後には重篤な腎盂腎炎や、まれではあるがフルニエ壊疽と呼ばれる外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎から敗血症や敗血症性ショックに至った症例が報告されていることから、注意深く観察し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、主要心血管系イベント発現頻度の抑制を検討する試験（DECLARE試験、17,160例、約67,000人年の追跡調査）では、性器感染については本剤投与群で高い傾向が認められたが、フルニエ壊疽、重篤な腎盂腎炎関連事象及び尿路性敗血症は、本剤投与群で発現率が高い傾向は認められなかった[108)]。

2型糖尿病患者（10 mg1日1回投与）[注)]を対象とした国際共同多施設無作為化二重

盲検プラセボ対照試験における性器感染及び尿路感染に関連する有害事象の発現頻度は以下のとおりであった。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

主要心血管系イベント発現頻度の抑制を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験（DECLARE試験）

	ダパグリフロジン10 mg群[注)] N=8574	プラセボ群 N=8569
性器感染	**76 (0.9%)**	**9 (0.1%)**
尿路感染	**127 (1.5%)**	**133 (1.6%)**
重篤な腎盂腎炎関連事象	14 (0.2%)	26 (0.3%)
重篤な尿路性敗血症	20 (0.2%)	22 (0.3%)

注） 本剤の承認された用法及び用量〈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 mg1日1回に増量することができる。

11.1.3 国内市販後に本剤との関連を否定できない重篤な脱水症例が報告され、一部の症例では脱水に引き続き脳梗塞等の血栓・塞栓症を発現した症例が報告された。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」、「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

11.1.4 SGLT2阻害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みられることがある。特にインスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量・中止、ローカーボダイエットなどの過度の糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水などのシックデイを伴う場合にケトアシドーシスに至った例が市販後に報告されている。インスリン依存状態である1型糖尿病の患者は、ケトアシドーシス発現のリスクが高いことから、必ずケトアシドーシスについて説明を行い、ケトアシドーシスの症状を認めた場合には、血糖値が高値でなくても、ただちに本剤を中止し、ケトン体を測定し、ケトアシドーシスの評価を行うこと。(「Ⅷ. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 7. 相互作用」、「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」、「Ⅴ. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照)

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）に基づき算出した。「重大な副作用」の項の発現頻度は、1型糖尿病、2型糖尿病、慢性心不全、慢性腎臓病の臨床試験の重篤な副作用を合算し、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、「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項に有害事象の頻度を記載した。

（2）その他の副作用

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（膣カンジダ症等）	尿路感染（膀胱炎等）		
血液				ヘマトクリット増加
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	外陰膣不快感	
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。

（解説）

2型糖尿病及び1型糖尿病の臨床試験において各3例以上に発現が認められた事象及びCCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に記載のある事象を基に記載した。上記に加え、体重減少は国内臨床試験成績において3例未満であったが、本剤の利尿作用等に関連し発現するおそれがあることから記載した。

なお、発現頻度は2型糖尿病の国内臨床試験成績及び1型糖尿病の臨床試験成績を合算して記載した。ヘマトクリット増加については、各臨床試験で副作用としての報告がなかったため、「頻度不明」とした。また、「体液量減少」の発現頻度は2型糖尿病の国内臨床試験成績、1型糖尿病の臨床試験成績、慢性心不全の臨床試験成績及び慢性腎臓病の臨床試験成績を合算して記載した。

◆副作用頻度一覧表

＜2型糖尿病＞

国内第Ⅱb相試験（D1692C00005試験）、国内第Ⅲ相試験（D1692C00006試験）及び長期投与試験（D1692C00012試験）でみられた副作用一覧

安全性評価対象症例1,012例のうち、副作用は172例（17.0%）に認められた。（初回承認時）

安全性評価対象症例数	1,012例
副作用等の種類	例（%）
感染症および寄生虫症	31（3.1）
膀胱炎	8（0.8）
外陰部膣カンジダ症	9（0.9）
尿路感染	8（0.8）
副鼻腔炎	1（0.1）
外陰部炎	4（0.4）
無症候性細菌尿	1（0.1）
細菌性膣炎	1（0.1）
歯槽骨炎	1（0.1）
感染性亀頭包皮炎	1（0.1）
胃腸障害	29（2.9）
便秘	16（1.6）
下痢	3（0.3）
胃炎	1（0.1）
歯周炎	1（0.1）
胃食道逆流性疾患	1（0.1）
消化不良	1（0.1）
腹部膨満	2（0.2）
口唇炎	1（0.1）
悪心	1（0.1）
下腹部痛	1（0.1）
異常便	1（0.1）
鼓腸	1（0.1）
口腔内不快感	1（0.1）
筋骨格系および結合組織障害	7（0.7）
背部痛	2（0.2）
関節痛	2（0.2）
椎間板突出	1（0.1）
筋骨格硬直	1（0.1）
筋痙縮	1（0.1）
変形性脊椎症	1（0.1）
腰部脊柱管狭窄症	1（0.1）
骨粗鬆症	1（0.1）
筋力低下	1（0.1）
皮膚および皮下組織障害	12（1.2）
湿疹	3（0.3）
蕁麻疹	1（0.1）
そう痒症	1（0.1）
発疹	1（0.1）
薬疹	1（0.1）
痒疹	1（0.1）
水疱	1（0.1）
冷汗	1（0.1）
多汗症	1（0.1）
丘疹	1（0.1）
そう痒性皮疹	1（0.1）

安全性評価対象症例数	1,012例
副作用等の種類	例（%）
腎および尿路障害	46（4.5）
頻尿	32（3.2）
腎機能障害	6（0.6）
排尿困難	3（0.3）
夜間頻尿	3（0.3）
尿路結石	1（0.1）
血尿	1（0.1）
尿意切迫	1（0.1）
多尿	1（0.1）
蛋白尿	1（0.1）
神経系障害	16（1.6）
頭痛	3（0.3）
浮動性めまい	2（0.2）
感覚鈍麻	2（0.2）
振戦	3（0.3）
脳梗塞	1（0.1）
体位性めまい	1（0.1）
傾眠	1（0.1）
末梢性ニューロパチー	2（0.2）
頭蓋内動脈瘤	1（0.1）
麻痺	1（0.1）
嗅覚錯誤	1（0.1）
一過性脳虚血発作	1（0.1）
ラクナ梗塞	1（0.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（0.2）
上気道の炎症	1（0.1）
口腔咽頭不快感	1（0.1）
一般・全身障害および投与部位の状態	26（2.6）
口渇	18（1.8）
倦怠感	3（0.3）
疲労	1（0.1）
無力症	1（0.1）
空腹	1（0.1）
疼痛	1（0.1）
不快感	1（0.1）
末梢性浮腫	1（0.1）
眼障害	5（0.5）
糖尿病網膜症	1（0.1）
眼乾燥	3（0.3）
外眼筋不全麻痺	1（0.1）
網膜静脈閉塞	1（0.1）
臨床検査	10（1.0）
尿量増加	5（0.5）
肝機能検査異常	1（0.1）
体重減少	2（0.2）

安全性評価対象症例数	1,012例
副作用等の種類	例（%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.1）
胸部X線異常	1（0.1）
血小板数減少	1（0.1）
白血球数減少	1（0.1）
生殖系および乳房障害	15（1.5）
陰部そう痒症	6（0.6）
外陰膣そう痒症	5（0.5）
亀頭炎	1（0.1）
前立腺炎	1（0.1）
萎縮性外陰膣炎	1（0.1）
亀頭包皮炎	1（0.1）
耳および迷路障害	3（0.3）
頭位性回転性めまい	2（0.2）
耳不快感	1（0.1）
代謝および栄養障害	6（0.6）
脂質異常症	2（0.2）
低血糖症[注)]	1（0.1）
低カリウム血症	2（0.2）
高アルブミン血症	1（0.1）
食欲障害	1（0.1）
血管障害	5（0.5）
高血圧	3（0.3）
起立性低血圧	1（0.1）
コントロール不良の血圧	1（0.1）
心臓障害	7（0.7）
心室性期外収縮	1（0.1）
不整脈	2（0.2）
発作性頻脈	1（0.1）
心房細動	1（0.1）
右脚ブロック	1（0.1）
肥大型心筋症	1（0.1）
上室性期外収縮	1（0.1）
肝胆道系障害	4（0.4）
胆石症	1（0.1）
アルコール性肝疾患	1（0.1）
脂肪肝	1（0.1）
胆道気腫	1（0.1）
良性・悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3（0.3）
結腸癌	1（0.1）
乳癌	1（0.1）
口唇および口腔内癌	1（0.1）

1 mg、2.5 mg投与例を除く

MedDRA/J ver.15.0

注）本表は、臨床試験から収集した有害事象のうち因果関係が否定できないと判断された事象（副作用）の一覧である。
・「低血糖症」の定義はプロトコールで規定し、有害事象とは別に専用の「症例報告書」を用いて収集した。承認時までの国内臨床試験（第Ⅱb相、第Ⅲ相、長期投与試験）において、「低血糖症」と判断した症例は29例であった。
・本表の「低血糖症」1例は、治験担当医により「低血糖様症状（hypoglycemia like symptom）」として報告されたが、血糖値はプロトコールで規定する「低血糖症」には当てはまらなかったため、有害事象（因果関係は否定できない）としてのみ収集した。

＜1型糖尿病＞
プラセボ対照二重盲検比較試験（MB102229試験、MB102230試験）、国内第Ⅲ相長期投与試験（D1695C00001試験PartB）でみられた副作用一覧

安全性評価対象症例1,797例のうち、副作用は本剤5 mg群で204例（32.7%）、10 mg群で202例（31.5%）、プラセボ群で88例（16.5%）に認められた。（1型糖尿病 効能又は効果追加承認時）

安全性評価対象症例	5 mg（624例）	10 mg（641例）	プラセボ（532例）
副作用の種類	例（%）	例（%）	例（%）
腹痛	2 (0.3)	6 (0.9)	2 (0.4)
腹痛	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)
下腹部痛	1 (0.2)	0	0
上腹部痛	0	5 (0.8)	1 (0.2)
背部痛	3 (0.5)	1 (0.2)	0
背部痛	3 (0.5)	1 (0.2)	0
血中ケトン体増加	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
血中ケトン体増加	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
骨折	0	1 (0.2)	1 (0.2)
足関節部骨折	0	0	1 (0.2)
手骨折	0	1 (0.2)	0
便秘	3 (0.5)	3 (0.5)	0
便秘	3 (0.5)	3 (0.5)	0
脱水	6 (1.0)	0	0
脱水	6 (1.0)	0	0
下痢	3 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.2)
下痢	3 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.2)
めまい	5 (0.8)	8 (1.2)	2 (0.4)
浮動性めまい	5 (0.8)	8 (1.2)	2 (0.4)
排尿困難	4 (0.6)	6 (0.9)	2 (0.4)
排尿困難	4 (0.6)	6 (0.9)	2 (0.4)
性器感染	60 (9.6)	56 (8.7)	13 (2.4)
細菌性腟症	1 (0.2)	2 (0.3)	0
細菌性外陰腟炎	0	1 (0.2)	0
カンジダ性亀頭炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
亀頭包皮炎	7 (1.1)	6 (0.9)	0
性器カンジダ症	2 (0.3)	2 (0.3)	0
性器感染	2 (0.3)	1 (0.2)	0
真菌性性器感染	14 (2.2)	15 (2.3)	0
泌尿生殖器感染	3 (0.5)	3 (0.5)	0
泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.2)	0
腟感染	6 (1.0)	1 (0.2)	3 (0.6)
外陰部炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	10 (1.6)	10 (1.6)	1 (0.2)
外陰腟真菌感染	13 (2.1)	17 (2.7)	5 (0.9)
外陰腟炎	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.6)
性器そう痒症	5 (0.8)	10 (1.6)	0
陰部そう痒症	2 (0.3)	4 (0.6)	0
外陰腟そう痒症	3 (0.5)	6 (0.9)	0
頭痛	5 (0.8)	10 (1.6)	3 (0.6)
頭痛	5 (0.8)	10 (1.6)	3 (0.6)
低血糖	5 (0.8)	3 (0.5)	1 (0.2)
低血糖	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
無自覚性低血糖	0	1 (0.2)	0
低血糖性痙攣	2 (0.3)	1 (0.2)	0
食欲亢進	0	1 (0.2)	1 (0.2)
食物渇望	0	0	1 (0.2)
食欲亢進	0	1 (0.2)	0
ケトアシドーシス	15 (2.4)	15 (2.3)	1 (0.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	13 (2.1)	12 (1.9)	1 (0.2)
ケトアシドーシス	2 (0.3)	3 (0.5)	0
ケトン尿	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)

安全性評価対象症例	5 mg （624例）	10 mg （641例）	プラセボ （532例）
副作用の種類	例（%）	例（%）	例（%）
ケトン尿	0	1 (0.2)	0
尿中ケトン体陽性	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ケトーシス	8 (1.3)	11 (1.7)	4 (0.8)
アセトン血症	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.6)
糖尿病性ケトーシス	0	1 (0.2)	0
ケトーシス	7 (1.1)	8 (1.2)	1 (0.2)
肝機能検査値異常	0	0	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2)
倦怠感	3 (0.5)	6 (0.9)	0
疲労	2 (0.3)	5 (0.8)	0
倦怠感	1 (0.2)	1 (0.2)	0
頻尿	38 (6.1)	38 (5.9)	15 (2.8)
尿意切迫	2 (0.3)	2 (0.3)	0
夜間頻尿	1 (0.2)	7 (1.1)	1 (0.2)
頻尿	35 (5.6)	29 (4.5)	14 (2.6)
腎盂腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
腎盂腎炎	1 (0.2)	0	0
急性腎盂腎炎	0	1 (0.2)	0
発疹	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.4)
薬疹	1 (0.2)	0	0
湿疹	0	0	1 (0.2)
そう痒症	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
腎機能障害	3 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.4)
血中クレアチニン増加	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)
血中尿素増加	0	0	1 (0.2)
腎機能障害	1 (0.2)	0	0
敗血症	0	1 (0.2)	0
尿路性敗血症	0	1 (0.2)	0
口渇	18 (2.9)	25 (3.9)	3 (0.6)
口内乾燥	5 (0.8)	1 (0.2)	0
口渇	13 (2.1)	24 (3.7)	3 (0.6)
振戦	0	1 (0.2)	0
振戦	0	1 (0.2)	0
尿路感染	31 (5.0)	25 (3.9)	25 (4.7)
膀胱炎	5 (0.8)	6 (0.9)	3 (0.6)
泌尿生殖器感染	3 (0.5)	3 (0.5)	0
尿道炎	1 (0.2)	0	0
尿路感染	23 (3.7)	16 (2.5)	22 (4.1)
泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.2)	0
尿量増加	12 (1.9)	29 (4.5)	5 (0.9)
多尿	8 (1.3)	16 (2.5)	4 (0.8)
尿量増加	4 (0.6)	13 (2.0)	1 (0.2)
体重減少	8 (1.3)	9 (1.4)	1 (0.2)
体重減少	8 (1.3)	9 (1.4)	1 (0.2)
その他	61 (9.8)	49 (7.6)	31 (5.8)
腹部不快感	0	1 (0.2)	0
腹部膨満	1 (0.2)	0	0
自然流産	1 (0.2)	0	1 (0.2)
膿瘍	0	0	1 (0.2)
急性腎前性腎不全	1 (0.2)	0	0
攻撃性	0	1 (0.2)	0
意識変容状態	0	0	1 (0.2)
不安	1 (0.2)	0	0
関節痛	1 (0.2)	0	0
無力症	4 (0.6)	5 (0.8)	0
平衡障害	0	1 (0.2)	0
膀胱痛	0	1 (0.2)	0
血中カリウム増加	0	1 (0.2)	0

安全性評価対象症例	5 mg （624例）	10 mg （641例）	プラセボ （532例）
副作用の種類	例（%）	例（%）	例（%）
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.2)	0
精神緩慢	1 (0.2)	0	0
呼気臭	0	1 (0.2)	1 (0.2)
灼熱感	0	1 (0.2)	0
脳梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0
子宮頚管炎	1 (0.2)	0	0
胸痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)
悪寒	0	1 (0.2)	0
冷汗	1 (0.2)	0	0
錯乱状態	2 (0.3)	0	0
出血性膀胱炎	0	0	1 (0.2)
食欲減退	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0	0
接触皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (0.2)	0
糖尿病性腎症	0	1 (0.2)	0
糖尿病網膜症	0	1 (0.2)	0
注意力障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0
眼乾燥	1 (0.2)	1 (0.2)	0
味覚異常	0	0	1 (0.2)
脂質異常症	0	1 (0.2)	0
消化不良	1 (0.2)	1 (0.2)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	0	0
情動障害	0	0	1 (0.2)
遺尿	0	1 (0.2)	0
鼻出血	1 (0.2)	0	0
異常感	3 (0.5)	0	1 (0.2)
線維筋痛	1 (0.2)	0	0
側腹部痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)
遊離脂肪酸増加	1 (0.2)	0	0
真菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.2)
胃炎	1 (0.2)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.2)
性器不快感	1 (0.2)	1 (0.2)	0
空腹	0	1 (0.2)	0
高カルシウム血症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
高血糖	1 (0.2)	0	1 (0.2)
多汗症	0	1 (0.2)	0
高カリウム血症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
高脂血症	1 (0.2)	0	0
緊張性膀胱	1 (0.2)	0	0
低血糖昏睡	1 (0.2)	1 (0.2)	0
低血糖性意識消失	1 (0.2)	0	0
低カリウム血症	1 (0.2)	0	0
低リン酸血症	0	0	2 (0.4)
低血圧	3 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.2)
易刺激性	0	1 (0.2)	0
乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.2)
嗜眠	0	1 (0.2)	0
口唇乾燥	2 (0.3)	0	0
脂肪肥大症	1 (0.2)	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	0	0
下気道感染	0	0	1 (0.2)
医療機器使用部位湿疹	1 (0.2)	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.2)
筋肉疲労	1 (0.2)	0	0
筋痙縮	2 (0.3)	6 (0.9)	1 (0.2)

安全性評価対象症例	5 mg （624例）	10 mg （641例）	プラセボ （532例）
副作用の種類	例（%）	例（%）	例（%）
筋肉痛	2 (0.3)	0	0
上咽頭炎	0	0	1 (0.2)
悪心	8 (1.3)	6 (0.9)	5 (0.9)
末梢性浮腫	1 (0.2)	0	0
中耳炎	1 (0.2)	0	0
過量投与	0	1 (0.2)	0
過体重	0	0	1 (0.2)
四肢痛	0	1 (0.2)	0
動悸	0	2 (0.3)	0
錯感覚	0	1 (0.2)	0
赤血球増加症	0	1 (0.2)	0
多飲症	3 (0.5)	2 (0.3)	0
膿尿	0	1 (0.2)	0
腎仙痛	1 (0.2)	0	0
卵管炎	1 (0.2)	0	0
痙攣発作	1 (0.2)	0	0
洞性頻脈	0	1 (0.2)	0
皮膚潰瘍	1 (0.2)	0	0
皮膚しわ	0	1 (0.2)	0
失神	1 (0.2)	0	0
頻脈	1 (0.2)	0	1 (0.2)
歯痛	1 (0.2)	0	0
弾発指	0	1 (0.2)	0
尿失禁	0	0	1 (0.2)
尿閉	1 (0.2)	0	0
尿検査異常	0	1 (0.2)	0
腟分泌物	0	1 (0.2)	0
嘔吐	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
外陰腟灼熱感	1 (0.2)	0	0
外陰腟不快感	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)
外陰腟乾燥	0	1 (0.2)	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.2)

MedDRA version 20.1

＜慢性心不全＞

国際共同第Ⅲ相試験（D1699C00001試験）でみられた注目すべき副作用一覧

安全性評価対象症例数	2,368例
副作用の種類	例（%）
体液量減少	68（2.9）
下肢切断のリスクに至った事象（前兆事象）	35（1.5）
腎関連事象	33（1.4）
骨折	3（0.1）
糖尿病ケトアシドーシス*	1（0.0）
四肢切断	1（0.0）

MedDRA version 22.0

＊ 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

注）国際共同第Ⅲ相試験（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。

国際共同第Ⅲ相試験（D169CC00001試験）の安全性情報は「Ⅴ．5．（4）検証的試験」の項を参照すること。

注）国際共同第Ⅲ相試験（D169CC00001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、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＞

国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001試験）でみられた注目すべき副作用一覧

安全性評価対象症例数	2,149例
副作用の種類	例（%）
体液量減少	54（2.5）
腎関連事象	35（1.6）
下肢切断のリスクに至った事象（前兆事象）	31（1.4）
骨折	4（0.2）
四肢切断	3（0.1）

MedDRA version 23.0

注）国際共同第Ⅲ相試験（D169AC00001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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

（解説）

本剤は、腎に作用し糖を体外に排泄させる作用を持つため、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）が低値を示す。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ため注意すること。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

（解説）

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」（平成8年3月27日 日薬連発第240号）に則り、設定した。

12. その他の注意

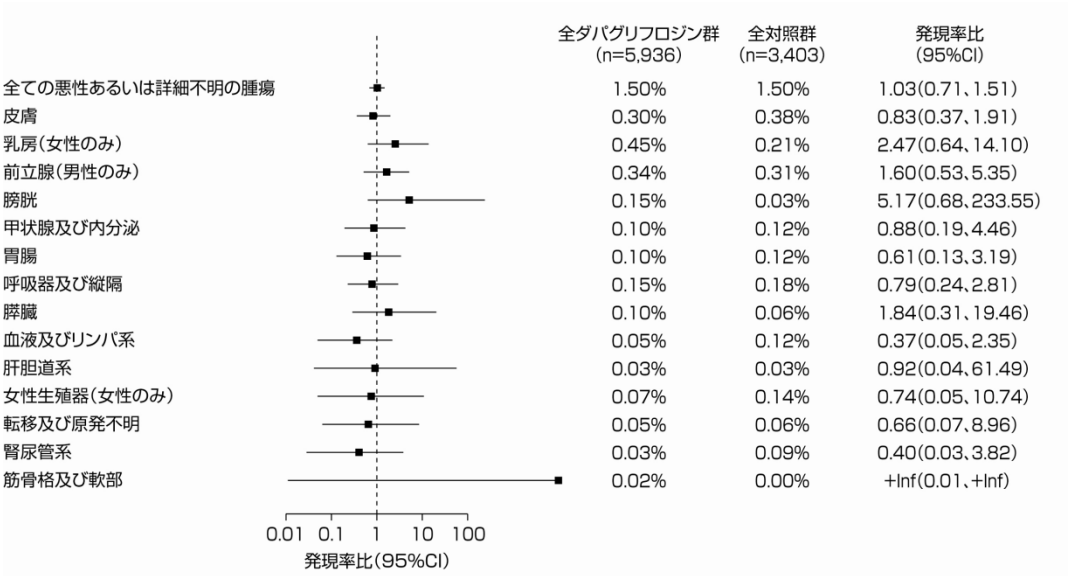
(1) 臨床使用に基づく情報

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。

（解説）

2型糖尿病における国内外の臨床試験（全第Ⅱb相及び第Ⅲ相試験）の併合解析では、全ての悪性あるいは詳細不明の腫瘍の発現割合は、本剤投与群（1.5%）とプラセボ/実薬対照群（1.5%）とで同様であった。臓器別では対照群に比べて本剤群で膀胱癌及び乳癌の発現割合に多い傾向が認められたが、本剤投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までの期間が短かったことから、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。

しかしながら、一般的に糖尿病患者では発癌のリスクが高まると言われていることから、悪性腫瘍が疑われる徴候には十分に留意すること。特に本剤投与開始前に膀胱癌の合併又は既往を確認し、投与中に血尿を認めた場合は泌尿器科を受診するよう指導するなど、適切な対応を行うこと。



悪性及び詳細不明の新生物の器官別発現率比（全第Ⅱb相及び第Ⅲ相試験併合［30-MU注）、短期+長期投与期間］）

注）30-MU（30-month update）：米国での本剤承認申請において、本剤の安全性情報を更新するためにまとめられた包括的な報告書。30-MUには3つの国内臨床試験〔第Ⅱb相（D1692C00005試験）、第Ⅲ相（D1692C00006試験）及び長期投与試験（D1692C00012試験）〕を含め、合計26の第Ⅱb相及び第Ⅲ相の試験が含まれる。

なお、解析対象ごとに使用する併合データは異なり、本解析には21試験の併合データ（本剤群5,936例、対照群3,403例）が使用されている（対照群のない国内臨床試験（D1692C00012試験）は含まれていない）。

（2）非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）

本剤の毒性試験において発癌性あるいは変異原性は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験[109)]

調査項目	動物種、系統又は細胞種性/例数/群	濃度又は用量、投与経路/投与期間	結果
心血管系 電気生理学的試験	hERG遺伝子を安定発現させたヒト胎児由来腎臓細胞 (n=3)	0 (溶媒) 、10、30 μmol/L、 *in vitro*	hERG電流に15%以下の軽度の阻害作用を示した。
	摘出ウサギプルキンエ線維 (n=3)	0 (溶媒) 、3、10、 30 μmol/L、 *in vitro*	生理学的に問題となる影響は認められなかった。
心血管系 テレメトリー試験	覚醒雌雄ビーグル犬 (各群雌雄n=3)	0 (溶媒) 、30 mg/kg 経口/単回	血行動態パラメータ及びQT間隔を含む心電図パラメータに影響は認められなかった。
心血管系 心拍数、血圧及び心電図	雌雄ビーグル犬 (各群雌雄n=5)	0 (溶媒) 、5、30、 180 mg/kg/日 経口/3ヵ月間	180 mg/kg/日投与の雄性イヌで投与13週目にQTc間隔の軽微な延長が認められた。
	雌雄ビーグル犬 (各群雌雄n=11、 雌120 mg/kg/日 投与群のみn=10)	0 (溶媒) 、5、20、 120 mg/kg/日 経口/12ヵ月間 6ヵ月間投与後のデータを評価	120 mg/kg/日投与の雌性イヌで、6ヵ月目に軽度だが有意なQT及びQTc間隔の短縮が認められた以外には、影響は認められなかった。
中枢神経系	雌雄ビーグル犬 (各群雌雄n=4又はn=11)	0 (溶媒) 、5、20、120 mg/kg/日 経口/12ヵ月間	中枢神経系への影響は認められなかった。
呼吸系	雌雄ビーグル犬 (各群雌雄n=11、 雌120 mg/kg/日 投与群のみn=10)	0 (溶媒) 、5、20、 120 mg/kg/日 経口/12ヵ月間	呼吸系への影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

1) SGLTファミリーのアイソフォーム/他のグルコース輸送体に対する作用（*in vitro*）[110)]

① SGLTファミリーのアイソフォームに対する選択性

ナトリウム依存性グルコース輸送活性を有するヒトSMIT1、SGLT4及びSGLT6をそれぞれ安定発現したCHO細胞を用い、ヒトSMIT1、SGLT4及びSGLT6の各基質の取込みに対するダパグリフロジン（0.5～500 μmol/L）の作用を検討した。その結果、ダパグリフロジンは、SGLT2に選択的であり、他のSGLTファミリーのアイソフォームに対しては低選択性であることが確認された。

SGLTファミリーのアイソフォームに対する選択性

常用名	SGLT2	SGLT1	SMIT1	SGLT4	SGLT6
系統名	SLC5A2	SLC5A1	SLC5A3	SLC5A9	SLC5A11
ダパグリフロジンの各アイソフォームに対するSGLT2選択性	1	1,473	25,455	6,000	1,455

SMIT：sodium myoinositol co-transporter、ナトリウム・ミオイノシトール共輸送体

[試験方法]

ナトリウム依存性グルコース輸送活性を有するヒトSMIT1、SGLT4及びSGLT6をそれぞれ安定発現したCHO細胞を、ダパグリフロジン（0.5～500 μmol/L）の存在下でヒトSMIT1、SGLT4及びSGLT6の各基質（[^{14}C]AMG、[^{3}H]ミオイノシトール）と共に培養し、基質の細胞内蓄積量を測定した。

また、ヒトのSGLT2又はSGLT1を発現するCHO細胞株をダパグリフロジンの存在下でAMGと共に培養し、AMGの細胞内蓄積量を測定した。

② 他のグルコース輸送体に対する作用

GLUT1（ヒト赤血球）、GLUT2（HepG2細胞）、GLUT4（ヒト分化脂肪細胞）について、放射性標識グルコースアナログの取込みに対するダパグリフロジンの作用を検討した。その結果、ダパグリフロジンは、20 μmol/LでGLUT4を8±2%阻害し、100 μmol/LでGLUT1、GLUT2及びGLUT4を軽度阻害した。SGLT2に対するK_i値が0.55 nmol/Lであることから、ヒトSGLT2に対する選択性はヒトGLUT1、GLUT2及びGLUT4に比べて36,000倍以上であった。

ヒトGLUT1、GLUT2及びGLUT4に対する阻害活性

トランスポーター	ダパグリフロジン（100 μmol/L）	フロレチン（20 μmol/L）	サイトカラシンB（20 μmol/L）
GLUT1	3.6±3.6%	4.6±3.9%	47.6±12.4%
GLUT2	11.6±3.2%	53.6±5.4%	86.2±4.7%
GLUT4 [a]	33±4%	44±7%	測定せず

平均値±標準誤差（n=4）
a：インスリン最大反応に対する阻害活性
GLUT：facilitative glucose transporter、促進拡散型グルコース輸送体
フロレチン：GLUT1、GLUT2の阻害薬
サイトカラシンB：GLUT阻害薬

［試験方法］

ヒト赤血球（GLUT1を発現）、ヒト肝臓由来HepG2細胞（GLUT2を発現）、ヒト分化脂肪細胞（GLUT4を発現）をダパグリフロジン（20、50、100 μmol/L）存在下でD-[6-^{3}H]グルコース（ヒト赤血球）、2-デオキシ-D-[1-^{3}H]グルコース（HepG2細胞）又は2-デオキシ-[U-^{14}C]グルコース（ヒト分化脂肪細胞）と共に1分間（ヒト赤血球）又は1時間（HepG2細胞、ヒト分化脂肪細胞）培養し、グルコースの細胞内蓄積量を測定した。

2) 内因性グルコース産生に及ぼす作用（ラット）[111]

非糖尿病及び糖尿病モデルラットを用い、ダパグリフロジン単回経口投与による内因性グルコースの産生に及ぼす影響を検討した。

ダパグリフロジンの0.5及び1.0 mg/kg投与により、雄性ZDFラットでは尿中グルコース排泄量の増加と血漿中グルコース濃度の低下が認められたが、同週齢の同腹仔非肥満ラット（非肥満ラット）では認められなかった。このことから、非肥満ラット（正常ラット）では内因性グルコース産生増加により、尿中グルコース排泄促進による低血糖の発症を予防できる可能性が示唆された。

3) 体重及び身体組成に及ぼす作用（ラット）[112]

非糖尿病の食餌誘導性肥満（DIO：diet-induced obese）ラットの体重及び身体組成に及ぼす影響を検討した。

DIOラットに溶媒又はダパグリフロジンを1日1回27日間反復経口投与した。各投与時に体重、摂水量及び摂餌量を測定し、体重の変化は投与前値に対する割合（%）として算出した。投与前及び投与22日目にMRI検査を用いて脂肪量及び除脂肪量の割合（%）を測定し、身体組成を評価した。投与開始27日目に16時間絶食後の血液を採取して臨床化学検査に用いた。

その結果、ダパグリフロジン全投与群で摂餌量は増加したが、投与25日目の体重は、各用量群（0.5、1.0及び5 mg/kg）で、それぞれ投与前値から3.9%、4.2%及び5.6%減少した。また、ダパグリフロジン0.5及び5 mg/kg投与により、脂肪量が投与前値から有意に減少したが（いずれも$p<0.01$、Fisher's LSD法）、溶媒投与群に比べて除脂肪量に有意差はみられなかった。

以上の結果から、血漿中グルコース濃度の低下により、エネルギー源としての脂肪の利用が亢進されたことが示唆された。また、SGLT2阻害作用により尿中グルコース排泄を促進することで最終的に体重減少をもたらすことが裏付けられた。

4) 膀胱癌との潜在的関連性に関する検討試験（ラット、*in vitro*）[113)]

ダパグリフロジンの臨床試験で、膀胱癌の発現率がプラセボ投与群よりも高い傾向を示したため、細胞増殖に関与する遺伝子発現及び発癌促進の機構の変化を検討した。

① 遺伝子発現に及ぼすダパグリフロジン反復投与の影響

糖尿病モデルの雄性肥満ZDFラットに溶媒又はダパグリフロジン（0.5 mg/kg）を1日1回5週間反復経口投与し、それぞれ最終投与の48時間後に肝臓、骨格筋、腎臓及び脂肪の細胞からRNA検体を得てマイクロアレイを用いて遺伝子発現の変化を解析した。

その結果、これら4種の組織で、細胞増殖関連遺伝子の発現に有意な増加は認められず、発癌促進に関連した遺伝子の発現にも変化がなかった。このことから、ダパグリフロジンは細胞増殖又は発癌促進に関連した遺伝子発現を引き起こさないことが示された。

② 膀胱癌細胞株の増殖に及ぼすグルコースの影響

細胞培養液中のグルコース濃度がヒト膀胱癌細胞株の増殖に及ぼす影響について検討した（*in vitro*）。

RPMI1640培地で、標準グルコース濃度を11 mmol/Lとして5種の膀胱癌細胞株（T-24、TCCSUP、UM-UC-3、J82及びSW780）を培養し、細胞増殖率について高濃度のグルコース（25～50 mmol/L）の場合と比較した。その結果、いずれの細胞株でも高濃度グルコース添加による細胞増殖率の増加は認められず、高濃度グルコースはヒト膀胱癌細胞株の増殖には影響を及ぼさないと考えられた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）[114)]

動物種/系統/ 動物数/群	投与量（mg/kg）、 投与経路/投与頻度	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス CD-1 雄5匹/群 雌5匹/群	0（溶媒）、375、750、1,500、3,000 経口	雌雄とも 3,000	1,500、3,000 mg/kg：一般状態の変化（自発運動低下、円背位）が一過性にみられた。 3,000 mg/kg：顕著な毒性（体重減少及び死亡）がみられた。
ラット SD 雄5匹/群 雌5匹/群	0（溶媒）、375、750、1,500、3,000 経口	雌雄とも 750	≧750 mg/kg：顕著な毒性（一般状態の変化、体重減少及び死亡）がみられた。
ビーグル犬 雌3頭/群	0（溶媒）、200、500、1,000 経口/BID	＞1,000	全用量：投与後10～60分以内に嘔吐がみられたのみ。

BID：1日2回投与（4時間間隔）

(2) 反復投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）[115)]

動物種/系統/ 動物数/群	投与量（mg/kg/日）、 投与経路/投与頻度/ 投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
マウス/CD-1 雄18匹/群 雌18匹/群	4.1、25、43、75 経口/QD/1週間	75	投与に起因した死亡はみられなかった。
マウス/CD-1 雄10匹/群 雌10匹/群	0（溶媒）、50、150、250、400 経口/3ヵ月	150	一般状態の変化（被毛の異常・粗毛、腹部膨満、円背位、自発運動低下） 250、400 mg/kg/日：死亡 ≦250 mg/kg/日：摂餌量の増加
ラット/SD 雄10匹/群 雌10匹/群	0（溶媒）、5、50、300 経口/QD/1ヵ月	50	300 mg/kg/日：死亡及び病理組織学的所見（尿細管の鉱質沈着、軽微な壊死・変性、慢性腎症増悪）
ラット/SD 雄15匹/群 雌15匹/群	0（溶媒）、5、50、200 経口/QD/3ヵ月	50	200 mg/kg/日：死亡及び病理組織学的所見（腎臓：集合管上皮細胞の反応性過形成、尿細管拡張、集合管の鉱質沈着、慢性腎症増悪）
ラット/SD 雄30匹/群 雌30匹/群	0（溶媒）、5、25、150 経口/QD/6ヵ月	25	150 mg/kg/日：死亡、海綿骨量の増加、血管の鉱質沈着、腎臓への影響（集合管の鉱質沈着、尿細管拡張を伴う尿路上皮過形成）、肝臓及び脾臓での髄外造血亢進（雌のみ）
ビーグル犬 雄3頭/群 雌3頭/群	0（溶媒）、5、25、250 経口/QD/1ヵ月	25	250 mg/kg/日群：嘔吐及び軟便並びに体重減少の発現頻度上昇
ビーグル犬 雄5頭/群 雌5頭/群	0（溶媒）、5、30、180 経口/QD/3ヵ月	30	180 mg/kg/日群：尿蛋白及びカルシウムの増加、平均QTc間隔延長（雄のみ）、嘔吐発現頻度上昇
ビーグル犬 雄11頭/群 雌11頭/群	0（溶媒）、5、20、120 経口/QD/6又は12ヵ月	120	投与に関連した剖検所見及び病理組織学的所見はみられなかった。

QD：1日1回投与

(3) 遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）[116)]

試験の種類	動物種/系統/ 動物数/群	投与量、投与経路/ 投与頻度/投与期間	特記すべき所見
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌(TA98、TA100、TA1535、TA1537)	31～2,000 μg/plate	突然変異誘発性はみられなかった。
	大腸菌WP2 *uvrA*株	62～5,000 μg/plate	
染色体異常試験	CHO細胞	50～250 μg/mL（4時間曝露、S9代謝活性化系存在下）、50～210 μg/mL（4時間曝露、S9代謝活性化系非存在下）及び25～150 μg/mL（20時間曝露、S9代謝活性化系非存在下） *in vitro*	代謝活性化系非存在下では、ダパグリフロジンによるCHO細胞の染色体の構造異常誘発性は陰性であった。一方、代謝活性化系存在下においては100 μg/mL以上の濃度で染色体の構造異常を誘発したが、数的異常は誘発しなかった。
化学形態の異なるダパグリフロジン（プロピレングリコール水和物及びアモルファス）における染色体異常試験	CHO細胞	50～300 μg/mL(4時間曝露、S9代謝活性化系存在下) *in vitro*	いずれの化学形態でもCHO細胞においてS9代謝活性化系存在下においては200 μg/mL以上の濃度で染色体構造異常誘発性が認められた。
染色体異常誘発性と細胞毒性との関連性	CHO細胞	200、220及び240 μg/mL（4時間曝露、代謝活性化系存在下） *in vitro*	最高濃度では重篤な細胞毒性を示し、細胞増殖抑制がみられる濃度において、S9代謝活性化系存在下のみで染色体構造異常を誘発した。
末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ラット/SD 雄10匹/群 雌10匹/群	0（溶媒）、25、100、150及び200 mg/kg/日 経口/QD/1ヵ月	染色体異常誘発性はみられなかった。
小核試験	ラット/SD 雄5匹/群 雌5匹/群	0（溶媒）、350、700及び1,050 mg/kg/日 経口/QD/3日間	1,050 mg/kg/日：死亡及び一般状態悪化により小核評価は実施しなかった。 最大耐量（700 mg/kg/日）まで染色体異常誘発性はみられなかった。
	ラット/SD 雄5匹/群	0（溶媒）、150、300、500及び700 mg/kg/日 経口/QD/2週間	評価可能な最高用量250 mg/kg/日まで評価しても、染色体異常誘発性はみられなかった。
	ラット/SD 雄7匹/群	0（溶媒）、75、150、200及び250 mg/kg/日 経口/QD/2週間	
不定期DNA合成試験	ラット/SD 雄10匹/群	0（溶媒）、175、350及び700 mg/kg 経口/単回	不定期DNA合成の増加を誘導しなかった。

QD：1日1回投与
S9代謝活性化系：チトクロームP450代謝酵素を高濃度に含有するラットの肝臓のホモジネートのS9画分

(4) がん原性試験（ラット、マウス）[117)]

CD-1系マウス（60匹/性/群）にダパグリフロジンを雄に最大40 mg/kg/日（$AUC_{[0-8h]}$：33.5 μg・h/mL、最大臨床推奨用量でのAUCの46倍）、雌に最大20 mg/kg/日（$AUC_{[0-24h]}$：48.6 μg・h/mL、同67倍）の用量で1日1回経口投与した。その結果、最長24ヵ月間の投与で、投与に起因した腫瘍発生増加はみられなかった。

SD系ラット（70匹/性/群）にダパグリフロジンを0、0.5、2及び10 mg/kg/日の用量で最長90週間（雄）又は105週間（雌）、1日1回経口投与した。その結果、雄で最高推奨臨床用量でのAUCの83倍、雌で119倍の曝露量においても、投与に起因した腫瘍発生増加はみられなかった。

SD系雄ラット（50匹/群）を用いた6ヵ月間膀胱癌プロモーション試験において、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（0.5 mg/kg/日）投与の影響は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）[118)]

試験の種類	動物種/系統/動物数/群	投与量（mg/kg/日）、投与経路/投与頻度/投与期間	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット SD 雄25匹/群 雌25匹/群	雄：0（溶媒）、15、75、300/210（投与5日～） 雌：0（溶媒）、3、15、75 経口/QD	一般状態： （雄）75、 （雌）15 生殖能及び初期胚：75	いずれの用量でも雌雄の交配、受胎能あるいは初期胚発生に影響はみられなかった。 300/210 mg/kg/日群:精子形成の変化（精子運動能及び精子数の減少、形態異常）がみられた。
胚・胎児発生	妊娠ラット SD 25匹/群	0（溶媒）、37.5、75、150、300 経口/QD（妊娠6～15日）	75	≧150 mg/kg/日:母動物に投与に関連した毒性がみられた用量でのみ発生毒性がみられた。
	妊娠ウサギ NZW 22羽/群	0（溶媒）、20、60、180 経口/QD（妊娠7～19日）	180	いずれの用量でも、投与に関連した胚の死亡及び発生毒性はみられなかった。
母動物及び胚におけるミネラル・血糖	妊娠ラット 15匹/群	0（溶媒）、150、225、300 経口/QD（妊娠6～12日）	該当せず	≧150 mg/kg/日:用量依存的な母動物毒性が発現 225及び300 mg/kg/日：胚死亡率が増加 投与に関連した用量依存的な母動物のグルコース濃度の低下がみられたが、この変化と胚死亡との明らかな関連性は認められなかった。さらに、母動物の血清カルシウム濃度の増加がみられたが、この変化は用量依存的ではなかった。
出生前・出生後の発生、母体の機能	妊娠ラット SD 24匹/群	0（溶媒）、1、15、75 経口/QD（妊娠6日から哺育20～22日）	F_0一般毒性：75、 F_1一般毒性：1 F_1生殖能：75	母動物（F_0）：いずれの用量でも投与関連の死亡はみられなかった。 出生児（F_1）：≧15 mg/kg/日の用量で体重減少、75 mg/kg/日群で腎盂拡張の出現頻度（雄）及び程度（雌）の増加がみられた。

QD：1日1回投与

(6) 局所刺激性試験

臨床投与経路が経口であるため、局所刺激性については評価しなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性及び免疫毒性試験

免疫系に対する影響を示唆する変化はみられなかったことから、抗原性及び免疫毒性試験は実施しなかった。

2）毒性発現機序に関する試験[119)]

試験の種類	動物種/系統/動物数/群	投与量（mg/kg/日）、投与経路/投与頻度/投与期間	特記すべき所見
カルシウム及び骨への影響			
飼料中のグルコースの影響	ラット/SD 雌10匹/群	250（標準飼料群） 250（グルコース不飼料群） 経口/QD/10日	血漿中濃度及び薬力学的作用（尿中グルコース増加）に、飼料による影響はみられなかった。
血清中カルシウムへの影響	ラット/SD 雄20匹/群	0（溶媒）、250 経口/8日	体重、血清グルコース、1,25-ジヒドロキシビタミンD、カルシトニンは減少し、血清カルシウム、尿中カルシウム、リンは増加した。 高カルシウム尿は、ビタミンDに依存しないカルシウムの腸管吸収増加に起因する二次的変化であることが示唆された。
骨及びカルシウム恒常性への影響	ラット/SD 雌20匹/群	300/225（投与18日～） 経口/QD/1ヵ月	骨組織への影響はみられなかった。
蛋白尿及び腎臓への影響			
SGLT阻害剤の影響（*in vitro*）	ブタ近位尿細管由来細胞株(LLC-PK1細胞)	0.001～100 μM	腎細胞における蛋白質のエンドサイトーシスはSGLT1/2の薬理学的な阻害に直接的には影響されないことが示唆され、ラットで観察された蛋白尿の原因ではないと考えられた。
蛋白尿の発現機序	ラット/SD 雌10匹/群	0（溶媒）、50 経口/QD/1ヵ月	投与関連の剖検所見や腎の病理組織学的変化はみられなかった。
膀胱癌			
臨床における膀胱癌の発現	SGLT2ノックアウトマウス36匹(雄23匹、雌13匹) 野生型マウス33匹（雄16匹、雌17匹）	15ヵ月齢まで飼育し観察	SGLT2ノックアウトマウスと野生型マウスとの明らかな差はみられなかった。

QD：1日1回投与

3）依存性試験

ダパグリフロジンは毒性試験において中枢神経系への作用を有さず、脳への分布も低いことから、依存性試験は実施しなかった。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：

該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：有り（「Ⅰ. 4.適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

フォシーガ錠を服用される患者さん・ご家族の方へ【慢性心不全用】

フォシーガ錠を服用される患者さん・ご家族の方へ【慢性腎臓病用】

フォシーガ錠を服用される患者さん・ご家族の方へ【1型・2型糖尿病用】

フォシーガ錠を服用される1型糖尿病の患者さん・ご家族の方へ

URL：https://med.astrazeneca.co.jp/patient/material/fxg_rmp_material.html

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：スーグラ錠25mg 50mg、ルセフィ錠2.5mg 5mg、ルセフィODフィルム2.5mg、デベルザ錠20mg、カナグル錠100mg、カナグルOD錠100mg、ジャディアンス錠10mg 25mg

7. 国際誕生年月日

2012年10月5日（オーストラリア）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2014年3月24日

承認番号：22600AMX00528（フォシーガ®錠5 mg）、22600AMX00529（フォシーガ®錠10 mg）

薬価基準収載年月日：2014年5月23日

販売開始年月日：2014年5月23日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認：2019年3月26日

1型糖尿病

一部変更承認：2020年11月27日

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。

一部変更承認：2021年8月25日

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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2型糖尿病 再審査結果通知年月日：2024年3月6日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない

1型糖尿病 再審査結果通知年月日：2025年6月24日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない

慢性心不全 再審査結果通知年月日：2026年3月11日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

2型糖尿病：8年（2014年3月24日から2022年3月23日）

1型糖尿病：4年（2019年3月26日から2023年3月25日）

慢性心不全：4年（2020年11月27日から2024年11月26日）

慢性腎臓病：4年（2021年8月25日から2025年8月24日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
フォシーガ®錠5 mg	3969019F1027	3969019F1027	123419002	622341901
フォシーガ®錠10 mg	3969019F2023	3969019F2023	123420602	622342001

14. 保険給付上の注意

（令和5年1月10日 保医発0110 第10号）抜粋

「医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について」（令和2年11月27日　保医発1127 第3号）の記の1の(1)①を次のように改める。

(1) フォシーガ錠5mg及び同錠10mg

① 慢性心不全

効能又は効果において、「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

②慢性腎臓病

1）効能又は効果において、「ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

2）効能又は効果に関連する注意において、「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。」及び「「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等を参考に、適応患者を選択すること。」とされているので、本製剤の投与開始に当たっては、本製剤の適応患者であると判断した理由及び判断に用いた指標の値等(eGFRの値を含む。)を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

ＸＩ．文 献

1. 引用文献

1) 社内資料（国内第2b相試験）（ML-1026-JP-0178）

2) 社内資料（2型糖尿病：国内第3相比較試験-単独療法試験-[国内試験]）（ML-1026-JP-0177）

3) Kaku K. et al.: Diabetes Obes Metab. 2014; 16 (11) : 1102-1110. (ML-1026-JP-0195) (PMID: 24909293)

4) 社内資料（2型糖尿病：国内第3相長期投与試験-単独療法及び血糖降下薬との併用療法試験-）（ML-1026-JP-0077）

5) Kaku K. et al.: Diabetes Ther. 2014; 5 (2) : 415-433. (ML-1026-JP-0139) (PMID: 25341477)

6) Kaku K. et al.: Diabetes Obes Metab. 2013; 15 (5) : 432-440. (ML-1026-JP-0166) (PMID: 23194084)

7) 社内資料（1型糖尿病：国際共同第Ⅲ相試験-MB102230試験　24週間短期投与　全体集団）（ML-1026-JP-0321）

8) 社内資料（1型糖尿病：国際共同第Ⅲ相試験-MB102230試験　52週間長期投与　全体集団）（ML-1026-JP-0322）

9) 社内資料（1型糖尿病：国際共同第Ⅲ相試験-MB102230試験　日本人集団）（ML-1026-JP-0323）

10) Mathieu C. et al.: Diabetes Care. 2018; 41 (9) : 1938-1946. (ML-1026-JP-0303) (PMID: 30026335)

11) Dandona P. et al.: Diabetes Care. 2018; 41 (12) : 2552-2559. (ML-1026-JP-0316) (PMID: 30352894)

12) 社内資料（1型糖尿病：海外第Ⅲ相試験-MB102229試験　24週間短期投与）（ML-1026-JP-0319）

13) 社内資料（1型糖尿病：海外第Ⅲ相試験-MB102229試験　52週間長期投与）（ML-1026-JP-0320）

14) Dandona P. et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5 (11) : 864-876. (ML-1026-JP0287) (PMID: 28919061)

15) McMurray JJV. et al.: N Engl J Med. 2019; 381 (21) : 1995-2008. (ML-1026-JP-0340) (PMID: 31535829)

16) 社内資料（国際共同第Ⅲ相試験-D1699C00001試験）（ML-1026-JP-0357）

17) Solomon SD. et al.: N Engl J Med. 2022; 387 (12) : 1089-1098. (ML-1026-JP-0451) (PMID: 36027570)

18) 社内資料（国際共同第Ⅲ相試験-D169CC00001試験）（ML-1026-JP-0446）

19) Heerspink HJL. et al.: N Engl J Med. 2020; 383 (15) : 1436-1446. (ML-1026-JP-0366) (PMID: 32970396)
20) 社内資料（国際共同第Ⅲ相試験-D169AC00001試験） (ML-1026-JP-0368)
21) 社内資料（DECLARE試験：腎アウトカム） (ML-1026-JP-0376)
22) Mosenzon et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(8):606-617. (ML-1026-JP- 0331) (PMID: 31196815)
23) Ferrannini E. et al.: Diabetes Care. 2010; 33 (10) : 2217-2224. (ML-1026-JP-0160) (PMID: 20566676)
24) Kasichayanula S. et al.: Diabetes Obes Metab. 2011; 13 (4) : 357-365. (ML-1026-JP-0008) (PMID: 21226818)
25) 社内資料（1型糖尿病：国内第Ⅲ相試験-D1695C00001試験PartB）(ML-1026-JP-0324)
26) Araki E. et al.: Diabetes Obes Metab. 2020; 22 (4) : 540-548. (ML-1026-JP-0335) (PMID: 31742898)
27) Pollock C. et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7 (6) : 429-441. (ML-1026-JP-0332) (PMID : 30992195)
28) Henry RR. et al.: Diabetes Obes Metab. 2017; 19 (6) : 814-821. (ML-1026-JP-0317) (PMID: 28098426)
29) Komoroski B. et al.: Clin Pharmacol Ther. 2009; 85 (5) : 520-526. (ML-1026-JP-0007) (PMID: 19129748)
30) 社内資料（日本人1型糖尿病患者における薬物動態, 2017） (ML-1026-JP-0325)
31) 社内資料（2型糖尿病：海外第3相比較試験-単独療法試験-[中国試験]）(ML-1026-JP-0179)
32) Ji L. et al.: Clin Ther. 2014; 36 (1) : 84-100. (ML-1026-JP-0176) (PMID: 24378206)
33) 社内資料（2型糖尿病：海外第3相試験-メトホルミン併用試験-[海外試験]）(ML-1026-JP-0181)
34) Bailey CJ. et al.: Lancet. 2010; 375 (9733) : 2223-2233. (ML-1026-JP-0154) (PMID: 20609968)
35) Bailey CJ. et al.: BMC Medicine. 2013; 11: 43. (ML-1026-JP-0157) (PMID: 23425012)
36) 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） (ML-1026-JP-0180)
37) Kohan DE. et al.: Kidney Int. 2014; 85 (4) : 962-971. (ML-1026-JP-0187) (PMID: 24067431)
38) Cefalu WT. et al.: Diabetes Care. 2015; 38 (7) : 1218-1227. (ML-1026-JP-0207) (PMID: 25852208)

39) 社内資料（2型糖尿病：海外第3相試験-心血管系疾患及び高血圧を有する患者を対象とした試験-[海外試験]）（ML-1026-JP-0182）
40) Leiter LA. et al.: J Am Geriatr Soc. 2014; 62 (7) : 1252-1262. (ML-1026-JP-0191) (PMID: 24890683)
41) 社内資料（2型糖尿病：海外第3相試験-心血管系疾患を有する患者を対象とした試験-[海外試験]）（ML-1026-JP-0193）
42) Araki E. et al.: J Diabetes Investig. 2016; 7 (4) : 555-564. (ML-1026-JP-0227) (PMID: 27181422)
43) Araki E. et al.: Diabetes Obes Metab. 2017; 19 (4) : 562-570. (ML-1026-JP-0269) (PMID: 27987240)
44) 吉田　茂: 薬理と治療. 2017; 45(3): 357-384. (ML-1026-JP-0277)
45) 原　洋史: 薬理と治療. 2020; 48(8): 1305-1333. (ML-1026-JP-0338)
46) Jhund PS. et al.: Nat Med. 2022; 28 (9) : 1956-1964. (ML-1026-JP-0452) (PMID: 36030328)
47) 社内資料（併合解析）（ML-1026-JP-0447）
48) Kanai Y. et al.: J Clin Invest. 1994; 93 (1) : 397-404. (ML-1026-JP-0051) (PMID: 8282810)
49) 社内資料（SGLT2及びSGLT1に対するKi値及び選択性, 2011）（ML-1026-JP-0076）
50) Verma S. et al.: Diabetologia. 2018; 61 (10) : 2108-2117. (ML-1026-JP-0341) (PMID: 30132036)
51) 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）（ML-1026-JP-0358）
52) Cherney DZI. et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8 (7) : 582-593. (ML-1026-JP-0373) (PMID: 32559474)
53) Cherney DZ. et al.: J Am Coll Cardiol. 2019; 74 (20) : 2511-2524. (ML-1026-JP-0372) (PMID: 31727290)
54) Wright EM. et al.: J Intern Med. 2007; 261 (1) : 32-43. (ML-1026-JP-0052) (PMID: 17222166)
55) 社内資料（血糖上昇の抑制及び尿中グルコース排泄の促進作用）(ML-1026-JP-0060)
56) 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)(ML-1026-JP-0326)
57) 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）（ML-1026-JP-0075）
58) 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）（ML-1026-JP-0073）
59) 社内資料（グルコース処理能及び膵β細胞機能及び形態に対する作用）(ML-1026-JP-

0061)
60) Han S. et al.: Diabetes. 2008; 57 (6) : 1723-1729. (ML-1026-JP-0018) (PMID: 18356408)
61) 社内資料（その他の反復投与試験） (ML-1026-JP-0062)
62) 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）(ML-1026-JP-0359)
63) 社内資料（生物学的同等性と食事の影響, 2010） (ML-1026-JP-0078)
64) Kasichayanula S. et al.: Diabetes Obes Metab. 2011; 13 (1) : 47-54. (ML-1026-JP-0010) (PMID: 21114603)
65) 社内資料（ピオグリタゾンとの薬物相互作用, 2008） (ML-1026-JP-0081)
66) Imamura A. et al.: Diabetes Ther. 2013; 4 (1) : 41-49. (ML-1026-JP-0033) (PMID: 23307267)
67) 社内資料（ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用, 2007） (ML-1026-JP-0095)
68) 社内資料（ブメタニドとの薬物相互作用, 2010） (ML-1026-JP-0096)
69) Wilcox CS. et al.: J Am Heart Assoc. 2018; 7 (4) : e007046. (ML-1026-JP-0334) (PMID: 29440005)
70) 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）(ML-1026-JP-0094)
71) Kasichayanula S. et al.: Adv Ther. 2012; 29 (2) : 163-177. (ML-1026-JP-0005) (PMID: 22271159)
72) Kasichayanula S. et al.: Diabetes Obes Metab. 2013; 15 (3) : 280-283. (ML-1026-JP-0012) (PMID: 23061428)
73) 社内資料（日本人2型糖尿病患者における母集団薬物動態解析）(ML-1026-JP-0082)
74) Boulton DW. et al.: Br J Clin Pharmacol. 2013; 75 (3) : 763-768. (ML-1026-JP-0017) (PMID: 22823746)
75) 社内資料（雄有色ラットにおける組織内分布） (ML-1026-JP-0090)
76) 社内資料（雌雄アルビノラットにおける組織内分布） (ML-1026-JP-0088)
77) 社内資料（妊娠ラットにおける組織内分布） (ML-1026-JP-0091)
78) 社内資料（授乳ラットにおける組織内分布） (ML-1026-JP-0087)
79) Kasichayanula S. et al.: Br J Clin Pharmacol. 2013; 76 (3) : 432-444. (ML-1026-JP-0030) (PMID: 23210765)
80) Kasichayanula S. et al.: Clin Ther. 2011; 33 (11) : 1798-1808. (ML-1026-JP-0009) (PMID: 22030444)
81) 社内資料（蛋白結合率測定試験, 2010） (ML-1026-JP-0092)
82) 社内資料（in vivo代謝, 2008） (ML-1026-JP-0084)
83) 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）(ML-1026-JP-

0083）
84) 社内資料（肝ミクロソームによる酸化的代謝）（ML-1026-JP-0089）
85) 社内資料（CYPの誘導及び阻害並びにUGT1A1の阻害，2011）（ML-1026-JP-0085
86) 社内資料（UGT1A9の遺伝子多型がダパグリフロジンの薬物動態に影響する可能性）（ML-1026-JP-0098）
87) 社内資料（糞尿中排泄率，2006）（ML-1026-JP-0086）
88) 社内資料（ヒト及びラットのSGLT2及びSGLT1に対するダパグリフロジン代謝物の阻害活性）（ML-1026-JP-0097）
89) 社内資料（トランスポーターへの影響，2011）（ML-1026-JP-0093）
90) 社内資料（腎機能障害患者における薬物動態，2010）（ML-1026-JP-0079）
91) 社内資料（肝機能障害患者における薬物動態，2009）（ML-1026-JP-0080）
92) 斎藤史郎 他：日本臨床．増刊 糖尿病 下巻．1991；653-658．（ML-1036-JP-0082）
93) ジョスリン糖尿病学．1995；955-956．（ML-1036-JP-0090）
94) 片桐秀樹：診断と治療．1996；84（9）：1683-1686．（ML-1036-JP-0085）
95) 糖尿病療養指導士のための糖尿病の生活指導ガイドライン．2000；139-143．（ML-1036-JP-0087）
96) ジョスリン糖尿病学．1995；451-458．（ML-1036-JP-0089）
97) 山之内国男：日本臨床．1997；55，増刊：89-93．（ML-1036-JP-0084）
98) 糖尿病療養指導の手引き 改訂第2版．2001；208-211．（ML-1036-JP-0088）
99) Wilding JP. et al.：Ann Intern Med. 2012；156（6）：405-415．（ML-1026-JP-0155）（PMID：22431673）
100) 田原保宏 他：臨床と薬物治療．1990；9（2）：176-179．（ML-1036-JP-0086）
101) 望月恵子：この薬の多剤併用副作用．1996；医歯薬出版，第1版：6-11．（ML-1036-JP-0093）
102) 仲川義人：医薬品相互作用．1998；医薬ジャーナル社，第2版：778-779．（ML-1036-JP-0094）
103) 橋本俊彦：看護のための最新医学講座 8 糖尿病と合併症．2001；中山書店，第1版：14-22．（ML-1036-JP-0092）
104) 横山直方：日本臨床．1991；増刊 糖尿病 下巻：659-664．（ML-1036-JP-0083）
105) Weber G. et al.：S Afr Med J. 1967；41（19）：474-475．（ML-1036-JP-0091）（PMID：6027891）
106) Koffler M.：Diabetes Nutr Metab. 1989；2（1）：75-93．（ML-1036-JP-0096）
107) Scholtes RA, et al.:Diabetes Care. 2021；44（2）：440-447.（ML-1026-JP-0506）（PMID：33318125）
108) Wiviott SD. et al.：N Engl J Med. 2019；380（4）：347-357．（ML-1026-JP0312）（PMID：30415602）

109) 社内資料（安全性薬理試験）（ML-1026-JP-0067）
110) 社内資料（副次的薬理試験）（ML-1026-JP-0063）
111) 社内資料（内因性グルコース産生に及ぼす作用（ラット））（ML-1026-JP-0064）
112) 社内資料（体重及び身体組成に及ぼす作用（ラット））（ML-1026-JP-0065）
113) 社内資料（膀胱癌との潜在的関連性に関する検討試験（ラット、in vitro））（ML-1026-JP-0066）
114) 社内資料（単回投与毒性試験）（ML-1026-JP-0068）
115) 社内資料（反復投与毒性試験）（ML-1026-JP-0069）
116) 社内資料（遺伝毒性試験）（ML-1026-JP-0071）
117) 社内資料（がん原性試験）（ML-1026-JP-0072）
118) 社内資料（生殖発生毒性試験）（ML-1026-JP-0070）
119) 社内資料（毒性発現機序に関する試験）（ML-1026-JP-0074）

2. その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

ダパグリフロジンは、2012年10月、オーストラリアにおいてSGLT2阻害剤として世界で初めて2型糖尿病治療薬の承認を取得し、2024年10月時点で米国を含む130ヵ国以上で承認されている。また、2019年3月にEUにおいて1型糖尿病の追加承認を取得（2021年11月承認取り下げ）し、2020年5月には米国においてSGLT2阻害剤として世界で初めて左室駆出率が低下した心不全治療薬の承認を取得した。さらに、2021年4月に米国においてSGLT2阻害剤として世界で初めて慢性腎臓病薬の承認を取得した。2022年11月にはトルコにおいて、左室駆出率を問わない心不全の適応拡大の承認を取得した。

主な海外での承認・発売状況は以下の通りである。

ダパグリフロジンの欧州連合製品概要（SmPC）（2026年3月現在）

国・地域名	欧州連合（EU）
会社名	Marketing Authorisation Holder AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
販売名	Forxiga 5 mg film-coated tablets, Forxiga 10 mg film-coated tablets
承認年月	2012年11月
効能又は効果	・2型糖尿病 Forxigaはコントロール不十分な2型糖尿病の成人及び10歳以上の小児の食事・運動療法の補助治療に用いる。 -忍容性がないためメトホルミン投与が適切ではないと考えられる場合の単剤療法として -2型糖尿病治療用の他の薬剤との併用として ・心不全 Forxigaは症候性慢性心不全の治療のために成人に用いる。 ・慢性腎臓病 Forxigaは慢性腎臓病の治療のために成人に用いる。
用法及び用量	2型糖尿病 推奨用量はForxigaを1日1回10 mg投与である。Forxigaをインスリン又はスルホニル尿素薬等インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスク軽減のためインスリン又はインスリン分泌促進薬を減量することを考慮する。 心不全 推奨用量はForxigaを1日1回10 mg投与である。 慢性腎臓病 推奨用量はForxigaを1日1回10 mg投与である。

ダパグリフロジンのPrescribing Information（2026年3月現在）

国・地域名	アメリカ合衆国（US）
会社名	AstraZeneca AB
販売名	FARXIGA 5 mg tablets, FARXIGA 10 mg tablets
承認年月	2014年8月
効能又は効果	・FARXIGAは成人および10歳以上の小児の2型糖尿病患者の血糖コントロール改善を目的として食事・運動療法の補助治療に用いる。 ・FARXIGAは2型糖尿病及び既存の心血管疾患又は複数の心血管系の危険因子のどちらかを有する成人患者における心不全による入院のリスク低減に用いる。 ・FARXIGAは成人心不全患者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。 ・FARXIGAは進行のリスクがある成人慢性腎臓病患者における持続的なeGFR低下、末期腎不全、心血管死及び心不全による入院のリスク低減に用いる。

	使用に関する制限事項： ・1型糖尿病患者の血糖コントロール改善のための使用は推奨されない。 ・eGFRが45 mL/min/1.73 m^2未満の成人2型糖尿病患者の血糖コントロール改善を目的とした投与は推奨されない。FARXIGAの作用機序より効果が得られない可能性がある。 ・多発性嚢胞腎の患者または腎疾患治療のために免疫抑制療法が必要又は最近その治療歴を有する患者に対する慢性腎臓病の治療には推奨されない。
用法及び用量	・投与開始前に腎機能を評価し、その後は臨床的必要性に応じて腎機能を評価すること。投与開始前に体液量状態を評価し、体液量減少を是正すること。 ・血糖コントロール改善目的とする場合の推奨開始用量は1日1回経口投与で5mgである。さらなる血糖コントロールのために、1日1回10mgまで増量が可能。 ・その他全ての適応症の場合、推奨用量は 1日1回経口投与で10mgである。 ・腎機能障害患者の推奨用量については、2.2, 2.3全文を参照すること。 ・可能であれば、長期間の絶食を伴う大手術または処置の前には、少なくとも3日間FARXIGAの投与を中止する。 <u>2型糖尿病および腎機能障害の成人および小児患者</u> ・eGFRが45mL/min/1.73m^2以上の患者に対するFARXIGAの推奨用量は、腎機能が正常な患者への推奨用量と同様である。 ・eGFRが45mL/min/1.73m^2未満の2型糖尿病患者の血糖コントロール改善を目的としたFARXIGAの使用は推奨されない。FARXIGAの作用機序より効果が得られない可能性がある。 <u>血糖コントロール以外の適応症で腎機能障害のある成人患者</u> ・eGFRが25mL/min/1.73m^2以上の患者に対するFARXIGAの推奨用量は、腎機能が正常な患者への推奨用量と同様である。 ・eGFRが25mL/min/1.73m^2未満の患者ではFARXIGAの投与開始は推奨されない。 ・FARXIGAによる治療中にeGFRが25mL/min/1.73m^2を下回った場合、eGFR低下、ESKD、心血管死、心不全による入院リスクの軽減のためにFARXIGA10mg1日1回経口投与を継続することができる。

ダパグリフロジンのPRODUCT INFORMATION（2026年3月現在）

国・地域名	オーストラリア
会社名	AstraZeneca Pty Ltd
販売名	FORXIGA 10 mg film-coated tablets
承認年月	2012年10月
効能又は効果	・2型糖尿病 血糖コントロール： FORXIGAは成人2型糖尿病患者に、以下のように血糖コントロール改善に用いる。 単剤療法 忍容性がないためメトホルミン投与が適切ではないと考えられる患者において、食事及び運動療法の補助治療に用いる場合。 併用療法 ・食事及び運動療法で適切な血糖コントロールが得られずメトホルミン単剤による改善の見込みが低い場合に、食事・運動療法の補助療法としてメトホルミンとの併用を開始。 ・その他の血糖降下薬で、食事及び運動療法と合わせても適切な血糖コントロールが得られない場合、これらの薬剤との併用。 心不全による入院の予防： 2型糖尿病及び既存の心血管疾患又は心血管疾患の危険因子を有する患者における心不全による入院リスクを減少させるために用いる。 ・心不全 FORXIGAは左室性駆出率とは独立した症候性慢性心不全の治療のために標準治療の補助として成人に用いる。 ・慢性腎臓病 FORXIGAは進行のリスクがある蛋白尿性慢性腎臓病（CKDステージ2、3又は4及びUACR≥30 mg/g）のリスクを減少させるために成人に用いる。

用法及び用量	2型糖尿病： ・FORXIGA 10 mgを1日1回、食前・食後を問わず経口投与することを推奨する。 ・FORXIGAをインスリン又はスルホニル尿素薬等インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスク軽減のためインスリン又はインスリン分泌促進薬を減量することを考慮する。 ・FORXIGAとメトホルミンの併用療法開始の推奨用量はFORXIGA 10 mg、メトホルミン500 mg1日1回である。この開始用量で血糖コントロールが不十分な場合はメトホルミンの用量を承認された用量に基づき増量する。 慢性心不全： ・FORXIGA 10 mgを1日1回、食前・食後を問わず経口投与することを推奨する。 慢性腎臓病： ・FORXIGA 10 mgを1日1回、食前・食後を問わず経口投与することを推奨する。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4.　効能又は効果

〇2型糖尿病

〇1型糖尿病

〇慢性心不全

　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。

〇慢性腎臓病

　ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

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 mg1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 mg1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10 mgを1日1回経口投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.5　妊婦」、「9.6　授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

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。

出典	記載内容
欧州のSmPC （2024年12月）	Pregnancy There are no data from the use of dapagliflozin in pregnant women. Studies in rats have shown toxicity to the developing kidney in the time period corresponding to the second and third trimesters of human pregnancy. Therefore, the use of dapagliflozin is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy. When pregnancy is detected, treatment with dapagliflozin should be discontinued. Breast-feeding It is unknown whether dapagliflozin and/or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic / toxicological data in animals have shown excretion of dapagliflozin/metabolites in milk, as well as pharmacologically-mediated effects in nursing offspring. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Dapagliflozin should not be used while breast-feeding. Fertility The effect of dapagliflozin on fertility in humans has not been studied. In male and female rats, dapagliflozin showed no effects on fertility at any dose tested.

US の Prescribing Information （2024年12月）	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. 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. 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. 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. 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.

オーストラリアの PRODUCT INFORMATION （2024年12月）	Effects on fertility In a study of fertility in rats, no effects on mating, fertility, or early embryonic development were seen when males received oral doses up to 210 mg/kg/day or when females received oral doses up to 75 mg/kg/day （yielding plasma AUC values at least 1000 times the clinical exposure at the maximum recommended human dose [MRHD] of 10 mg/day）. However, at 210 mg/kg/day, a dose associated with profound toxicity （including mortality）, seminal vesicle and epididymal weights were reduced; sperm motility and sperm counts were reduced; and there were increased numbers of morphologically abnormal sperm. No adverse effects on sperm or male reproductive organs were seen at 75 mg/kg/day （700 times the clinical exposure at the MRHD）. Use in pregnancy - Category D There are no data from the use of dapagliflozin in pregnant women. Studies in rats have shown toxicity to the developing kidney in the time period corresponding to the second and third trimesters of human pregnancy. Therefore, FORXIGA must not be used during the second and third trimesters of pregnancy. When pregnancy is detected, treatment with FORXIGA should be discontinued. In conventional studies of embryofoetal development in rats and rabbits, dapagliflozin was administered for intervals coinciding with the period of organogenesis in humans. An increased incidence of embryofoetal lethality, decreased foetal weight and an increased incidence of foetal visceral and skeletal anomalies were seen in rats at maternotoxic doses （oral doses greater than or equal to 150 mg/kg/day）. The no observed effect level for embryofoetal effects in rats was an oral dose of 75 mg/kg/day （1530 times the exposure in patients at the maximum recommended human dose [MRHD]）. No developmental toxicities were observed in rabbits at oral doses up to 180 mg/kg/day （1265 times the exposure in patients at the MRHD）. Use in lactation FORXIGA must not be used by breastfeeding women. It is not known whether dapagliflozin or its metabolites are excreted in human milk. Studies in rats have shown excretion of dapagliflozin in milk. Direct and indirect exposure of dapagliflozin to weanling juvenile rats and during late pregnancy are each associated with increased incidence and/or severity of renal pelvic and tubular dilatations in progeny. The long-term functional consequences of these effects are unknown. These periods of exposure coincide with a critical window of renal maturation in rats. As functional maturation of the kidneys in humans continues in the first 2 years of life, dapagliflozin-associated dilated renal pelvis and tubules noted in juvenile rats could constitute potential risk for human renal maturation during the first 2 years of life. Additionally, the negative effects on body weight gain associated with lactational exposure in weanling juvenile rats suggest that FORXIGA must be avoided during the first 2 years of life.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7　小児等」の項の記載は以下の通りである。

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。

出典	記載内容
欧州のSmPC （2024年12月）	No dose adjustment is required for the treatment of type 2 diabetes mellitus in children aged 10 years and above. No data are available for children below 10 years of age. The safety and efficacy of dapagliflozin for the treatment of heart failure or for the treatment of chronic kidney disease in children < 18 years have not yet been established. No data are available
USの Prescribing Information （2024年12月）	The safety and effectiveness of FARXIGA as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in type 2 diabetes mellitus have been established in pediatric patients aged 10 years and older. The safety and effectiveness of FARXIGA for glycemic control in type 2 diabetes mellitus have not been established in pediatric patients less than 10 years of age. The safety and effectiveness of FARXIGA have not been established in pediatric patients to reduce the risk of: ・ sustained eGFR decline, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization for heart failure in patients with chronic kidney disease at risk of progression. ・ cardiovascular death, hospitalization for heart failure, and urgent heart failure visit in patients with heart failure. ・ hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus and either established cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors.
オーストラリアの PRODUCT INFORMATION （2024年12月）	Safety and effectiveness of FORXIGA in paediatric patients have not been established. Delayed growth and metabolic acidosis in rats were observed in both sexes at higher doses （greater than or equal to 15 mg/kg/day）. The developmental age of animals in this study approximately correlates to 2 to 16 years in humans.

ⅩⅢ. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1）粉砕

該当資料なし

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

IF420@D