

貯 法：室温保存

有効期間：3年

ダパグリフロジン錠5mg「日新」

ダパグリフロジン錠10mg「日新」

Dapagliflozin Tablets 5mg・10mg “NISSIN”

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	5mg	10mg
承認番号	30800AMX00031	30800AMX00032
販売開始		

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ダパグリフロジン錠5mg 「日新」	ダパグリフロジン錠10mg 「日新」
有効成分	1錠中 ダパグリフロジン5mg	1錠中 ダパグリフロジン10mg
添加剤	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスボビドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖水和物、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000	

3.2 製剤の性状

販売名	ダパグリフロジン錠5mg 「日新」	ダパグリフロジン錠10mg 「日新」
性 状	淡黄色～黄色のフィルムコーティング錠	淡黄色～黄色のフィルムコーティング錠
外 形		
大きさ	錠径：6.1mm 錠厚：2.6mm 重量：79mg	錠径：7.6mm 錠厚：3.4mm 重量：156mg
本体表示	NS ダパグリフロジン 5	NS ダパグリフロジン 10

4. 効能又は効果**2型糖尿病****5. 効能又は効果に関連する注意**

- 5.1 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与しないこと。
- 5.2 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。〔8.2、9.2.1参照〕
- 5.3 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。〔8.2、9.2.2、16.6.1、17.1.1参照〕
- 5.4 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

6. 用法及び用量

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

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、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。〔5.2、5.3、9.2.1、9.2.2、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 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。
- 8.5 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔9.1.2、11.1.2参照〕
- 8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。
- 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。〔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、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。
- 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。〔11.1.4参照〕
- 8.7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- 8.8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- 8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。〔11.1.1参照〕
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、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
- 9.2 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
投与しないこと。本剤の効果が期待できない。
eGFRが30mL/min/1.73m²未満あるいは末期腎不全（ESRD）の患者における臨床試験は実施していない。[5.2、8.2、16.6.1参照]
- 9.2.2 中等度の腎機能障害患者
投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の糖排泄効果は腎機能に依存するため、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した患者では、本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.3、8.2、8.3、16.6.1参照]
- 9.3 肝機能障害患者
重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（ラット）において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後21日～90日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。
- 9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中への移行が報告されている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。[8.3、11.1.3参照]

10. 相互作用

本剤は主として、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 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。	血糖降下作用が相加的に増強するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 β 遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 等	併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン 等	併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等 [8.3、9.1.1、11.1.3、16.7.2参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの作用が減弱されるおそれがある。	リチウムの腎排泄を促進することにより、血清リチウム濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[8.1、8.9、9.1.3、10.2、17.1.1参照]

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）^{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。[8.3、8.6.1、8.6.2、17.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	性器感染（腔カンジダ症等）	尿路感染（膀胱炎等）		
血液				ヘマトクリット増加
代謝及び栄養障害		体液量減少 ^{注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	外陰腔不快感	
循環器			高血圧、低血圧	
その他			倦怠感、無力症、体重減少、異常感	

D2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）等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）等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）等の合算により算出した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

2型糖尿病患者における国内外の臨床試験の併合解析において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

発癌性あるいは変異原性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与^{1), 2)}

健康成人男性6例にダバグリフロジン2.5^[3]及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、ダバグリフロジンの血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、消失半減期は約8～12時間であった。

表1 単回経口投与時のダバグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} ^a (ng/mL)	t _{max} (h) ^b	AUC _{inf} ^a (ng・h/mL)	t _{1/2} (h) ^c
2.5	29 (14)	1.00 (1.00, 2.00)	103 (30)	8.1 (4.78)
10	124 (34)	1.25 (1.00, 1.50)	489 (19)	12.1 (7.79)

a 幾何平均値 (変動係数)、b 中央値 (最小値, 最大値)、c 算術平均値 (標準偏差)

16.1.2 反復投与

2型糖尿病患者9例にダバグリフロジン錠2.5^[3]及び10mgを1日1回14日間反復経口投与したとき、投与14日目における投与後のC_{max}は48及び191ng/mL、AUC_τは157及び727ng・h/mLであり、累積係数は1.28及び1.21であった¹⁾。

16.1.3 食事の影響

健康成人29例にダバグリフロジン錠10mgを空腹時又は高脂肪高カロリー食摂取後(食後)に投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ0.550(0.499, 0.606)及び0.973(0.943, 1.004)であった。食後投与のt_{max}の中央値は、空腹時投与と比べ1.25時間遅延した(外国人データ)³⁾。

16.1.4 生物学的同等性試験

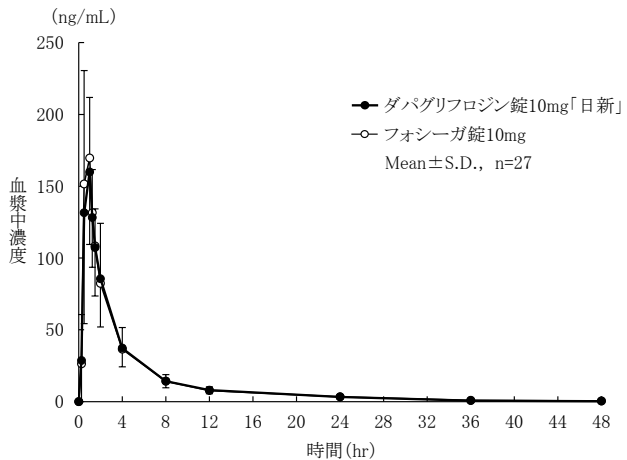
〈ダバグリフロジン錠10mg「日新」〉

ダバグリフロジン錠10mg「日新」とフォシーガ錠10mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ダバグリフロジンとして10mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

表2 薬物動態パラメータ(生物学的同等性試験)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ダバグリフロジン錠10mg「日新」	577.27±136.74	188.63±49.04	1.0±0.5	9.80±5.78
フォシーガ錠10mg	583.60±136.06	194.38±52.28	0.9±0.4	9.87±3.51

(Mean±S.D., n=27)



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

健康成人男性7例にダバグリフロジン錠10mgを空腹時に経口投与し、その1時間後に^{[14]C}ダバグリフロジン80μgを1分間かけて静脈内投与したとき、バイオアベイラビリティは78%であった(外国人データ)⁵⁾。

16.3 分布

*In vitro*におけるダバグリフロジン(0.5及び5μg/mL)の血漿蛋白結合率(平衡透析法)は約91%であった⁶⁾。健康被験者、腎機能正常患者及び腎機能障害患者にダバグリフロジン錠50mg^[3]を投与、健康被験者及び肝機能障害患者にダバグリフロジン錠10mgを投与したとき、血漿蛋白結合率(平衡透析法)は健康被験者では約92%、腎機能正常患者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者では約91%～95%であった(外国人データ)^{6)～8)}。

16.4 代謝

ダバグリフロジンの主代謝物は3-*O*-グルクロン酸抱合体であり、肝臓及び腎臓でUGT1A9により代謝を受ける⁹⁾。外国人健康成人男性に^{[14]C}ダバグリフロジン50mg^[3]を単回経口投与したとき、血漿中には3-*O*-グルクロン酸抱合体(血漿中総放射能の約42%)、未変化体(約39%)、2-*O*-グルクロン酸抱合体(約5%)及びベンジル水酸化体(約4%)が検出され、尿中には主に3-*O*-グルクロン酸抱合体(投与量の約61%)が認められた(外国人データ)^{10), 11)}。*In vitro*において、ダバグリフロジンはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5を誘導しなかった。ダバグリフロジンはUGT1A1に対して弱い阻害作用を示した(IC₅₀>50μM)¹²⁾。[10.参照]

16.5 排泄

外国人健康成人男性に50mgの^{[14]C}ダバグリフロジンを投与したとき、総放射能の75%が尿中に、21%が糞中に排泄された。糞中からは投与量の約15%が未変化体として排泄された(外国人データ)^{11), 13)}。健康成人男性6例にダバグリフロジン2.5^[3]及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体として投与量の1.0%及び1.1%が投与120時間後までに尿中排泄された¹⁾。2型糖尿病患者9例にダバグリフロジン錠2.5^[3]及び10mgを1日1回14日間反復投与したとき、未変化体として投与量の1.7%及び1.9%が投与24時間後までに尿中排泄された¹⁾。

*In vitro*において、ダバグリフロジンは有機アニオントランスポーター(OAT3)及び有機アニオントランスポーターポリペプチド(OATP1B1及びOATP1B3)に対して弱い阻害作用を示した(IC₅₀値はそれぞれ33μM、69μM、8μM)。ダバグリフロジンは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¹²⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

健康成人及び2型糖尿病患者にダバグリフロジン錠50mg^[3]を単回投与したとき、腎機能が正常な被験者(健康成人(8例)及びCL_{cr}>80mL/minである2型糖尿病患者(12例))に対する、軽度腎機能障害患者(50<CL_{cr}≤80mL/minである2型糖尿病患者(8例))、中等度腎機能障害患者(30≤CL_{cr}≤50mL/minである2型糖尿病患者(8例))及び重度腎機能障害患者(CL_{cr}<30mL/minであり透析を受けていない2型糖尿病患者(4例))のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.142(1.052, 1.239)及び1.278(1.189, 1.374)、1.256(1.091, 1.445)及び1.523(1.346, 1.724)並びに1.355(1.123, 1.633)及び1.753(1.486, 2.068)であった(外国人データ)^{7), 14)}。2型糖尿病患者にダバグリフロジン錠20mg^[3]を1日1回7日間反復投与したとき、定常状態における24時間の尿糖排泄量は、腎機能が正常である2型糖尿病患者では85g/日、軽度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では52g/日、中等度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では18g/日、重度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では11g/日であった(外国人データ)¹⁴⁾。[5.3、9.2.2参照]

16.6.2 肝機能障害

健康成人及び肝機能障害者にダバグリフロジン錠10mgを単回投与したとき、健康成人(6例)に対する軽度(Child-Pugh分類でA(6例))、中等度(Child-Pugh分類でB(6例))及び重度(Child-Pugh分類でC(6例))の肝機能障害者におけるダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.882(0.598, 1.301)及び1.033(0.765, 1.396)、1.122(0.761, 1.654)及び1.359(1.007, 1.836)並びに1.395(0.946, 2.056)及び1.669(1.236, 2.255)であった(外国人データ)^{8), 15)}。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 糖尿病用薬

ピオグリタゾン^{16), 17)}、シタグリブチン¹⁶⁾、グリメピリド¹⁶⁾、メトホルミン¹⁶⁾との併用により、ダバグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。ボグリボース¹⁸⁾との併用により、ダバグリフロジンの薬物動態は影響を受けなかった。

16.7.2 利尿薬

ヒドロクロチアジド¹⁹⁾、フメタニド²⁰⁾との併用により、ダバグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 その他の薬剤

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

併用により、ダバグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。

(2) リファンピシン²³⁾、メフェナム酸²³⁾

併用により、ダバグリフロジンの薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。

(3) ワルファリン²²⁾、ジゴキシン²²⁾

併用により、ダバグリフロジンはこれらの薬剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった(外国人データ)。

16.8 その他

〈ダバグリフロジン錠5mg「日新」〉

ダバグリフロジン錠5mg「日新」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)」に基づき、ダバグリフロジン錠10mg「日新」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた²⁴⁾。

注) 本剤の承認用量は5～10mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 2型糖尿病患者を対象とした試験

(1) 国内臨床試験²⁵⁾

国内の臨床試験において、ダバグリフロジン錠5mg又は10mgを1日1回投与した1012例中172例(17.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例(3.6%)、口渴18例(1.8%)、性器感染17例(1.7%)、尿路感染17例(1.7%)等であった。(初回承認時)

・用量反応試験(単独療法、D1692C00005試験)^{26) , 27)}

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

・プラセボ対照二重盲検比較試験(単独療法、D1692C00006試験)^{28) - 31)}

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

表1 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c (NGSP値) (%)			空腹時血糖 (mg/dL)	
	ベースライン 平均値 (SD)	ベースライン 値からの変化 量 ^{注1)} (SE)	プラセボとの 差 (SE)	ベースライン 値からの変化 量 ^{注1)} (SE)	プラセボとの 差 (SE)
プラセボ (n=87)	7.50 (0.63)	-0.06 (0.06)	—	5.8 (2.17)	—
ダバグリフロ ジン錠5mg (n=86)	7.50 (0.72)	-0.41 (0.06)	-0.35 [※] (0.09)	-8.6 (2.19)	-14.4 [※] (2.90)
ダバグリフロ ジン錠10mg (n=88)	7.46 (0.61)	-0.45 (0.06)	-0.39 [※] (0.09)	-13.7 (2.15)	-19.5 [※] (2.89)

※p<0.0001 SD：標準偏差、SE：標準誤差

注1) 調整済み平均変化量

腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表2 腎機能別(24週時)の結果

	HbA1c (NGSP値) (%)		
	ベースライン 平均値 (SD)	ベースライン値から の変化量 ^{注2)} 〔両側95%信頼区間〕	プラセボとの差 (SE)
eGFR 60以上90mL/min/1.73m ² 未満			
プラセボ (n=57)	7.59 (0.63)	-0.01 [-0.15, 0.14]	—
ダバグリフロジン 錠5mg (n=61)	7.52 (0.79)	-0.37 [-0.51, -0.23]	-0.37 (0.10)
ダバグリフロジン 錠10mg (n=61)	7.43 (0.58)	-0.50 [-0.64, -0.36]	-0.49 (0.10)
eGFR 45以上60mL/min/1.73m ² 未満			
プラセボ (n=24)	7.34 (0.62)	-0.10 [-0.32, 0.13]	—
ダバグリフロジン 錠5mg (n=23)	7.44 (0.53)	-0.46 [-0.69, -0.23]	-0.37 (0.16)
ダバグリフロジン 錠10mg (n=24)	7.55 (0.70)	-0.31 [-0.53, -0.08]	-0.21 (0.16)

SD：標準偏差、SE：標準誤差

eGFR 90mL/min/1.73m²以上については例数が少ないため(プラセボ5例、ダバグリフロジン錠5mg2例、ダバグリフロジン錠10mg2例)、本表には含めなかった。

注2) 調整済み平均変化量

・非盲検長期投与試験(単独及び他の糖尿病用薬との併用療法、D1692C00012試験)^{30) , 32) , 33)}

ダバグリフロジン錠5mg(10mgへの増量を含む)の単独及び併用療法によるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。また、単独療法群における52週時のベースライン値からの空腹時血糖変化量〔平均値±標準偏差〕は、-14.3±21.4mg/dL、体重変化量〔平均値±標準偏差〕は、-2.58±2.29kgであった。低血糖の有害事象発現割合は、単独療法群2.4%(6例/249例)、スルホニルウレア剤併用群6.6%(8例/122例)、DPP-4阻害剤併用群3.2%(2例/62例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群0%(0例/61例)、ビグアナイド系薬剤併用群2.8%(2例/71例)、チアゾリジン系薬剤併用群1.6%(1例/64例)、速効型インスリン分泌促進剤併用群6.1%(3例/49例)、GLP-1受容体作動薬併用群6.0%(3例/50例)であった。重度の低血糖は認められなかった。

表3 非盲検長期投与試験(52週時)の結果

	HbA1c (NGSP値) (%)	
	ベースライン 平均値 (SD)	ベースライン値 からの変化量 (SD)
ダバグリフロジン錠単独療法群 (n=249)	7.53 (0.76)	-0.66 (0.71)
スルホニルウレア剤併用群 (n=122)	8.02 (0.84)	-0.65 (0.70)
DPP-4阻害剤併用群 (n=62)	7.80 (0.91)	-0.60 (0.57)
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群 (n=61)	7.59 (0.73)	-0.81 (0.67)
ビグアナイド系薬剤併用群 (n=69)	7.63 (0.85)	-0.63 (0.69)
チアゾリジン系薬剤併用群 (n=64)	7.94 (0.92)	-0.86 (0.76)
速効型インスリン分泌促進剤併用群 (n=49)	7.49 (0.73)	-0.76 (0.65)
GLP-1受容体作動薬併用群 (n=50)	8.11 (0.92)	-0.49 (0.80)

SD：標準偏差

ダバグリフロジン錠単独療法群の腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表4 腎機能別(52週時)の結果

	HbA1c (NGSP値) (%)	
	ベースライン値からの変化量 (SD)	
eGFR 90mL/min/1.73m ² 以上		
ダバグリフロジン錠単独療法群 (n=13)	-0.86 (0.78)	
eGFR 60以上90mL/min/1.73m ² 未満		
ダバグリフロジン錠単独療法群 (n=175)	-0.73 (0.63)	
eGFR 45以上60mL/min/1.73m ² 未満		
ダバグリフロジン錠単独療法群 (n=61)	-0.43 (0.85)	

SD：標準偏差

(2) 海外臨床試験

・外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(単独療法、MB102029試験)^{31) , 34)}

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

表5 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c (NGSP値) (%)		
	ベースライン 平均値 (SD)	ベースライン値から の変化量 ^{注3)} 〔両側95%信頼区間〕	プラセボとの差 (SE)
全体			
プラセボ (n=82)	8.53 (1.29)	-0.32 [-0.66, 0.01]	—
ダバグリフロジン 錠5mg (n=83)	8.30 (1.04)	-0.41 [-0.74, -0.07]	-0.08 (0.14)
ダバグリフロジン 錠10mg (n=82)	8.22 (0.97)	-0.44 [-0.77, -0.10]	-0.11 (0.15)
eGFR 30以上45mL/min/1.73m ² 未満			
プラセボ (n=33)	8.23 (1.20)	-0.52 [-1.08, 0.03]	—
ダバグリフロジン 錠5mg (n=41)	8.49 (1.16)	-0.47 [-1.01, 0.06]	0.05 (0.21)
ダバグリフロジン 錠10mg (n=45)	8.12 (1.00)	-0.45 [-0.96, 0.05]	0.07 (0.21)
eGFR 45以上60mL/min/1.73m ² 未満			
プラセボ (n=40)	8.78 (1.32)	-0.11 [-0.57, 0.35]	—
ダバグリフロジン 錠5mg (n=35)	8.13 (0.93)	-0.47 [-0.97, 0.02]	-0.37 (0.23)
ダバグリフロジン 錠10mg (n=32)	8.25 (0.89)	-0.44 [-0.94, 0.07]	-0.33 (0.24)

SD：標準偏差、SE：標準誤差

注3) 調整済み平均変化量

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

[5.3、8.2、11.1参照]

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験(DPP-4阻害薬との併用を含むインスリン製剤との併用療法、D1692C00013試験)^{35) - 38)}

eGFRが45mL/min/1.73m²以上の2型糖尿病患者を対象とし、インスリン製剤〔0.2単位/kg/日以上かつ15単位/日以上〕の単独又はDPP-4阻害薬との併用療法に加え、ダバグリフロジン錠5mg併用16週間投与におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。低血糖の有害事象発現割合は、16週間の二重盲検投与期ではダバグリフロジン錠併用群19.5%(24例/123例)、プラセボ併用群23.3%(14例/60例)であった。

表6 インスリン製剤との併用療法試験（16週時）の結果

	HbA1c (NGSP値) (%)		
	ベースライン平均値 (SD)	ベースライン値からの変化量 ^{注4)} (SE)	プラセボとの差 (SE)
プラセボ併用群 (n=60)	8.49 (0.93)	0.05 (0.0904)	-0.60* (0.1053)
ダパグリフロジン錠併用群 (n=122)	8.26 (0.79)	-0.55 (0.0638)	

※p<0.0001 SD：標準偏差、SE：標準誤差

注4) 調整済み平均変化量

16週間の二重盲検期にダパグリフロジン錠併用群に割り付けられ、36週間の非盲検期に移行し、ダパグリフロジン錠を52週間継続投与（ダパグリフロジン錠10mgへの増量を含む）した症例において、HbA1c (NGSP値) の変化量（標準偏差）は、-0.74 (0.746) % (122例) であった。低血糖の有害事象発現割合は52週間ダパグリフロジン錠併用投与群で35.0% (43例/123例) であり、重度の低血糖は認められなかった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ナトリウム-グルコース共輸送体 (SGLT) 2は、腎尿管に特異的に発現しており、近位尿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³⁹⁾。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⁴⁰⁾。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。

18.2 SGLT2に対する阻害作用

*In vitro*試験で、ダパグリフロジンは、ヒトSGLT2を選択的に阻害し (K_i値：0.55nM)、その選択性はSGLT1 (K_i値：810nM) との比較で約1400倍高かった⁴⁰⁾。SGLT1は、腎尿管のほか、腸内に存在してグルコース吸収に関与する主要な輸送体である⁴¹⁾。

18.3 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖低下作用

遺伝的糖尿病モデルのZDFラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験で、尿中グルコース排泄量の増加と共に血漿中グルコース濃度の低下が認められた⁴²⁾。また、ZDFラットにダパグリフロジンを15日間反復経口投与した試験では、投与15日目の絶食下での尿中グルコース排泄量は用量依存的に増加し、投与8日目及び投与14日目にそれぞれ絶食下及び摂餌下での血漿中グルコース濃度は用量依存的に低下した⁴³⁾。

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

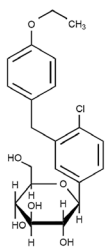
一般名：ダパグリフロジン (Dapagliflozin)

化学名：(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-(4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl)-D-glucitol

分子式：C₂₁H₂₅ClO₆

分子量：408.87

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。メタノールに溶けやすく、水に極めて溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。

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。

22. 包装

〈ダパグリフロジン錠5mg「日新」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

300錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈ダパグリフロジン錠10mg「日新」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

300錠 [バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011 Apr; 13 (4) : 357-65
- 2) 国内第Ⅰ相臨床試験-用量漸増単回投与試験 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.6.3)
- 3) 生物学的同等性と食事の影響 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠10mg)
- 5) Boulton DW, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013 Mar; 75 (3) : 763-8
- 6) 蛋白結合率測定試験 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.5.6)

- 7) Kasichayanula S, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013 Sep; 76 (3) : 432-44
- 8) Kasichayanula S, et al. Clin Ther. 2011 Nov; 33 (11) : 1798-808
- 9) 腎、肝、小腸ミクロソームによるグルクロン酸抱合 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.4.9)
- 10) *In vivo*代謝 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.5.9)
- 11) マスバランス及び代謝試験 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.9)
- 12) 薬物動態学的薬物相互作用 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.4.7)
- 13) 糞尿中排泄率 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.4.6)
- 14) 腎機能障害患者における薬物動態 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.12)
- 15) 肝機能障害患者における薬物動態 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.13)
- 16) Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011 Jan; 13 (1) : 47-54
- 17) ビオグリタゾンとの薬物間相互作用試験 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.15)
- 18) Imamura A, et al. Diabetes Ther. 2013 Jun; 4 (1) : 41-9
- 19) ヒドロクロロチアジドとの薬物間相互作用試験 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.14)
- 20) Wilcox CS. J Am Heart Assoc. 2018; 7 (4) : e007046
- 21) バルサルタン又はシムバスタチンとの薬物間相互作用試験 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.17)
- 22) Kasichayanula S, et al. Adv Ther. 2012 Feb; 29 (2) : 163-77
- 23) Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2013 Mar; 15 (3) : 280-3
- 24) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠5mg)
- 25) 国内試験 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.4.2.1.2.1)
- 26) Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2013 May; 15 (5) : 432-40
- 27) 国内第Ⅱb相試験 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.27)
- 28) 単独療法プラセボ対照比較試験① (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.28)
- 29) Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2014 Nov; 16 (11) : 1102-10
- 30) 第Ⅲ相単独投与比較試験 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.3.3)
- 31) 単独療法プラセボ対照比較試験② (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、審査報告書)
- 32) 単独又は併用療法による非盲検長期投与試験 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.48)
- 33) Kaku K, et al. Diabetes Ther. 2014 Dec; 5 (2) : 415-33
- 34) Kohan DE, et al. Kidney Int. 2014 Apr; 85 (4) : 962-71
- 35) Araki E, et al. J Diabetes Investig. 2016 Jul; 7 (4) : 555-64
- 36) 2型糖尿病患者を対象としたインスリンとの併用療法試験 (フォシーガ錠：2024年3月6日公表、再審査申請資料概要1.5.1.5)
- 37) 2型糖尿病患者を対象としたインスリンとの併用療法試験 (フォシーガ錠：2024年3月6日公表、再審査報告書)
- 38) Araki E, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Apr; 19 (4) : 562-570
- 39) Kanai Y, et al. J Clin Invest. 1994 Jan; 93 (1) : 397-404
- 40) ヒトのSGLT2及びSGLT1に対するダパグリフロジンの阻害活性及び選択性 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.1)
- 41) Wright EM, et al. J Intern Med. 2007 Jan; 261 (1) : 32-43
- 42) 遺伝的糖尿病モデルZDFラットにおける単回投与試験 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.2.2.2.2)
- 43) 糖尿病モデルZDFラットにおける反復投与試験 (フォシーガ錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.2.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日新製薬株式会社 安全管理部

〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号

TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419

E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号