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 に準拠して作成

選択的SGLT2阻害剤-2型糖尿病治療剤-
トホグリフロジン水和物錠
処方箋医薬品注）

アプルウェイ®錠20mg

Apleway® Tablets 20mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	フィルムコーティング錠（円形・割線入り）
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	1 錠中トホグリフロジンとして 20mg
一般名	和　名：トホグリフロジン水和物（JAN） 洋　名：Tofogliflozin 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：2014 年 3 月 24 日 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
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式會社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	興和株式会社　くすり相談センター 電話　0120-508-514 　　03-3279-7587 受付時間　9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kowa.co.jp/product/

本 IF は 2020 年 6 月改訂の添付文書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―

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、添付文書と略す）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 と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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、日病薬と略す）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 は紙媒体の冊子としての提供方式から 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 と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008 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。

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF 記載要領 2018」として公表された。

２．IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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 に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、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 を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

（2018 年 10 月改訂）

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 ……1
　３．製品の製剤学的特性 ……1
　４．適正使用に関して周知すべき特性 ….2
　５．承認条件及び流通・使用上の
　　制限事項 ……2
　６．ＲＭＰの概要 ……2
Ⅱ．名称に関する項目 ……3
　１．販売名 ……3
　２．一般名 ……3
　３．構造式又は示性式 ……3
　４．分子式及び分子量 ……3
　５．化学名（命名法）又は本質 ……3
　６．慣用名、別名、略号、記号番号 ……3
Ⅲ．有効成分に関する項目 ……4
　１．物理化学的性質 ……4
　２．有効成分の各種条件下における
　　安定性 ……5
　３．有効成分の確認試験法、定量法 ……5
Ⅳ．製剤に関する項目 ……6
　１．剤形 ……6
　２．製剤の組成 ……6
　３．添付溶解液の組成及び容量 ……6
　４．力価 ……6
　５．混入する可能性のある夾雑物 ……6
　６．製剤の各種条件下における安定性 ….7
　７．調製法及び溶解後の安定性 ……7
　８．他剤との配合変化
　　（物理化学的変化） ……7
　９．溶出性 ……7
　10．容器・包装 ……7
　11．別途提供される資材類 ……7
　12．その他 ……7
Ⅴ．治療に関する項目 ……8
　１．効能又は効果 ……8
　２．効能又は効果に関連する注意 ……8
　３．用法及び用量 ……8
　４．用法及び用量に関連する注意 ……9
　５．臨床成績 ……9
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 32
　１．薬理学的に関連ある化合物又は
　　化合物群 …… 32
　２．薬理作用 …… 32
Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 40
　１．血中濃度の推移 …… 40
　２．薬物速度論的パラメータ …… 47
　３．母集団（ポピュレーション）解析 ‥ 48
　４．吸収 …… 49
　５．分布 …… 50
　６．代謝 …… 51
　７．排泄 …… 53
　８．トランスポーターに関する情報 …… 54
　９．透析等による除去率 …… 54
　10．特定の背景を有する患者 …… 54
　11．その他 …… 56
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する
　　項目 …… 57
　１．警告内容とその理由 …… 57
　２．禁忌内容とその理由 …… 57
　３．効能又は効果に関連する注意と
　　その理由 …… 57
　４．用法及び用量に関連する注意と
　　その理由 …… 57
　５．重要な基本的注意とその理由 …… 57
　６．特定の背景を有する患者に関する
　　注意 …… 59
　７．相互作用 …… 61
　８．副作用 …… 62
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 67
　10．過量投与 …… 67
　11．適用上の注意 …… 68
　12．その他の注意 …… 68
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 …… 69
　１．薬理試験 …… 69
　２．毒性試験 …… 70
Ⅹ．管理的事項に関する項目 …… 72
　１．規制区分 …… 72
　２．有効期間 …… 72
　３．包装状態での貯法 …… 72

４．取扱い上の注意 …… 72
５．患者向け資材 …… 72
６．同一成分・同効薬 …… 72
７．国際誕生年月日 …… 72
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 …… 72
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 … 72
10．再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 …… 72
11．再審査期間 …… 72
12．投薬期間制限に関する情報 …… 72
13．各種コード …… 73
14．保険給付上の注意 …… 73
XI．文献…… 74
１．引用文献 …… 74
２．その他の参考文献 …… 75
XII．参考資料…… 76
１．主な外国での発売状況 …… 76
２．海外における臨床支援情報 …… 76
XIII．備考 …… 77
その他の関連資料 …… 77

承認申請資料における HbA1c は NGSP 値として測定され、国内試験においては「ヘモグロビン A1c 標準物質 JDS Lot2 の NGSP 値について」（富永真琴ほか:糖尿病. 45(5):385-388, 2002）に基づく下記の換算式により JDS 値に換算された。

換算式：HbA1c（JDS）＝（0.999×【HbA1c（NGSP）】）−0.288

本インタビューフォームにおける HbA1c については、「日常臨床及び特定健診・保健指導における HbA1c 国際標準化の基本方針及び HbA1c 表記の運用指針」（日本糖尿病学会 2012 年 4 月 11 日修正）に基づき、JDS 値に換算する前の NGSP 値を記載した。

なお、承認申請資料中の換算後の HbA1c（JDS）と換算前の HbA1c（NGSP）との差は、HbA1c（NGSP）が 1.0～20.0%の範囲では、いずれも 0.3%であったことから、以下の関係が成立した。

HbA1c（NGSP）変化量=HbA1c（JDS）変化量

略語表

略語	略語内容
ADH	アルコール脱水素酵素
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ANCOVA	共分散分析
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	血漿濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	0 時間から 24 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}2h}$	0 時間から 2 時間までの AUC
$AUC_{1\text{-}24h}$	投与 1 時間後から 24 時間までの AUC
AUC_{inf}	0 時間から無限大時間までの AUC
Basal-bolus	基礎・追加インスリン療法
BG	ビグアナイド剤
BMI	体格指数
BUN	血中尿素窒素
CHL	チャイニーズ・ハムスター肺由来
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来
CL/F	経口クリアランス
CL_R	腎クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
Cr	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
DMSO	ジメチルスルホキシド
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
DPP-4i	ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害剤
ECG	心電図
eGFR	推定糸球体濾過量
$eGFR_{MDRD}$	MDRD 式より算出した推定糸球体濾過量
F	生物学的利用率
FAS	最大の解析対象集団
f_e	尿中排泄率
GK ラット	後藤－柿崎ラット
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
Glu	グルコース
Glu $AUC_{0\text{-}12h}$	0 時間から 12 時間までの血糖値の AUC
Glu $AUC_{0\text{-}4h}$	0 時間から 4 時間までの血糖値の AUC
Hb	ヘモグロビン
HbA1c	糖化ヘモグロビン
HEK	ヒト胎児腎臓由来

略語	略語内容
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JDS	日本糖尿病学会
Ki	阻害定数
MDR1	多剤耐性蛋白質 1
MedDRA	ICH 国際医薬品用語集
MRT	平均滞留時間
MTT	食事負荷試験
NAD	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NGSP	（HbA1c の）国際標準値
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP1B	有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	基本語
QTc	RR 間隔で補正した QT 間隔
QTcS	試験に特有な補正式で算出した QT 間隔
SGLT	ナトリウム･グルコース共輸送体
SOC	器官別大分類
SU	スルホニルウレア剤
$t_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
TZD	チアゾリジン誘導体
V/F	みかけの分布容積
ZDF ラット	Zucker 糖尿病性肥満ラット
α-GI	α-グルコシダーゼ阻害剤
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤（一般名：トホグリフロジン水和物）は、腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担う輸送体であるナトリウム・グルコース共輸送体（SGLT）2 を高選択的に阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することにより、インスリン非依存的に血糖を低下させる SGLT2 阻害剤である。

1980 年代になってリンゴやナシの樹皮に含まれる配糖体であるフロリジンは、SGLT を阻害することで尿糖排泄作用を示すことが明らかとなった。腎尿細管でのグルコース再吸収においては、SGLT1 と SGLT2 の両アイソフォームが主に関与しており、腎臓に特異的に発現する SGLT2 がその大部分を担っていると考えられている。一方、SGLT1 は腎臓のみならず消化管にも分布し、糖質の輸送体として機能していることが報告されており、SGLT1 を阻害することにより消化管への影響が懸念される。これらの知見から SGLT2 を選択的に阻害する薬剤の開発が行われた。

本剤の有効成分であるトホグリフロジン水和物は、中外製薬株式会社により国内で創製され、国内開発は中外製薬株式会社、サノフィ株式会社及び興和株式会社の三社共同で実施された。効力を裏付ける非臨床試験で本剤は、SGLT1 と比較して SGLT2 への高い選択的阻害作用が認められ、尿中へのグルコース排泄の促進により、2 型糖尿病モデル動物では明らかな血糖低下作用が認められた。また、本剤は SGLT2 を高選択的に阻害するという特徴から、高血糖状態では、SGLT2 を阻害することにより糸球体で濾過された過剰な血中グルコースを尿中に排泄させると考えられ、一方、低血糖状態では、SGLT2 を阻害しても、一定量のグルコースが SGLT1 により再吸収されると考えられるため、過度に血糖を低下させる可能性が低く、低血糖を生じにくい血糖降下薬であることが期待されている。

「糖尿病治療ガイド 2018-2019」（日本糖尿病学会編）においては、2 型糖尿病の治療目標は血糖に加えて体重、血圧、血清脂質の良好なコントロール状態を維持することとされており、SGLT2 阻害剤である本剤は、2 型糖尿病治療の一助になる薬剤であると考えられる。

「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 9 日付、薬食審査発 0709 第 1 号）に基づいて実施された臨床試験により、本剤の臨床的有効性と安全性が審査され、「2 型糖尿病」を効能・効果として、2014 年 3 月に製造販売承認された。

2020 年 4 月よりサノフィ株式会社から興和株式会社へ販売を移管し、2020 年 6 月より製造販売承認を承継した。

２．製品の治療学的特性

(1) SGLT2 を選択的に阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することにより、インスリン非依存的に血糖を低下させる、国内で創製された SGLT2 阻害剤である。（32 頁）

(2) 本剤の SGLT2 阻害活性は、SGLT1 に比較して高い選択性を示した（*in vitro*）。（33 頁）

(3) アプルウェイ錠 20mg1 日 1 回単独投与（24 週）により、HbA1c は約 1.0%低下した（ベースライン平均値：約 8.3%）。（16 頁）

(4) アプルウェイ錠 20mg 投与により、長期（52 週）にわたって良好な血糖コントロールを示した。（18 頁）

(5) 重大な副作用として低血糖、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、脱水、ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。（62 頁）

３．製品の製剤学的特性

(1) 他の医薬品との識別性確保のために、うすい黄色で、円形・割線入りのフィルムコーティング錠としている。（6 頁）

(2) PTP シートには製品名及び含量を 1 錠ごとの定位置に表示している。

(3) ウィークリー包装（PTP14 錠シート）がある。

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	タイトル、参照先
RMP	有	「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	有	・医療従事者向け資材（適正使用のお願い） ・患者向け資材（デベルザ錠 20mg アプルウェイ錠 20mg を服用される患者さんへ）（「XIII.備考」の項参照）
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	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（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】
・低血糖 ・多尿・頻尿 ・体液量減少に関連する事象 ・尿路感染 ・性器感染 ・ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）	・体重減少の安全性への影響 ・腎障害 ・骨折 ・悪性腫瘍 ・心血管系疾患 ・下肢切断	・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		
・長期投与における有効性 ・高齢者における有効性		

↓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
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（長期使用）（27 頁） ・特定使用成績調査（高齢者）（27 頁）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・特定使用成績調査（長期使用）（27 頁） ・特定使用成績調査（高齢者）（27 頁）

↓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
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の作成と提供 ・患者向け資材（デベルザ錠 20mg アプルウェイ錠 20mg を服用される患者さんへ）の作成と提供

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
アプルウェイ®錠 20mg

（2）洋名
Apleway® Tablets 20mg

（3）名称の由来
Apleway は Apple（りんご）と way（道、方法）の造語で、リンゴの樹皮から抽出された物質を起源とした、いままでの糖尿病治療薬にはない作用機序をもつ薬剤という意味がある。

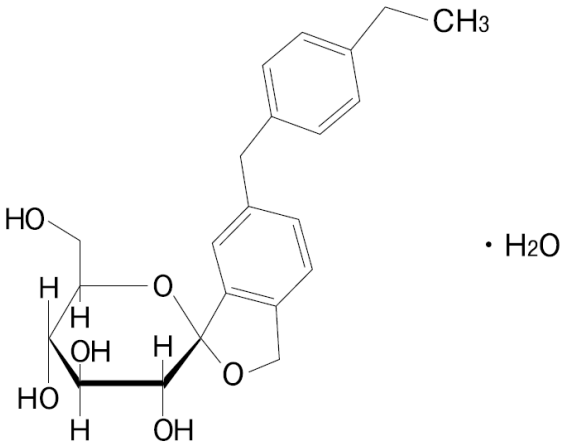
２．一般名

（1）和名（命名法）
トホグリフロジン水和物（JAN）

（2）洋名（命名法）
Tofogliflozin Hydrate（JAN）

（3）ステム
ナトリウム・グルコース共輸送体阻害剤、フロリジン誘導体（sodium glucose co-transporter inhibitors, phlorizin derivatives）：-gliflozin

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量
分子式：$C_{22}H_{26}O_6 \cdot H_2O$
分子量：404.45

５．化学名（命名法）又は本質
(1*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*,6'*R*)-6-[(4-Ethylphenyl)methyl]-6'-(hydroxymethyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-3*H*-spiro [2-benzofuran-1,2'-pyran]-3',4',5'-triol monohydrate（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号
開発コード：CSG452

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

トホグリフロジン水和物は、*N*,*N*-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール（99.5）、アセトン及びジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく、1-オクタノールに溶けやすく、水、pH 1.2 緩衝液、pH 6.8 緩衝液及び pH 12 緩衝液に溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃付近の一定温度、相対湿度が 0～90%RH の環境下において、10～90%RH の環境下では吸湿性はないが、臨界相対湿度は 10%RH であり、それ以下の相対湿度環境下では結晶水の脱離により水和物から非晶質へ転移すると考えられる。また、60～90%RH の範囲では、結晶水の取り込みにより非晶質から水和物へ転移すると考えられる。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：71～92℃

(5) 酸塩基解離定数

トホグリフロジン水和物の水溶液につき、滴定液として 0.25mol/L 水酸化カリウム溶液及び 0.25mol/L 塩酸による滴定を実施したが、いずれの滴定液においても、ブランクである水と試験液であるトホグリフロジン水和物の水溶液の滴定曲線に差はなく、当量点は検出できなかった。また、微分曲線においても差を認めなかった。

(6) 分配係数

1-オクタノールと水、pH5 緩衝液、pH7 緩衝液及び pH9 緩衝液間の分配係数を以下の表に示す。

液相	分配係数（平均値）
水	1.68
pH5	1.70
pH7	1.71
pH9	1.71

(7) その他の主な示性値

比旋光度　$[\alpha]_D^{20}$：+22.4°

２．有効成分の各種条件下における安定性

保存条件				測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃, 60%RH		3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヵ月	遮光、気密容器	規格内
加速試験		40℃, 75%RH		3, 6 ヵ月		規格内
苛酷試験	温度	50℃		1, 2, 3 ヵ月		1 ヵ月で塊あり
		60℃		1, 2, 3 ヵ月		1 ヵ月で塊あり、2 ヵ月で白色→うすい黄色に変色、水分低下
	湿度	50℃, 75%RH		1, 2, 3 ヵ月	ガラスシャーレ	1 ヵ月で塊あり
	光	25℃, D65 光源 (348.8W・h/m^2)		60 万, 120 万 lx・h		規格内
	50mg/100mL 溶液	25℃	3%過酸化水素水溶液	1, 3, 7 日間	褐色ガラス瓶、遮光	試験開始時より類縁物質増加、含量低下
			溶出試験第 1 液（pH 1.2）	3, 7, 14 日間		試験開始時より類縁物質増加、含量低下
			リン酸塩緩衝液（pH 3.0）			試験開始時より類縁物質増加、含量低下
			リン酸塩緩衝液（pH 6.0）			7 日で含量低下、14 日で類縁物質増加
			リン酸塩緩衝液（pH 8.0）			7 日で含量低下
			リン酸塩緩衝液（pH 12）			7 日で含量低下

試験項目　長期保存・加速：性状、純度試験（類縁物質）、水分、定量法等
苛酷（温度、湿度、光）：性状、純度試験（類縁物質）、水分、定量法等
苛酷（溶液）：性状、純度試験（類縁物質）、定量法

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等
定量法：液体クロマトグラフィー

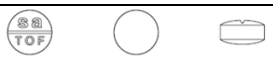
Ⅳ．製剤に関する項目

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

色調・剤形	うすい黄色のフィルムコーティング錠（円形・割線入り）
外　　形	 直径約 6.1mm、厚さ約 3.3mm、重量約 105mg

（3）識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート/表示内容：saTOF

（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

有効成分	トホグリフロジン水和物 （1 錠中トホグリフロジンとして 20mg）
添 加 剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロース Na、ステアリン酸 Mg、硬化油、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当資料なし

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

原薬の合成由来不純物が混入する可能性がある。

６．製剤の各種条件下における安定性

保存条件			測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃, 60%RH	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヵ月	PTP 包装	規格内
				プラスチックボトル包装	規格内
加速試験		40℃, 75%RH	3, 6 ヵ月	PTP 包装	規格内
				プラスチックボトル包装	規格内
苛酷試験	温度	50℃	1, 3 ヵ月	気密遮光容器	規格内
	湿度	25℃, 80%RH	1, 3 ヵ月	遮光容器（開放）	規格内
	光	25℃, D65 光源 (351W・h/m^2)	120 万 lx・h	ガラスシャーレ	規格内

試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法

本剤の包装状態での貯法は室温保存、有効期間は 3 年である。（「X.管理的事項に関する項目」参照）

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）

該当しない

９．溶出性

試験液に pH6.8 リン酸塩緩衝液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 30 分間の Q 値（規定された有効成分の溶出率）は 80%である。

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

PTP：100 錠（10 錠×10）、140 錠（14 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

バラ：500 錠（プラスチックボトル）

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP 包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム
ボトル包装	プラスチックキャップ：ポリプロピレン プラスチックボトル：高密度ポリエチレン

11．別途提供される資材類

該当資料なし

12．その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

2 型糖尿病

（解説）

「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 9 日付、薬食審査発 0709 第 1 号）が発出され、対象患者、試験デザイン、評価方法、試験の進め方等の標準的な評価方法が示された。本剤の国内第 II/III 相試験及び第 III 相試験はこのガイドラインに従って実施し、2 型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、「2 型糖尿病」を効能・効果として設定した。

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

5.1 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。

5.2 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をしないこと。

5.3 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。［8.3、9.2.1、16.6.1 参照］

5.4 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ので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.3、9.2.2、16.6.1、17.1.3 参照］

（解説）

5.1 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。

5.2 1 型糖尿病の患者は適応外であることから設定した。

5.3 本剤は腎糸球体で濾過されたグルコースの再吸収を阻害し、尿中への排泄を促進することにより効果を発現するため、重度の腎機能障害のある患者又は透析を要する程度の末期腎不全患者では、本剤の効果が期待できないと考えられるため設定した。

5.4 国内の臨床試験において、中等度腎機能障害患者（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m^2）の HbA1c の減少幅は、腎機能正常患者に比べて小さかったことから設定した。

３．用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

通常、成人にはトホグリフロジンとして 20mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

（解説）

食事は、トホグリフロジンの C_{max} を低下させ、T_{max} を遅延させるが、AUC にはほとんど影響しない。（「VII.1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の 2 型糖尿病患者における 5 用量の有効性、安全性/忍容性及び薬物動態を検討した用量設定のための国際共同試験（BC21587）において、本剤は 2.5mg の用量で明らかな尿糖排泄を示し、本剤投与後の 1 日累積尿糖排泄量は投与量の増加に応じて増加して、20mg でほぼ最大になるものと考えられた。

さらに、本剤の 2 型糖尿病患者における有効性及び安全性を検討した国内第 II/III 相試験（CSG003JP）、第 III 相単独長期試験（CSG004JP）及び第 III 相経口血糖降下薬併用試験（CSG005JP）において、本剤は 1 日 1 回 20mg の朝投与において、HbA1c、血糖、体重、血圧等を指標とした有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法及び用量を「20mg 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与」と設定した。（「V.5.（3）用量反応探索試験」「V.5.（4）1）有効性検証試験」「V.5.（4）2）安全性試験」の項参照）

４．用法及び用量に関連する注意

設定されていない。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜評価資料＞

相	試験番号	国内/海外	試験の種類	投与期間	用量	安全性解析対象症例数
I	CSG010JP	国内	食事の影響試験	単回	20, 40mg	30 例
I	CSG001JP	国内	健康成人を対象とした単回投与試験	単回	プラセボ, 10, 20, 40, 80, 160, 320, 640mg（日本人） プラセボ, 10, 20, 80mg（白人）	80 例（実薬 60 例, プラセボ 20 例）
I	CSG002JP	国内	健康成人を対象とした反復投与試験	7 日間	プラセボ, 2.5, 20, 80mg/日	24 例（実薬 18 例, プラセボ 6 例）
I	BP22464	海外	QT/QTc 評価試験	単回	プラセボ, 40, 400mg	52 例
I	CSG007JP	国内	肝障害患者を対象とした単回投与試験	単回	40mg	17 例（肝機能障害患者 9 例, 正常肝機能被験者 8 例）
I	CSG008JP	国内	薬物相互作用試験（1）	単回	40mg	90 例
I	CSG009JP	国内	薬物相互作用試験（2）	単回	40mg	87 例
II	BC21587	国際共同	2 型糖尿病患者を対象とした用量設定のための国際共同試験	12 週間	プラセボ, 2.5, 5, 10, 20, 40mg/日	394 例（実薬 328 例, プラセボ 66 例） 日本人 71 例（実薬 59 例、プラセボ 12 例）
II	CSG006JP	国内	腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした 24 週間投与試験	24 週間	40mg/日	43 例（中等度腎機能障害患者 30 例,腎機能正常患者 13 例）
II/III	CSG003JP	国内	単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験	24 週間	プラセボ, 10, 20, 40mg/日	230 例（実薬 174 例, プラセボ 56 例）
III	CSG004JP	国内	単独療法長期投与試験	52 週間	20, 40mg/日	191 例
III	CSG005JP	国内	併用療法長期投与試験－経口血糖降下薬併用試験	52 週間	20, 40mg/日	593 例

＜参考資料＞

相	試験番号	国内/海外	試験の種類	投与期間	用量	安全性解析対象症例数
I	BP22320	海外	マスバランス試験	単回	0.1mg（静注） +20mg（経口）	6 例
I	BP21549	海外	2 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験	14 日間	2.5, 5, 20, 60, 120mg/日	55 例（実薬 40 例, プラセボ 15 例）
I	BP21758	海外	薬物相互作用試験（プロベネシド、ケトコナゾールとの併用）	単回	10mg	15 例

相	試験番号	国内/海外	試験の種類	投与期間	用量	安全性解析対象症例数
I	BP22321	海外	腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験	単回	20mg	36 例（正常腎機能患者 11 例, 軽度腎機能障害患者 8 例, 中等度腎機能障害患者 9 例, 重度腎機能障害患者 8 例）
I	BP22764	海外	2 型糖尿病患者を対象とした 24 時間血糖推移評価試験	単回	プラセボ, 5, 20mg	22 例

（2）臨床薬理試験

1）健康成人を対象とした単回投与試験（CSG001JP）[1)]

日本人の健康成人男性に本剤 10、20、40、80、160、320、640mg（各用量 6 例）又はプラセボ（各用量 2 例）を、白人の健康成人男性に本剤 10、20、80mg（各用量 6 例）又はプラセボ（各用量 2 例）を単回投与した際の安全性、忍容性及び薬力学を検討した。

＜安全性及び忍容性＞

有害事象の発現割合は、日本人群ではプラセボ投与群 42.9%（6 例/14 例）、本剤投与群 92.9%（39 例/42 例）であり、いずれも血中ケトン体増加であった。

白人群での有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 83.3%（5 例/6 例）、本剤投与群 100.0%（18 例/18 例）であり、その内訳は、C-反応性蛋白増加がプラセボ群で 1 例、AST（GOT）増加及び ALT（GPT）増加が 10mg 群で各 1 例認められ、その他の事象はいずれも血中ケトン体増加であった。

重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値では、血中ケトン体に用量反応性の増加が認められた。本剤投与群の生理学的検査値の平均値の推移は治験期間を通してプラセボ群と同様の推移を示した。

心電図異常所見はいずれの被験者にも認められなかった。QT 又は QTc 間隔を含む心電図パラメータに本剤投与による影響は認められなかった。

＜薬力学＞

今回検討した用量範囲では、尿糖排泄は 10mg から認められ、累積尿糖排泄量は 640mg で最大であった。10mg 投与後 24 時間以降においても尿糖排泄作用が認められた。今回、人種差を検討した 10～80mg の用量範囲では、日本人及び白人で累積尿糖排泄量に明らかな差は認められなかった。

日本人健康成人男性における累積尿糖排泄量（単回投与後 24 時間及び 48 時間）

	プラセボ群 n=14	10mg 群 n=6	20mg 群 n=6	40mg 群 n=6	80mg 群 n=6	160mg 群 n=6	320mg 群 n=6	640mg 群 n=6
24 時間まで	0.1 ±0.0	45.2 ±9.1	56.8 ±5.4	59.1 ±10.9	66.2 ±11.2	64.2 ±8.6	73.3 ±9.9	78.8 ±10.9
48 時間まで	0.2 ±0.3	53.5 ±13.4	69.9 ±11.0	89.4 ±22.7	117.1 ±20.2	118.3 ±18.8	137.1 ±22.2	149.2 ±24.2

平均値±標準偏差（g）

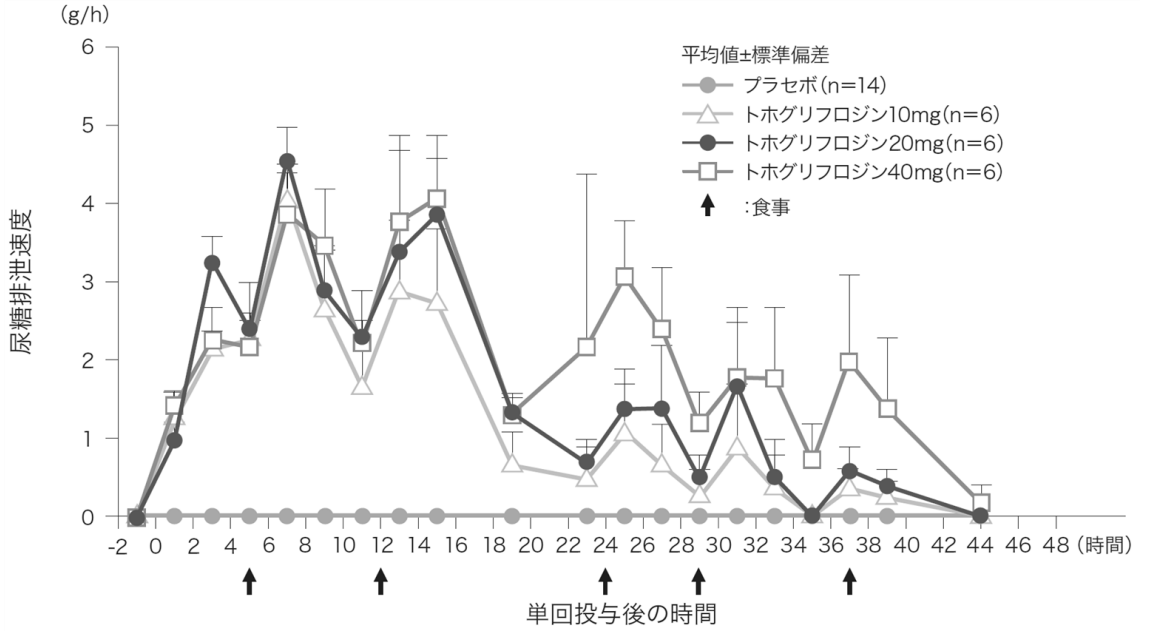
白人健康成人男性における累積尿糖排泄量（単回投与後 24 時間及び 48 時間）

	プラセボ群 n=6	10mg 群 n=6	20mg 群 n=6	80mg 群 n=6
24 時間まで	0.1±0.0	44.6±7.7	47.3±10.9	66.2±8.1
48 時間まで	0.3±0.3	54.6±15.1	55.9±15.5	96.8±8.0

平均値±標準偏差（g）

尿糖排泄の効果発現は本剤投与群の全群において投与 2 時間以内であった。投与 48 時間までの尿糖排泄速度は以下のとおりであった。

健康成人男性における尿糖排泄速度



（40mg 投与までを図示）

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

2）健康成人を対象とした反復投与試験（CSG002JP）[2)]

日本人健康成人男性に本剤 2.5、20、80mg（各用量 6 例）又はプラセボ（各用量 2 例）を、1 日 1 回、7 日間、朝食 15 分前に反復経口投与した際の安全性、忍容性及び薬力学を検討した。

＜安全性及び忍容性＞

有害事象は、20mg 投与群で 6 例中 2 例に認められ、好酸球百分率増加及び尿中白血球陽性各 1 例であった。いずれの事象も、重症度は軽度と判定され、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値では、有害事象に上げられた好酸球百分率増加及び尿中白血球陽性が各 1 例に認められたが、本治験全体では好酸球及び尿中白血球について一定の傾向は認められなかった。血中ケトン体は、治験期間を通して低値であった。尿中ケトン体はすべての被験者で陰性であった。施設基準値内ではあったが、投与期間中、BUN が増加する傾向が認められ、投与終了により投与前の値に回復した。臨床上問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

本剤投与群の生理学的検査値の平均値の推移は治験期間を通してプラセボ投与群と同様の推移を示した。心電図異常所見はいずれの被験者にも認められなかった。

＜薬力学＞

1 日あたりの尿糖排泄量は用量依存的であり、また、いずれの投与群でも投与期間中、ほぼ一定のレベルで推移し、安定した尿糖排泄が認められた。

最終投与 24 時間後（投与開始 168 時間後）までの累積尿糖排泄量の平均値は、プラセボ、2.5、20、80mg 投与群でそれぞれ 0.1、167.8、339.5、445.4g であった。

20 及び 80mg 投与群では、腎糖再吸収阻害率は投与 8-12 時間後まで同程度であったが、投与 12-16 時間後では 20mg 投与群で低下がみられた。一方、2.5mg 投与群では、投与 8-12 時間後から腎糖再吸収阻害率の低下が認められた。最も高い再吸収阻害率の平均値は、2.5、20、80mg 投与群でそれぞれ 23.45、33.39、32.70%であり、再吸収阻害率約 30%がトホグリフロジンの健康成人男性での最大効果と考えられた。

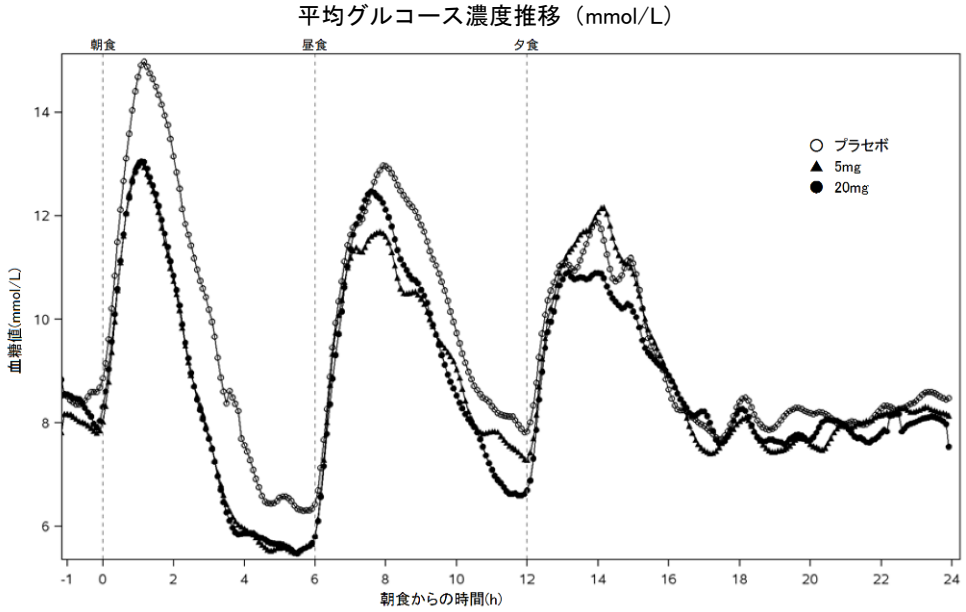
注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

3）2 型糖尿病患者を対象とした 24 時間血糖推移評価試験（BP22764）[3)]

スクリーニングの 3 ヵ月以前に 2 型糖尿病と診断され、食事療法及び運動療法単独に加えて 1 日 2～3 回の一定用量の速放型のメトホルミンを投与されている外国人 2 型糖尿病患者 22 例を対象として、本剤 5 及び 20mg 又はプラセボを単回投与したときの CGM（持続血糖モニタリング）による測定値を用いた食後血漿中グルコース濃度について、単施設・二重盲検・ランダム化・クロスオーバープラセボ対照試験により検討した。

＜薬力学＞

本剤投与直後では、グルコースの変動に対する効果は最大に達していた。



注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

4）腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（BP22321）[4)]

正常な腎機能を有する及び種々の程度の腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者 36 例を対象として、本剤 20mg を単回経口投与し、安全性、忍容性及び薬力学を検討した。

＜安全性及び忍容性＞

試験期間を通じて、重篤な有害事象はみられなかった。正常腎機能患者では 11 例中 3 例（27.3%）（低血糖、尿路感染、下痢が各 1 例）、中等度腎機能障害患者では 9 例中 3 例（33.3%）（低血糖 2 例、嘔吐、下痢が各 1 例）の有害事象が認められたが、軽度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者で有害事象は認められず、有害事象の発生には、腎機能障害の程度による明らかな傾向はみられなかった。最も多かった有害事象は低血糖で、3 例の患者でみられた。有害事象のうち軽度と判定されなかったものは 2 例のみで、1 例は中等度腎機能障害患者における低血糖、1 例は正常腎機能患者における重症度が高度の尿路感染であった。正常腎機能患者における下痢と中等度腎機能障害患者における低血糖の 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。試験期間中に臨床検査値異常は認められたが、腎機能障害の程度による明らかな傾向はみられず、また、ベースラインからの平均の変化はわずかだった。尿検査（定量）において尿糖が認められたが、これはトホグリフロジンの作用メカニズムによるものと推測された。

＜薬力学＞

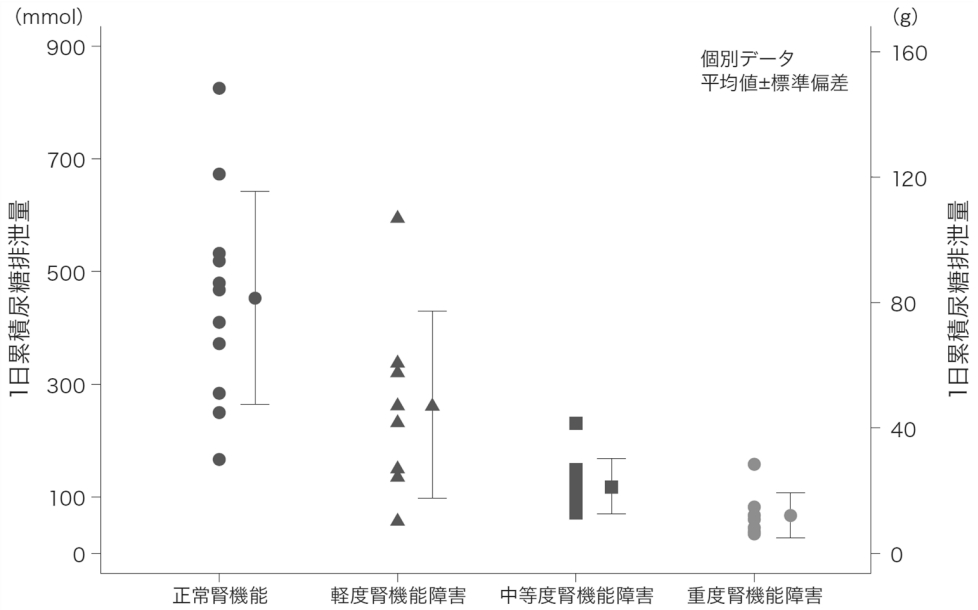
腎機能低下に伴い 1 日累積尿糖排泄量は低下した。また、本剤単回投与による投与翌日の 1 日累積尿糖排泄量は投与日のものと比較して小さく、腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者の投与翌日の 1 日累積尿糖排泄量は投与日の約 1/3、重度腎機能障害患者では約 1/2 であった。

1 日累積尿糖排泄量（単回投与時）

$eGFR_{MDRD}$（mL/min/1.73m^2）による腎機能障害の程度	正常（>80）n=11	軽度（50-80）n=8	中等度（30-<50）n=9	重度（<30）n=8
投与前日	6.71±8.77	8.80±17.0	2.00±3.76	0.553±0.247
投与日	81.5±34.0	47.2±29.9	21.2±8.86	11.9±7.27
投与翌日	23.9±21.2	14.1±20.0	7.38±6.95	6.48±3.22

平均値±標準偏差（g）

1 日累積尿糖排泄量（単回投与時）



また、投与日の 1 日腎糖再吸収阻害率（平均値）は、腎機能正常患者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ同様の値であった。

1 日腎糖再吸収阻害率（単回投与時）

$eGFR_{MDRD}$（mL/min/1.73m^2）による腎機能障害の程度	正常（>80）n=11	軽度（50-80）n=8	中等度（30-<50）n=9	重度（<30）n=8
糖の腎クリアランス（mL/min）	32.6±12.9	22.2±11.3	10.3±3.91	6.78±3.99
1 日腎糖再吸収阻害率※	32.0±11.0	32.6±15.1	27.4±11.6	36.7±13.4

平均値±標準偏差（%）

※腎糖再吸収阻害率（%）の算出式を 24 時間の積算値に対して以下のように適用した。

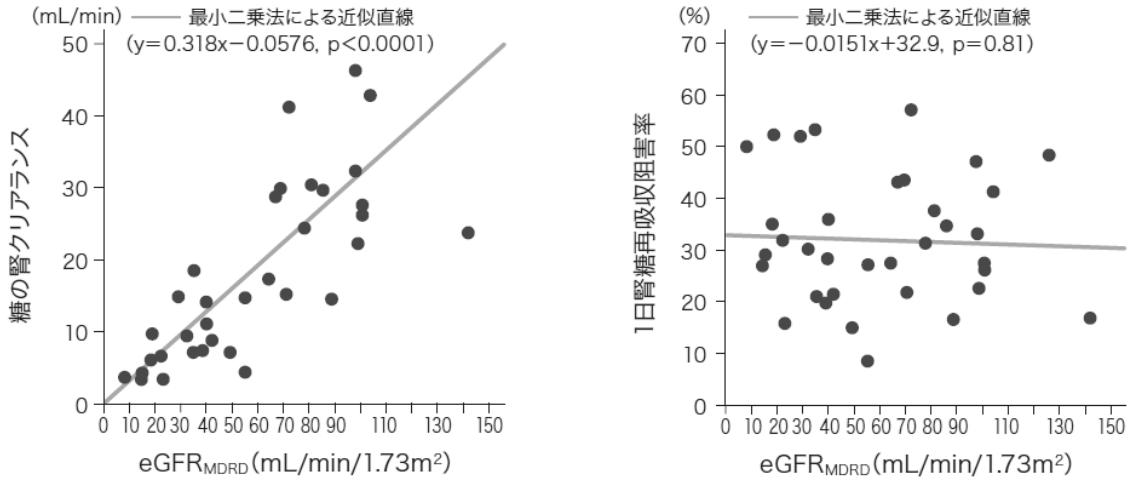
1 日平均腎糖再吸収阻害率(%)=(1 日平均の糖の腎クリアランス／eGFR)×100

1 日平均の糖の腎クリアランス：1 日累積尿糖排泄量／24 時間血漿中平均グルコース濃度

eGFR：MDRD 式より算出した $eGFR_{MDRD}$

$eGFR_{MDRD}$ と糖の腎クリアランスの間には明確な相関関係が認められ、$eGFR_{MDRD}$ が小さくなると投与日の糖の腎クリアランスは小さくなったが、1 日腎糖再吸収阻害率については、$eGFR_{MDRD}$ による変化はみられなかった。（「V.2.効能又は効果に関連する注意 5.4」の項参照）

糖の腎クリアランス及び 1 日腎糖再吸収阻害率と $eGFR_{MDRD}$ との関係（単回投与時）



5）腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした 24 週間投与試験（CSG006JP）[5)]

食事療法・運動療法のみ若しくは経口血糖降下薬 1 剤の治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者（腎機能正常患者 8 例、中等度腎機能障害患者 7 例）を対象として、本剤 40mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与した際の初回投与前後の 24 時間累積尿糖排泄量について検討した。

＜薬力学＞

初回投与後の 24 時間累積尿糖排泄量は、腎機能正常患者及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ 138.328±41.680g 及び 47.036±14.521g であった。腎機能正常患者及び中等度腎機能障害患者で違いが認められたが、投与前の 24 時間累積尿糖排泄量は腎機能正常患者及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ 38.624±40.446g 及び 2.461±3.169g であり、いずれの腎機能被験者においても尿糖排泄量の増加が認められた。

24 時間累積尿糖排泄量

$eGFR_{MDRD}$（mL/min/1.73m²）による腎機能障害の程度	正常（>90） n=8	中等度（30-<60） n=7
投与前 24 時間	38.624±40.446	2.461±3.169
投与後 24 時間	138.328±41.680	47.036±14.521

平均値±標準偏差（g）

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

6）QT/QTc 評価試験（BP22464）[6)]

外国人健康成人 52 例を対象として、モキシフロキサシン 400mg を陽性対照として、本剤 40mg 又は 400mg を単回投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。

QTcS 間隔のベースラインからの変化をプラセボで補正し、最小二乗平均（$ddQTcS_{dense}$）及び片側 95%信頼区間の上限値を求めた。本剤 40mg 又は 400mg 投与後、いずれの測定時点でも $ddQTcS_{dense}$ の片側 95%信頼区間の上限値が 10ms を超える延長は認められなかった。QTcS 間隔について、プラセボ、本剤 40mg 及び 400mg 群では、450ms を超えた被験者は認められなかった。QTcS 間隔のベースラインからの変化量について、プラセボ、40mg 及び 400mg 群では、30ms を超えて延長した被験者は認められなかった。

心筋再分極への影響を示すような臨床的に意味のある QTc 間隔及び QTcS 間隔の変化（>10ms）はいずれも認められなかった。

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

（3）用量反応探索試験

2 型糖尿病患者を対象とした用量設定のための国際共同試験（BC21587）[7) 8)]

試験の目的	2 型糖尿病患者における本剤 5 用量の有効性、安全性／忍容性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 394 例（実薬 328 例、プラセボ 66 例）、うち日本人 71 例（実薬 59 例、プラセボ 12 例）
主な登録基準	男性又は女性の 2 型糖尿病患者で以下のいずれかに該当する患者 (1) 食事・運動療法を受けており少なくとも 3 ヵ月以上メトホルミンを安定用量で（1 日量 1.5～3.0g、ただし当該国の承認用量を超えないこと）服用している患者 (2) 食事・運動療法を受けている患者 スクリーニング時の HbA1c（NGSP）が 7.0%以上、10.0%以下で、BMI が 22kg/m^2 を超え 45kg/m^2 以下の患者
試験方法	本剤（トホグリフロジンとして）2.5、5、10、20 又は 40mg のいずれかを 1 日 1 回（朝食前に）12 週間経口投与
主な評価項目	主要評価項目：ベースラインから治験薬投与期間終了時までの HbA1c（NGSP）の変化量

主な試験結果

[有効性]

本剤 12 週間投与により、HbA1c（NGSP）平均値を最大-0.83%まで用量依存的に抑制し、2.5mg 群を除き、プラセボ群と統計学的に有意な差が認められた。空腹時血糖についても、用量依存的に低下した。

HbA1c ベースライン値及び 12 週時の変化量

		プラセボ群 n=65	2.5mg 群 n=64	5mg 群 n=65	10mg 群 n=66	20mg 群 n=64	40mg 群 n=66
HbA1c (NGSP) (%)	ベースライン値	7.872 ±0.090	7.939 ±0.091	8.006 ±0.090	7.998 ±0.089	7.919 ±0.091	7.933 ±0.089
	変化量	-0.27	-0.44	-0.62	-0.69	-0.77	-0.83
	プラセボとの差	－	-0.17	-0.35[a]	-0.43[b]	-0.50[b]	-0.56[b]

最小二乗平均±標準誤差

投与群、地域及び併用療法の有無を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とする共分散分析（ANCOVA）；

a：unadjusted p-value 0.0005、b：unadjusted p-value<0.0001

空腹時血糖ベースライン値及び 12 週時の変化量

		プラセボ群 n=65	2.5mg 群 n=64	5mg 群 n=65	10mg 群 n=66	20mg 群 n=64	40mg 群 n=66
空腹時血糖（mmol/L）	ベースライン値	8.738 ±0.217	8.917 ±0.218	8.695 ±0.217	8.824 ±0.215	8.741 ±0.218	8.992 ±0.215
	変化量	-0.50	-0.02	-0.64	-1.04	-0.94	-1.42
	プラセボとの差	－	0.48	-0.14	-0.54	-0.43	-0.92

最小二乗平均±標準誤差

[薬力学]

本剤は 2.5mg の用量で明らかな尿糖排泄を示し、本剤投与後の 1 日累積尿糖排泄量（ベースラインとして初回投与前の 1 日累積尿糖排泄量を差し引いたもの）は投与量の増加に応じて増加して、20mg でほぼ最大になるものと考えられた。

[安全性]

本剤連日経口 12 週間投与の忍容性は良好であった。有害事象の頻度は、プラセボ群と実薬群で同様であった。有害事象による中止例の割合は低く［1 群あたり 1～2 例（3%以下）］、プラセボ群

と実薬群で同様であった。プラセボ群に比べて、本剤の投与により低血糖、尿路又は性器感染、心血管関連の事象の頻度は増加しなかった。バイタルサイン、心電図、及び臨床検査値において臨床的に問題となる所見はなかった。

投与群ごとの有害事象発現例数（%）

	プラセボ群 n=66	2.5mg 群 n=66	5mg 群 n=65	10mg 群 n=66	20mg 群 n=64	40mg 群 n=67
1 件以上の有害事象があった被験者数	25（37.9）	24（36.4）	30（46.2）	25（37.9）	23（35.9）	31（46.3）
・低血糖エピソード	2（ 3.0）	1（ 1.5）	－	2（ 3.0）	－	－
・心血管／脳血管関連	3（ 4.5）	－	1（ 1.5）	1（ 1.5）	1（ 1.6）	－
・尿路／泌尿器感染	2（ 3.0）	1（ 1.5）	5（ 7.7）	2（ 3.0）	2（ 3.1）	3（ 4.5）
・多尿症	－	1（ 1.5）	－	4（ 6.2）	1（ 1.6）	3（ 4.5）
重篤な有害事象	1（ 1.5）	2（ 3.0）	－	－	－	1（ 1.5）
有害事象による中止	2（ 3.0）	1（ 1.5）	－	2（ 3.0）	－	1（ 1.5）

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験（CSG003JP）[9) 10)]

試験の目的	2 型糖尿病患者における本剤の有効性及び安全性についてプラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により検討する。有効性については HbA1c 変化量に関して、本剤のプラセボに対する優越性を検証する。また、併せて本剤の用量反応関係を検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 230 例（実薬 174 例、プラセボ 56 例）
主な登録基準	[選択基準] （1）同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者 （2）2 型糖尿病と診断された患者 （3）仮登録検査前 8 週間以上、食事療法・運動療法のみで治療中の患者 （4）スクリーニング検査の結果、以下の基準を満たす患者 1）HbA1c（NGSP）が 7.3%以上 10.3%未満 2）BMI が 18.5kg/m^2 以上 45.0kg/m^2 未満　等 [除外基準] 1 型糖尿病、若しくは膵損傷に伴う糖尿病、クッシング症候群又は先端巨大症により発症した 2 次性糖尿病の患者等
試験方法	本剤（トホグリフロジンとして）10、20、40mg を、1 日 1 回朝食前、24 週間経口投与した。
主な評価項目	1）主要評価項目 ベースラインから投与 24 週時（LOCF）の HbA1c（NGSP）の変化量 投与群を固定効果、ベースラインの HbA1c 及び性別を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を行い、プラセボに対するトホグリフロジンの優越性を単調な用量反応性を仮定した閉手順を用いて検証した。 2）副次評価項目 ①ベースラインから投与開始 24 週間後までの下記パラメータの変化量 空腹時血糖、食事負荷試験時のグルコース AUC、食事 2 時間後の血糖値、体重等 ②投与開始 24 週間後に HbA1c（NGSP）が目標レベル（6.9%未満、7.4%未満）に達した被験者の割合
解析計画	主要評価項目は、プラセボに対する本剤の優越性を以下の閉手順を用いて検証した。 プラセボに対する本剤 40mg/日の優越性を検証後に、プラセボに対する本剤 20mg/日の優越性、プラセボに対する本剤 10mg/日の優越性の検証を行った。

主な試験結果

[有効性]

ベースラインの HbA1c（NGSP）及び性別を共変量として調整したベースラインから 24 週時の HbA1c（NGSP）変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、下表に示すとおりであり、プラセボ群に対して 40mg 群、20mg 群及び 10mg 群で統計学的に有意な減少を示し、優越性が検証された。24 週時に HbA1c（NGSP）が 6.9%未満又は 7.4%未満に達した被験者の割合は、20mg 群及び 40mg 群が 10mg 群に比べて高かった。

空腹時血糖において、ベースライン値を共変量として調整した 24 週時のベースラインからの変化量は、本剤群の 95%信頼区間の上限値がプラセボ群の 95%信頼区間の下限値より低く、明らかな減少が認められた。

単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験の主な結果

		プラセボ群	10mg 群	20mg 群	40mg 群
有効性解析対象（FAS）		n=56	n=57	n=58	n=58
HbA1c（NGSP）（%）	ベースライン値 [1)]	8.41±0.78	8.45±0.75	8.34±0.81	8.37±0.77
	変化量 [2)]	-0.028 [-0.192, 0.137]	-0.797* [-0.960, -0.634]	-1.017* [-1.178, -0.856]	-0.870* [-1.031, -0.709]
	6.9%未満達成率 [3)]	0（ 0/56） [0.0, 6.4]	5.3（ 3/57） [1.1, 14.6]	22.4（13/58） [12.5, 35.3]	19.0（11/58） [9.9, 31.4]
	7.4%未満達成率 [3)]	14.3（ 8/56） [6.4, 26.2]	35.1（20/57） [22.9, 48.9]	56.9（33/58） [43.2, 69.8]	43.1（25/58） [30.2, 56.8]
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン値 [1)]	168.8±24.9	170.2±32.4	168.7±29.6	167.9±37.0
	変化量 [2)]	-8.561 [-13.247, -3.875]	-31.868* [-36.514, -27.222]	-35.899* [-40.504, -31.294]	-32.327* [-36.933, -27.722]
食事負荷試験時のグルコース $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量（mg･h/dL） [1)]		-22.8±64.2 （48）	-117.9±69.7 （53）	-119.5±84.0 （56）	-107.3±71.4 （53）
食後 2 時間血糖（mg/dL）	ベースライン値 [1)]	237.7±41.6	238.7±58.9	246.6±69.5	235.9±63.4
	変化量 [1)]	-3.3±47.6 （48）	-63.5±49.0 （53）	-71.0±63.7 （56）	-60.2±47.2 （53）
体重（kg）	ベースライン値 [1)]	71.20±12.64	67.26±12.67	68.06±15.82	68.72±11.91
	変化量 [2)]	-0.356 [-0.836, 0.123]	-2.230* [-2.704, -1.756]	-2.851* [-3.320, -2.382]	-2.971* [-3.440, -2.502]

1）平均値±標準偏差（例数）

2）最小二乗平均[95%信頼区間]、欠測値に対し LOCF を用いて補完あり、*：プラセボ群との比較で $p<0.0001$

3）割合（例数）[95%信頼区間]、欠測値に対し LOCF を用いて補完あり

[安全性]

副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現割合は下表のとおりであった。

副作用発現例数（%）

投与群	プラセボ群 n=56	10mg 群 n=58	20mg 群 n=58	40mg 群 n=58
副作用	4（7.1）	16（27.6）	15（25.9）	16（27.6）
重篤な副作用	－	－	－	1 [注 1)]（1.7）
投与中止に至った副作用	－	1 [注 2)]（1.7）	－	1 [注 3)]（1.7）

注 1）心筋虚血、注 2）回転性めまい、注 3）体重減少

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の副作用は、血中ケトン体増加（プラセボ群 1 例（1.8%）、10mg 群 2 例（3.4%）、20mg 群 7 例（12.1%）、40mg 群 8 例（13.8%）、以下同様）、頻尿（1 例（1.8%）、3 例（5.2%）、4 例（6.9%）、6 例（10.3%））、尿中ケトン体陽性（0 例（0.0%）、1 例（1.7%）、3 例（5.2%）、0 例（0.0%））であった。

最終評価時までの低血糖症の副作用発現割合は、プラセボ群で 0%（0 例/56 例）、トホグリフロジン 10mg 群で 1.7%（1 例/58 例）、20mg 群で 0%（0 例/58 例）、40mg 群で 1.7%（1 例/58 例）であった。

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

2）安全性試験

①単独療法長期投与試験（CSG004JP）[11）12)]

試験の目的	2 型糖尿病患者に本剤を長期間投与した際の安全性及び有効性について検討する。また、朝食前投与と朝食後投与の影響について探索的に評価を行う。
試験デザイン	中央登録方式による、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間、長期投与試験
対象	食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 191 例
主な登録基準	[選択基準] 1）同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 2）2 型糖尿病と診断された患者 3）スクリーニング検査前 8 週間以上、食事療法・運動療法のみで治療中の患者 4）スクリーニング検査の結果、以下の基準を満たす患者 ①HbA1c（NGSP）が 6.8%以上 10.3%未満 ②BMI が 18.5kg/m^2 以上 45.0kg/m^2 未満　等 [除外基準] 1 型糖尿病、若しくは膵損傷に伴う糖尿病、クッシング症候群又は先端巨大症により発症した 2 次性糖尿病の患者等
試験方法	本剤（トホグリフロジンとして）20mg 又は 40mg を、1 日 1 回、朝食前又は朝食後に 52 週間経口投与した。
主な評価項目	1）主要評価項目 安全性 副作用等 2）副次評価項目 有効性 ①ベースラインに対する投与開始 52 週間後までの下記パラメータの変化量 HbA1c（NGSP）、空腹時血糖、食事負荷試験時のグルコース AUC、食事 2 時間後の血糖値、体重等 ②投与開始 52 週間後に HbA1c（NGSP）が目標レベル（6.9%未満、7.4%未満）に達した被験者の割合

主な試験結果

[有効性]

主な結果を下表に示す。

20mg 投与群における投与 52 週時のベースラインからの HbA1c 変化量（平均値）は−0.67%、空腹時血糖変化量（平均値）は-23.1mg/dL であった。

単独長期投与試験の結果

			20mg 投与群	40mg 投与群
有効性解析対象（FAS）			n=63	n=127
HbA1c（NGSP）（%）	ベースライン値		7.83±0.96	7.83±0.88
	変化量	24 週時	-0.69±0.79[-0.90, -0.47]（56）	-0.69±0.62[-0.80, -0.58]（123）
		52 週時	-0.67±0.67[-0.86, -0.48]（51）	-0.66±0.71[-0.78, -0.53]（117）
	達成率*	52 週時	6.9%未満：33.3（21/63）[22.0, 46.3] 7.4%未満：68.3（43/63）[55.3, 79.4]	6.9%未満：35.4（45/127）[27.2, 44.4] 7.4%未満：66.1（84/127）[57.2, 74.3]
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン値		157.2±42.1	155.6±35.6
	変化量	24 週時	-32.0±36.3（56）	-32.8±25.3（123）
		52 週時	-23.1±26.8（51）	-26.6±27.0（117）
食事負荷試験時のグルコース $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量（mg･h/dL）		24 週時	-102.6±77.7（52）	-101.0±69.8（117）
		52 週時	-94.6±77.6（51）	-97.1±68.9（117）

			20mg 投与群	40mg 投与群
食後2時間血糖（mg/dL）	ベースライン値		214.9±68.4	216.1±64.2
	変化量	24 週時	-57.3±49.8（52）	-55.1±49.8（117）
		52 週時	-59.6±55.8（51）	-59.1±49.1（117）
体重（kg）	ベースライン値		68.95±13.35	68.57±15.81
	変化量	24 週時	-2.72±1.44（56）	-3.17±2.40（123）
		52 週時	-3.06±2.15（51）	-3.44±2.60（117）

HbA1c（NGSP）6.9%又は 7.4%未満達成率を除き、平均値±標準偏差[95%信頼区間]（例数）

*欠測値に対し LOCF を用いて補完あり

[安全性]

副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現割合は下表のとおりであった。

副作用発現例数（%）

投与群	20mg 群 n=64	40mg 群 n=127
副作用	25（39.1）	65（51.2）
重篤な副作用	－	1 注 1)（0.8）
投与中止に至った副作用	1 注 2)（1.6）	3 注 3)（2.4）

注 1）緑内障性毛様体炎発症、注 2）体重減少、注 3）頻尿/そう痒症、緑内障性毛様体炎発症、高血糖

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の副作用は、血中ケトン体増加（20mg 群、40mg 群：4 例（6.3%）、26 例（20.5%）、以下同様）、頻尿（8 例（12.5%）、18 例（14.2%））、口渇（7 例（10.9%）、15 例（11.8%））、低血糖症（4 例（6.3%）、4 例（3.1%））であった。

最終評価時までの低血糖症の副作用発現割合は、6.3%（4 例/64 例）であった。

[投与タイミング別]

52 週時の HbA1c（NGSP）変化量及び空腹時血糖変化量において、朝食前投与と朝食後投与とではいずれの投与群においても明らかな違いはなかった。

朝食前投与と朝食後投与で、安全性において明らかな違いはなかった。

投与タイミング別結果（52 週時）

	20mg 群		40mg 群	
	朝食前投与 n=22	朝食後投与 n=29	朝食前投与 n=58	朝食後投与 n=59
HbA1c（NGSP）変化量（%）	-0.79±0.86 [-1.17, -0.41]	-0.58±0.48 [-0.76, -0.39]	-0.65±0.80 [-0.86, -0.44]	-0.66±0.60 [-0.82, -0.50]
空腹時血糖変化量（mg/dL）	-18.8±30.1	-26.3±24.1	-29.7±26.7	-23.6±27.2

平均値±標準偏差[95%信頼区間]

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

②経口血糖降下薬併用試験（CSG005JP）[11）13)]

試験の目的	2 型糖尿病患者に本剤と経口血糖降下薬の 2 剤を長期間併用投与した際の安全性及び有効性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間、長期投与試験
対象	食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬 1 剤の治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 593 例

主な 登録基準	[選択基準] 1）同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 2）2 型糖尿病と診断された患者 3）スクリーニング検査前 8 週間以上、食事療法・運動療法に加えて、以下の経口血糖降下薬のいずれか 1 剤を承認された用法及び用量で処方変更することなく投与されている患者 ・スルホニルウレア剤（グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、以下、SU） ・グリニド剤（ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、以下、グリニド） ・ビグアナイド剤（メトホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩、以下、BG） ・チアゾリジン誘導体（ピオグリタゾン塩酸塩、以下、TZD） ・α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、以下、α-GI） ・DPP-4 阻害剤（シタグリプチンリン酸塩水和物、アログリプチン安息香酸塩、ビルダグリプチン、以下、DPP-4i） 4）スクリーニング検査の結果、以下の基準を満たす患者 ①HbA1c（NGSP）が 6.8%以上 10.3%未満 ②BMI が 18.5kg/m^2 以上 45.0kg/m^2 未満　等 [除外基準] 1 型糖尿病、若しくは膵損傷に伴う糖尿病、クッシング症候群又は先端巨大症により発症した 2 次性糖尿病の患者等
試験方法	治験薬：本剤（トホグリフロジンとして）20mg 又は 40mg を、1 日 1 回朝 1 錠、52 週間経口投与した。 被併用薬：被併用薬である血糖降下薬については、治験期間を通じて、その用法及び用量を原則として変更しないものとした。 ただし、SU との併用において、容認できない低血糖が発現した場合には、承認された用法及び用量の範囲内で被併用薬を減量することを可とした。
主な 評価項目	(1) 有効性 1）ベースラインに対する投与開始 52 週間後までの下記パラメータの変化量 HbA1c（NGSP）、空腹時血糖、体重等 2）投与開始 52 週間後に HbA1c（NGSP）が目標レベル（6.9%未満、7.4%未満）に達した被験者の割合 (2) 安全性 副作用等

主な試験結果

[有効性]

主な結果を下表に示す。

20mg 投与群における投与 52 週時のベースラインからの全被併用薬での HbA1c 変化量（平均値）は-0.77%、空腹時血糖変化量（平均値）は-31.2mg/dL であった。

経口血糖降下薬併用試験の結果：全被併用薬

			20mg 投与群	40mg 投与群
有効性解析対象（FAS）			n=172	n=413
HbA1c（NGSP）（%）	ベースライン値		8.13±0.93	8.12±0.89
	変化量	24 週時	-0.80±0.68[-0.90, -0.69]（162）	-0.91±0.74[-0.98, -0.83]（389）
		52 週時	-0.77±0.72[-0.89, -0.66]（152）	-0.87±0.75[-0.95, -0.79]（366）
	達成率*	52 週時	6.9%未満：23.8（41/172） [17.7, 30.9] 7.4%未満：57.0（98/172） [49.2, 64.5]	6.9%未満：29.3（121/413） [24.9, 33.9] 7.4%未満：62.2（257/413） [57.4, 66.9]
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン値		163.8±38.5	161.9±35.8
	変化量	24 週時	-35.0±30.2（162）	-36.9±29.7（388）
		52 週時	-31.2±27.4（151）	-33.6±28.1（366）
体重（kg）	ベースライン値		68.10±13.45	68.46±14.18
	変化量	24 週時	-2.74±1.98（162）	-3.02±2.22（389）
		52 週時	-2.51±2.47（152）	-2.98±2.63（367）

HbA1c（NGSP）6.9%又は 7.4%未満達成率を除き、平均値[95%信頼区間]又は平均値±標準偏差（例数）

*欠測値に対し LOCF を用いて補完あり

経口血糖降下薬併用試験の結果：SU 併用

			20mg 投与群	40mg 投与群
有効性解析対象（FAS）			n=34	n=132
HbA1c（NGSP）（%）	ベースライン値		8.24±0.82	8.22±0.85
	変化量	24 週時	-0.83±0.68[-1.09, -0.58]（30）	-0.94±0.71[-1.07, -0.82]（121）
		52 週時	-0.70±0.60[-0.93, -0.47]（29）	-0.85±0.78[-0.99, -0.70]（115）
	達成率*	52 週時	6.9%未満：17.6（ 6/34） [6.8, 34.5] 7.4%未満：50.0（17/34） [32.4, 67.6]	6.9%未満：25.0（33/132） [17.9, 33.3] 7.4%未満：55.3（73/132） [46.4, 64.0]
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン値		170.9±39.4	167.8±38.0
	変化量	24 週時	-43.4±30.2（30）	-41.5±29.2（120）
		52 週時	-31.5±28.5（29）	-37.9±29.0（115）
体重（kg）	ベースライン値		63.90±9.28	66.20±12.98
	変化量	24 週時	-2.08±1.71（30）	-2.88±1.90（121）
		52 週時	-1.50±2.27（29）	-2.85±2.19（115）

HbA1c（NGSP）6.9%又は 7.4%未満達成率を除き、平均値[95%信頼区間]又は平均値±標準偏差（例数）

*欠測値に対し LOCF を用いて補完あり

経口血糖降下薬併用試験の結果：グリニド併用

			20mg 投与群	40mg 投与群
有効性解析対象（FAS）			n=8	n=14
HbA1c（NGSP）（%）	ベースライン値		8.18±0.68	8.62±0.90
	変化量	24 週時	-0.62±0.38[-1.01, -0.22]（6）	-1.10±1.15[-1.76, -0.44]（14）
		52 週時	-0.74±0.48[-1.34, -0.14]（5）	-1.11±1.07[-1.76, -0.46]（13）
	達成率*	52 週時	6.9%未満：12.5（1/8） [0.3, 52.7] 7.4%未満：50.0（4/8） [15.7, 84.3]	6.9%未満： 7.1（1/14） [0.2, 33.9] 7.4%未満：57.1（8/14） [28.9, 82.3]
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン値		170.5±28.6	172.2±39.0
	変化量	24 週時	-39.5±13.9（6）	-42.5±38.2（14）
		52 週時	-33.6±8.5 （5）	-36.7±38.3（13）
体重（kg）	ベースライン値		65.54±6.46	66.74±13.80
	変化量	24 週時	-2.53±1.77（6）	-2.63±1.95（14）
		52 週時	-2.46±1.61（5）	-2.35±2.16（13）

HbA1c（NGSP）6.9%又は 7.4%未満達成率を除き、平均値[95%信頼区間]又は平均値±標準偏差（例数）

*欠測値に対し LOCF を用いて補完あり

経口血糖降下薬併用試験の結果：BG 併用

			20mg 投与群	40mg 投与群
有効性解析対象（FAS）			n=32	n=67
HbA1c（NGSP）（%）	ベースライン値		7.70±0.69	7.98±0.91
	変化量	24 週時	-0.76±0.47[-0.93, -0.59]（31）	-0.86±0.66[-1.03, -0.70]（65）
		52 週時	-0.71±0.55[-0.92, -0.51]（29）	-0.80±0.73[-0.99, -0.62]（63）
	達成率*	52 週時	6.9%未満：43.8（14/32） [26.4, 62.3] 7.4%未満：78.1（25/32） [60.0, 90.7]	6.9%未満：26.9（18/67） [16.8, 39.1] 7.4%未満：64.2（43/67） [51.5, 75.5]

			20mg 投与群	40mg 投与群
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン値		150.2±24.8	157.7±34.4
	変化量	24 週時	-24.9±21.0（31）	-33.3±33.0（65）
		52 週時	-22.9±17.4（29）	-29.9±30.1（63）
体重（kg）	ベースライン値		67.28±12.24	72.21±15.66
	変化量	24 週時	-3.07±1.78（31）	-3.94±2.91（65）
		52 週時	-2.94±2.05（29）	-3.88±3.31（63）

HbA1c（NGSP）6.9%又は 7.4%未満達成率を除き、平均値[95%信頼区間]又は平均値±標準偏差（例数）
*欠測値に対し LOCF を用いて補完あり

経口血糖降下薬併用試験の結果：TZD 併用

			20mg 投与群	40mg 投与群
有効性解析対象（FAS）			n=32	n=67
HbA1c（NGSP）（%）	ベースライン値		8.13±1.06	7.97±0.93
	変化量	24 週時	-0.71±0.80[-1.00, -0.42]（32）	-0.79±0.64[-0.95, -0.63]（62）
		52 週時	-0.84±0.85[-1.16, -0.52]（30）	-0.82±0.60[-0.98, -0.67]（58）
	達成率*	52 週時	6.9%未満：21.9（ 7/32）[9.3, 40.0] 7.4%未満：56.3（18/32）[37.7, 73.6]	6.9%未満：43.3（29/67）[31.2, 56.0] 7.4%未満：68.7（46/67）[56.2, 79.4]
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン値		160.0±40.0	152.2±30.1
	変化量	24 週時	-29.0±33.2（32）	-32.4±24.7（62）
		52 週時	-30.4±28.5（30）	-27.4±22.3（58）
体重（kg）	ベースライン値		72.78±14.11	72.33±15.35
	変化量	24 週時	-2.85±2.77（32）	-2.19±2.21（62）
		52 週時	-2.42±2.76（30）	-2.05±3.01（58）

HbA1c（NGSP）6.9%又は 7.4%未満達成率を除き、平均値[95%信頼区間]又は平均値±標準偏差（例数）
*欠測値に対し LOCF を用いて補完あり

経口血糖降下薬併用試験の結果：α-GI 併用

			20mg 投与群	40mg 投与群
有効性解析対象（FAS）			n=31	n=65
HbA1c（NGSP）（%）	ベースライン値		8.14±1.06	8.02±0.86
	変化量	24 週時	-0.89±0.73[-1.17, -0.62]（29）	-0.87±0.73[-1.05, -0.68]（62）
		52 週時	-0.84±0.72[-1.13, -0.56]（27）	-0.93±0.65[-1.10, -0.76]（57）
	達成率*	52 週時	6.9%未満：19.4（ 6/31）[7.5, 37.5] 7.4%未満：67.7（21/31）[48.6, 83.3]	6.9%未満：38.5（25/65）[26.7, 51.4] 7.4%未満：70.8（46/65）[58.2, 81.4]
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン値		164.2±42.4	158.5±36.3
	変化量	24 週時	-38.4±33.6（29）	-31.9±26.6（62）
		52 週時	-32.6±31.7（26）	-31.3±22.8（57）
体重（kg）	ベースライン値		66.73±13.86	66.82±11.52
	変化量	24 週時	-3.37±1.84（29）	-3.66±1.66（62）
		52 週時	-3.03±2.34（27）	-3.86±2.52（57）

HbA1c（NGSP）6.9%又は 7.4%未満達成率を除き、平均値[95%信頼区間]又は平均値±標準偏差（例数）
*欠測値に対し LOCF を用いて補完あり

経口血糖降下薬併用試験の結果：DPP-4i 併用

			20mg 投与群	40mg 投与群
有効性解析対象（FAS）			n=35	n=68
HbA1c（NGSP）（%）	ベースライン値		8.38±0.95	8.19±0.89
	変化量	24 週時	-0.83±0.73[-1.08, -0.58]（34）	-0.98±0.85[-1.19, -0.77]（65）
		52 週時	-0.78±0.88[-1.09, -0.46]（32）	-0.93±0.86[-1.15, -0.71]（60）
	達成率*	52 週時	6.9%未満：20.0（ 7/35）[8.4, 36.9] 7.4%未満：37.1（13/35）[21.5, 55.1]	6.9%未満：22.1（15/68）[12.9, 33.8] 7.4%未満：60.3（41/68）[47.7, 72.0]
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン値		171.1±43.0	165.2±35.1
	変化量	24 週時	-38.6±31.7（34）	-40.2±31.2（65）
		52 週時	-37.6±30.5（32）	-36.4±30.8（60）
体重（kg）	ベースライン値		70.44±16.78	67.23±15.00
	変化量	24 週時	-2.40±1.43（34）	-2.61±2.12（65）
		52 週時	-2.69±2.81（32）	-2.50±1.86（61）

HbA1c（NGSP）6.9%又は 7.4%未満達成率を除き、平均値[95%信頼区間]又は平均値±標準偏差（例数）
*欠測値に対し LOCF を用いて補完あり

[安全性]

副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現割合は下表のとおりであった。

副作用発現例数（%）：20mg 群

投与群	全患者 n=175	SU 併用群 n=34	グリニド 併用群 n=8	BG 併用群 n=33	TZD 併用群 n=33	α-GI 併用群 n=32	DPP-4i 併用群 n=35
副作用	71（40.6）	18（52.9）	2	9（27.3）	21（63.6）	9（28.1）	12（34.3）
重篤な副作用	3（1.7）	—	—	—	1 注 1)（3.0）	1 注 2)（3.1）	1 注 3)（2.9）
投与中止に至った副作用	4（2.3）	—	—	2 注 4)（6.1）	1 注 5)（3.0）	—	1 注 6)（2.9）

注 1）ストレス心筋症、注 2）唾液腺腫、注 3）憩室炎、注 4）上腹部痛、第 7 脳神経麻痺、注 5）ストレス心筋症、注 6）体重減少

副作用発現例数（%）：40mg 群

投与群	全患者 n=418	SU 併用群 n=134	グリニド 併用群 n=14	BG 併用群 n=68	TZD 併用群 n=68	α-GI 併用群 n=66	DPP-4i 併用群 n=68
副作用	178（42.6）	55（41.0）	3（21.4）	27（39.7）	37（54.4）	27（40.9）	29（42.6）
重篤な副作用	6（1.4）	2 注 1)（1.5）	—	1 注 2)（1.5）	2 注 3)（2.9）	—	1 注 4)（1.5）
投与中止に至った副作用	11（2.6）	1 注 5)（0.7）	—	1 注 6)（1.5）	3 注 7)（4.4）	5 注 8)（7.6）	1 注 9)（1.5）

注 1）結腸ポリープ、直腸癌、注 2）一過性脳虚血発作、注 3）前立腺炎、腎結石症、注 4）脳梗塞、注 5）体重減少、注 6）一過性脳虚血発作、注 7）前立腺炎、貧血、慢性蕁麻疹、注 8）女性化乳房、浮動性めまい、網膜出血、傾眠/注意力障害/倦怠感、血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、注 9）脳梗塞

20mg 群又は 40mg 群いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の副作用は、全患者で血中ケトン体増加（20mg 群、40mg 群：23 例（13.1%）、46 例（11.0%）、以下同様）、口渇（13 例（7.4%）、42 例（10.0%））及び頻尿（10 例（5.7%）、28 例（6.7%））であった。

同様に、SU 併用群では、頻尿（6 例（17.6%）、11 例（8.2%））、低血糖症（5 例（14.7%）、12 例（9.0%））、血中ケトン体増加（4 例（11.8%）、13 例（9.7%））、口渇（3 例（8.8%）、14 例（10.4%））、

便秘（2 例（5.9%）、5 例（3.7%））、発疹（2 例（5.9%）、0 例（0.0%））であり、グリニド併用で 2 例以上発現した副作用は認められなかった。また、BG 併用群では、血中ケトン体増加（1 例（3.0%）、4 例（5.9%））、口渇（0 例（0.0%）、5 例（7.4%））、頻尿（1 例（3.0%）、4 例（5.9%））、TZD 併用群では、血中ケトン体増加（12 例（36.4%）、20 例（29.4%））、尿量増加（4 例（12.1%）、1 例（1.5%））、口渇（4 例（12.1%）、7 例（10.3%））、頻尿（2 例（6.1%）、5 例（7.4%））、膀胱炎（2 例（6.1%）、2 例（2.9%））、α-GI 併用群では、口渇（2 例（6.3%）、7 例（10.6%））、膀胱炎（1 例（3.1%）、4 例（6.1%））、血中ケトン体増加（2 例（6.3%）、1 例（1.5%））、浮動性めまい（0 例（0.0%）、4 例（6.1%））、頻尿（1 例（3.1%）、4 例（6.1%））、DPP-4i 併用群では、血中ケトン体増加（4 例（11.4%）、8 例（11.8%））、尿中ケトン体陽性（2 例（5.7%）、4 例（5.9%））、口渇（4 例（11.4%）、8 例（11.8%））であった。

最終評価時までの低血糖症の副作用発現割合は、トホグリフロジンとスルホニルウレア剤併用で 14.7%（5 例/34 例）、速効型インスリン分泌促進薬併用で 0%（0 例/8 例）、ビグアナイド系薬剤併用で 0%（0 例/33 例）、チアゾリジン系薬剤併用で 3.0%（1 例/33 例）、α-グルコシダーゼ阻害剤併用で 0%（0 例/32 例）、DPP-4 阻害薬併用で 2.9%（1 例/35 例）であった。

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

（5）患者・病態別試験

①腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした試験（CSG006JP）[5)]

試験の目的	腎機能が正常である又は中等度に低下した 2 型糖尿病患者にトホグリフロジンを 24 週間経口投与した際の有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	食事療法・運動療法のみ若しくは経口血糖降下薬 1 剤の治療で血糖コントロールが不十分な、腎機能が正常である又は中等度に低下した 2 型糖尿病患者 43 例（中等度腎機能障害患者 30 例、腎機能正常患者 13 例）
主な登録基準	[選択基準] 1）同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者 2）2 型糖尿病と診断された患者 3）仮登録検査時に、eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満（中等度腎機能障害）又は 90mL/min/1.73m^2 以上（腎機能正常）の患者 日本人の GFR 推算式：eGFR（mL/min/1.73m^2）=194×Cr$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$ 女性の場合は×0.739 4）仮登録検査前 8 週間以上、食事療法・運動療法のみで治療中の患者、又は食事療法・運動療法に加えて、以下の経口血糖降下薬のいずれか 1 剤を承認された用法及び用量で処方変更することなく投与されている患者 ・スルホニルウレア剤（グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド） ・DPP-4 阻害剤（シタグリプチンリン酸塩水和物、アログリプチン安息香酸塩、ビルダグリプチン）　等
主な登録基準	[除外基準] 1 型糖尿病、若しくは膵損傷に伴う糖尿病、クッシング症候群又は先端巨大症により発症した 2 次性糖尿病の患者等
試験方法	トホグリフロジン 40mg を、1 日 1 回、朝食前に 24 週間経口投与した。
主な評価項目	1）主要評価項目 ベースラインから投与 24 週時（LOCF）の HbA1c（NGSP）の変化量 2）副次評価項目 ①ベースラインから投与開始 24 週間後までの下記パラメータの変化量 HbA1c（NGSP）、空腹時血糖、体重等 ②投与開始 24 週間後に HbA1c（NGSP）が目標レベル（6.9%未満、7.4%未満）に達した被験者の割合

主な試験結果

[有効性]

24 週時における結果は次表のとおりであり、いずれの腎機能障害患者でも点推定値で 0.5%以上の HbA1c の減少が認められた。

腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした試験の主な結果

			腎機能正常患者 n=12	中等度腎機能障害患者 n=30
HbA1c（NGSP）（%）	ベースライン値		8.23±0.78	7.63±0.98
	変化量		-0.68±0.88[-1.24, -0.13]	-0.24±0.66[-0.48, 0.01]
	達成率	6.9%未満	16.7(2/12) [2.1, 48.4]	26.7(8/30) [12.3, 45.9]
		7.4%未満	50.0(6/12) [21.1, 78.9]	60.0(18/30) [40.6, 77.3]
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン値		175.8±33.2	148.5±23.7
	変化量		-31.9±31.4	-16.3±22.0
体重（kg）	ベースライン値		70.38±11.96	69.92±9.86
	変化量		-2.27±3.31	-1.73±1.97

平均値±標準偏差又は割合（例数）[95%信頼区間]、欠測値に対し LOCF を用いて補完あり

[安全性]

副作用は、腎機能正常患者及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ 13 例中 3 例（23.1%）及び 30 例中 4 例（13.3%）に発現した。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は腎機能正常患者の直腸癌 1 例であった。

2 例以上に認められた副作用は、中等度腎機能障害患者での頻尿 3 例（10.0%）であった。

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

②腎機能別の有効性及び安全性（有効性評価に用いた国内 4 試験の統合解析）[14)]

試験の目的	2 型糖尿病患者を対象として実施した国内 4 試験を統合し、eGFR に基づいた腎機能別に有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	以下の試験を統合した。 ・単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験（CSG003JP） ・単独療法長期投与試験（CSG004JP） ・経口血糖降下薬併用試験（CSG005JP） ・腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした試験（CSG006JP）
主な登録基準	＜腎機能の層別＞ 腎機能正常患者：eGFR [注)] ≧90mL/min/1.73m^2 軽度腎機能障害患者：90mL/min/1.73m^2＞eGFR≧60mL/min/1.73m^2 中等度腎機能障害患者：60mL/min/1.73m^2＞eGFR≧30mL/min/1.73m^2 注）日本人の GFR 推算式：eGFR（mL/min/1.73m^2）＝194×Cr$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$（女性の場合は×0.739）
試験方法	各項参照
主な評価項目	ベースラインから投与 24 週時の HbA1c、空腹時血糖、体重の変化量、安全性等

主な試験結果

[有効性]

腎機能正常患者、軽度及び中等度の腎機能障害患者での投与 24 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量を以下の表に示す。いずれの腎機能障害患者でも点推定値で 0.5%以上の HbA1c の減少が認められた。

また、いずれの腎機能障害患者でも空腹時血糖の減少が認められた。

20mg 群

		腎機能正常患者	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者
HbA1c（NGSP）（%）	ベースライン値	8.24±0.850 （108）	7.98±0.926 （163）	8.36±1.180 （22）
	変化量	-0.99±0.68 （100）	-0.73±0.73 （155）	-0.54±0.86 （19）
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン値	169.6±37.77 （108）	158.5±34.49 （163）	169.0±54.52 （22）
	変化量	-37.7±33.6 （100）	-32.7±29.1 （155）	-31.2±37.6 （19）
体重（kg）	ベースライン値	68.74±15.600 （108）	68.59±12.825 （163）	63.63±12.074 （22）
	変化量	-2.74±1.91 （100）	-2.81±1.86 （155）	-2.36±1.74 （19）

平均値±標準偏差（例数）

40mg 群

		腎機能正常患者	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者
HbA1c（NGSP）（%）	ベースライン値	8.28±0.934 （206）	7.99±0.842 （361）	7.83±0.901 （71）
	変化量	-1.02±0.79 （192）	-0.79±0.68 （345）	-0.49±0.65 （67）
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン値	168.9±39.52 （206）	159.1±33.92 （361）	146.7±25.06 （71）
	変化量	-40.1±32.3 （192）	-34.2±27.1 （344）	-21.3±20.0 （67）
体重（kg）	ベースライン値	71.53±15.593 （206）	67.10±13.653 （361）	67.78±10.155 （71）
	変化量	-3.14±2.53 （192）	-2.99±2.18 （345）	-2.56±1.89 （67）

平均値±標準偏差（例数）

[安全性]

有害事象及び副作用の発現割合は下表のとおりであった。

有害事象、副作用発現例数（%）：20mg 群

	腎機能正常患者 n=108	軽度腎機能障害患者 n=166	中等度腎機能障害患者 n=23
有害事象	87（80.6）	128（77.1）	16（69.6）
重篤な有害事象	4（ 3.7）	14（ 8.4）	3（13.0）
投与中止に至った有害事象	4（ 3.7）	8（ 4.8）	－
副作用	46（42.6）	58（34.9）	7（30.4）
重篤な副作用	－	3（ 1.8）	－
投与中止に至った副作用	2（ 1.9）	3（ 1.8）	－

有害事象、副作用発現例数（%）：40mg 群

	腎機能正常患者 n=209	軽度腎機能障害患者 n=364	中等度腎機能障害患者 n=71
有害事象	165（78.9）	303（83.2）	50（70.4）
重篤な有害事象	10（ 4.8）	23（ 6.3）	5（ 7.0）
投与中止に至った有害事象	9（ 4.3）	12（ 3.3）	5（ 7.0）
副作用	93（44.5）	155（42.6）	18（25.4）
重篤な副作用	2（ 1.0）	5（ 1.4）	2（ 2.8）
投与中止に至った副作用	6（ 2.9）	8（ 2.2）	2（ 2.8）

重篤な副作用は、20mg 群で 3 例（憩室炎、ストレス心筋症、唾液腺腫、各 1 例）、40mg 群で 9 例（直腸癌 2 例、結腸ポリープ、腎結石症、一過性脳虚血発作、脳梗塞、緑内障性毛様体炎発症、心筋虚血、前立腺炎、各 1 例）に認められた。

投与中止に至った副作用は、20mg 群で 5 例（体重減少 2 例、上腹部痛、第 7 脳神経麻痺、ストレス心筋症、各 1 例）、40mg 群で 16 例（体重減少 2 例、血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、頻尿/そう痒症、慢性蕁麻疹、一過性脳虚血発作、浮動性めまい、傾眠/注意力障害/倦怠感、脳梗塞、網膜出血、緑内障性毛様体炎発症、高血糖、女性化乳房、前立腺炎、直腸癌、貧血、各 1 例）に

認められた。

eGFR が 30 以上 45 未満のサブグループにおいて、本剤群で発現割合が高い血中ケトン体増加が 20mg 群と 40mg 群で合わせて 22 例中 1 例、頻尿が 22 例中 2 例認められているが、eGFR が 30 以上 45 未満の被験者で発現頻度が高い傾向は認められなかった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は、同一被験者に各 1 例（脳幹梗塞）認められたものの、本剤との因果関係は否定された。

20mg 群で中等度腎機能障害患者での発現割合が軽度腎機能障害患者又は腎機能正常患者での発現割合と 5%以上差がある有害事象は、血中ケトン体増加（腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者：16 例（14.8%）、14 例（8.4%）、4 例（17.4%）、以下同様）、齲歯（4 例（3.7%）、1 例（0.6%）、2 例（8.7%））、頻尿（6 例（5.6%）、14 例（8.4%）、3 例（13.0%））、上気道感染（10 例（9.3%）、14 例（8.4%）、0 例（0.0%））、尿中ケトン体陽性（6 例（5.6%）、0 例（0.0%）、0 例（0.0%））、背部痛（6 例（5.6%）、7 例（4.2%）、0 例（0.0%））であった。

40mg 群で中等度腎機能障害患者での発現割合が軽度腎機能障害患者又は腎機能正常患者での発現割合と 5%以上差がある有害事象は、上気道感染（腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者：19 例（9.1%）、16 例（4.4%）、7 例（9.9%）、以下同様）、鼻咽頭炎（64 例（30.6%）、118 例（32.4%）、19 例（26.8%））、口渇（27 例（12.9%）、29 例（8.0%）、3 例（4.2%））であった。

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

（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

特定使用成績調査

①特定使用成績調査（長期使用）（実施中）

2 型糖尿病患者を対象とし、製造販売後の使用実態下での長期使用における本剤の安全性及び有効性を検討する。

②特定使用成績調査（高齢者）[15]（再審査申請予定）

65 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象とし、本剤の製造販売後早期[注]の使用実態下での調査を実施した結果、安全性及び有効性が示され、安全性は承認時までの状況と同様であった。

注）本剤発売後 3 ヵ月以内に本剤が納入され、高齢者に投与した医療機関において、本剤が投与された全例を可能な限り調査する。観察期間は 1 年間。

製造販売後臨床試験

以下の 2 試験を実施した。（添付文書改訂相談及び適合性調査相談済）

①製造販売後臨床試験－インスリン製剤併用試験[16][17]

試験の目的	2 型糖尿病患者に本剤とインスリン製剤を併用投与した際の有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	二重盲検期（投与 0～16 週）：多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験 非盲検期（投与 16～52 週）：多施設共同、非盲検試験
対象	食事療法・運動療法に加えてインスリン治療（基礎インスリン製剤と DPP-4 阻害薬との併用治療を含む）で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 210 例

主な 登録基準	[選択基準] 1）同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の患者 2）インスリン治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者のうち、以下に該当する患者 ・インスリン製剤のみの薬物治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 ・基礎インスリン製剤と DPP-4 阻害剤との併用治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 3）スクリーニング検査前 3 ヵ月間以上、インスリン製剤（Basal-bolus、Bolus、Premix（low and high）、Basal）の投与量が安定（±20%）している患者 4）Basal によるインスリン治療においては、DPP-4 阻害剤のみ併用可能とする。少なくともスクリーニング検査前 3 ヵ月間は DPP-4 阻害剤の用量を変更していない患者 5）スクリーニング検査の結果、以下の基準を満たす患者 ①HbA1c（NGSP）が 7.5%以上 10.5%以下 ②BMI が 18.5kg/m^2 以上 35.0kg/m^2 未満　等 [除外基準] 1 型糖尿病、本剤又は他の SGLT2 阻害剤の治療歴（試験を含む）がある患者等
試験方法	二重盲検期（投与 0～16 週）：本剤 20mg 又はプラセボを、1 日 1 回、朝食前又は朝食後に 16 週間併用投与した。インスリン製剤については原則、インスリンの用量及びインスリンレジメンは変更しなかった。低血糖の発現又は低血糖を予防する必要がある場合は、インスリン用量の減量を可能とした。 非盲検期（投与 16～52 週）：すべての患者に本剤 20mg を、1 日 1 回、朝食前又は朝食後に 36 週間併用投与した。インスリン用量は、医師の判断で変更可能とした。
主な 評価項目	（1）有効性 1）主要評価項目： ベースラインから 16 週時までの HbA1c の変化量（プラセボに対する優越性） 2）副次評価項目 ベースラインから 16 週時までの空腹時血糖、食後 2 時間血糖、体重の変化量のプラセボ群との比較 ベースラインから 52 週時までの HbA1c、空腹時血糖、体重の変化量等 16 週時及び 52 週時に HbA1c が 7.0%未満又は 6.5%未満に達した患者の割合 （2）安全性 1）主要評価項目 52 週時の副作用等 2）副次評価項目 16 週時の副作用等

主な試験結果

[有効性]

二重盲検期（投与 0～16 週）の主な結果を下表に示す。

HbA1c の投与前からの変化量において、本剤群はプラセボ群と比べ有意な低下が認められた。

空腹時血糖及び食後 2 時間血糖についても、本剤群はプラセボ群と比べ有意な低下が認められた。

インスリン製剤併用試験の主な結果（二重盲検期：16 週時）

			インスリン製剤 +プラセボ	インスリン製剤 +トホグリフロジン
有効性解析対象			n=70	n=140
HbA1c (NGSP) (%)	ベースライン値 [1)]		8.40±0.65	8.53±0.76
	変化量 [2)]		0.48±0.089[0.305,0.655]	-0.59±0.069[-0.724,-0.451]
	プラセボとの差 [2)]		―	-1.07±0.090[*][-1.246,-0.890]
	達成率	6.5%未満	0（0/70）	4.3（6/140）
		7.0%未満	1.4（1/70）	12.1（17/140）
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン値 [1)]		162.4±43.2	164.0±47.2
	変化量 [2)]		8.8±3.98[0.93,16.62]	-23.3±3.05[-29.31,-17.27]
	プラセボとの差 [2)]		―	-32.1±4.37[*][-40.69, -23.44]

		インスリン製剤 +プラセボ	インスリン製剤 +トホグリフロジン
食後 2 時間血糖 (mg/dL)	ベースライン値 1)	302.6±65.6	300.3±68.6
	変化量 2)	4.7±7.49[-10.05,19.51]	-62.9±5.97[-74.69,-51.16]
	プラセボとの差 2)	―	-67.7±7.80*[-83.04, -52.27]
体重 (kg)	ベースライン値 1)	72.24±11.12	68.84±13.24
	変化量 2)	0.05±0.200[-0.346, 0.440]	-1.35±0.149[-1.642, -1.054]
	プラセボとの差 2)	―	-1.40±0.229*[-1.847, -0.943]

1)平均値±標準偏差

2)調整最小二乗平均±標準誤差[95%信頼区間]

*p＜0.0001

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

16 週間の二重盲検期に継続して 36 週間の非盲検期（投与 16～52 週）に移行し、各群に本剤 20mg を 1 日 1 回併用投与した結果を下表に示す。

各群のベースラインから 52 週時までの HbA1c 及び空腹時血糖の平均変化量は低下した。

インスリン製剤併用試験の主な結果（非盲検期：52 週時）

			インスリン製剤 +プラセボ→トホグリフロジン	インスリン製剤 +トホグリフロジン
HbA1c (NGSP) (%)	ベースライン値 1)		8.40±0.65（70）	8.53±0.76（140）
	変化量 1)		-0.73±0.83（66）	-0.76±0.88（130）
	達成率	6.5%未満	―	3.6（5/130）
		7.0%未満	―	15.0（21/130）
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン値 1)		162.4±43.2（70）	164.0±47.2（140）
	変化量 1)		-24.6±51.3（64）	-29.3±42.0（130）
体重 (kg)	ベースライン値 1)		72.24±11.12（70）	68.84±13.24（140）
	変化量 1)		-2.13±2.51（64）	-1.52±2.36（130）

1)平均値±標準偏差（例数）

[安全性]

副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現割合は下表のとおりであった。

副作用発現例数（%）

投与群	プラセボ群		トホグリフロジン群	
	二重盲検期：16 週時 n=70	52 週時（トホグリフロジン投与 36 週間） n=68	二重盲検期：16 週時 n=140	52 週時 n=140
副作用	16（22.9）	24（35.3）	58（41.4）	77（55.0）
重篤な副作用	1 注 1)（1.4）	―	1 注 2)（0.7）	―
投与中止に至った副作用	―	1 注 3)（1.5）	2 注 4)（1.4）	3 注 5)（2.1）

注 1）小脳梗塞、注 2）低血糖性意識消失、注 3）薬疹、注 4）性器感染、寒冷蕁麻疹、注 5）性器感染、末梢動脈閉塞性疾患、寒冷蕁麻疹

16 週間の二重盲検期において、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の副作用は、低血糖（プラセボ群 11 例（15.7%）、本剤群 39 例（27.9%））、口渇（プラセボ群 0 例（0.0%）、本剤群 8 例（5.7%））であった。プラセボ群における 36 週間の本剤投与中の期間において、発現割合が 5%以上の副作用は、低血糖 18 例（26.5%）、血中ケトン体増加 4 例（5.9%）であった。トホグリフロジン群にお

ける 52 週間の投与期間において、発現割合が 5%以上の副作用は、低血糖 54 例（38.6%）、口渇 9 例（6.4%）、血中ケトン体増加 9 例（6.4%）であった。

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

②製造販売後臨床試験－GLP-1 受容体作動薬併用試験 [18) 19)]

試験の目的	2 型糖尿病患者に本剤と GLP-1 受容体作動薬を長期間併用投与した際の安全性及び有効性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	食事療法・運動療法に加えて GLP-1 受容体作動薬の単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 67 例
主な登録基準	[選択基準] 1）同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の患者 2）GLP-1 受容体作動薬の単剤治療中の 2 型糖尿病患者 3）スクリーニング検査前 8 週間以上、食事療法、運動療法に加えて GLP-1 受容体作動薬単剤で用法及び用量を変更せず投与されている患者 4）スクリーニング検査時に、以下の基準を満たす患者 ①HbA1c（NGSP）が 7.0%以上 10.5%未満 ②BMI が 18.5kg/m^2 以上 35.0kg/m^2 未満 [除外基準] 1 型糖尿病、本剤の投与を受けたことがある患者等
試験方法	本剤 20mg を、1 日 1 回、朝食前又は朝食後に 52 週間併用投与した。GLP-1 受容体作動薬は原則、試験期間を通じて用法及び用量の変更を行わないものとした。
主な評価項目	(1) 有効性 1）主要評価項目 投与開始 52 週時までの HbA1c のベースラインからの変化量 2）副次評価項目 投与開始 52 週時までの空腹時血糖、体重等のベースラインからの変化量 (2) 安全性 1）主要評価項目 副作用等

主な試験結果

[有効性]

主な結果を下表に示す。

HbA1c（NGSP）及び空腹時血糖は減少し、52 週まで持続した。

GLP-1 受容体作動薬併用試験（52 週時 LOCF）の結果

有効性解析対象(FAS)			GLP-1 受容体作動薬 +トホグリフロジン
			n=67
HbA1c (NGSP)(%)	ベースライン値		8.57±1.04
	変化量		-0.59±0.99
	達成率	6.5%未満	4.5(3/67)
		7.0%未満	11.9(8/67)
空腹時血糖(mg/dL)	ベースライン値		190.7±39.0
	変化量		-33.9±35.2
体重(kg)	ベースライン値		73.16±10.33
	変化量		-2.57±2.71

平均値±標準偏差

[安全性]

副作用は 67 例中 17 例（25.4%）に発現した。発現割合が 2%以上の副作用は、口渇 4 例（6.0%）、便秘、脱水、頻尿各 3 例（4.5%）であった。

重篤な副作用は脳幹梗塞 1 例（1.5%）が認められた。副作用により投与中止に至った症例は 2 例（3.0%）であり、その内訳は無力症、頻尿/脳幹梗塞/口渇/低血圧各 1 例であった。

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

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

該当しない

（7）その他

該当資料なし

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

SGLT2 阻害剤

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、カナグリフロジン水和物、イプラグリフロジン L-プロリン、ルセオグリフロジン水和物、エンパグリフロジン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（1）作用部位・作用機序[20)21)22)]

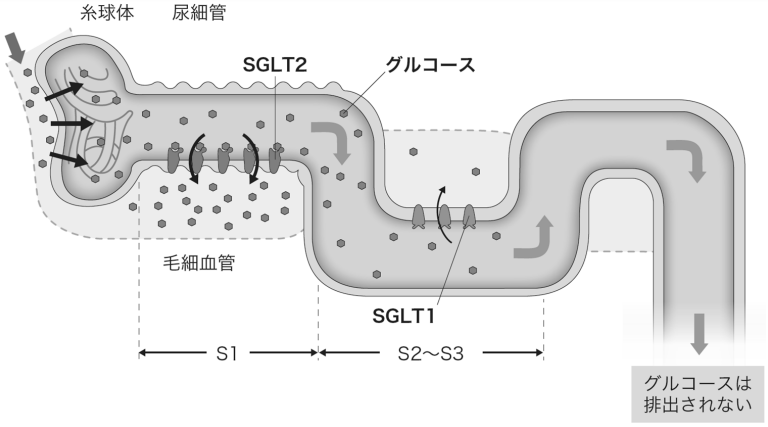
作用部位：腎［近位尿細管 S1 分節の管腔側に存在するナトリウム・グルコース共輸送体 2（sodium glucose co-transporter 2;SGLT2）］

作用機序：トホグリフロジンは SGLT2（腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担う主なトランスポーター）を選択的に阻害し、過剰なグルコースの尿中排泄を促進することにより血糖依存的に血糖を低下させ、血糖コントロールを改善させる。

尿細管におけるグルコース再吸収（トホグリフロジン非投与時）

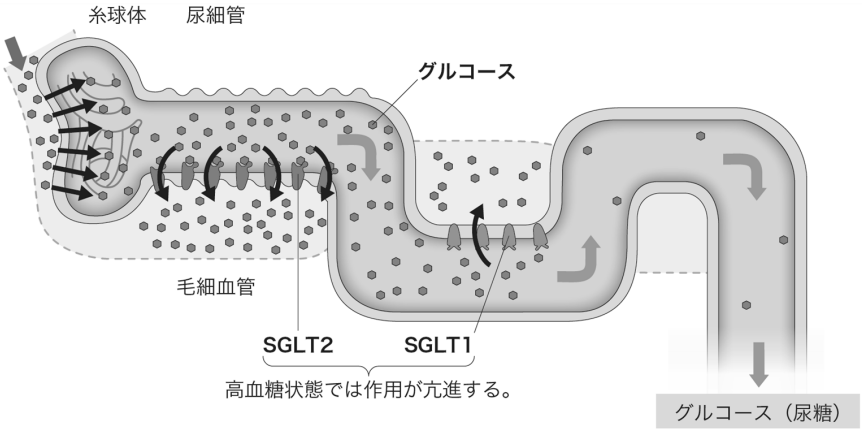
原尿に含まれる大部分（約 90%）のグルコースは、近位尿細管 S1 分節の管腔側に発現している SGLT2 により再吸収され、残りのグルコースは遠位側の S2/S3 分節に発現している SGLT1 で再吸収される。

通常、食後に血糖が上昇してもグルコースは、主に SGLT2 の作用により尿中に排泄されない。



〈高血糖時〉

2 型糖尿病など高血糖状態では、SGLT2 及び SGLT1 による再吸収の閾値を超えるグルコースは尿中へ排泄される。

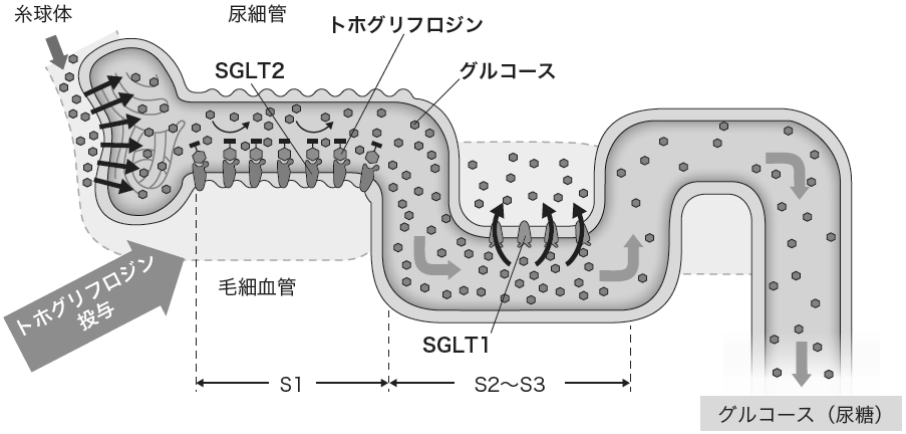


尿細管におけるグルコース再吸収（トホグリフロジン投与時）

トホグリフロジンが SGLT2 を選択的に阻害することにより近位尿細管 S1 分節でのグルコース再吸収を抑制し、原尿のグルコースは近位尿細管 S2/S3 分節まで運ばれ、一定量のグルコースは SGLT1 により再吸収される。

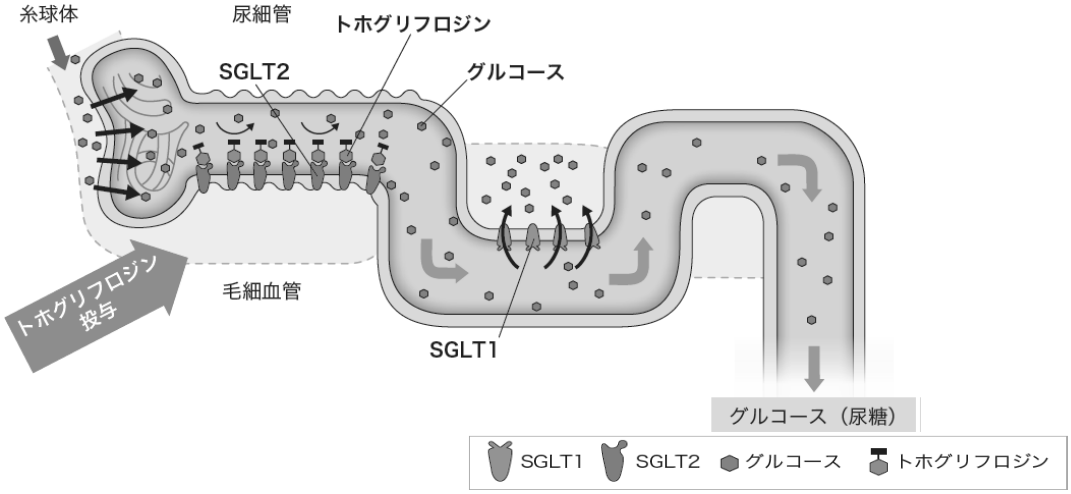
〈高血糖時〉

トホグリフロジンの選択的 SGLT2 阻害作用により近位尿細管 S1 分節でのグルコースの再吸収が抑制されるため、過剰なグルコースが尿中に排泄され、血糖が低下する。



〈高血糖でない時〉

高血糖でない時は高血糖時と比較して原尿中グルコースも少ないため、トホグリフロジンが SGLT2 を阻害しても、尿糖排泄は相対的に少なくなる。また、SGLT1 のグルコース再吸収を阻害しないため、過度の血糖低下を生じにくいと考えられる。



（2）薬効を裏付ける試験成績

1）SGLT1 及び SGLT2 阻害活性（*in vitro*）[23)]

ヒト及びマウスの SGLT1 及び SGLT2 をそれぞれ発現させた CHO 細胞を用いた *in vitro* の試験において、トホグリフロジンのヒト SGLT2 阻害活性は、ヒト SGLT1 阻害活性に比較して 2,100 倍強く、マウス SGLT2 阻害活性は、マウス SGLT1 阻害活性に比較して 190 倍強かった。

トホグリフロジンのヒト及びマウスの SGLT1 及び SGLT2 阻害活性：Ki（μmol/L）

		SGLT1	SGLT2
ヒト	トホグリフロジン	6.0±0.7	0.0029±0.0002
	陽性対照；フロリジン[注)]	0.15±0.01	0.014±0.001
マウス	トホグリフロジン	1.2±0.1	0.0064±0.0008
	陽性対照；フロリジン[注)]	0.27±0.03	0.014±0.001

平均値±標準偏差（n=3）　　注）天然由来の SGLT 阻害剤

[試験方法]

ヒト及びマウスの SGLT1 及び SGLT2 をそれぞれ発現させた CHO 細胞を用いて、基質である methyl-α-D-glucopyranoside の Na^+依存的な取り込みを指標に、SGLT1 及び SGLT2 に対する阻害活性を Lineweaver-Burk プロットによりそれぞれの SGLT に対する阻害定数（Ki 値）を算出し評価した。

また、ラットの SGLT1 及び SGLT2 を発現させた COS-7 細胞を用いた *in vitro* の試験において、トホグリフロジンのラット SGLT2 阻害活性は、ラット SGLT1 阻害活性に比較して 560 倍強かった。

トホグリフロジンのラット SGLT1 及び SGLT2 阻害活性：IC_{50}（μmol/L）

		SGLT1	SGLT2
ラット	トホグリフロジン	8.2±1.9	0.0145±0.0019
	陽性対照；フロリジン[注)]	0.97±0.18	0.0482±0.0114

平均値±標準偏差（n=3）　　注）天然由来の SGLT 阻害剤

[試験方法]

ラットの SGLT1 及び SGLT2 をそれぞれ発現させた COS-7 細胞を用いて、基質である methyl-α-D-glucopyranoside の Na^+依存的な取り込みを指標に、ラット SGLT1 及び SGLT2 に対する阻害活性を評価した。

2）SGLT2 選択性（*in vitro*）[24)]

培養細胞に発現したヒト SGLT1、SGLT3、SGLT4、SGLT5、SGLT6 及び SMIT1 に対するトホグリフロジンの阻害活性を検討したところ、IC_{50} 値で比較したトホグリフロジンのヒト SGLT1、SGLT3、SGLT4、SGLT5、SGLT6 及び SMIT1 に対する SGLT2 選択性は、それぞれ 2,900 倍、19,000 倍、1,500 倍、540 倍、6,200 倍及び 28,000 倍であり、SGLT1 を含めたいずれの SGLT サブタイプに対しても 500 倍以上の高い SGLT2 選択性が認められた。

トホグリフロジンの SGLT2 選択性

SGLT2 阻害剤	IC_{50}（nM）	SGLT2 選択性					
	ヒト SGLT2	ヒト SGLT1	ヒト SGLT3	ヒト SGLT4	ヒト SGLT5	ヒト SGLT6	ヒト SMIT1
トホグリフロジン	2.9±0.7	2,900	19,000	1,500	540	6,200	28,000
ダパグリフロジン	1.3±0.2	610	190,000	3,000	210	1,300	22,000
カナグリフロジン	6.7±2.9	290	52,000	2,800	180	200	5,600
イプラグリフロジン	2.8±0.5	860	7,700	4,500	87	3,500	21,000
エンパグリフロジン	3.6±1.6	1,100	62,000	2,200	110	1,100	8,300
ルセオグリフロジン	3.1±0.1	1,600	8,100	9,800	280	220	7,800
フロリジン[注)]	16.4±5.2	11	1,300	490	36	1,000	25,000

平均値±標準偏差（n=3～22）　　注）天然由来の SGLT 阻害剤

[試験方法]

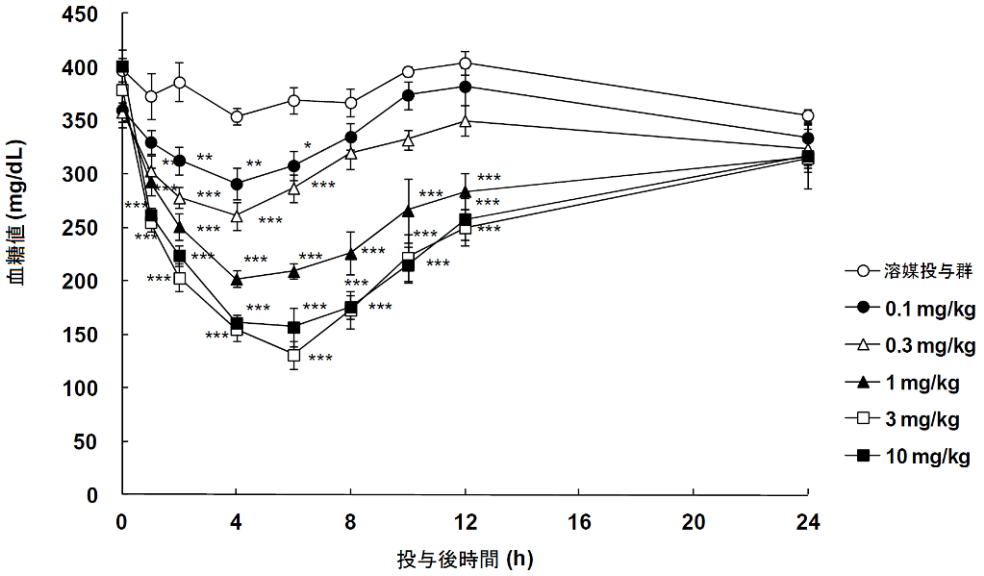
培養細胞（CHO、HEK293 又は COS-7）に発現した 7 種類のヒト SGLTs に対するトホグリフロジン及び SGLT 阻害剤の阻害活性を、糖（methyl-α-D-glucopyranoside、フルクトース又はミオイノシトール）の Na^+依存的な取り込みを指標に検討した。

3）肥満 2 型糖尿病モデル動物における血糖降下作用（マウス）[23) 24)]

肥満 2 型糖尿病モデル動物である db/db マウスを用いて、トホグリフロジン 0.1～10mg/kg 単回経口投与時の随時血糖に対する作用を評価した結果、すべての用量で投与 1 又は 2 時間後から溶媒投与群に比較して用量に依存した有意な血糖降下作用を示し、0.1 及び 0.3mg/kg では投与 6 時間後、1、3 及び 10mg/kg では投与 12 時間後においても有意な血糖降下作用が認められた。投与 24 時間後ではいずれの用量においても溶媒投与群との間に血糖値の有意な差は認められなかった。

また、投与 12 時間後までの血糖値の曲線下面積（Glu $AUC_{0\text{-}12h}$）を算出すると、トホグリフロジンのすべての用量において溶媒投与群に比較して有意な Glu $AUC_{0\text{-}12h}$ の低下が認められ、その効果は用量依存的であった（$p<0.0001$、Jonckheere-Terpstra 法）。

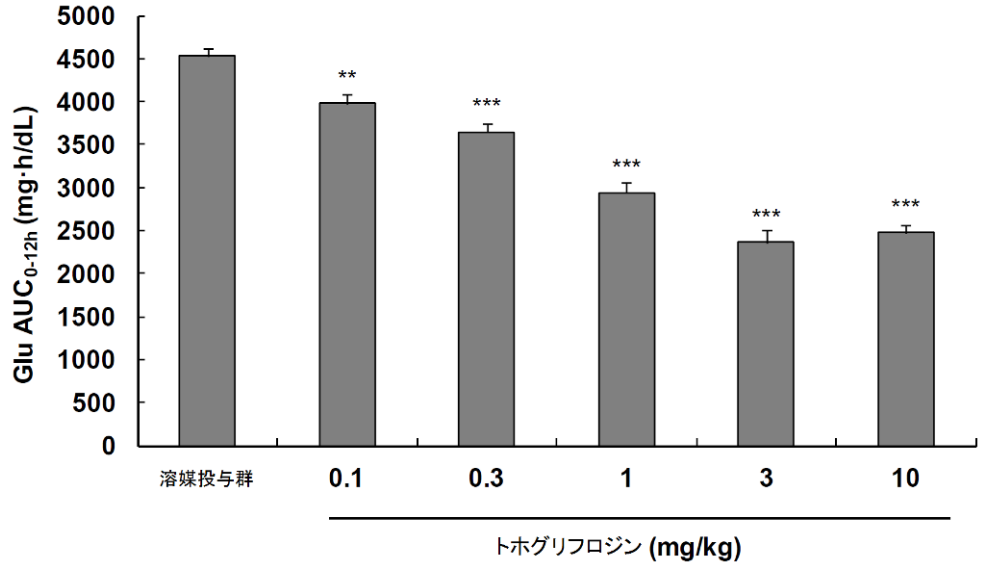
db/db マウスにおけるトホグリフロジンの血糖降下作用（血糖値の経時変化）



平均値±標準誤差（n=6）

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001：溶媒投与群に対する有意差（パラメトリック Dunnett 型検定）

db/db マウスにおけるトホグリフロジンの血糖降下作用（Glu AUC_{0-12h}）



平均値+標準誤差（n=6）

p<0.01、*p<0.001：溶媒投与群に対する有意差（パラメトリック Dunnett 型検定）

[試験方法]

非絶食下で db/db マウス（9 週齢、雄）にトホグリフロジン（0.1, 0.3, 1, 3, 10mg/kg）を単回経口投与し、投与 24 時間後までの血糖値を経時的に測定した。

4）肥満 2 型糖尿病モデル動物における血糖降下作用及び尿糖排泄亢進作用（ラット）[23) 24)]

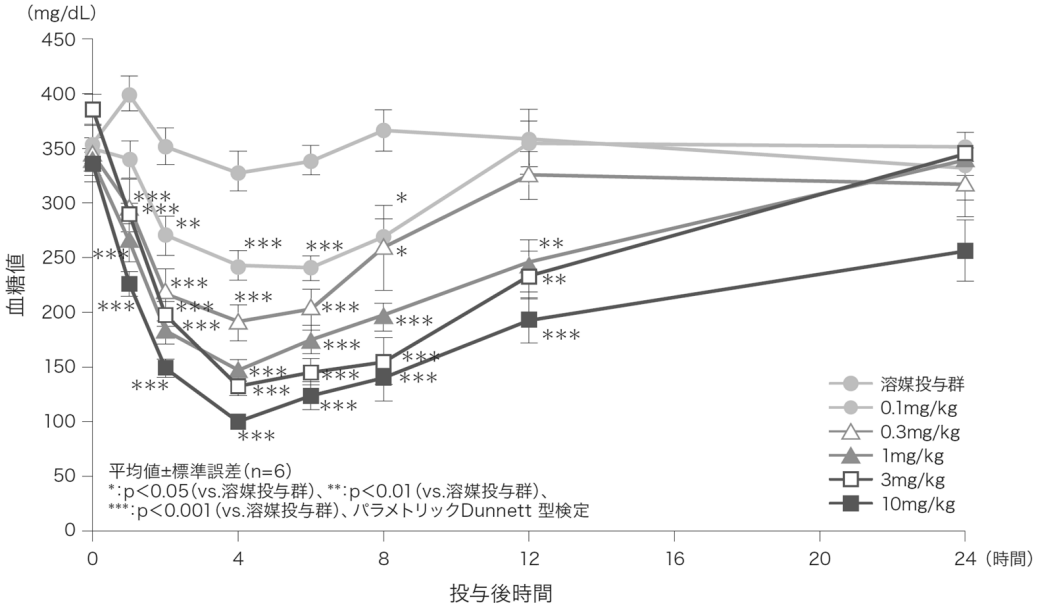
肥満 2 型糖尿病モデル動物である ZDF ラットを用いて、トホグリフロジン 0.1～10mg/kg 単回経口投与時の随時血糖に対する作用及び尿糖排泄に対する作用を評価した結果、すべての用量で投与 1 又は 2 時間後から溶媒投与群に比較して有意な血糖降下作用を示し、0.1 及び 0.3mg/kg では投与 8 時間後まで、1、3 及び 10mg/kg では投与 12 時間後まで有意な血糖降下作用が認められた。投与 24 時間後ではいずれの用量においても溶媒投与群との有意な血糖値の差は認められなかった。

投与 0 時間から 12 時間後までの血糖値の曲線下面積（Glu AUC_{0-12h}）を算出すると、トホグリフロジンのすべての用量において溶媒投与群に比較して有意な Glu AUC_{0-12h} の低下が認められ、その効果は用量依存的であった（p<0.0001、Jonckheere-Terpstra 法）。

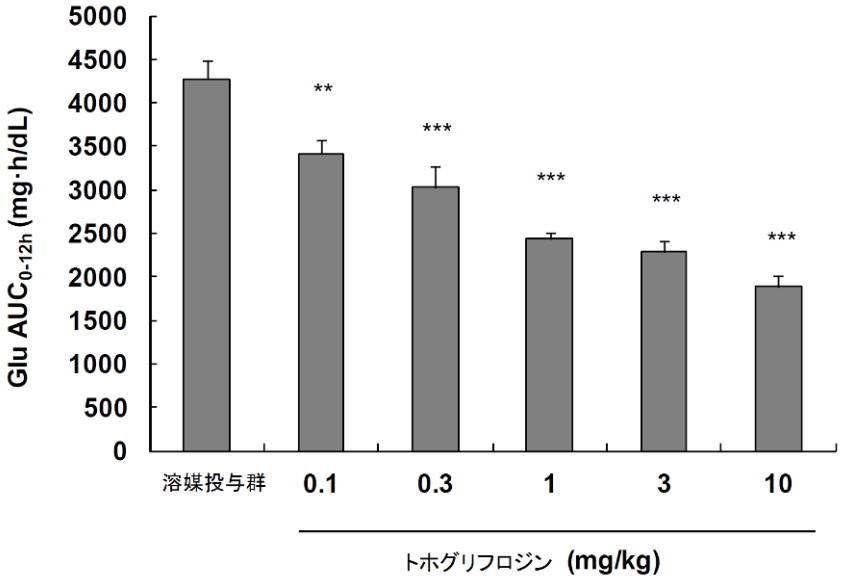
また、投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間の 3 つの採尿期間において、トホグリフロジンは用量依存的にグルコース腎排泄クリアランス値を増加させた（p<0.001、Jonckheere-Terpstra 法）。

これらの結果により、トホグリフロジンの作用機序である腎臓におけるグルコース再吸収阻害に起因する尿糖排泄の亢進が確認された。

ZDF ラットにおけるトホグリフロジンの血糖降下作用（血糖値の経時変化）



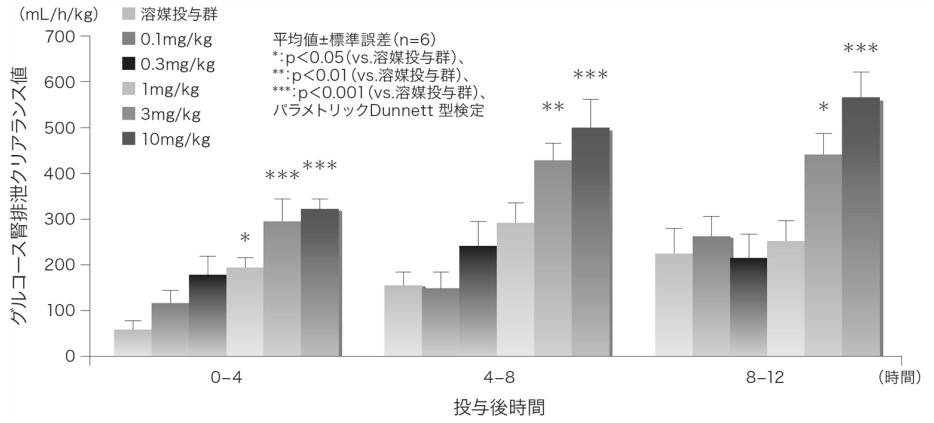
ZDF ラットにおけるトホグリフロジンの血糖降下作用（Glu AUC_{0-12h}）



平均値+標準誤差（n=6）

**p<0.01, ***p<0.001：溶媒投与群に対する有意差（パラメトリック Dunnett 型検定）

ZDF ラットにおけるトホグリフロジンのグルコース腎排泄クリアランス値に対する影響



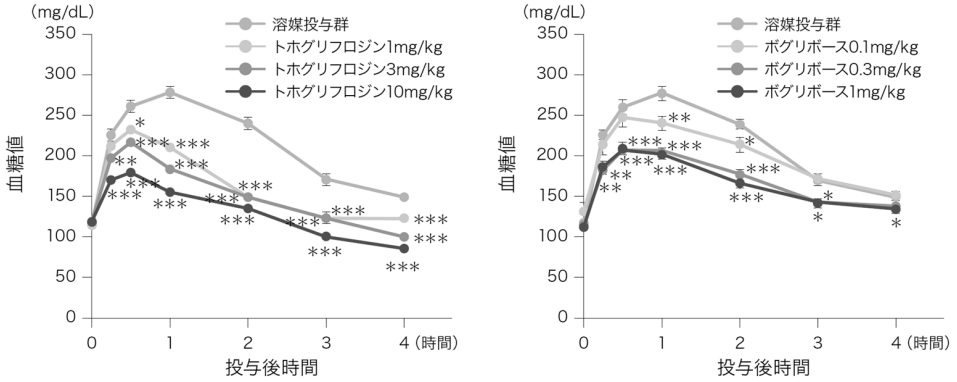
[試験方法]

非絶食下にて ZDF ラット（10 週齢、雄）にトホグリフロジン（0.1, 0.3, 1, 3, 10mg/kg）を単回経口投与し、投与 24 時間後までの血糖値を経時的に測定した。また、投与直後より 12 時間後まで 4 時間ごとに代謝ケージによる蓄尿を行い、尿糖排泄量を測定した。

5）2 型糖尿病モデル動物における食後過血糖改善作用（ラット）[23) 24)]

非肥満 2 型糖尿病モデル動物である GK ラットを用いて、トホグリフロジン 1～10mg/kg 単回経口投与での食後過血糖改善作用を液体飼料負荷試験における血糖上昇抑制作用を指標に評価した結果、トホグリフロジンは GK ラットの液体飼料負荷後の血糖上昇を溶媒投与群に比較して有意に抑制した。これらの結果から、トホグリフロジンは GK ラットにおいて、食後過血糖改善作用を有することが示された。

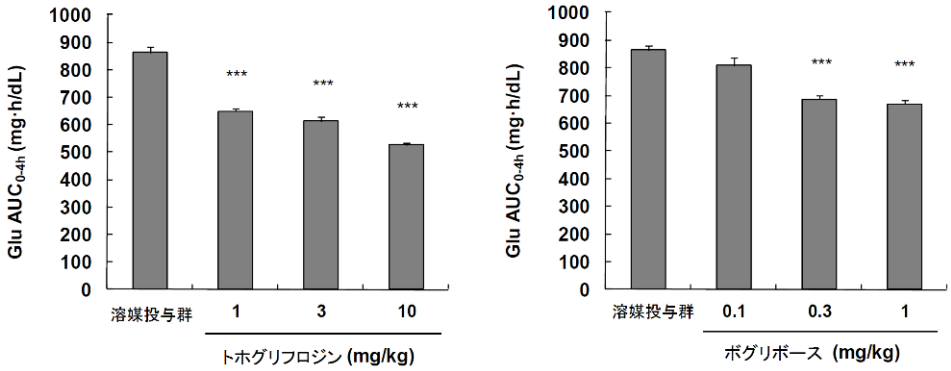
GK ラット液体飼料負荷試験におけるトホグリフロジンあるいはボグリボースの血糖降下作用
（液体飼料負荷後の血糖値推移）



平均値±標準誤差（n=6）

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001：溶媒投与群に対する有意差（パラメトリック Dunnett 型検定）

GK ラット液体飼料負荷試験におけるトホグリフロジンあるいはボグリボースの血糖降下作用（Glu AUC_{0-4h}）



平均値+標準誤差（n=6）

***p<0.001：溶媒投与群に対する有意差（パラメトリック Dunnett 型検定）

[試験方法]

一晩絶食した GK ラット（9 週齢、雄）にトホグリフロジン（1, 3, 10mg/kg）を液体飼料負荷の 5 分前に単回経口投与した。また、陽性対照として食後過血糖改善薬である α-グルコシダーゼ阻害剤のボグリボース（0.1, 0.3, 1mg/kg）をトホグリフロジンと同様に液体飼料負荷の 5 分前に単回経口投与した。液体飼料負荷の 10 分前（投与 0 時間）、15 分、30 分、1、2、3、4 時間後の血糖値を経時的に測定した。

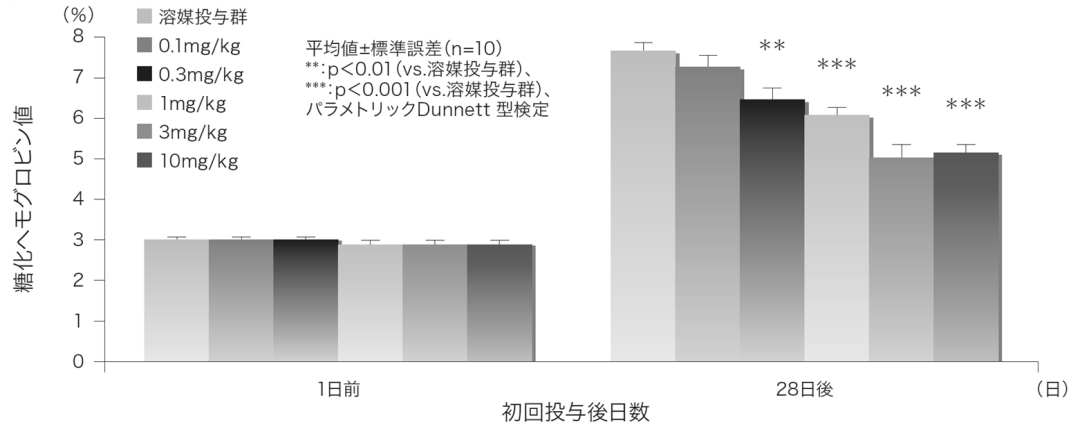
6）肥満 2 型糖尿病モデル動物における血糖降下作用（マウス：反復投与）[23) 24)]

肥満 2 型糖尿病モデルである db/db マウスを用いて、トホグリフロジン 0.1～10mg/kg を 4 週間反復経口投与し、糖化ヘモグロビン値への影響、db/db マウスの病態への影響を評価した結果、トホグリフロジンは 0.3mg/kg/日以上の用量で、投与 4 週間後の糖化ヘモグロビン値を溶媒投与群に比較して有意に低下させた。

また、4 週間反復投与の最終投与から 4 日後に実施した経口グルコース負荷試験において、3mg/kg/日以上の投与群で血糖値曲線下面積（Glu $AUC_{0\text{-}4h}$）が溶媒投与群に比較して有意に低下した。

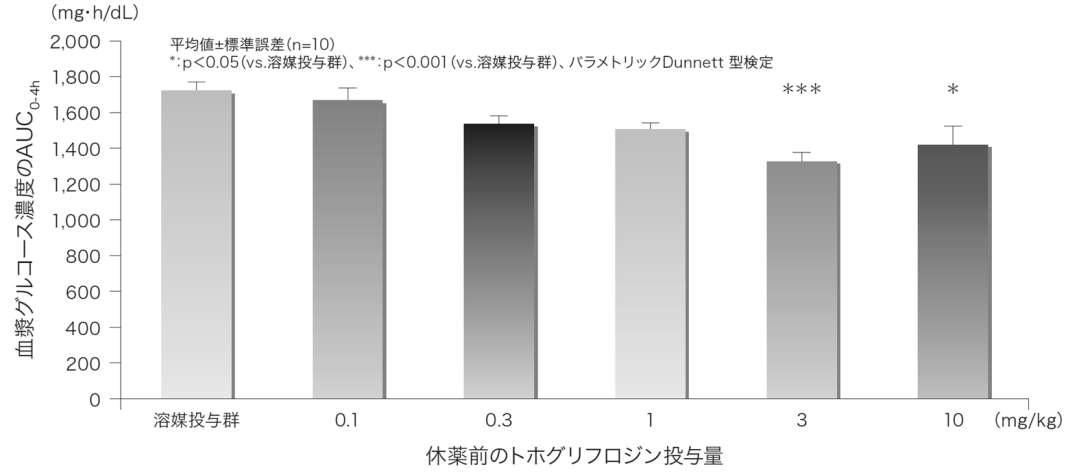
以上、トホグリフロジンは反復投与により db/db マウスの血糖値を長期間低下させることが示され、更に休薬後においても耐糖能の改善がみられたことから、トホグリフロジンは db/db マウスの糖尿病病態を改善したものと考えられた。

db/db マウスにおけるトホグリフロジン 4 週間反復経口投与による糖化ヘモグロビン値への影響



db/db マウスにおけるトホグリフロジン 4 週間反復経口投与による耐糖能への影響

＜グルコース負荷試験における血糖値曲線下面積（Glu $AUC_{0\text{-}4h}$）＞



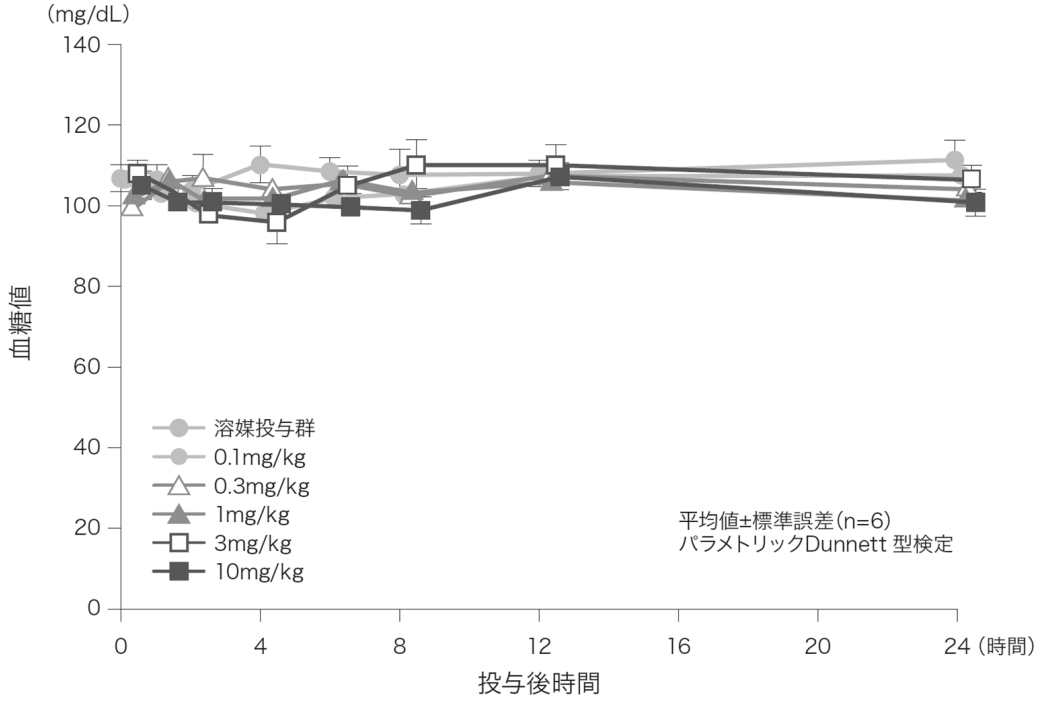
[試験方法]

db/db マウス（投与開始時 8 週齢、雄）にトホグリフロジン（0.1, 0.3, 1, 3, 10mg/kg）を 1 日 1 回、28 日間、反復経口投与した。初回投与日の 1 日前及び 28 日後（最終投与の翌日）の糖化ヘモグロビン値、随時血糖及び血漿中インスリン値を測定した。また、28 日後以降は休薬し、30 日後から 31 日後にかけて絶食し、経口グルコース負荷試験を実施した。

7）正常動物における血糖値への影響[23)]

Wistar ラットを用いて、正常動物におけるトホグリフロジン 0.1～10mg/kg 単回経口投与時の随時血糖に対する作用を評価した結果、投与 1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後のいずれの時間においても、各トホグリフロジン投与群と溶媒投与群の随時血糖との間に有意な差は認められず、正常ラットにおいてトホグリフロジンは 10mg/kg までの用量で随時血糖降下作用を示さなかった。

Wistar ラットにおけるトホグリフロジンの血糖降下作用（血糖値の経時変化）



[試験方法]

非絶食下にて Wistar ラット（8 週齢、雄）にトホグリフロジン（0.1, 0.3, 1, 3, 10mg/kg）を単回経口投与し、投与 24 時間後までの血糖値を経時的に測定した。

（3）作用発現時間・持続時間

尿糖排泄の効果発現は投与 2 時間以内であった。（「V.5.（2）1）健康成人を対象とした単回投与試験」の項参照）

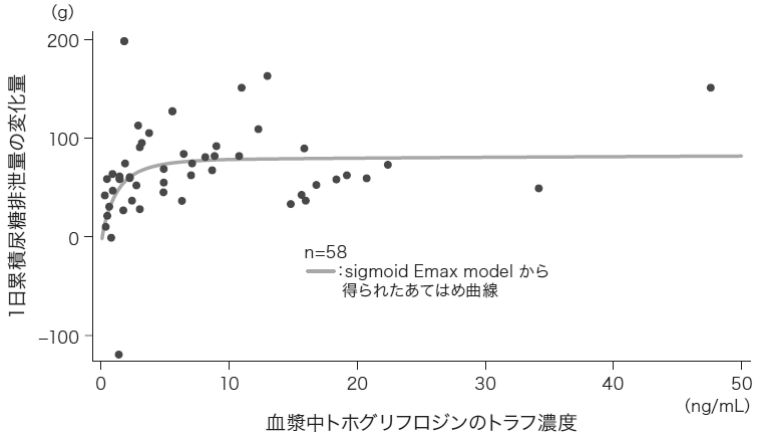
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度[7) 8)]

食事療法･運動療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象として、本剤の5用量（2.5、5、10、20、40mg）を1日1回朝食前に12週間経口投与した多施設共同、二重盲検、ランダム化、並行群間比較、プラセボ対照の国際共同試験（BC21587）において、日本人2型糖尿病患者における血漿中トホグリフロジンのトラフ濃度と最終投与後の1日累積尿糖排泄量（ベースラインとして初回投与前の1日累積尿糖排泄量を差し引いたもの）の関係を下図に示す。視察的には、トラフ濃度が10ng/mLを超えれば、1日累積尿糖排泄量はほぼ最大になるものと考えられた。

日本人2型糖尿病患者における血漿中トホグリフロジンのトラフ濃度と1日累積尿糖排泄量の関係（12週時）



血漿中トホグリフロジンのトラフ濃度（12週時）

投与量	2.5mg n=10	5mg n=12	10mg n=12	20mg n=11	40mg n=13
血漿中トホグリフロジンのトラフ濃度	1.18±1.07 ［0.672］	5.40±9.35 ［2.05］	6.82±5.13 ［6.36］	10.7±6.44 ［11.6］	64.2±176 ［13.0］

平均値±標準偏差［中央値］（ng/mL）

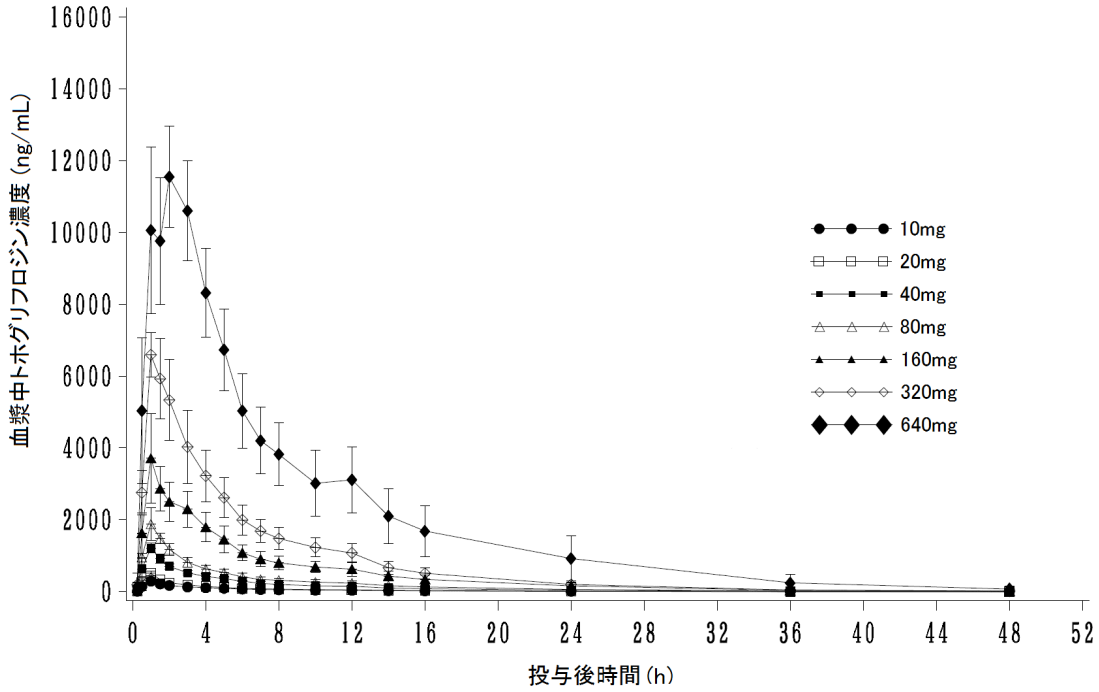
注）本剤の承認された1回用量は20mgである（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人を対象とした単回投与試験（CSG001JP）[1)]

日本人の健康成人男性に本剤10、20、40、80、160、320、640mg（各用量6例）又はプラセボ（各用量2例）を単回経口投与した結果、トホグリフロジンは速やかに吸収され、いずれの投与量でも2相性で消失した。

健康成人男性における本剤単回投与時の血漿中トホグリフロジン濃度推移



平均値±標準偏差（n=6）

健康成人男性における本剤単回投与時のトホグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量	10mg	20mg	40mg	80mg	160mg	320mg	640mg
C_{max}(ng/mL)	310±63.7	506±61.4	1,210±133	1,930±420	3,710±1,240	6,740±598	11,900±1,130
AUC_{inf}(ng·h/mL)	1,330±444	1,900±264	5,640±1,170	8,830±1,670	21,800±5,580	38,100±7,680	99,100±26,800
T_{max}(h)	1.00±0.316	1.00±0.000	1.00±0.000	1.00±0.316	1.00±0.000	1.25±0.418	1.92±0.665
$t_{1/2}$(h)	5.71±0.682	5.29±0.508	5.77±0.600	5.73±0.701	5.63±0.522	5.53±0.357	6.06±0.666
CL/F(L/h)	9.06±5.66	10.7±1.58	7.34±1.43	9.33±1.82	7.72±1.78	8.71±1.97	6.77±1.42
V/F(L)	70.2±29.7	81.0±8.94	60.2±7.58	75.9±9.43	61.9±11.3	68.9±12.4	58.2±8.82
f_e(%)	24.5±6.13	18.2±2.56	25.5±5.81	23.2±4.72	26.6±4.46	24.7±3.29	27.4±3.77

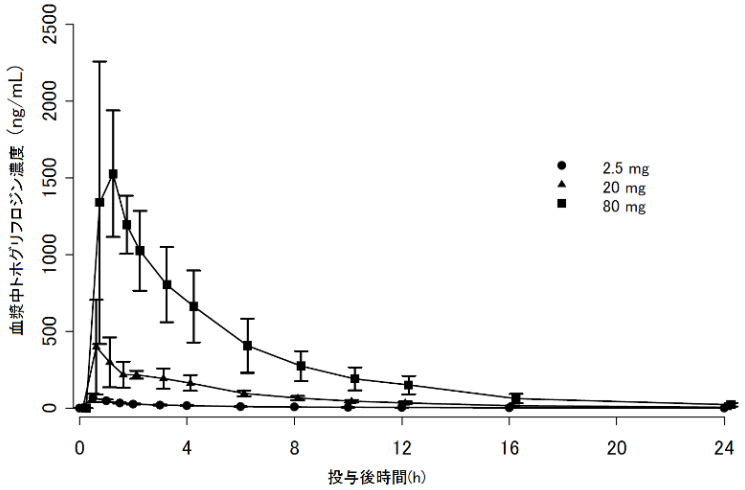
平均値±標準偏差（各用量 n=6）　　f_e：尿中排泄率

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

2）健康成人を対象とした反復投与試験（CSG002JP）[2)]

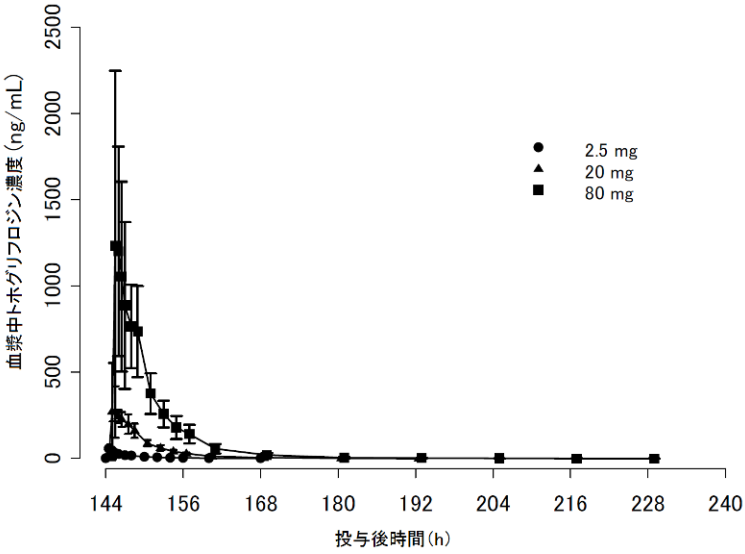
日本人健康成人男性に本剤 2.5、20、80mg（各用量 6 例）又はプラセボ（各用量 2 例）を、1 日 1 回、7 日間、朝食 15 分前に反復経口投与した結果、血漿中トホグリフロジン濃度は、投与後速やかに上昇し、初回投与時及び最終投与時いずれにおいてもトホグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は投与量の増加に応じて増加した。Day1 の $t_{1/2}$ の平均値は 4.07～4.37 時間であり、いずれの投与群でも同様であった。Day7 の投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度を用いて算出した $t_{1/2}$ の平均値は 3.81～4.35 時間であり、反復投与により $t_{1/2}$ の変化は認められなかった。また、各投与群において、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} は Day1 と Day7 で同様の値であり、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の累積係数はほぼ 1 であった。本剤を 1 日 1 回反復投与したとき、トホグリフロジンは血漿中にほとんど累積しないことが示された。

健康成人男性（日本人）における本剤初回投与時の血漿中トホグリフロジン濃度推移（Day1）



平均値±標準偏差（n=6）

健康成人男性（日本人）における本剤反復投与時の血漿中トホグリフロジン濃度推移（Day7-11）



平均値±標準偏差（n=6）

健康成人男性（日本人）における本剤反復投与時のトホグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量	2.5mg			20mg			80mg		
	Day1	Day7	累積係数	Day1	Day7	累積係数	Day1	Day7	累積係数
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	204 ±34.8	192 ±41.7	0.937 ±0.0678	1,680 ±211	1,550 ±244	0.924 ±0.0667	7,240 ±1,640	6,740 ±1,680	0.931 ±0.0882
C_{max} (ng/mL)	69.3 ±21.2	59.9 ±20.0	0.886 ±0.233	484 ±186	391 ±164	0.861 ±0.313	1,810 ±504	1,660 ±641	0.914 ±0.197
T_{max}(h)	0.583 ±0.204	0.667 ±0.258		1.00 ±1.00	1.25 ±1.04		1.00 ±0.548	1.33 ±1.37	
$t_{1/2}$(h)[1)]	4.37 ±0.324	4.35 ±0.290		4.14 ±0.342	3.81 ±0.206		4.07 ±0.383	3.98 ±0.520	
f_e(%)[2)]		18.4 ±2.90			18.1 ±3.77			17.1 ±2.29	

平均値±標準偏差（各用量 n=6）　　f_e：尿中排泄率

1)：最終投与 24 時間後の血漿中濃度より算出

2)：最終観察時までの総排泄量及び総投与量から算出

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

3）マスバランス試験（外国人データ：BP22320）[25) 26) 27)]

健康成人男性 6 例における[^{12}C]/[^{14}C]-トホグリフロジン 20mg 経口投与時のトホグリフロジン、代謝物及び総放射能の薬物動態パラメータを下表に示す。

健康成人男性における[^{12}C]/[^{14}C]トホグリフロジン 20mg 経口投与時の
トホグリフロジン、代謝物及び総放射能の薬物動態パラメータ

	総放射能	トホグリフロジン	カルボン酸体	ケトン体
C_{max}(ng/mL)	511±69.3[a]	489±78.8	189±54.9	20.2±2.43
T_{max}(h)	0.75（0.50-1.00）	0.75（0.50-1.00）	4.00（4.00-4.02）	1.25（0.75-1.50）
$AUC_{0\text{-}24h}$(ng·h/mL)	4,130±647[a,b]	1,900±442	2,250±548	126±14.7
AUC_{inf}(ng·h/mL)	4,540±718[a,b,c]	1,970±496	2,450±579	137±15.8
$t_{1/2}$(h)	6.83±0.304[b]	6.33±1.99	6.39±1.53	7.03±0.469
CL/F(L/h)	4.42±0.840[b,c]	10.4±2.31	nd	nd
V/F(L)	43.6±8.84[b,c]	92.6±30.4	nd	nd
$AUC_{0\text{-}24h}$ 代謝物/トホグリフロジン比[d]	na	na	1.15±0.381	0.0671±0.0161

平均値±標準偏差又は中央値（最小値-最大値）
a：総放射能の Cmax 及び AUC は、各々、ng equivalent/g 及び ng equivalent·h/g で示した。
b：投与 36 時間後までのデータから算出。　c：ng equivalent/g は ng/mL に等しいとして算出。
d：分子量で補正　na：適用せず　nd：算出せず

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

1）食事の影響試験（CSG010JP）[28) 29)]

健康成人男性に、本剤 20mg 又は 40mg を絶食時、食前（食事開始 15 分前）又は食後（食事開始 30 分後）に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、絶食投与時に対する食前投与又は食後投与の AUC_{inf} の幾何平均の比は 0.886 又は 0.926 であった。

健康成人男性に本剤 20mg 又は 40mg を投与したときのトホグリフロジンの薬物動態パラメータ

20mg	絶食時投与 n=15	食前投与 n=15	食後投与 n=15	食前投与/絶食時投与 幾何平均の比[90%信頼区間]	食後投与/絶食時投与 幾何平均の比[90%信頼区間]
C_{max} (ng/mL)	509 ±118	444 ±106	344 ±108	0.879[0.763, 1.01]	0.672[0.566, 0.797]
AUC_{inf} (ng·h/mL)	2,140 ±656	1,890 ±543	1,990 ±650	0.886[0.846, 0.927]	0.926[0.886, 0.969]
T_{max}(h)	1.10 ±0.431	0.967 ±0.297	2.17 ±1.22	—	—
$t_{1/2}$(h)	5.40 ±0.622	5.65 ±0.855	5.82 ±0.744	—	—

40mg	絶食時投与 n=15	食前投与 n=14	食後投与 n=14	食前投与/絶食時投与 幾何平均の比[90%信頼区間]	食後投与/絶食時投与 幾何平均の比[90%信頼区間]
C_{max} (ng/mL)	1,020± 336	1,050± 289	742± 211	1.07[0.963, 1.18]	0.748[0.664, 0.843]
AUC_{inf} (ng·h/mL)	4,190± 1,000	3,730± 603	3,690± 613	0.923[0.882, 0.966]	0.908[0.856, 0.962]
T_{max}(h)	1.23± 0.417	0.821± 0.249	1.89± 1.16	—	—
$t_{1/2}$(h)	5.39± 0.376	5.65± 0.590	5.48± 0.506	—	—

平均値±標準偏差
注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

2）薬物相互作用試験（ケトコナゾール、プロベネシドとの併用）（外国人データ：BP21758）[30)]

本剤 10mg 単回投与時の薬物動態に対する、ケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）又はプロベネシド（OAT 阻害剤）反復投与の影響について、健康成人男性（外国人、15 例）を対象として、非盲検、1 順序、3 期クロスオーバー試験により検討した。

第 1 期：本剤単独（10mg を Day1 の朝食 15 分前に単回経口投与）

第 2 期：本剤+プロベネシド

・プロベネシド 1 回 1,000mg を下記のスケジュールで計 5 回、反復経口投与
Day−1：夕食時、Day1：朝食 2 時間 15 分前及び夕食時、Day2：朝食時及び夕食時

・本剤 10mg を Day1 の朝食 15 分前に単回経口投与

第 3 期：本剤+ケトコナゾール

・ケトコナゾール 1 回 400mg を下記のスケジュールで 1 日 1 回計 5 回、反復経口投与
Day−3、Day−2、Day−1、Day1 及び Day2 の朝食時

・本剤 10mg を Day1 の朝食 15 分前に単回経口投与

本剤 10mg 単回投与時及びプロベネシド又はケトコナゾールとの併用時のトホグリフロジンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）を下表に示す。プロベネシドはトホグリフロジンの C_{max} を 1.22 倍に、AUC_{inf} を 2.33 倍に有意に増加した。ケトコナゾールはトホグリフロジンの C_{max} を 1.22 倍に、AUC_{inf} を 1.26 倍に有意に増加した。（「VIII.7.相互作用」の項参照）

トホグリフロジンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf}）に対するプロベネシド、ケトコナゾールの影響

併用薬	トホグリフロジンの薬物動態パラメータ					
	C_{max}（ng/mL）			AUC_{inf}（ng･h/mL）		
	トホグリフロジン 10mg＋併用薬	トホグリフロジン 10mg	比 [90%信頼区間]	トホグリフロジン 10mg＋併用薬	トホグリフロジン 10mg	比 [90%信頼区間]
プロベネシド 1,000mg	198	162	1.22 [1.06, 1.40]	1,542	663	2.33 [2.22, 2.44]
ケトコナゾール 400mg	197	162	1.22 [1.06, 1.40]	835	663	1.26 [1.20, 1.32]

最小二乗平均値（n=15）

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

3）薬物相互作用試験（1）（CSG008JP）[31) 32)]

本剤及びグリメピリド、メトホルミン、シタグリプチン、ピオグリタゾン、ナテグリニド、ボグリボースの単回併用投与によるトホグリフロジン、グリメピリド、メトホルミン、シタグリプチン、ピオグリタゾン及びナテグリニドの薬物動態に対する影響を、健康成人男性（各 18 例）を対象として 3 期又は 4 期のクロスオーバー、ランダム化、非盲検試験により検討した。

コホート 1：朝食 15 分前に本剤 40mg、グリメピリド 1mg 又は本剤 40mg+グリメピリド 1mg を経口投与

コホート 2：朝食 15 分前に本剤 40mg、メトホルミン 750mg 又は本剤 40mg+メトホルミン 750mg を経口投与

コホート 3：朝食 15 分前に本剤 40mg、シタグリプチン 100mg 又は本剤 40mg+シタグリプチン 100mg を経口投与

コホート 4：朝食 15 分前に本剤 40mg、ピオグリタゾン 45mg 又は本剤 40mg+ピオグリタゾン 45mg を経口投与

コホート 5：朝食 10 分前に本剤 40mg、ナテグリニド 90mg、本剤 40mg+ナテグリニド 90mg 又は本剤 40mg+ボグリボース 0.3mg を経口投与

トホグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} について、トホグリフロジン単剤投与時に対するグリメピリド、メトホルミン、シタグリプチン、ピオグリタゾン、ナテグリニド、ボグリボース併用投与時の幾何平均、幾何平均の比及びその 90%信頼区間を下表に示す。トホグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の単剤投与時に対する併用投与時の幾何平均の比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であった。

トホグリフロジンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf}）に対する
グリメピリド、メトホルミン、シタグリプチン、ピオグリタゾン、ナテグリニド、ボグリボースの影響

併用薬	トホグリフロジンの薬物動態パラメータ					
	C_{max}（ng/mL）			AUC_{inf}（ng･h/mL）		
	トホグリフロジン 40mg＋併用薬	トホグリフロジン 40mg	比 [90%信頼区間]	トホグリフロジン 40mg＋併用薬	トホグリフロジン 40mg	比 [90%信頼区間]
グリメピリド 1mg	1,110	1,020	1.09 [0.963, 1.22]	3,570	3,520	1.01 [0.973, 1.06]
メトホルミン 750mg	1,020	951	1.08 [0.967, 1.20]	3,970	3,890	1.02 [0.975, 1.07]
シタグリプチン 100mg	980	1,020	0.956 [0.860, 1.06]	3,790	3,710	1.02 [0.998, 1.05]
ピオグリタゾン 45mg	1,090	1,050	1.04 [0.915, 1.19]	4,140	4,090	1.01 [0.983, 1.04]
ナテグリニド 90mg	939	979	0.959 [0.891, 1.03]	4,200	3,910	1.08 [1.04, 1.11]
ボグリボース 0.3mg	1,000	979	1.03 [0.932, 1.13]	3,890	3,910	0.996 [0.956, 1.04]

幾何平均、各薬剤共に n=18

また、グリメピリド、メトホルミン、シタグリプチン、ピオグリタゾン及びその代謝物（M-III 及び M-IV）、ナテグリニドの C_{max} 及び AUC_{inf} について、トホグリフロジンとの併用投与時の幾何平均の比の 90%信頼区間を下表に示す。C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲から外れるものがあったが、その程度は小さいものであり、AUC_{inf} の幾何平均の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲であった。

グリメピリド、メトホルミン、シタグリプチン、ピオグリタゾン及びその代謝物（M-III 及び M-IV）、
ナテグリニドの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf}）に対する本剤の影響

併用薬	併用薬の薬物動態パラメータ					
	C_{max}（ng/mL）			AUC_{inf}（ng･h/mL）		
	トホグリフロジン 40mg＋併用薬	併用薬	比 [90%信頼区間]	トホグリフロジン 40mg＋併用薬	併用薬	比 [90%信頼区間]
グリメピリド 1mg	81.7	82.5	0.990 [0.905, 1.08]	438	401	1.09 [1.06, 1.13]
メトホルミン 750mg	1,150	1,050	1.09 [1.00, 1.19]	6,540	6,030	1.08 [1.01, 1.16]
シタグリプチン 100mg	431	491	0.877 [0.783, 0.982]	3,270	3,180	1.03 [1.00, 1.05]
ピオグリタゾン 45mg	1,470	1,290	1.14 [1.01, 1.29]	17,600	16,300	1.08 [0.981, 1.18]
ピオグリタゾン代謝物 (M-III)	359	298	1.20 [1.07, 1.35]	20,100	18,100	1.11 [1.02, 1.21]
ピオグリタゾン代謝物 (M-IV)	690	604	1.14 [1.03, 1.27]	41,200	38,300	1.08 [0.986, 1.18]
ナテグリニド 90mg	8,190	8,090	1.01 [0.841, 1.22]	13,000	12,900	1.00 [0.961, 1.05]

幾何平均、各薬剤共に n=18

M-III 及び M-IV：ピオグリタゾン代謝物

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

4）薬物相互作用試験（2）（CSG009JP）[33)]

本剤及びミグリトール、バルサルタン、フロセミド、アトルバスタチン、ワルファリンの併用投与によるトホグリフロジン、ミグリトール、バルサルタン、フロセミド、アトルバスタチン及びワルファリンの薬物動態に対する影響を、健康成人男性（各 15 例～18 例）を対象として 3 期のクロスオーバー又は固定投与順序、ランダム化、非盲検試験により検討した結果は以下のとおりであった。

コホート 1：朝食 10 分前に本剤 40mg、ミグリトール 75mg 又は本剤 40mg+ミグリトール 75mg を経口投与

コホート 2：朝食 15 分前に本剤 40mg、バルサルタン 160mg 又は本剤 40mg+バルサルタン 160mg を経口投与

コホート 3：朝食 15 分前に本剤 40mg、フロセミド 80mg 又は本剤 40mg+フロセミド 80mg を経口投与

コホート 4：朝食 15 分前に本剤 40mg、アトルバスタチン 40mg 又は本剤 40mg+アトルバスタチン 40mg を経口投与

コホート 5：朝食 15 分前にワルファリン 5mg（第 I 期）、本剤 40mg（第 II 期）又は本剤 40mg+ワルファリン 5mg（第 II 期）を経口投与

本剤 40mg は、第 II 期の Day1～Day9 の 1 日 1 回 9 日間朝食 15 分前に反復経口投与（第 II 期の Day4 は本剤 40mg+ワルファリン 5mg の併用投与）

トホグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} について、本剤単剤投与時に対するミグリトール、バルサルタン、フロセミド、アトルバスタチン、ワルファリンの併用投与時の幾何平均及びその比の 90%信頼区間を下表に示す。C_{max} については、本剤単剤投与時に対して本剤とワルファリンを併用投与したときの幾何平均の比の 90%信頼区間の上限値が 1.26 であったが、ミグリトール、バルサルタン、フロセミド、アトルバスタチンを併用投与したときの幾何平均の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。AUC_{inf} については、本剤単剤投与時に対して本剤とミグリトール、バルサルタン、フロセミド、アトルバスタチン、ワルファリンを併用投与したときの幾何平均の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。

トホグリフロジンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf}）に対する
ミグリトール、バルサルタン、フロセミド、アトルバスタチン、ワルファリンの影響

併用薬	トホグリフロジンの薬物動態パラメータ					
	C_{max}（ng/mL）			AUC_{inf}（ng･h/mL）		
	トホグリフロジン 40mg＋併用薬	トホグリフロジン 40mg	比 [90%信頼区間]	トホグリフロジン 40mg＋併用薬	トホグリフロジン 40mg	比 [90%信頼区間]
ミグリトール 75mg	1,040 n=17	1,110 n=18	0.935 [0.892, 0.980]	3,890 n=17	4,030 n=18	0.972 [0.946, 0.999]
バルサルタン 160mg	928 n=17	915 n=17	1.02 [0.908, 1.14]	3,750 n=17	3,710 n=17	1.01 [0.979, 1.05]
フロセミド 80mg	946 n=18	947 n=18	1.00 [0.900, 1.11]	4,610 n=18	4,040 n=18	1.14 [1.10, 1.19]
アトルバスタチン 40mg	1,080 n=18	999 n=18	1.08 [0.986, 1.18]	4,120 n=18	4,050 n=18	1.02 [0.980, 1.06]
ワルファリン 5mg	1,040 n=15	929 n=15	1.12 [0.998, 1.26]	3,420 n=15	3,430 n=15	0.999 [0.975, 1.02]

幾何平均

ミグリトール、バルサルタン、フロセミド、アトルバスタチン及びその代謝物（M-II）、ワルファリン（R 体及び S 体）の C_{max} 及び AUC_{inf} について、単剤投与時に対する本剤併用投与時の幾何平均の比の 90%信頼区間を下表に示す。C_{max} については、ミグリトール、バルサルタン、フロセミド、ワルファリン（R 体及び S 体）の幾何平均の比の 90%信頼区間は、0.8～1.25 の範囲内であった。アトルバスタチン及びその代謝物（M-II）の幾何平均の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.981（0.767, 1.25）、0.975（0.773, 1.23）であった。AUC_{inf} については、ミグリトール、バルサルタン、フロセミド、アトルバスタチン及びその代謝物（M-II）、ワルファリン（R 体及び S 体）の幾何平

均の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。アトルバスタチン及びその代謝物（M-II）の C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間の下限値は 0.8～1.25 の範囲を外れるものの、その程度は小さく、AUC_{inf} の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲であった。

ミグリトール、バルサルタン、フロセミド、アトルバスタチン及びその代謝物（M-Ⅱ）、ワルファリン（R 体及び S 体）の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf}）に対する本剤の影響

併用薬		併用薬の薬物動態パラメータ					
		C_{max}（ng/mL）			AUC_{inf}（ng･h/mL）		
		トホグリフロジン 40mg＋併用薬	併用薬	比 [90%信頼区間]	トホグリフロジン 40mg＋併用薬	併用薬	比 [90%信頼区間]
ミグリトール 75mg		1,170 n=17	1,140 n=17	1.04 [0.909, 1.19]	4,730 n=17	4,490 n=17	1.06 [0.912, 1.24]
バルサルタン 160mg		2,540 n=17	2,630 n=18	0.965 [0.845, 1.10]	18,300 n=17	18,800 n=18	0.975 [0.881, 1.08]
フロセミド 80mg		891 n=18	940 n=18	0.949 [0.881, 1.02]	4,550 n=18	4,350 n=18	1.05 [0.987, 1.11]
アトルバスタチン 40mg		20.3 n=18	20.7 n=18	0.981 [0.767, 1.25]	89.9 n=18	89.5 n=18	1.00 [0.912, 1.11]
	代謝物（M-II）	10.5 n=18	10.7 n=18	0.975 [0.773, 1.23]	104 n=18	99.7 n=18	1.05 [0.976, 1.12]
ワルファリン 5mg	㊨体	381 n=15	393 n=15	0.969 [0.881, 1.07]	19,800 n=15	18,000 n=15	1.10 [1.06, 1.15]
	㊩体	376 n=15	393 n=15	0.959 [0.869, 1.06]	8,480 n=15	7,980 n=15	1.06 [1.03, 1.09]

幾何平均

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

2．薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

吸収過程に transit compartment を用いた 3-compartment model

「VII.3.（2）パラメータ変動要因」参照

（2）吸収速度定数

Ka：1.50/h（変動係数 51.9%）

「VII.3.（2）パラメータ変動要因」参照

（3）消失速度定数

1）健康成人を対象とした反復投与試験（CSG002JP）[2)]

日本人健康成人男性に本剤 2.5、20、80mg（各用量 6 例）又はプラセボ（各用量 2 例）を、1 日 1 回、7 日間、朝食 15 分前に反復経口投与した結果、トホグリフロジン消失速度定数の Day1 及び Day7 の値はそれぞれ 0.159～0.172/h 及び 0.160～0.182/h となり、Day1 と Day7 で差がみられなかった。

日本人健康成人男性、反復投与時のトホグリフロジン消失速度定数（1/h）

投与量	2.5mg	20mg	80mg
Day1	0.159±0.0132	0.168±0.0142	0.172±0.0151
Day7*	0.160±0.0114	0.182±0.00956	0.176±0.0210

平均値±標準偏差、n=6、*：最終投与 24 時間後の血漿中濃度推移より算出

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

2）腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした 24 週間投与試験（CSG006JP）[5)]

食事療法・運動療法のみ若しくは経口血糖降下薬 1 剤の治療で血糖コントロールが不十分な、腎機能が正常な 2 型糖尿病患者（eGFR：90mL/min/1.73m^2 以上）及び腎機能が中等度に低下した 2 型糖尿病患者（eGFR：30mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満）を対象に、トホグリフロジン 40mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与した結果、トホグリフロジン消失速度定数（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.115±0.0111/h（n=8）及び 0.0893±0.0267/h（n=7）であった。

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

（4）クリアランス

静注時クリアランス

マスバランス試験（外国人データ：BP22320）[25) 26)]

外国人健康成人男性 6 例における[^{13}C]-トホグリフロジン 0.1mg 定速静注時のトホグリフロジンの全身クリアランス（平均値±標準偏差）は、9.96±1.25L/h（n=6）であった。

注）本剤の承認された投与経路は経口投与である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

経口クリアランス（CL/F）

「VII.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項、下記試験結果参照

1）健康成人を対象とした単回投与試験（CSG001JP）

「VII.10.特定の背景を有する患者」の項、下記試験結果参照

1）肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（CSG007JP）

2）腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（外国人データ：BP22321）

3）腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした 24 週間投与試験（CSG006JP）

（5）分布容積

静注時分布容積

マスバランス試験（外国人データ：BP22320）[25) 26)]

健康成人男性 6 例における[^{13}C]-トホグリフロジン 0.1mg 定速静注時のトホグリフロジンの定常状態における分布容積（平均値±標準偏差）は、50.6±6.74L［0.631±0.106L/kg］であった。

注）本剤の承認された投与経路は経口投与である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

経口投与時分布容積（V/F）

「VII.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項、下記試験結果参照

1）健康成人を対象とした単回投与試験（CSG001JP）

「VII.10.特定の背景を有する患者」の項、下記試験結果参照

1）肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（CSG007JP）

2）腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（外国人データ：BP22321）

3）腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした 24 週間投与試験（CSG006JP）

（6）その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

⑴解析方法

吸収過程に transit compartment を用いた 3-compartment model

⑵パラメータ変動要因

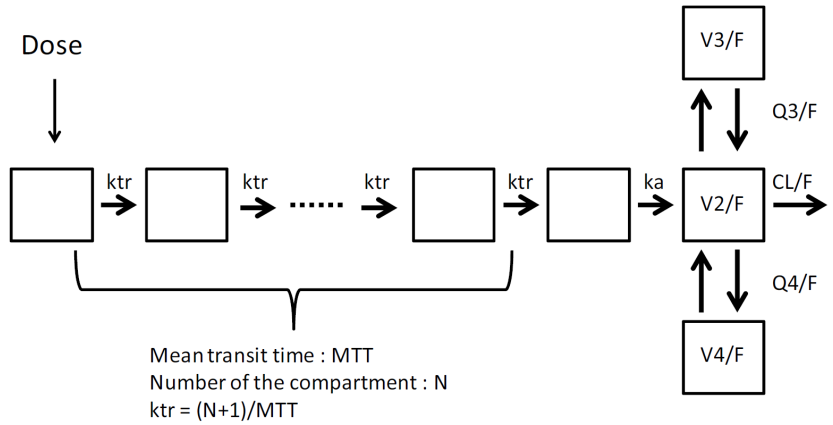
トホグリフロジンの母集団薬物動態パラメータを推定し、薬物動態に影響を与える共変量の探索を行うことを目的とし、母集団薬物動態解析を実施した。

解析には、4 試験（CSG002JP、BP21549、CSG006JP 及び CSG007JP）より 90 例 1,133 点の血漿

中トホグリフロジン濃度を用いた。90 例の被験者の内、2 型糖尿病患者は 55 例、健康成人は 35 例であった。また、性別については男性が 76 例、女性が 14 例、地域については日本の施設の被験者が 50 例、海外の施設の被験者が 40 例であった。なお、共変量候補として、年齢、体重、アルブミン、ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、$eGFR_{MDRD}$、性別、健康成人/2 型糖尿病患者、地域（日本/海外）を検討した。

最終モデルは吸収過程に transit compartment を用いた 3-compartment model（下図）で記述され、算出された母集団薬物動態パラメータ（変動係数）は、CL/F が 11.6L/h（24.6%）、Q3/F が 43.1L/h、V3/F が 48.8L（15.6%）、Q4/F が 1.34L/h（51.6%）、V4/F が 9.90L、Ka が 1.50/h（51.9%）MTT が 0.750h（39.3%）、N が 7.13（49.3%）であった。

Transit compartment model を吸収部分に用いた 3-compartment model の模式図



CL/F：経口クリアランス、V/F：見かけの分布容積、Q/F：コンパートメント間の移行クリアランス、Ka：吸収速度定数、MTT：平均通過時間、N：吸収コンパートメントの数

本解析の最終モデルから、トホグリフロジンの CL/F に影響を与えうる因子は体重、AST（GOT）及び $eGFR_{MDRD}$、V3/F に影響を与えうる因子は体重であった。

これらの共変量が CL/F 又は V3/F に与える影響の程度を検討するために、各共変量について 5%点及び 95%点の値を代入して得られた CL/F 又は V3/F の値を、共変量の影響がないと仮定した値と比較すると、V3/F の体重による変化率は−15.3～24.7%、CL/F の体重による変化率は−17.5～29.1%、AST（GOT）による変化率は−30.7～13.3%、$eGFR_{MDRD}$ による変化率は−10.6～5.66%であった。これらの共変量が V3/F 又は CL/F に与える影響は最大でも 3 割程度であった。

４．吸収

トホグリフロジンは経口投与後、速やかに吸収される。絶食時及び食前投与後では T_{max} は約 1 時間であるが、食後投与では T_{max} は遅延し、C_{max} は低下し、食事により吸収速度は低下した。（「VII.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」「VII.1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

吸収部位、腸肝循環については該当資料なし

マスバランス試験（外国人データ：BP22320）[25) 26)]

健康成人男性 6 例を対象とした非盲検試験で、[^{12}C]/[^{14}C]-トホグリフロジン（平均投与量 100.7μCi、（3.73MBq）の ^{14}C を含む 19.6mg の水溶液。以後、20mg と記載）を単回経口投与し、投与 45 分後から、0.1mg の[^{13}C]-トホグリフロジンを 15 分間定速静注により微量投与し、絶対的バイオアベイラビリティを検討した。

[^{13}C]-トホグリフロジン 0.1mg 定速静注時及び[^{12}C]/[^{14}C]-トホグリフロジン 20mg 経口投与時のトホグリフロジンの AUC_{inf} から算出した絶対的バイオアベイラビリティは、97.5±12.3%（平均値±標準偏差）であった。

注）本剤の承認された投与経路は経口投与である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

5．分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラットに ^{14}C-トホグリフロジン 1mg/kg を単回経口投与したとき、大脳及び小脳中濃度は極めて低かった。[34)]

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠 18 日目の雌ラットに ^{14}C-トホグリフロジン 1mg/kg を単回経口投与したとき、胎児への放射能の移行が認められ、ほとんどの組織において投与後 2 時間に最高放射能濃度を示した。投与後 24 時間の胎児肝臓においてのみ、わずかに母動物の血漿中放射能濃度を上回る放射能濃度を示したが、その他の胎児組織においては母動物の血漿中放射能濃度よりも低かった。[34)]

(3) 乳汁への移行性

出産後 11 日目の授乳期ラットに ^{14}C-トホグリフロジン 1mg/kg を単回経口投与し、投与 24 時間までの血漿及び乳汁中放射能濃度を測定した。初回試料採取時間である投与後 0.6～0.7 時間に最高血漿中放射能濃度 210.4～389.4ng eq./mL を示し、投与後 24 時間には定量下限未満になった。投与放射能の乳汁中への移行は投与直後から認められ、1 例は初回試料採取時間（0.7 時間）、他の 2 例は投与 8 時間後に最高乳汁中放射能濃度 146.2～187.8ng eq./mL を示し、投与後 24 時間には最高乳汁中放射能濃度の約 5%程度に減少した。

乳汁／血漿中放射能濃度比は 0.5 時間で 0.28～0.48、2 時間で 0.74～0.77、8 時間で 1.58～1.84 であった。[34)]

(4) 髄液への移行性

ラットに ^{14}C-トホグリフロジン 1mg/kg を単回経口投与したとき、脊髄中濃度は極めて低かった。[34)]

(5) その他の組織への移行性

血球移行率

ヒト血漿に ^{14}C-トホグリフロジン 0.1～10μg/mL を添加したときのヒトの血球移行率は 24.8～29.1%であった（*in vitro*）。

組織中濃度（単回投与）[34)]

ラットに ^{14}C-トホグリフロジン 1mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で、投与後 30 分（ただし、膀胱、ハーダー腺、精巣上体及び精巣では投与後 2 時間、盲腸及び大腸では投与後 8 時間）に最高値を示した。肝臓、腎臓、消化管及び膀胱中濃度は血漿中濃度に比較して高値であり、眼球、脂肪及び大腿骨中濃度は血漿中濃度と比較して低値であった。大脳、小脳及び脊髄中濃度は極めて低かった。ほとんどの組織における放射能は血漿中放射能と平行して消失し、投与後 168 時間の時点で、肝臓や腎臓のトホグリフロジンの排泄に関与する臓器を除くほとんどの組織において、放射能レベルは検出限界未満であった。有色ラットにおける放射能の組織分布は、ラットとほぼ同じであり、皮膚や眼のような有色組織への特異的な放射能の分布は認められなかった。

ラットに ^{14}C-トホグリフロジン 1mg/kg を単回経口投与した後の組織中放射能濃度

組織	30 分	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血漿	468±89 (1.00)	249±50 (1.00)	25±1 (1.00)	3±1 (1.00)	2±1 (1.00)	ND
血液	475±92 (1.01)	301±44 (1.21)	29±3 (1.16)	4±1 (1.33)	2±0 (1.00)	ND
大脳	12±3 (0.03)	12±2 (0.05)	6±1 (0.24)	1±0 (0.33)	ND	ND
小脳	14±5 (0.03)	14±2 (0.06)	5±1 (0.20)	1±1 (0.33)	ND	ND

組織	30 分	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	168 時間
脊髄	13±4 (0.03)	13±1 (0.05)	8±1 (0.32)	2±1 (0.67)	ND	ND
眼球	72±19 (0.15)	61±9 (0.24)	9±2 (0.36)	2±1 (0.67)	1±0 (0.50)	ND
脂肪	113±35 (0.24)	69±24 (0.28)	7±1 (0.28)	1±0 (0.33)	1±1 (0.50)	ND
大腿骨	110±40 (0.24)	90±15 (0.36)	12±5 (0.48)	1±1 (0.33)	1±1 (0.50)	ND
肝臓	5,809±604 (12.4)	2,529±194 (10.2)	207±33 (8.28)	13±2 (4.33)	8±2 (4.00)	3±1
腎臓	2,516±240 (5.38)	1,874±257 (7.53)	621±24 (24.8)	70±11 (23.3)	14±3 (7.00)	1±0
小腸	2,662±1,581 (5.69)	738±138 (2.96)	59±17 (2.36)	4±4 (1.33)	1±1 (0.50)	ND
盲腸	436±130 (0.93)	365±40 (1.47)	3,147±2,535 (126)	22±16 (7.33)	5±2 (2.50)	ND
大腸	454±135 (0.97)	345±70 (1.39)	1,702±1,219 (68.1)	23±15 (7.67)	4±2 (2.00)	ND
膀胱	732±345 (1.56)	1,152±435 (4.63)	169±158 (6.76)	7±3 (2.33)	ND	ND

4 例の平均値±標準偏差（ng eq. of トホグリフロジン/g or mL）

ND：検出限界未満

（ ）の値は組織中濃度/血漿中濃度比

組織中濃度（7 日間反復投与）[34)]

ラットに ^{14}C-トホグリフロジン 1mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の組織中放射能濃度を測定した。3 及び 7 回反復投与 24 時間後の組織中放射能濃度は、単回投与時と類似しており、腎臓が最も高い値を示し、次いで肝臓が高かった。肝臓を除く組織中放射能濃度は 7 回投与でほぼ定常状態に達し、蓄積性を示した組織は認められなかった。肝臓中濃度は初回、3 回及び 7 回投与で増加していたが、7 回投与後の肝臓中濃度は初回投与時の 9 倍であり、単回投与時の消失速度から算出した蓄積係数（9.4）と近似していたことから、ほぼ定常状態に達しており、反復投与により動態が変化することはないと考えられた。

（6）血漿蛋白結合率

ヒト血漿に ^{14}C-トホグリフロジン 0.1～10μg/mL を添加したときの血漿蛋白結合率は 82.3～82.6%であった。ヒトの主要代謝物であるカルボン酸体について、0.1～10μg/mL の濃度範囲で血漿蛋白結合を検討した結果、血漿蛋白結合率は 52.7～55.0%であった（平衡透析法）。

6．代謝

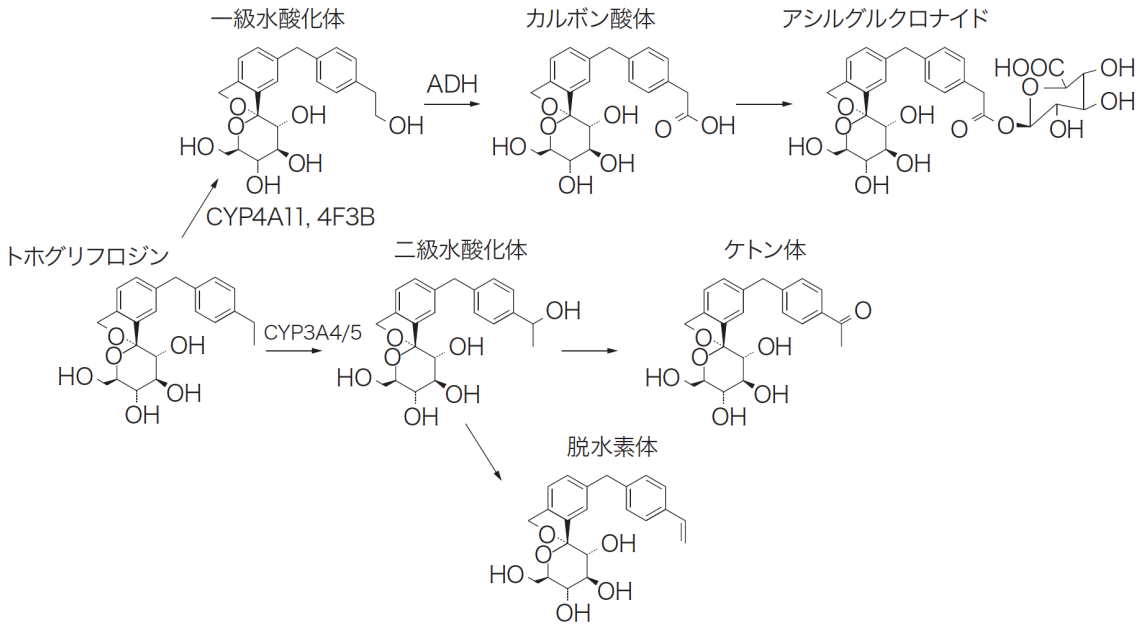
（1）代謝部位及び代謝経路

トホグリフロジンのヒト凍結肝細胞における代謝プロファイルは、カルボン酸体（30.9%）が主要代謝物として検出され、その他の代謝物として一級水酸化体（1.1%）、二級水酸化体（0.6%）及びケトン体（3.7%）が検出された（*in vitro*）。[34) 35)]

マスバランス試験（外国人データ：BP22320）[25) 26) 27)]

健康成人男性 6 例に[^{12}C]/[^{14}C]-トホグリフロジン 20mg を単回経口投与したときの血漿中のトホグリフロジンの $AUC_{1\text{-}24h}$ は、血漿中に存在する総放射能の $AUC_{1\text{-}24h}$ の 42%に相当し、血漿中のカルボン酸体の $AUC_{1\text{-}24h}$ は 52%に相当した。以下、二級水酸化体、ケトン体、アシルグルクロナイドの $AUC_{1\text{-}24h}$ の順で認められ、それぞれ、血漿中に存在する総放射能の $AUC_{1\text{-}24h}$ の 5.2%、3.2%及び 2.6%であり、血漿に存在する代謝物の $AUC_{1\text{-}24h}$ は、カルボン酸体を除いて、いずれも 10%以下であった。トホグリフロジンの推定代謝経路を下図に示す。

トホ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

1) 代謝関与酵素[34) 35)]

14 種類の組み換え型ヒト CYP 発現系（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5、4A11、4F2 及び 4F3B）並びにヒト凍結肝細胞を用い、CYP 分子種に選択的な阻害剤を併用してトホグリフロジンの代謝関与酵素を検討した。その結果、二級水酸化体への代謝には CYP2C18、CYP3A4 及び 3A5 が、また、一級水酸化体への代謝には CYP2C18、CYP4A11 及び 4F3B が関与していると推察された。

ヒト循環血漿中での主要代謝物であるカルボン酸体は一級水酸化体から生成すると考えられる。この関与酵素は肝臓の可溶性画分とミクロソーム画分の両画分に存在し、前者は補酵素として NAD^+を要求し 4-methylpyrazole 添加により生成が阻害されることからアルコール脱水素酵素（ADH）と推定されたが、ミクロソーム画分の代謝酵素は推定できなかった（*in vitro*）。

2) 薬物代謝酵素誘導能[34) 35)]

ヒト凍結肝細胞又は非凍結肝細胞にトホグリフロジン 0.5～50μmol/L を添加し、トホグリフロジンの CYP1A2、CYP3A4 及び CYP2B6 に対する誘導能を検討した。

陽性対照の β-naphthoflavone 5μmol/L は、CYP1A2 活性を陰性対照（DMSO）の 141.6～220.2 倍に、rifampicin 10μmol/L は CYP3A4 活性を 3.9～8.7 倍に増加した。検討した濃度のトホグリフロジンでは、CYP1A2 活性及び CYP3A4 活性はそれぞれ陰性対照（DMSO）の 0.7～1.4 及び 0.6～1.5 倍であり、いずれも変動は認められなかった。

陽性対照の phenobarbital 500 又は 1,000μmol/L は CYP2B6 の mRNA レベルを陰性対照（DMSO）の 9.8～17.4 倍に増加したが、トホグリフロジンは 0.8～1.1 倍であり、トホグリフロジンでは CYP2B の mRNA レベルの変動は認められなかった。

したがって、トホグリフロジンは CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導能を持たないことが示唆された（*in vitro*）。

3) 薬物代謝酵素阻害作用[34) 35)]

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 に対するトホグリフロジン及びカルボン酸体の阻害能を評価した。カルボン酸体のみに CYP2C19 に対して弱い阻害作用が認められたが（IC_{50}=27.1μmol/L）、その他の CYP に対しては両化合物とも阻害は示さなかった（IC_{50}>50μmol/L）（*in vitro*）。

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率[23)35)]

トホグリフロジンの代謝物である脱水素体、ケトン体、二級水酸化体エピマー1、二級水酸化体エピマー2、一級水酸化体、カルボン酸体のヒト SGLT2 に対する阻害活性について、ヒト SGLT2 を発現した CHO 細胞を用いて、基質である methyl-α-D-glucopyranoside の Na^+依存的な取り込みを 50%阻害する濃度（IC_{50} 値）を求めた。

トホグリフロジンの代謝物のヒト SGLT2 に対する阻害活性は、トホグリフロジンに比べ、脱水素体、一級水酸化体がほぼ同等であり、ケトン体、二級水酸化体エピマー1、二級水酸化体エピマー2 では 1/3～1/4 倍程度と弱く、主要代謝物であるカルボン酸体（IC_{50} 値：2.7μmol/L）ではトホグリフロジン（IC_{50} 値：0.0039μmol/L）の 1/700 と弱かった（*in vitro*）。

7．排泄

マスバランス試験（外国人データ：BP22320）[25)26)27)]

健康成人男性 6 例に[^{12}C]/[^{14}C]-トホグリフロジン 20mg 単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに、投与放射能の平均 98.7%が排泄され、77.0%が尿中に、21.7%が糞便中に排泄された。投与放射能の尿中及び糞便中への排泄の大部分は、それぞれ、投与 48 時間後（76.2%）及び 96 時間後（21.4%）までに認められた。

尿中（0～48 時間）には、カルボン酸体、トホグリフロジン、ケトン体、二級水酸化体、アシルグルクロナイドの順で認められ、それぞれ、投与放射能の 38.4%、16.1%、5.8%、4.4%、1.4%であった。糞便中（0～72 時間又は 96 時間）には、カルボン酸体、二級水酸化体、ケトン体、トホグリフロジンが認められ、それぞれ、投与放射能の 15.4%、1.8%、1.8%、0.87%であった。

尿中及び糞便中に回収された主成分はカルボン酸体であり、投与放射能の 53.9%（尿中には 38.4%、糞便中には 15.4%）が回収された。トホグリフロジンとして投与放射能の 17%（尿中には 16.1%、糞便中には 0.87%）が回収された。また、ケトン体、一級水酸化体、二級水酸化体、アシルグルクロナイド、脱水素体が回収されたが、いずれも投与放射能の 10%未満（0.61%～7.6%）であった。

血漿中に存在するトホグリフロジンの消失経路は主として代謝であり、トホグリフロジン由来物質の体外への排泄経路は主として腎排泄であると考えられた。

未変化体の尿中排泄率（f_e）

「VII.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項、下記試験結果参照

1）健康成人を対象とした単回投与試験（CSG001JP）

「VII.10.特定の背景を有する患者」の項、下記試験結果参照

1）肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（CSG007JP）

2）腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（外国人データ：BP22321）

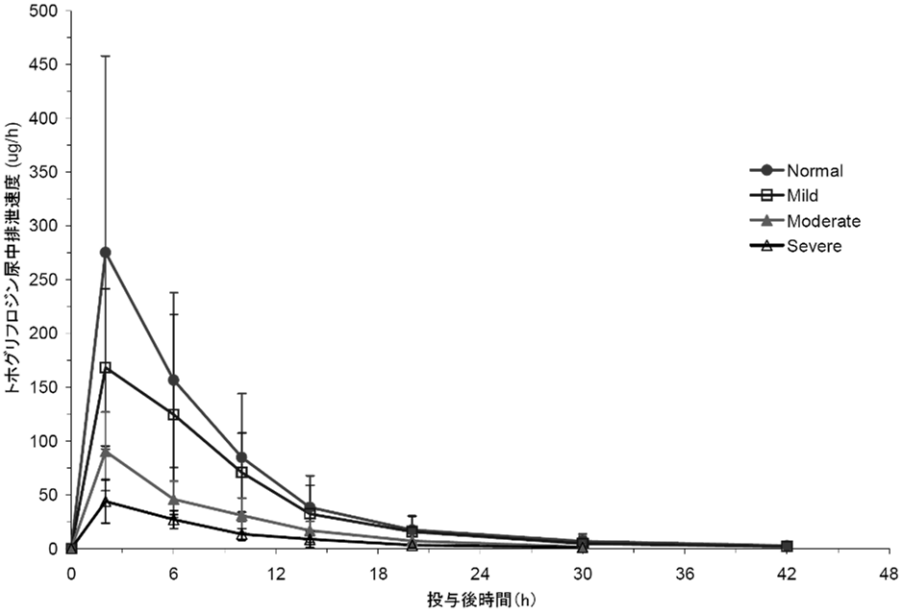
3）腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした 24 週間投与試験（CSG006JP）

腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（外国人データ：BP22321）[4)]

正常な腎機能を有する及び種々の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者（腎機能正常患者：$eGFR_{MDRD}$>80mL/min/1.73m^2、軽度腎機能障害患者：80mL/min/1.73m^2≥$eGFR_{MDRD}$≥50mL/min/1.73m^2、中等度腎機能障害患者：50mL/min/1.73m^2>$eGFR_{MDRD}$≥30mL/min/1.73m^2、重度腎機能障害患者：$eGFR_{MDRD}$<30mL/min/1.73m^2）に本剤 20mg を単回経口投与した。

腎機能分類群のすべてにおいて、トホグリフロジンの最大平均尿中排泄速度は 0-4 時間の蓄積時期にみられた。

正常な腎機能を有する及び種々の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における
トホグリフロジンの平均（標準偏差）尿中排泄速度



Normal（腎機能正常患者）：11 例、Mild（軽度腎機能障害患者）：8 例
Moderate（中等度腎機能障害患者）：9 例、Severe（重度腎機能障害患者）：8 例

8．トランスポーターに関する情報[34) 35)]

OAT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞若しくは OAT3 を発現させた HEK293 細胞を用いてトホグリフロジン（5 又は 10μmol/L）の細胞内取り込みを検討した結果、いずれの細胞でもトホグリフロジンの能動的な輸送は認められなかった。

トホグリフロジン及びカルボン酸体は 100μmol/L で OAT1 の基質（パラアミノ馬尿酸）の取り込みを阻害せず、両化合物とも 300μmol/L で OCT2 の基質（メトホルミン）の取り込みを阻害しなかった。

ヒト MDR1 を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、トホグリフロジン（7.5μmol/L）及びカルボン酸体（4.5μmol/L）の Apical 側から Basal 側への輸送能（AB 輸送）及びその逆の輸送能（BA 輸送）について検討した結果、BA/AB 輸送比はそれぞれ 8.87 及び 0.57 であり、MDR1 の阻害剤であるエラクリダールによりトホグリフロジン BA/AB 輸送比は 1.07 に低下した。したがって、トホグリフロジンは MDR1 の良好な基質であるが、カルボン酸体は基質とはならなかった。両化合物とも検討した濃度範囲（1～30μmol/L）においてジゴキシンの輸送阻害を起こさなかった。なお、トホグリフロジンの阻害作用について 500μmol/L まで検討したが、IC_{50} 値は 500μmol/L 以上であった。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞を用いてトホグリフロジン（5μmol/L）の細胞内取り込みを検討した結果、トホグリフロジンの能動的な輸送は認められなかった。トホグリフロジンは OATP1B1 の基質（シンバスタチン及びフルバスタチン）の取り込みを阻害したが、IC_{50} 値はそれぞれ 480 及び 370μmol/L と阻害作用は弱いものであり、カルボン酸体の IC_{50} 値はいずれも 500μmol/L 以上であった。

9．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

1）肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（CSG007JP）[36)]

肝機能障害患者*及び肝機能正常被験者に、本剤 40mg を朝食 15 分前に単回経口投与したときの血漿中トホグリフロジン濃度は、肝機能正常被験者及び肝機能障害患者ともに投与約 1 時間後に T_{max} となり、その後速やかに消失した。肝機能障害患者での曝露量（AUC_{inf} 及び C_{max}）は、肝機能正常被験者と比較して増加し、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均の比は、それぞれ 1.70 倍及び 1.47

倍であった。また、肝機能障害患者では肝機能正常被験者と比較して MRT は延長し、f_e は増加したが、T_{max} は変化せず、CL_R もほぼ同様であった。

*エコー若しくは CT により肝硬変が疑われる患者、Child-Pugh 分類で ClassB(moderate)に属する肝機能障害を有する患者

肝機能正常被験者及び肝機能障害患者に本剤 40mg を投与したときのトホグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与群 （肝機能別）	肝機能障害患者 n=9	肝機能正常被験者 n=8	肝機能障害患者/肝機能正常被験者 幾何平均の比[90%信頼区間]
C_{max}(ng/mL)	1,230±253	846±206	1.47[1.19, 1.80]
AUC_{inf}(ng·h/mL)	6,720±2,460	3,830±879	1.70[1.32, 2.19]
T_{max}(h)	0.719±0.256	0.875±0.354	－
$t_{1/2}$(h)	9.01±0.767	11.5±8.47	－
MRT(h)	8.72±2.44	6.19±1.27	－
CL/F(L/h)	6.60±2.05	11.0±2.65	－
V/F(L)	86.2±30.1	177±132	－
f_e(%)	26.8±8.26	21.4±5.92	－
CL_R(L/h)	1.75±0.722	2.24±0.417	－

平均値±標準偏差　　f_e：尿中排泄率、CL_R：腎クリアランス

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

2）腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（外国人データ：BP22321）[4)]

正常な腎機能を有する及び種々の程度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者［腎機能正常患者（$eGFR_{MDRD}$＞80mL/min/1.73m^2、以降腎機能正常群とする）、軽度腎機能障害患者（80mL/min/1.73m^2 ≧ $eGFR_{MDRD}$ ≧ 50mL/min/1.73m^2、以降軽度腎機能障害群とする）、中等度腎機能障害患者（50mL/min/1.73m^2＞$eGFR_{MDRD}$≧30mL/min/1.73m^2、以降中等度腎機能障害群とする）、重度腎機能障害患者（$eGFR_{MDRD}$＜30mL/min/1.73m^2、以降重度腎機能障害群とする）］に、本剤 20mg を単回経口投与したときの血漿中トホグリフロジン濃度は、腎機能障害の程度に関わらず、投与約 1 時間後に T_{max}（中央値）となり、平均約 6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。腎機能障害を有する群の血漿中濃度は、腎機能正常群のものと比較して、T_{max} 以降、わずかに高い傾向が認められたが、腎機能障害の程度が大きくなるほど高くなる傾向は認められなかった。C_{max} は腎機能障害の程度により変化しなかった。腎機能障害により AUC は増加する傾向を認めたが、その程度は大きなものではなく、腎機能障害の重症度に応じて AUC が増加する傾向は認められなかった。

一方、トホグリフロジンの尿中排泄率及び腎クリアランスについては、腎機能障害の程度が大きくなるに従って低下した。中等度及び重度腎機能障害群の尿中排泄率はそれぞれ 4.07%及び 2.04%であり、腎機能正常群と比較して、それぞれ、約 1/3 及び約 1/6 に低下した。軽度、中等度及び重度腎機能障害群の腎クリアランスはそれぞれ 15.2、6.71 及び 3.70mL/min であり、腎機能正常群と比較して、それぞれ、約 1/1.5、約 1/3 及び約 1/6 に低下した。

本剤 20mg 単回投与時のトホグリフロジンの薬物動態パラメータ

$eGFR_{MDRD}$ (mL/min/1.73m^2)	正常(>80) n=11	軽度(50-80) n=8	中等度(30-<50) n=9	重度(<30) n=8
C_{max}(ng/mL)	410±107	391±148	399±91.2	360±118
幾何平均の比 ［90%信頼区間］	－	0.917 ［0.700,1.20］	0.980 ［0.805,1.19］	0.863 ［0.680,1.09］
T_{max}(h)	1.00*(0.50-1.50)	0.992*(0.97-1.58)	0.967*(0.50-1.50)	1.23*(0.50-1.50)
AUC_{inf}(ng·h/mL)	1,740±628	2,070±984	2,040±419	1,970±484
幾何平均の比 ［90%信頼区間］	－	1.16 ［0.850,1.59］	1.22 ［0.958,1.56］	1.17 ［0.905,1.53］
$t_{1/2}$(h)	6.21±0.965	5.65±0.851	6.06±1.23	6.52±3.43
CL/F(L/h)	13.0±5.01	11.2±3.89	10.2±2.31	10.7±2.51
V/F(L)	119±60.6	88.6±26.4	88.6±22.1	101±63.2

$eGFR_{MDRD}$ (mL/min/1.73m^2)	正常(>80) n=11	軽度(50-80) n=8	中等度(30-<50) n=9	重度(<30) n=8
CL_R(mL/min)	22.7±8.00	15.2±7.53	6.71±2.08	3.70±1.54
f_e(%)	12.2±7.64	8.84±5.01	4.07±1.37	2.04±6.53

平均値±標準偏差

*中央値（範囲）　f_e：尿中排泄率、CL_R：腎クリアランス

3）腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした 24 週間投与試験（CSG006JP）[5)]

食事療法・運動療法のみ若しくは経口血糖降下剤 1 剤の治療で血糖コントロールが不十分な、腎機能が正常である又は中等度の障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とし、本剤 40mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与した際の血漿中トホグリフロジン濃度は、腎機能正常患者及び中等度腎機能障害患者ともに、投与約 1 時間後に T_{max} に達した。中等度腎機能障害患者の血漿中トホグリフロジン濃度は、腎機能正常患者と比較して、高い値で推移した。腎機能正常患者と比較して、中等度腎機能障害患者での曝露量（AUC_{inf} 及び C_{max}）は軽度に増加し、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均の比は、それぞれ 1.48 倍及び 1.33 倍であった。中等度腎機能障害患者の f_e は腎機能正常患者の約 1/2 に、CL_R は約 1/3 に低下し、中等度腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して MRT 及び $t_{1/2}$ は延長した。

腎機能正常患者及び中等度腎機能障害患者に本剤 40mg を投与したときのトホグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与群（腎機能別）	腎機能障害患者 n=7	腎機能正常患者 n=8	腎機能障害患者/腎機能正常患者 幾何平均の比[90%信頼区間]
C_{max}(ng/mL)	1,230±325	931±250	1.33[1.02, 1.75]
AUC_{inf}(ng·h/mL)	7,280±3,050	4,650±1,000	1.48[1.10, 2.00]
T_{max}(h)	0.921±0.534	1.00±0.00589	－
$t_{1/2}$(h)	8.44±2.66	6.08±0.571	－
MRT(h)	10.3±3.78	7.56±1.04	－
CL/F(L/h)	6.38±2.59	8.96±1.90	－
V/F(L)	69.9±11.0	77.3±10.3	－
f_e(%)	11.6±5.28	25.5±5.83	－
CL_R(L/h)	0.794±0.341	2.38±0.658	－

平均値±標準偏差　f_e：尿中排泄率、CL_R：腎クリアランス

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

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［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、過敏症を起こす可能性が高い。本剤の臨床試験では、重篤な過敏症の報告はないが、一般的な注意事項として設定した。

2.2 細胞内外の脱水、ケトーシス、電解質喪失、高血糖等の急性代謝失調の状態にあるため、輸液及び/又はインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須であり、本剤の投与は適さないため設定した。

2.3 インスリン注射による血糖管理が望まれ、本剤の投与は適さないため設定した。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」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

設定されていない。

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。［9.1.2、11.1.1 参照］

8.2 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3 ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。

8.3 本剤投与により、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とともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。［5.3、5.4、9.2.1、9.2.2 参照］

8.4 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。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。［9.1.1、11.1.2 参照］

8.5 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。［9.1.3、9.8、10.2、11.1.3 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。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。

(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。
(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。
［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 臨床試験にて低血糖が報告されており、患者の状態や併用薬等により低血糖のリスクが増加するおそれがある。患者自身が低血糖の症状及び対処方法について十分理解していることが重要となることから設定した。（「VIII.6.（1）合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」「VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）
8.2 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。
8.3 本剤の薬理学的標的臓器が腎臓（尿細管上皮）であり、国内の臨床試験において、血清クレアチニンの上昇、eGFR の低下等、一部の腎機能パラメータに変動がみられたため、本剤が腎機能に影響を及ぼす可能性も考えられることから設定した。
8.4 本剤の投与により、尿路・性器感染症の副作用が報告されていることから設定した。一般的に糖尿病患者では感染を伴いやすく、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を起こす可能性も考えられることから本項にて注意喚起することとした。（「VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状 11.1.2」「VIII.8.（2）その他の副作用」の項参照）
外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）: 2019 年 5 月 9 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知　薬生安発 0509 第 3 号に基づく。当局は以下の点及び専門委員の意見も踏まえた調査の結果、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）に関する注意喚起を追加することが適切と判断した。
・国内において、SGLT2 阻害剤との因果関係が否定できない外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を認めた症例が報告されていること。
・海外において、SGLT2 阻害剤服用後に外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を認めた症例が集積していること。
・WHO 個別症例安全性報告（ICSRs）グローバルデータベース（VigiBase）[*1] を用いた不均衡分析において、複数の SGLT2 阻害剤で「フルニエ壊疽」又は「壊死性筋膜炎」の副作用報告数が、データベース全体から期待される値より高いことが統計学的に示されているが、他の糖尿病用薬ではこのような傾向は示されていないこと[*2]。
・SGLT2 阻害剤投与時の外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の発生機序は明確になっていないものの、SGLT2 阻害剤の薬理作用（尿中グルコース排泄促進作用）の影響も否定できないこと。

*1：情報源は様々であり、疑われた副作用が医薬品と関連する可能性はすべての症例で同一ということではない。

*2：WHO（世界保健機構）又は UMC（ウプサラモニタリングセンター）の見解ではない。

8.5 本剤はその作用機序より尿量が増加し、体液量の減少が認められることがあるため、水分補給が適切に行われない場合は、体液量減少に関連する事象（脱水・血圧低下等）が発現する可能性が考えられることから設定した。特に、高齢者のような脱水への感受性が低下している患者、利尿効果を有する薬剤を併用している患者では注意を要するため、本項にて注意喚起すること

とした。(「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 11.1.3」「VIII.8.（2）その他の副作用」の項参照)

8.6 2015 年 9 月 15 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知　薬食安発 0915 第 1 号及び 2019 年 5 月自主改訂に基づく。本剤を含む SGLT2 阻害剤において、因果関係が否定できない「ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）」の副作用症例が集積したことから追記した。本剤の投与により、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至る可能性があることから設定した。さらに、患者に説明することが重要であることから、ケトアシドーシスの症状及び発現時等の対応について、患者に説明するとともに医療機関を受診するよう指導することとした。その後、SGLT2 阻害剤を使用している 2 型糖尿病患者において、血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが報告されていること、インスリン依存状態患者ではよりそのリスクが高くなることを考慮し、全ての SGLT2 阻害剤含有製剤について、本項のケトアシドーシスに関する患者指導事項に「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」を追記した。(「VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状 11.1.4」の項参照)

8.7 本剤は腎糸球体で濾過されたグルコースの再吸収を阻害し、尿中への排泄を促進することにより効果を発現することから、排尿困難、腎後性の乏尿、尿閉のような下部尿路疾患を有する患者や、腎前性の乏尿のような腎血流量が減少していると考えられる患者では、その症状が悪化したり、残尿による尿路感染症や水腎症等の悪影響を及ぼすおそれがあることから設定した。また、無尿、腎性の乏尿の患者では、症状を呈している間は本剤の効果が期待できない可能性があることから設定した。

8.8 本剤の承認時の臨床試験（合計 1,060 例）では、副作用として体重減少が 6 例（0.6%）報告されており、そのうち 4 例が体重減少にて投与を中止していること、また、2 型糖尿病患者においては食事療法・運動療法による体重の減少も考えられ、モニタリングが重要であることから設定した。

8.9 本剤の投与により、低血糖症状（めまい、ふらつき等）があらわれることがあるので、一般的な注意事項として設定した。

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 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。［8.4、11.1.2 参照］

9.1.2 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・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
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取

［8.1、11.1.1 参照］

9.1.3 脱水を起こしやすい以下の患者

・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

［8.5、10.2、11.1.3 参照］

（解説）

9.1.1 本剤は過剰な血中グルコースを尿中に排泄させるため、尿路・性器感染症の発症リスクが高まるおそれがある。本剤の承認時の臨床試験（合計 1,060 例）では、副作用として尿路感染が 26 例（2.5%）、性器感染が 15 例（1.4%）報告されており、これらの症状がある患者は症状を悪化させるおそれ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 8.4」の項参照)

9.1.2 糖尿病治療において、これらの患者又は状態は低血糖を起こすおそれがあることから、一般的な注意事項として設定した。

・脳下垂体又は副腎の機能が低下している状態では、血糖上昇作用をもつホルモンの分泌が低下し、低血糖を起こすおそれがある。
・糖質の摂取不足により低血糖を起こすおそれがある。
・筋肉運動の際に筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、低血糖を起こすおそれがある。
・アルコールは、肝グリコーゲンの分解を促進し、糖新生を抑制する作用があるため、低血糖を起こすおそれがある。

9.1.3 2015年1月9日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知　薬食安発0109第2号に基づく。市販後において本剤投与後に重篤な脱水及び脱水に関連した重篤な副作用が報告されたことより追記した。本剤は尿中グルコース排泄を促進するため、浸透圧利尿作用により尿量が増加し、体液量減少による脱水を起こすおそれがあることから設定した。（「VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照）

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある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。［5.3、8.3、16.6.1 参照］

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。［5.4、8.3、16.6.1、17.1.3 参照］

（解説）

9.2.1 本剤は腎糸球体で濾過されたグルコースの再吸収を阻害し、尿中への排泄を促進することにより効果を発現するため、重度の腎機能障害のある患者又は透析を要する程度の末期腎不全患者では、本剤の効果が期待できないと考えられるため設定した。

9.2.2 国内の臨床試験において、中等度腎機能障害患者（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m^2）の HbA1c の減少幅は、腎機能正常患者に比べて小さかったことから設定した。

（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。［16.6.2 参照］

（解説）

重度の肝機能障害のある患者への使用経験がないことから設定した。

（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、インスリン製剤等を使用すること。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。

（解説）

国内及び海外において、妊婦の使用を評価するための臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないこと、類薬の動物実験の結果から、胎児への影響が報告されていること、また、動物実験（ラット）で胎児への移行が確認されていることから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

（解説）

国内及び海外において、授乳時の使用を評価するための臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないこと、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されていること、また、類薬にて出生児の体重増加抑制が認められていることも考慮し設定した。

(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）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

(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。［8.5、11.1.3 参照］

（解説）

本剤は尿量を増加させることから、水分補給が適切に行われない場合には、体液量の減少により脱水等の症状が発現する可能性がある。特に高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れる可能性があるため、注意喚起を行うこととした。

7．相互作用

(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 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 インスリン製剤 GLP-1 受容体作動薬等 ［11.1.1 参照］	低血糖が起こるおそれがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖発現のリスクが増加するおそれがあることから、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。	血糖降下作用の増強による。
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 フィブラート系薬剤等 ［11.1.1 参照］	低血糖が起こるおそれがある。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。	
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖が上昇するおそれがある。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。	血糖降下作用の減弱による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿剤 チアジド系利尿剤等 ［8.5、9.1.3、11.1.3 参照］	必要に応じ利尿剤の用量を調整するなど注意するとともに、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を確認し、脱水症状の発現に注意すること。	本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがある。
プロベネシド ［16.7.1 参照］	併用すると本剤の C_{max} が 1.22 倍、AUC が 2.33 倍に増加する。	機序は不明である。

（解説）

糖尿病用薬：

本剤はインスリン作用を介さない作用機序のため、過度に血糖を低下させる可能性が低く、本剤が直接低血糖を引き起こすリスクは低いと考えられるが、これらの薬剤と併用した場合、低血糖が発現する可能性があることから設定した。国内で実施した単独療法併合（CSG003JP、CSG004JP）での低血糖発現割合が 3.3%であったのに対し、経口血糖降下薬併用試験（CSG005JP）において、スルホニルウレア剤併用患者では単独療法よりも高い割合（14.7%）で低血糖が報告された。

インスリン製剤との併用については、承認時に試験成績はなかったが、その作用機序からスルホニルウレア剤併用時と同様に低血糖の発現に特に注意が必要であることから設定した。（「VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）

なお、インスリン製剤併用製造販売後臨床試験におけるインスリン製剤併用患者での低血糖発現割合は 38.6%であった。（「V.5.（6）1）製造販売後臨床試験①」の項参照）

血糖降下作用を増強する薬剤：

血糖降下作用を増強する薬剤を本剤と併用することにより、本剤の血糖降下作用が増強され、低血糖症状が発現する可能性があることから設定した。

血糖降下作用を減弱する薬剤：

血糖降下作用を減弱する薬剤を本剤と併用することにより、本剤の血糖降下作用が減弱される可能性があることから設定した。

利尿作用を有する薬剤：

本剤は尿量を増加させることから、利尿作用を有する薬剤と併用することにより、作用が増強され脱水等の症状が発現する可能性があることから設定した。

プロベネシド：

本剤単剤療法での安全性は申請用量の 2 倍の 40mg まで確認しているが、プロベネシドとの併用試験（海外）において、2.33 倍の曝露量の増加は 40mg での曝露量をやや上回るものと想定されることから本項にて注意喚起することとした。（「VII.1.（4）2）薬物相互作用試験（ケトコナゾール、プロベネシドとの併用）」の項参照）

8．副作用

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（1.5～38.6%）

低血糖（初期症状:脱力感、高度の空腹感、発汗等）があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取させるなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。［8.1、8.9、9.1.2、10.2、17.1.1、17.1.2、17.2.1、17.2.2 参照］

11.1.2 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（いずれも頻度不明）

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。［8.4、9.1.1 参照］

11.1.3 **脱水**（頻度不明）

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。［8.5、9.1.3、9.8、10.2 参照］

11.1.4 **ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）**（頻度不明）

［8.6 参照］

（解説）

11.1.1 本剤はインスリン作用を介さない作用機序のため、過度に血糖を低下させる可能性が低く、本剤が直接低血糖を引き起こすリスクは低いと考えられるが、国内で実施した単独療法併合（CSG003JP、CSG004JP）での低血糖発現割合が 3.3%であり、低血糖が発現する可能性は否定できないことから設定した。（「V.5.（4）2）安全性試験②」「V.5.（6）1）製造販売後臨床試験①」「V.5.（6）1）製造販売後臨床試験②」の項参照）

11.1.2 腎盂腎炎：2015 年 1 月 9 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知　薬食安発 0109 第 2 号に基づく。市販後に本剤との因果関係が否定できない「腎盂腎炎」が集積されたことより追記した。

外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）：2019 年 5 月 9 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知　薬生安発 0509 第 3 号に基づく。当局は、SGLT2 阻害剤との因果関係が否定できない外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を認めた症例が集積されたこと等より追加が適切と判断した。

敗血症：2015 年 9 月 15 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知　薬食安発 0915 第 1 号に基づく。市販後に本剤を含む SGLT2 阻害剤において、因果関係が否定できない「敗血症（敗血症性ショックを含む）」の副作用症例が集積したことから追記した。本剤は、過剰な血中グルコースを尿中に排泄させるため、尿路･性器感染症の発症リスクが高まるおそれがあり、尿路・性器感染が重症化した場合、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を起こすこと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 8.4」の項参照）

なお、副作用症例は自発報告を含み発現頻度は算出できないことから「頻度不明」とした。

11.1.3 2015 年 1 月 9 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知　薬食安発 0109 第 2 号に基づく。市販後に SGLT2 阻害剤として、脱水及びそれに引き続く脳梗塞等の重篤な事象をきたした症例が集積され、これらの中には本剤との因果関係が否定できない症例も含まれることから追記した。本剤は、尿中へのグルコースの排泄を促進することにより効果を発現するため、尿中グルコース排泄による浸透圧利尿のため尿量が増加し、多尿・頻尿がみられることがある。適切に水分補給されない場合、脱水症状や血圧低下を起こすおそれがあることから設定した。

なお、副作用症例は自発報告を含み発現頻度は算出できないことから「頻度不明」とした。

11.1.4 2015 年 9 月 15 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知　薬食安発 0915 第 1 号に基づく。

本剤を含む SGLT2 阻害剤において、因果関係が否定できない「ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）」の副作用症例が集積したことから追記した。（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.6」の項参照）

なお、副作用症例は自発報告を含み発現頻度は算出できないことから「頻度不明」とした。

（初期症状）

低血糖：脱力感、高度の空腹感、発汗、等

腎盂腎炎：悪寒、発熱、脇腹の痛み、背部痛、等

外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）：外陰部および会陰部の発赤、痛み、腫脹、発熱、熱感からの浮腫・水疱形成・紫斑、等

敗血症：悪寒やふるえを伴う急激な高熱、関節の痛み、筋肉の痛み、等

脱水：口渇、多尿、頻尿、血圧低下、等

ケトアシドーシス：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

（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
皮膚			発疹	そう痒症
腎臓	頻尿	尿路感染、尿量増加、尿中ケトン体陽性	尿路結石、夜間頻尿、尿中β_2ミクログロブリン増加	
消化器		便秘、空腹	下痢、腹痛	
精神神経系		めまい	頭痛	
生殖器		性器感染（外陰部膣カンジダ症等）		陰部そう痒症
循環器			血圧上昇、起立性低血圧	
呼吸器			上気道炎	
その他	血中ケトン体増加、口渇		倦怠感、体重減少	

注）発現頻度は、承認用量以外の投与での頻度を含む。

（解説）

臨床試験成績に基づき設定した。

そう痒症、陰部そう痒症：2016 年 10 月自主改訂に基づく（企業報告）。「そう痒症」及び「陰部そう痒症」共に、自発報告を含み発現頻度は算出できないことから、いずれも「頻度不明」とした。

外陰部膣カンジダ症等：2019 年 5 月自主改訂に基づく（2019 年 5 月 9 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知　薬生安発 0509 第 3 号に基づき「重要な基本的注意」を改訂したことに伴い記載整備）。（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.4」「VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照）

承認時までの臨床試験（BC21587、CSG003JP, CSG004JP, CSG005JP, CSG006JP）における副作用発現状況

対象症例数	1,060 例
副作用発現症例数(%)	397 例(37.5)

副作用の種類	発現例数(%)	
【胃腸障害】	59	(5.6)
悪心	2	(0.2)
胃炎	3	(0.3)
胃潰瘍	1	(0.1)
下痢	8	(0.8)
過敏性腸症候群	1	(0.1)
逆流性食道炎	1	(0.1)
結腸ポリープ	1	(0.1)
血便排泄	1	(0.1)
鼓腸	2	(0.2)
口の錯感覚	1	(0.1)
口唇炎	1	(0.1)
口内炎	2	(0.2)
歯の脱落	1	(0.1)
歯根嚢胞	1	(0.1)
歯肉炎	1	(0.1)
痔核	2	(0.2)
消化不良	1	(0.1)
上腹部痛	4	(0.4)
腸炎	1	(0.1)
排便回数増加	1	(0.1)
腹痛	1	(0.1)
腹部不快感	3	(0.3)
腹部膨満	2	(0.2)
便秘	23	(2.2)
膵嚢胞	1	(0.1)
【一般・全身障害及び投与部位の状態】	95	(9.0)
異常感	1	(0.1)
胸部不快感	2	(0.2)
空腹	11	(1.0)
倦怠感	5	(0.5)
口渇	80	(7.5)
疲労	1	(0.1)
末梢性浮腫	2	(0.2)

副作用の種類	発現例数(%)	
【感染症及び寄生虫症】	47	(4.4)
バルトリン腺膿瘍	1	(0.1)
胃腸炎	2	(0.2)
咽頭炎	1	(0.1)
外陰部炎	2	(0.2)
外陰部膣カンジダ症	6	(0.6)
外陰膣真菌感染	1	(0.1)
外耳炎	1	(0.1)
気管支炎	1	(0.1)
憩室炎	1	(0.1)
足部白癬	1	(0.1)
帯状疱疹	1	(0.1)
尿道炎	1	(0.1)
尿路感染	6	(0.6)
白癬感染	1	(0.1)
皮下組織膿瘍	1	(0.1)
皮膚真菌感染	1	(0.1)
鼻咽頭炎	3	(0.3)
副鼻腔炎	1	(0.1)
扁桃炎	1	(0.1)
膀胱炎	19	(1.8)
【肝胆道系障害】	3	(0.3)
肝機能異常	2	(0.2)
胆石症	1	(0.1)
【眼障害】	10	(0.9)
眼瞼浮腫	2	(0.2)
糖尿病性網膜症	4	(0.4)
網膜出血	2	(0.2)
緑内障	1	(0.1)
緑内障性毛様体炎発症	1	(0.1)
【筋骨格系及び結合組織障害】	9	(0.8)
関節周囲炎	2	(0.2)
関節滲出液	1	(0.1)
筋肉痛	1	(0.1)
筋痙縮	1	(0.1)
四肢痛	2	(0.2)
側腹部痛	1	(0.1)
背部痛	1	(0.1)
【血液及びリンパ系障害】	5	(0.5)
鉄欠乏性貧血	2	(0.2)
貧血	3	(0.3)
【血管障害】	7	(0.7)
起立性低血圧	3	(0.3)
高血圧	4	(0.4)

副作用の種類	発現例数(%)	
【呼吸器、胸郭及び縦隔障害】	3	(0.3)
咳嗽	2	(0.2)
口腔咽頭不快感	1	(0.1)
【耳及び迷路障害】	7	(0.7)
回転性めまい	5	(0.5)
感音性難聴	1	(0.1)
耳鳴	1	(0.1)
【傷害、中毒及び処置合併症】	1	(0.1)
熱中症	1	(0.1)
【心臓障害】	12	(1.1)
ストレス心筋症	1	(0.1)
徐脈	1	(0.1)
心筋虚血	1	(0.1)
心室性期外収縮	4	(0.4)
心房細動	1	(0.1)
動悸	3	(0.3)
頻脈	1	(0.1)
【神経系障害】	23	(2.2)
一過性脳虚血発作	1	(0.1)
緊張性頭痛	1	(0.1)
傾眠	1	(0.1)
坐骨神経痛	1	(0.1)
灼熱感	1	(0.1)
体位性めまい	5	(0.5)
第７脳神経麻痺	1	(0.1)
注意力障害	1	(0.1)
頭痛	4	(0.4)
脳梗塞	1	(0.1)
浮動性めまい	4	(0.4)
末梢性ニューロパチー	1	(0.1)
味覚異常	2	(0.2)
【腎及び尿路障害】	97	(9.2)
気尿症	1	(0.1)
緊張性膀胱	1	(0.1)
腎結石症	2	(0.2)
腎石灰沈着症	1	(0.1)
腎尿細管障害	1	(0.1)
糖尿病性腎症	2	(0.2)
尿意切迫	2	(0.2)
尿管結石	2	(0.2)
尿失禁	1	(0.1)
尿臭異常	1	(0.1)
尿閉	2	(0.2)
尿路結石	1	(0.1)
頻尿	80	(7.5)
夜間頻尿	5	(0.5)

副作用の種類	発現例数(%)	
【生殖系及び乳房障害】	15	(1.4)
陰部そう痒症	3	(0.3)
外陰部びらん	1	(0.1)
外陰膣そう痒症	1	(0.1)
亀頭包皮炎	2	(0.2)
子宮頚管ポリープ	1	(0.1)
女性化乳房	2	(0.2)
前立腺炎	3	(0.3)
不正子宮出血	1	(0.1)
勃起不全	1	(0.1)
【精神障害】	2	(0.2)
うつ病	1	(0.1)
不眠症	1	(0.1)
【代謝及び栄養障害】	46	(4.3)
ビタミン B 群欠乏	1	(0.1)
高血糖	1	(0.1)
高脂血症	2	(0.2)
高尿酸血症	1	(0.1)
食欲亢進	1	(0.1)
多飲症	1	(0.1)
脱水	2	(0.2)
低血糖症	38	(3.6)
【内分泌障害】	3	(0.3)
バセドウ病	1	(0.1)
甲状腺腫瘤	1	(0.1)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.1)
【皮膚及び皮下組織障害】	16	(1.5)
ざ瘡	1	(0.1)
そう痒症	2	(0.2)
機械性蕁麻疹	1	(0.1)
光線性皮膚症	1	(0.1)
紫斑	1	(0.1)
湿疹	6	(0.6)
発疹	3	(0.3)
慢性蕁麻疹	1	(0.1)
蕁麻疹	1	(0.1)

副作用の種類	発現例数(%)	
【良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）】	4	(0.4)
唾液腺腫	1	(0.1)
直腸癌	2	(0.2)
卵巣新生物	1	(0.1)
【臨床検査】	155	(14.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.2)
眼圧上昇	1	(0.1)
血圧上昇	1	(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.1)
血中カリウム減少	3	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.1)
血中ケトン体増加	117	(11.0)
血中ビリルビン増加	3	(0.3)
血中乳酸増加	1	(0.1)
血中尿酸増加	1	(0.1)
好酸球数増加	1	(0.1)
好中球数増加	1	(0.1)
細菌検査陽性	1	(0.1)
前立腺特異性抗原増加	1	(0.1)
体重減少	6	(0.6)
尿中アルブミン陽性	1	(0.1)
尿中ケトン体陽性	17	(1.6)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	6	(0.6)
尿中亜硝酸塩陽性	1	(0.1)
尿中結晶陽性	1	(0.1)
尿中血陽性	2	(0.2)
尿中蛋白陽性	2	(0.2)
尿量増加	16	(1.5)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.1)
便潜血陽性	1	(0.1)
脈拍欠損	1	(0.1)
遊離脂肪酸増加	2	(0.2)

（承認時）

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J　Ver.13.1）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計した。

内因性要因別副作用発現頻度

副作用の発現割合は、性別、BMI 及び罹病期間により大きな違いは認められなかった。年齢別の副作用発現割合は単独療法 10mg 群の 65 歳未満で 65 歳以上より高かったが、その他の群では大きな違いは認められなかった。

集計データ		単独療法併合（CSG003JP＋CSG004JP）				併用療法(CSG005JP)	
投与量		プラセボ	10mg	20mg	40mg	20mg	40mg
性別	男性	3/37(8.1)	12/38(31.6)	25/81(30.9)	53/123(43.1)	49/114(42.1)	116/276(42.0)
	女性	1/19(5.3)	4/20(20.0)	15/41(36.6)	28/ 62(45.2)	23/ 61(37.7)	62/142(43.7)
年齢	<65 歳	4/42(9.5)	13/40(32.5)	31/86(36.0)	60/131(45.8)	49/121(40.5)	126/287(43.9)
	≧65 歳	0/14(0.0)	3/18(16.7)	9/36(25.0)	21/ 54(38.9)	22/ 54(40.7)	52/131(39.7)
BMI	<25kg/m^2	1/28(3.6)	8/31(25.8)	17/60(28.3)	43/ 94(45.7)	40/ 88(45.5)	93/223(41.7)
	≧25kg/m^2	3/28(10.7)	8/27(29.6)	23/62(37.1)	38/ 91(41.8)	31/ 87(35.6)	85/195(43.6)
罹病期間	<5 年	1/33(3.0)	8/33(24.2)	19/59(32.2)	47/108(43.5)	28/ 76(36.8)	69/169(40.8)
	≧5 年	3/23(13.0)	8/25(32.0)	21/63(33.3)	34/ 77(44.2)	43/ 99(43.4)	109/249(43.8)

発現例数/全例数(%)

腎機能別副作用発現頻度（CSG003JP＋CSG004JP＋CSG005JP＋CSG006JP 統合）

同一投与量における腎機能別の比較では、腎機能の低下に伴い副作用の発現割合が高くなることはなかった。

投与量	プラセボ	10mg	20mg	40mg
中等度腎機能障害患者 1)	2/ 5(40.0)	0/ 3(0.0)	7/ 23(30.4)	18/ 71(25.4)
軽度腎機能障害患者 2)	1/37(2.7)	11/38(28.9)	58/166(34.9)	155/364(42.6)
腎機能正常患者 3)	1/14(7.1)	5/17(29.4)	46/108(42.6)	93/209(44.5)

発現例数/全例数(%)

1)30mL/min/1.73m^2≦eGFR<60mL/min/1.73m^2　2)60mL/min/1.73m^2≦eGFR<90mL/min/1.73m^2

3)90mL/min/1.73m^2≦eGFR

肝機能別副作用発現頻度（CSG003JP＋CSG004JP＋CSG005JP 統合）

副作用の発現割合は肝機能障害患者及び肝機能正常患者で大きな差は認められなかった。

投与量	プラセボ	10mg	20mg	40mg
肝機能障害患者 1)	0/ 8(0.0)	3/ 9(33.3)	16/ 44(36.4)	29/ 86(33.7)
肝機能正常患者 2)	4/48(8.3)	13/49(26.5)	95/253(37.5)	230/517(44.5)

発現例数/全例数(%)

1)AST>40IU/L/37℃又は ALT>45IU/L/37℃　2)AST≦40IU/L/37℃かつ ALT≦45IU/L/37℃

注）本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

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、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）

本剤の薬理作用により尿中にグルコースが排泄されること、また、血清 1,5-AG が低値となる可能性があることから設定した。

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）

日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項、日薬連発第 240 号（1996 年 3 月 27 日付）に基づき設定した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない。

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

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 [23)]

試験項目	動物種 （性、動物数）	投与量	結果
中枢神経系に及ぼす影響 （Irwin 変法）	SD ラット （雄、6）	トホグリフロジン 10、80、640mg/kg （単回経口投与）	10mg/kg 以上：排尿増加 640mg/kg：絶食条件下で体温低下、眼瞼閉塞、給餌後回復。
呼吸系に及ぼす影響 （全身プレチスモグラフィー法）	SD ラット （雄、8）	トホグリフロジン 10、80、640mg/kg （単回経口投与）	呼吸数、1 回換気量及び毎分換気量への影響なし
心血管系に及ぼす影響 （テレメトリー法）	カニクイザル （雄、4）	トホグリフロジン 10、30、100mg/kg （単回経口投与）	血圧、心拍数、ECG、体温への影響なし
hERG 電流に及ぼす影響 （ホールセルパッチクランプ法）	hERG 発現 HEK293 細胞	トホグリフロジン 10、30、100、300、1,000μmol/L	IC_{20}：554μmol/L
		カルボン酸体（代謝物）： 100、300、1,000μmol/L	カルボン酸体（代謝物）： 1,000μmol/L まで影響なし
		二級水酸化体（代謝物）： 30、100、300、1,000μmol/L	二級水酸化体（代謝物）： 1,000μmol/L で 8.7%抑制

（3）その他の薬理試験

1）トホグリフロジンの代謝物の SGLT1 及び SGLT2 阻害活性

ヒト SGLT1 及びヒト SGLT2 をそれぞれ発現した CHO 細胞を用いて、基質である methyl-α-D-glucopyranoside の取り込みを指標に、トホグリフロジンの代謝物の SGLT1 及び SGLT2 に対する阻害活性を評価した。トホグリフロジンのヒト SGLT1 及び SGLT2 に対する IC_{50} 値は、それぞれ 13μmol/L 及び 0.0039μmol/L であった。トホグリフロジンの代謝物のヒト SGLT2 阻害活性は、脱水素体、一級水酸化体がトホグリフロジンとほぼ同等であり、ケトン体、二級水酸化体エピマー1、二級水酸化体エピマー2 ではトホグリフロジンに対して 1/3～1/4 程度と弱く、カルボン酸体はトホグリフロジンの 1/700 と弱かった。トホグリフロジンの代謝物のヒト SGLT1 阻害活性は、脱水素体の IC_{50} 値がトホグリフロジンの 0.51 倍でトホグリフロジンよりもやや強く、一級水酸化体ではトホグリフロジンとほぼ同等、ケトン体、二級水酸化体エピマー1、二級水酸化体エピマー2 ではトホグリフロジンに対して 1/3～1/4 程度と弱く、カルボン酸体ではトホグリフロジンよりも 1/15 未満と弱かった。

2）トホグリフロジン及び代謝物の各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーター結合活性

トホグリフロジン及び代謝物（カルボン酸体、一級水酸化体、二級水酸化体エピマー1 及び二級水酸化体エピマー2）の各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する *in vitro* での結合能を評価した。その結果、トホグリフロジン及び代謝物は、トホグリフロジンのヒト SGLT2 に対する Ki 値に比較して 3,000 倍以上高い濃度である 10μmol/L では、各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対してほとんど結合しないか、又は弱い結合能しか有さなかった。ただし、二級水酸化エピマー2 のみが、10μmol/L の濃度でσ受容体に結合する可能性（結合阻害率 64%）が示唆された。

２．毒性試験[37)]

（1）単回投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	例数	概略の致死量（mg/kg）
SD ラット	経口	1,000、2,000	雌雄各 5 例/群	1,000

（2）反復投与毒性試験

動物種	投与期間 投与経路	投与量 （mg/kg/日）	例数	無毒性量 （mg/kg/日）
ICR マウス	3 ヵ月 経口	20、80、320、640[a]	雌雄各 10 例/群	20
SD ラット	1 ヵ月 経口	10、40、160、640/480[b]	雌雄各 10 例/群	40
	6 ヵ月 経口	5、40、320	雌雄各 12 例/群	5
カニクイザル	1 ヵ月 経口	30、100、300	雌雄各 3 例/群	100
	3 ヵ月 経口	30、100、300/200[c]	雌雄各 5 例/高用量群 雌雄各 3 例/低用量群及び中用量群	30
	12 ヵ月 経口	10、30、100	雌雄各 5 例/高用量群 雌雄各 4 例/低用量群及び中用量群	30

a すべての動物を投与 43 日に剖検した。

b 以後の死亡を回避するため、投与 7 日に投与量を 640mg/kg/日から 480mg/kg/日に減量。

c 以後の死亡を回避するため、投与 31 日に投与量を 300mg/kg/日から 200mg/kg/日に減量。

反復投与毒性試験で認められた主な変化は、トホグリフロジンの薬理作用である尿糖排泄亢進及びそれに伴うエネルギー供給量の不足によるものと考えられた。いずれの動物種においても高用量で低血糖若しくはエネルギー供給量の不足によると思われる死亡が認められ、摂餌量の増加を伴う体重増加抑制又は減少が認められた。トホグリフロジンの薬理学的標的臓器である腎臓において、トホグリフロジンの薬理作用に起因する浸透圧利尿による尿量の増加に伴う臓器重量の増加及び尿細管の拡張がみられ、ラットにおいては、腎皮質及び髄質の鉱質沈着及び尿細管上皮の再生も認められた。各試験における血液化学的検査では、脂質代謝、糖新生及び蛋白異化作用の亢進を示唆する変化として AST、ALT、BUN 及び総ケトン体の増加が認められ、病理学的検査で肝細胞のグリコーゲンの増加がみられた。

骨梁（大腿骨及び胸骨）の増加がラットにおいて 40mg/kg/日からみられたが、その他の動物種では認められなかった。赤血球数、Hb 及び平均赤血球血色素濃度の軽度な減少がラットでは認められたものの、回復群での所見から可逆性であり、マウス及びカニクイザルでは明らかな変化はみられなかった。

（3）遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）及びチャイニーズハムスター肺由来細胞株（CHL 細胞）を用いた染色体異常試験を代謝活性化系非存在下及び存在下の条件で実施した。トホグリフロジンは細菌において遺伝子突然変異を誘発せず、CHL 細胞においても染色体異常を誘発しないと判断された。*in vivo* 試験としてラットの骨髄を用いた小核試験を実施し、トホグリフロジンを最高用量 1,000mg/kg/日までの用量で 2 日間反復経口投与を行ったが、小核保有幼若赤血球の出現頻度の増加はなく、トホグリフロジンはラットにおいて染色体異常を誘発しなかった。以上の結果より、トホグリフロジンが遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられた。

(4) がん原性試験

マウス及びラットがん原性試験において、臨床推奨用量（20mg/日）を投与した被験者の AUC_{inf} と比較して、ラットでは 37 倍（雄）及び 76 倍（雌）、マウスでは 11 倍（雄）及び 38 倍（雌）の曝露においても、トホグリフロジン投与に起因する腫瘍発生率の増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

＜ラット：トホグリフロジン 20、80 及び 320mg/kg/日投与＞

320mg/kg/日では死亡例及び顕著な体重減少が観察され、全投与量で摂餌量の増加が観察された。精子パラメータ、生殖機能及び初期胚発生への影響は認められず、親動物における無毒性量は 80mg/kg/日、生殖能及び初期胚発生における無毒性量は 320mg/kg/日であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

＜ラット：トホグリフロジン 20、80 及び 320mg/kg/日投与＞

320mg/kg/日で母動物の死亡がみられ、同用量では生存母動物の胎児において、軽度の発育遅滞（胎児体重の減少及び骨化遅延）を除き、発生毒性は認められなかった。母動物及び胚・胎児発生における無毒性量は 80mg/kg/日であった。

＜ウサギ：トホグリフロジン 20、60 及び 200mg/kg/日投与＞

200mg/kg/日で母動物の死亡が認められ、流産又は早産もみられた。その他、体重の減少及び増加抑制が 60 及び 200mg/kg/日で認められた。胚・胎児発生に及ぼす影響については、軽度の発育遅滞、すなわち胎児体重の減少及び骨化遅延が 200mg/kg/日で認められた。胎児検査では、大血管、肋骨及び胸骨分節の奇形（迷走右鎖骨下動脈、大静脈後尿管及び肋骨又は胸骨分節の融合等）が、200mg/kg/日群で認められたが、本用量は母動物の死亡、流産又は早産が発現している用量であり、剖検において持続的な摂餌低下による栄養不良に起因すると考えられる所見がみられていることから、トホグリフロジンの直接作用による変化ではなく、母動物の状態悪化に伴う変化であると考えられた。以上より、母動物における一般毒性に対する無毒性量は 20mg/kg/日と考えられ、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 60mg/kg/日と考えられた。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

＜ラット：トホグリフロジン 20、80 及び 200mg/kg/日投与＞

200mg/kg/日投与で母動物において軽度の体重減少がみられ、出生児においては一時的に発育を遅延するが、母動物の生殖機能及び出生児の反射・感覚、行動及び性成熟に対しては影響を及ぼさないと考えられた。本試験条件下における母動物の一般毒性学的無毒性量は 80mg/kg/日、母動物の生殖機能に対する無毒性量は 200mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 80mg/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：アプルウェイ錠 20mg　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

有効成分：トホグリフロジン水和物　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

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材

「デベルザ錠 20mg アプルウェイ錠 20mg を服用される患者さんへ」（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「I.概要に関する項目」「XIII.備考　その他の関連資料」の項参照

６．同一成分・同効薬

一物二名称：デベルザ錠 20mg

７．国際誕生年月日

2014 年 3 月 24 日（日本）

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

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アプルウェイ錠 20mg	2014 年 3 月 24 日	22600AMX00549000	2014 年 5 月 23 日	2014 年 5 月 23 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2020 年 6 月 1 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

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11．再審査期間

8 年：2014 年 3 月 24 日～2022 年 3 月 23 日

12．投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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
アプルウェイ錠 20mg	3969021F1024	3969021F1024	123401502	622340101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

１．引用文献

1）社内資料：第Ⅰ相 健康成人を対象とした単回投与試験（CSG001JP）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.2）
2）社内資料：第Ⅰ相 反復投与試験（CSG002JP）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.3）
3）社内資料：2 型糖尿病患者を対象とした 24 時間血糖推移評価試験（BP22764）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.2.6）
4）社内資料：第Ⅰ相 腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（海外 BP22321）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.2.4）
5）社内資料：第Ⅱ相 腎機能の異なる 2 型糖尿病患者対象 24 週間投与試験（CSG006JP）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.10）
6）社内資料：QT/QTc 評価試験（海外 BP22464）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.2.2）
7）Ikeda S, et al.: Diabetes Obes Metab. 2015; 17: 984-93.（PMID: 26179482）
8）社内資料：第Ⅱ相 2 型糖尿病を対象とした用量設定のための国際共同試験（海外 BC21587）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.3.1）
9）Kaku K, et al.: Cardiovasc Diabetol. 2014; 13: 65.（PMID: 24678906）
10）社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相 単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験（CSG003JP）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.7）
11）Tanizawa Y, et al.: Expert Opin Pharmacother. 2014; 15: 749-66.（PMID: 24512053）
12）社内資料：第Ⅲ相 単独療法長期投与試験（CSG004JP）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.8）
13）社内資料：第Ⅲ相 併用療法長期投与試験－経口血糖降下薬併用試験（CSG005JP）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.9）
14）社内資料：国内 2 型糖尿病患者を対象とした試験の腎機能別の統合解析（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.3.3.3、CTD2.7.4.5.1）
15）Utsunomiya T, et al.: J Diabetes Investig. 2017; 8: 766-75.（PMID: 28107773）
16）Terauchi Y, et al.: Diabetes Obes Metab. 2018; 20: 1176-85.（PMID: 29316236）
17）社内資料：製造販売後臨床試験－インスリン製剤併用試験
18）社内資料：製造販売後臨床試験－GLP-1 受容体作動薬併用試験
19）Terauchi Y, et al.: J Diabetes Investig. 2019: 1-9. [DOI:10.1111/jdi.13066]（PMID: 31033218）
20）Wright EM.: Am J Physiol Renal Physiol. 2001; 280: F10-8.（PMID: 11133510）
21）Chao EC, et al.: Nat Rev Drug Discov. 2010; 9: 551-9.（PMID: 20508640）
22）Abdul-Ghani MA, et al.: Diabetes. 2013; 62: 3324-8.（PMID: 24065789）
23）社内資料：非臨床試験 薬理試験（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.6.2.1-8）
24）Suzuki M, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2012; 341: 692-701.（PMID: 22410641）
25）社内資料：第Ⅰ相 マスバランス試験（海外 BP22320）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.2.1、2.7.2.2.2.4）
26）Schwab D, et al.: Clin Pharmacokinet. 2013; 52: 463-73.（PMID: 23494983）
27）Zell M, et al.: Xenobiotica. 2014; 44: 369-78.（PMID: 24074237）
28）Kasahara-Ito N, et al.: Drug Res (Stuttg). 2017; 67: 349-57.（PMID: 28427104）
29）社内資料：第Ⅰ相 食事の影響試験（CSG010JP）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.1）
30）社内資料：第Ⅰ相 薬物相互作用試験（海外 BP21758）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.2.5）
31）Kasahara N, et al.: Drug Res (Stuttg). 2016; 66: 74-81.（PMID: 26158794）
32）社内資料：第Ⅰ相 薬物相互作用試験（1）（CSG008JP）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.5）
33）社内資料：第Ⅰ相 薬物相互作用試験（2）（CSG009JP）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.6）
34）社内資料：非臨床試験 薬物動態試験（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.6.4.1-11）
35）Yamane M, et al.: Xenobiotica. 2015; 45: 230-8.（PMID: 25350082）
36）社内資料：第Ⅰ相 肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（CSG007JP）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.4）

37）社内資料：非臨床試験 毒性試験（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.6.6.1-10）

２．その他の参考文献

糖尿病治療ガイド 2018-2019，日本糖尿病学会編，文光堂, 2018 年

Ⅻ．参考資料

１．主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2020 年 7 月時点）

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

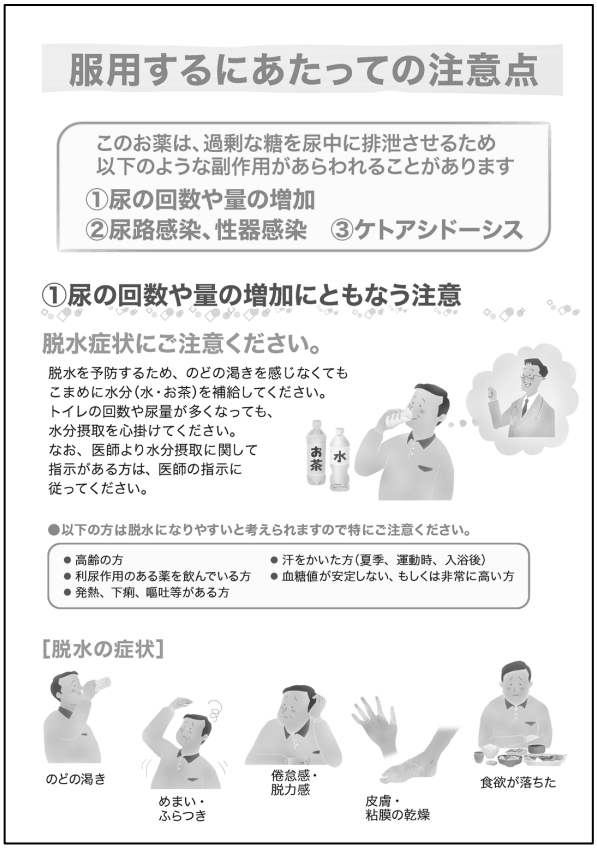
その他の関連資料

患者用使用説明書

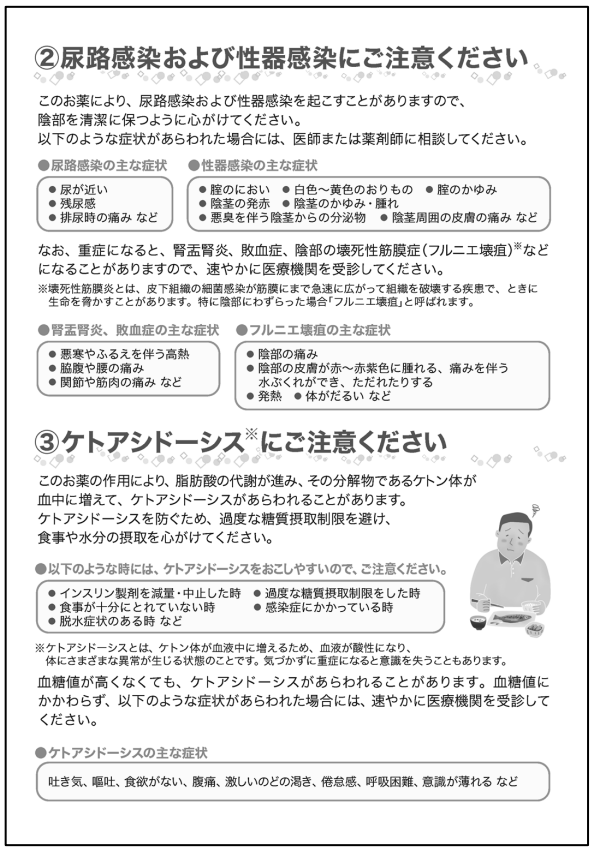
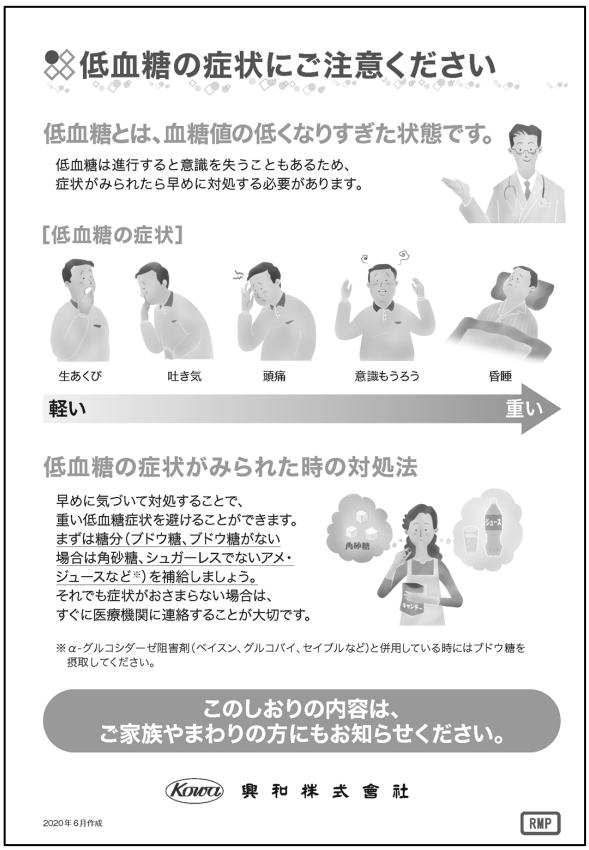
「デベルザ錠 20mg アプルウェイ錠 20mg を服用される患者さんへ」(A5 版 4 頁、2020 年 6 月作成)

(1 頁)

(2 頁)



(3 頁)



(4 頁)