



**2015年9月改訂（第4版）
2015年6月改訂（投薬期間制限の解除に伴う改訂）

日本標準商品分類番号

873969

承認番号 22600AMX00549

薬価収載 2014年5月

販売開始 2014年5月

国際誕生 2014年3月

0915-09406 D0364106

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

選択的SGLT2阻害剤 －2型糖尿病治療剤－

アプルウェイ錠20mg

Apleway®

トグリフロジン水和物錠

SANOFI

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

販売名	アプルウェイ錠20mg
有効成分 (1錠中)	トグリフロジン水和物 (トグリフロジンとして20mg)
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000、タルク、黄色三酸化鉄
色・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(mm)	約6.1
厚さ(mm)	約3.3
重量(mg)	約105
識別コード	saTOF

【効能又は効果】

2型糖尿病

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1)本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- (2)重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。〔「2. 重要な基本的注意」の項(6)、【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照〕
- (3)中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。〔「2. 重要な基本的注意」の項(6)、【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照〕

【用法及び用量】

通常、成人にはト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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕

- 1)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- 2)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- 3)激しい筋肉運動
- 4)過度のアルコール摂取者

(2)他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。〕〔「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」及び【臨床成績】の項参照〕

**（3）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。〕〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕

(4)脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）〔本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。〕〔「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」及び「5. 高齢者への投与」の項参照〕

(5)重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕〔【薬物動態】の項参照〕

2. 重要な基本的注意

(1)本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、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、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、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。〔「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」及び【臨床成績】の項参照〕

(2)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。

(3)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

(4)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。

(5)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。

(6)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。

******(7)尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔4. 副作用〕の項参照]

(8)本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者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。〔3. 相互作用〕、〔4. 副作用〕及び〔5. 高齢者への投与〕の項参照]

******(9)本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトシスがあらわれ、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。〔4. 副作用〕の項参照]

- 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 特に、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、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）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。
- 10) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- 11) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- 12) 本剤とインスリン製剤、GLP-1受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。
- 13) 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。

3. 相互作用

本薬は主としてCYP2C18、CYP4A11、CYP4F3B及びアルコール脱水素酵素等により代謝される。〔【薬物動態】の項参照]

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 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	糖尿病用薬との併用時には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、併用に注意すること。〔1. 慎重投与〕、〔2. 重要な基本的注意〕、〔4. 副作用〕及び〔臨床成績〕の項参照]	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	更に血糖が低下するおそれがある。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。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖降下作用の減弱により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。
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	利尿作用が増強されるおそれがあるので、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ため、必要に応じ利尿剤の用量を調整するなど注意すること。
プロベネシド	併用すると本剤のC _{max} が1.22倍、AUCが2.33倍に増加する。〔【薬物動態】の項参照]	機序不明

4. 副作用

臨床試験において、1,060例中397例(37.5%)に副作用が認められた。主な副作用は血中ケトン体増加117例(11.0%)、口渇80例(7.5%)、頻尿80例(7.5%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

- 1) 低血糖…他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤(14.7%)）との併用で低血糖（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。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖（3.3%）が報告されている。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。〔1. 慎重投与〕、〔2. 重要な基本的注意〕、〔3. 相互作用〕及び〔臨床成績〕の項参照]

******2) 腎盂腎炎、敗血症（頻度不明）…腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照]

- 3) 脱水（頻度不明）…脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分

に行うこと。口渴、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。〔1. 慎重投与〕及び〔2. 重要な基本的注意〕の項参照]

※*4) ケトアシドーシス (頻度不明) …ケトアシドーシス (糖尿病性ケトアシドーシスを含む) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 〔2. 重要な基本的注意〕の項参照]

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症			発疹
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	
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、口渴		倦怠感、体重減少

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 高齢者では脱水症状(口渴等)の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

9. 適用上の注意

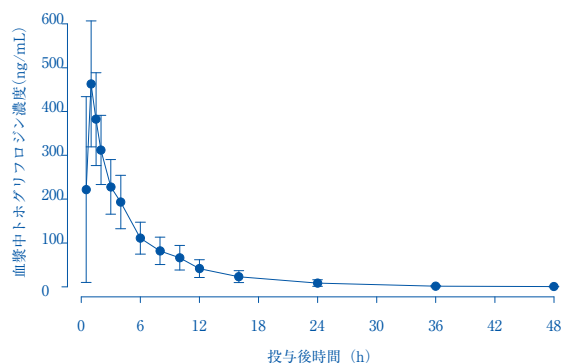
薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男性(15例)にトホグリフロジン20mgを絶食時単回経口投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。



健康成人男性における絶食時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移 (n=15, 平均値±標準偏差)

健康成人男性における絶食時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
509 ± 118	2,140 ± 656	1.10 ± 0.431	5.40 ± 0.622

n=15, 平均値±標準偏差

(2) 反復投与²⁾

健康成人男性(6例)にトホグリフロジン20mgを1日1回7日間食前に反復経口投与した場合、血中濃度は2日目で定常状態に達した。AUC_{0-24h}及び C_{max} に関する累積係数(反復投与時/初回投与時)は、それぞれ0.924及び0.861であった。

(3) 食事の影響¹⁾

健康成人男性(15例)にトホグリフロジン20mgを単回経口投与した場合、絶食投与時に対する食前15分投与時又は食後30分投与時の C_{max} 及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、0.879(0.763-1.01)及び0.886(0.846-0.927)又は0.672(0.566-0.797)及び0.926(0.886-0.969)であった。

2. 吸収³⁾

外国人の健康成人男性(6例)において放射性標識体のトホグリフロジン0.1mg静脈内投与及び20mg単回経口投与時のAUC_{inf}より算出した絶対的バイオアベイラビリティは97.5%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。

〔【用法及び用量】の項参照〕

3. 蛋白結合率⁴⁾

ヒト血漿に放射性標識体のトホグリフロジン0.1~10 μ g/mLを添加した*in vitro*の検討で、トホグリフロジンの血漿蛋白結合率は82.3~82.6%であった。また、主要代謝物であるカルボン酸体は52.7~55.0%であった(平衡透析法)。

4. 代謝^{3~5)}

(1) 外国人の健康成人男性(6例)に放射性標識体のトホグリフロジン20mgを経口投与した場合、トホグリフロジン及びカルボン酸体のAUC_{1-24h}は血漿中総放射能量の42%及び52%であった。カルボン酸体はCYP2C18、CYP4A11、CYP4F3B及びアルコール脱水素酵素等によって生成されると推定された。

(2)トホグリフロジンは、*in vitro*において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4/5を阻害せず（ $IC_{50} > 50\mu\text{mol/L}$ ）、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった（濃度：0.5～50 $\mu\text{mol/L}$ ）。

5. 排泄^{3,4)}

(1)外国人の健康成人男性（6例）に放射性標識体のトホグリフロジン20mgを経口投与した場合、投与放射能量のうち投与48時間後までに尿中に76.2%が、投与96時間後までに糞便中に21.4%が排泄された。

(2)トホグリフロジンは、*in vitro*において、P-糖タンパク質の基質であるが、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送は阻害しなかった（ $IC_{50} > 500\mu\text{mol/L}$ ）。トホグリフロジンは有機アニオントランスポーターOAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3及び有機カチオントランスポーターOCT2による能動的な輸送は認められず、OATP1B1の基質（シンバスタチン及びフルバスタチン）の取り込みに対して弱い阻害作用を示した（ IC_{50} ：各480、370 $\mu\text{mol/L}$ ）。

6. 薬物相互作用

(1)プロベネシドとの併用⁵⁾

外国人の健康成人男性（15例）においてトホグリフロジン10mg（単回）にプロベネシド1,000mgを1日2回、25日間併用投与した場合、トホグリフロジン単独投与時に対するトホグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（90%信頼区間）は1.22（1.06-1.40）及び2.33（2.22-2.44）であった。

(2)ケトコナゾールとの併用⁶⁾

外国人の健康成人男性（15例）においてトホグリフロジン10mg（単回）にケトコナゾール400mgを1日1回、5日間併用投与した場合、トホグリフロジン単独投与時に対するトホグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（90%信頼区間）は1.22（1.06-1.40）及び1.26（1.20-1.32）であった。

(3)その他の薬剤との併用^{7,8)}

健康成人男性（各15～18例）においてトホグリフロジン40mgにグリメピリド1mg、メトホルミン750mg、シタグリブチン100mg、ピオグリタゾン45mg、ナテグリニド90mg、ボグリボース0.3mg、ミグリトール75mg、バルサルタン160mg、フロセミド80mg、アトルバスタチン40mg又はワルファリン5mgを併用投与した場合の単独投与時に対する併用投与時のトホグリフロジン及び各薬剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の比は次表のとおりであった。

トホグリフロジン単独投与時に対する各薬剤併用投与時のトホグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（90%信頼区間）

	C_{max}	AUC_{inf}
グリメピリド	1.09 (0.963-1.22)	1.01 (0.973-1.06)
メトホルミン	1.08 (0.967-1.20)	1.02 (0.975-1.07)
シタグリブチン	0.956 (0.860-1.06)	1.02 (0.998-1.05)
ピオグリタゾン	1.04 (0.915-1.19)	1.01 (0.983-1.04)
ナテグリニド	0.959 (0.891-1.03)	1.08 (1.04-1.11)
ボグリボース	1.03 (0.932-1.13)	0.996 (0.956-1.04)
ミグリトール	0.935 (0.892-0.980)	0.972 (0.946-0.999)
バルサルタン	1.02 (0.908-1.14)	1.01 (0.979-1.05)
フロセミド	1.00 (0.900-1.11)	1.14 (1.10-1.19)
アトルバスタチン	1.08 (0.986-1.18)	1.02 (0.980-1.06)
ワルファリン	1.12 (0.998-1.26)	0.999 (0.975-1.02)

各薬剤単独投与時に対するトホグリフロジン併用投与時の各薬剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（90%信頼区間）

	C_{max}	AUC_{inf}
グリメピリド	0.990 (0.905-1.08)	1.09 (1.06-1.13)
メトホルミン	1.09 (1.00-1.19)	1.08 (1.01-1.16)
シタグリブチン	0.877 (0.783-0.982)	1.03 (1.00-1.05)
ピオグリタゾン		
未変化体	1.14 (1.01-1.29)	1.08 (0.981-1.18)
代謝物 (M-III)	1.20 (1.07-1.35)	1.11 (1.02-1.21)
代謝物 (M-IV)	1.14 (1.03-1.27)	1.08 (0.986-1.18)
ナテグリニド	1.01 (0.841-1.22)	1.00 (0.961-1.05)
ミグリトール	1.04 (0.909-1.19)	1.06 (0.912-1.24)
バルサルタン	0.965 (0.845-1.10)	0.975 (0.881-1.08)
フロセミド	0.949 (0.881-1.02)	1.05 (0.987-1.11)
アトルバスタチン		
未変化体	0.981 (0.767-1.25)	1.00 (0.912-1.11)
代謝物 (M-II)	0.975 (0.773-1.23)	1.05 (0.976-1.12)
ワルファリン		
(R 体)	0.969 (0.881-1.07)	1.10 (1.06-1.15)
(S 体)	0.959 (0.869-1.06)	1.06 (1.03-1.09)

(注) 本剤の承認された1回用量は20mgである。【用法及び用量】の項参照

7. 肝機能障害患者での薬物動態⁹⁾

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類Class B、9例）にトホグリフロジン40mgを単回経口投与した場合、健康成人（8例）と比較してトホグリフロジンの C_{max} は1.47倍、 AUC_{inf} は1.70倍であった。

(注) 本剤の承認された1回用量は20mgである。【用法及び用量】の項参照

8. 腎機能障害を有する2型糖尿病患者での薬物動態^{10,11)}

外国人の軽度（ $50 \leq \text{eGFR} \leq 80 \text{mL/min/1.73m}^2$ ）、中等度（ $30 \leq \text{eGFR} < 50 \text{mL/min/1.73m}^2$ ）及び重度（ $\text{eGFR} < 30 \text{mL/min/1.73m}^2$ ）腎機能障害を有する2型糖尿病患者（各8～9例）にトホグリフロジン20mgを経口投与した場合、腎機能が正常な2型糖尿病患者（11例）と比較してトホグリフロジンの C_{max} はそれぞれ0.917、0.980及び0.863倍、 AUC_{inf} はそれぞれ1.16、1.22及び1.17倍であった。また、上記の軽度、中等度、重度腎機能障害を有する2型糖尿病患者及び腎機能が正常な2型糖尿病患者における24時間累積尿糖排泄量（平均値±標準偏差、g）は、ベースラインで 8.80 ± 17.0 、 2.00 ± 3.76 、 0.553 ± 0.247 及び 6.71 ± 8.77 、投与1日目で 47.2 ± 29.9 、 21.2 ± 8.86 、 11.9 ± 7.27 及び 81.5 ± 34.0 であった（単回投与試験）。

日本人の中等度腎機能障害（ $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{mL/min/1.73m}^2$ ）を有する2型糖尿病患者（7例）にトホグリフロジン40mgを経口投与した場合、腎機能が正常な2型糖尿病患者（8例）と比較してトホグリフロジンの C_{max} は1.33倍、 AUC_{inf} は1.48倍であった。また、腎機能が正常な2型糖尿病患者及び中等度腎機能障害を有する2型糖尿病患者における24時間累積尿糖排泄量（平均値±標準偏差、g）は、ベースラインで 38.6 ± 40.4 及び 2.46 ± 3.17 、投与1日目で 138 ± 41.7 及び 47.0 ± 14.5 であった（24週間投与試験の初回投与時）。

(注) 本剤の承認された1回用量は20mgである。【用法及び用量】の項参照

【臨床成績】

1. 単独療法

(1)プラセボ対照二重盲検比較試験¹²⁾

食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な

2型糖尿病患者を対象に、プラセボ、トホグリフロジン10mg、20mg又は40mgのいずれかを1日1回24週間経口投与した。24週時（最終評価時）における結果は次表のとおりであった。HbA1cの投与前からの変化量において、トホグリフロジン群はプラセボ群と比べ有意な低下が認められた。

プラセボ対照二重盲検比較試験（24週時）の結果

投与前HbA1c (NGSP) (%)	主要評価項目		副次的評価項目	
	HbA1c (NGSP) (%) ^{#2}		空腹時血糖 ^{#2} (mg/dL)	食後2時間血糖 ^{#1} (mg/dL)
	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	投与前からの変化量
プラセボ 8.41±0.78 n=56	-0.028±0.083	-	-8.561±2.378	-3.3±47.6 n=48
トホグリフロジン10mg 8.45±0.75 n=57	-0.797±0.083	-0.769* [-1.000, -0.538]	-31.868±2.358	-63.5±49.0 n=53
トホグリフロジン20mg 8.34±0.81 n=58	-1.017±0.082	-0.990* [-1.220, -0.759]	-35.899±2.337	-71.0±63.7 n=56
トホグリフロジン40mg 8.37±0.77 n=58	-0.870±0.082	-0.842* [-1.072, -0.612]	-32.327±2.337	-60.2±47.2 n=53

#1：平均値±標準偏差

#2：LOCF（Last observation carried forward）法を適用した。

最小二乗平均±標準誤差、[95%信頼区間]

*P<0.0001（共分散分析）

また、投与前からの体重変化量（最小二乗平均±標準誤差、kg）は、プラセボ群-0.356±0.243、トホグリフロジン20mg群-2.851±0.238であり、トホグリフロジン群で体重減少が認められた。

最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、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。【用法及び用量】の項参照]

(2)長期投与試験¹³⁾

食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、トホグリフロジン20mgを1日1回52週間経口投与した。24週時及び52週時における結果は次表のとおりであり、安定した血糖コントロールが得られた。

単独長期投与試験の結果

投与前HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量			
	時期	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)	食後2時間血糖 (mg/dL)
7.83±0.96 n=63	24週時	-0.69±0.79 n=56	-32.0±36.3 n=56	-57.3±49.8 n=52
	52週時	-0.67±0.67 n=51	-23.1±26.8 n=51	-59.6±55.8 n=51

平均値±標準偏差

また、投与前からの体重変化量（平均値±標準偏差、kg）は24週時-2.72±1.44、52週時-3.06±2.15であり、体重減少が持続した。

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

2. 併用療法¹⁴⁾

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型糖尿病患者を対象

に、トホグリフロジン20mgと経口血糖降下薬の2剤を52週間併用投与した。24週時及び52週時における結果は次表のとおりであり、トホグリフロジン投与により安定した血糖コントロールが得られた。

併用療法長期投与試験の結果

投与前HbA1c (NGSP) (%)	投与群及び併用薬	投与前からの変化量		
		時期	HbA1c(NGSP) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)
8.13±0.93 n=172	全例	24週時	-0.80±0.68 n=162	-35.0±30.2 n=162
		52週時	-0.77±0.72 n=152	-31.2±27.4 n=151
8.24±0.82 n=34	スルホニルウレア剤併用	24週時	-0.83±0.68 n=30	-43.4±30.2 n=30
		52週時	-0.70±0.60 n=29	-31.5±28.5 n=29
8.18±0.68 n=8	速効型インスリン分泌促進薬併用	24週時	-0.62±0.38 n=6	-39.5±13.9 n=6
		52週時	-0.74±0.48 n=5	-33.6±8.5 n=5
7.70±0.69 n=32	ビッグアナイド系薬併用	24週時	-0.76±0.47 n=31	-24.9±21.0 n=31
		52週時	-0.71±0.55 n=29	-22.9±17.4 n=29
8.13±1.06 n=32	チアゾリジン系薬併用	24週時	-0.71±0.80 n=32	-29.0±33.2 n=32
		52週時	-0.84±0.85 n=30	-30.4±28.5 n=30
8.14±1.06 n=31	α-グルコシダーゼ阻害剤併用	24週時	-0.89±0.73 n=29	-38.4±33.6 n=29
		52週時	-0.84±0.72 n=27	-32.6±31.7 n=26
8.38±0.95 n=35	DPP-4阻害剤併用	24週時	-0.83±0.73 n=34	-38.6±31.7 n=34
		52週時	-0.78±0.88 n=32	-37.6±30.5 n=32

平均値±標準偏差

また、24週時及び52週時の体重変化量（平均値±標準偏差、kg）は、スルホニルウレア剤併用で-2.08±1.71及び-1.50±2.27、速効型インスリン分泌促進薬併用で-2.53±1.77及び-2.46±1.61、ビッグアナイド系薬併用で-3.07±1.78及び-2.94±2.05、チアゾリジン系薬併用で-2.85±2.77及び-2.42±2.76、α-グルコシダーゼ阻害剤併用で-3.37±1.84及び-3.03±2.34、DPP-4阻害薬併用で-2.40±1.43及び-2.69±2.81であった。

最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、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）、ビッグアナイド系薬併用で0%（0例/33例）、チアゾリジン系薬併用で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阻害剤併用で2.9%（1例/35例）であった。

3. 腎機能の異なる2型糖尿病患者を対象とした試験¹¹⁾

食事療法・運動療法のみ、若しくは食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬1剤の治療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（腎機能正常群及び中等度腎機能障害群（30≤eGFR<60mL/min/1.73m²））にトホグリフロジン40mgを1日1回24週間経口投与した。24週時における結果は次表のとおりであり、HbA1c (NGSP) の減少幅は腎機能正常群に比べて中等度腎機能障害患者では小さかった。

腎機能の異なる2型糖尿病患者を対象とした試験の結果

投与群及び 投与前HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量	
	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)
腎機能正常群 (n=12) 8.23±0.779	-0.68 [-1.24, -0.13]	-31.9±31.4
中等度腎機能障害群 (n=30) 7.63±0.984	-0.24 [-0.48, 0.01]	-16.3±22.0

平均値±標準偏差又は平均値 [95%信頼区間]

(注) 本剤の承認された1回用量は20mgである。【用法及び用量】の項参照]

【薬効薬理】

1. 作用機序^{5, 15)}

トホグリフロジンは腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担うトランスポーターであるナトリウム・グルコース共輸送体-2 (sodium glucose co-transporter 2、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血糖を低下させる。

2. 薬理作用^{5, 16)}

(1) *in vitro*において、トホグリフロジンのヒトSGLT2に対する阻害活性 (Ki値: 0.0029 μ mol/L) は、ヒトSGLT1に対する阻害活性 (Ki値: 6.0 μ mol/L) の2,100倍強かった。一方、主要代謝物であるカルボン酸体のSGLT2阻害活性 (IC₅₀値: 2.7 μ mol/L) はトホグリフロジン (IC₅₀値: 0.0039 μ mol/L) の1/700と弱かった。

(2) 2型糖尿病モデル動物のZDFラットにトホグリフロジンを単回経口投与した結果、投与後12時間までの4時間ごとの各期間のグルコース腎排泄クリアランス値は溶媒投与群と比べて有意に高値であった。

(3) 2型糖尿病モデル動物のGKラットにトホグリフロジンを単回経口投与した結果、食餌負荷による血糖値の上昇を溶媒投与群に比べて有意に抑制した。

(4) 2型糖尿病モデル動物のdb/dbマウスにトホグリフロジンを4週間反復経口投与した結果、糖化ヘモグロビン値が溶媒投与群に比べて有意に低下した。

(5) 日本人の2型糖尿病患者にトホグリフロジン2.5、5、10、20、40mgを1日1回12週間投与 (国際共同第Ⅱ相試験) した結果、最終投与日の1日累積尿糖排泄量の初回投与前からの変化量は20mg投与でほぼ最大になった。また、HbA1c及び空腹時血糖が用量依存的に低下した。

(注) 本剤の承認された1回用量は20mgである。【用法及び用量】の項参照]

【有効成分に関する理化学的知見】

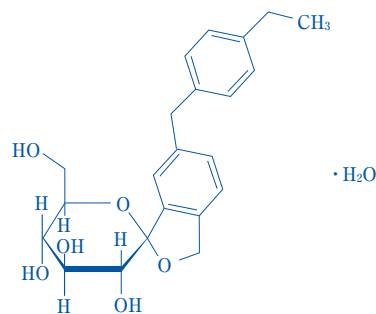
一般名: トホグリフロジン水和物
(Tofogliflozin Hydrate)

化学名: (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'-triole monohydrate

分子式: C₂₂H₂₆O₆ · H₂O

分子量: 404.45

構造式:



融点: 71~92℃

性状: 白色の粉末で、吸湿性はない。N,N-ジメチルアセトアミド、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、水に溶けにくい。

【包装】

100錠 [10錠(PTP)×10]、

140錠 [14錠(PTP)×10]、

500錠 [10錠(PTP)×50]、

500錠 (バラ)

【主要文献】

- 社内資料: 第Ⅰ相 食事の影響試験 [APW-14]
- 社内資料: 第Ⅰ相 反復投与試験 [APW-06]
- 社内資料: 第Ⅰ相 マスバランス試験 (海外) [APW-18]
- 社内資料: 非臨床試験 薬物動態試験 [APW-19]
- 社内資料: 非臨床試験 薬理試験 [APW-12]
- 社内資料: 第Ⅰ相 薬物相互作用試験 (海外) [APW-17]
- 社内資料: 第Ⅰ相 薬物相互作用試験(1) [APW-15]
- 社内資料: 第Ⅰ相 薬物相互作用試験(2) [APW-16]
- 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 [APW-13]
- 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) [APW-08]
- 社内資料: 腎機能の異なる2型糖尿病患者対象24週間投与試験 [APW-04]
- 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 [APW-01]
- 社内資料: 第Ⅲ相 単独療法長期投与試験 [APW-02]
- 社内資料: 第Ⅲ相 併用療法長期投与試験 [APW-03]
- Chao, E.C., et al.: Nat. Rev. Drug Discov., 9(7), 551, 2010 [APW0002]
- 社内資料: 第Ⅱ相 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 [APW-10]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

製造販売:

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

84012654