

○フォシーガ錠 [内]

【重要度】★★ 【一般製剤名】ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物 Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate 【分類】糖尿病・慢性心不全・慢性腎臓病治療薬 [SGLT2 阻害剤]

【単位】○5mg・○10mg錠

【常用量】

■DM：5mg/日 [最大 10mg/日] ※1 型 DM ではインスリンと併用

■慢性心不全：10mg/日 (標準治療と併用)

■CKD：10mg/日 (RAS-i と併用)

【用法】1 日 1 回

【透析患者への投与方法】投与しない (1) ただし、臨床試験は保存期 CKD から使用してはいけず、継続しても良いとの条件で実施 (1)

【PD】除水量が増加するかもしれない (Lai JW, et al: BMC Nephrol 2023 PMID: 37087421)

除水量増加と Hb 上昇に関連する可能性 (Lai JW, et al: BMC Nephrol 2024 PMID: 39075357)

【保存期 CKD 患者への投与方法】DM 例には中等度の腎機能障害患者では効果 (血糖降下作用) が十分に得られない可能性があり、投与の必要性を慎重に判断する [めやすとして eGFR 45 以上の例に投与] (1) DM 適用では重度の腎機能障害患者・透析患者では効果が期待できないため投与しない (1)

【その他の報告】eGFR 45~60mL/min/1.73m² の中等度腎障害患者での効果は腎機能正常者に比べて劣る (1)

中等度腎障害患者での尿糖排泄量は腎機能正常者の約 20% (1)

DM 適用：投与中に eGFR の低下がみられることがあり、DM 適用で eGFR 45mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は投与の中止を検討 (1)

DAPA-CKD trial では、CKD 重症度、UACR、eGFR に関わらずイベント抑制効果は一貫して得られていた (Wajner SW, et al: Diabetologia 2022 PMID: 35445820)

CKD 適用では eGFR 25 以上が適応 (1)

eGFR 15 未満の例では開始せず、治療中に eGFR15 未満になっても副作用に注意して継続する (JSNP: CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation 2022.11.29)

慢性心不全では開始時 eGFR 25 以上がめやす (1)

【特徴】近位尿管でブドウ糖を再吸収するトランスポーター SGLT2 (Sodium-Glucose Co-transporter 2) の選択的阻害薬。

【主な副作用・毒性】低血糖、腎盂腎炎、尿路感染症、ケトアシドーシス、口渇、便秘、下痢、発疹、頻尿、陰部掻痒、腎機能障害、排尿困難、めまい、高血圧、倦怠感など。

【安全性に関する情報】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、脱水を起こしやすい患者には慎重投与 (1) 適度な水分補給を指導する (1) 低血糖は特に SU 剤、グリニド、GLP-1 作動薬、インスリン製剤併用例に追加投与した場合に多く、あらかじめそれらを減量した方がよい (1) インスリン分泌能が低下している患者では DKA (血糖正常付近でも発現) の発現に注意 (1) 膀胱癌の発生報告 (Hinnen D: Ther Adv Endocrinol Metab 2015 PMID: 26137213) 投与初期の eGFR dip があっても CVD・腎アウトカムの効果は保たれる (Xie Y, et al: J Am Heart Assoc 2021 PMID: 34013739)

CVD リスクの高い DM 患者において SGLT2 阻害薬は高 K 血症のリスクを低下 [メタ解析] (Neuen BL, et al: Circulation 2022 PMID: 35394821)

細胞外液量の低下が体液量低下の主な反応である可能性 (Ohara K, et al: Diabetol Metab Syndr 2020 PMID: 32377235)

SGLT2 阻害薬の尿路感染症は DPP4 阻害薬、GLP-1RA と比べて増えていない (Dave CV, et al: Ann Intern Med 2019 PMID: 31357213)

DM への SGLT2 阻害薬は DPP4 阻害薬に比べ AKI リスクが低かった (Chung MC, et al: JAMA Netw Open 2023 PMID: 36811856)

【吸収】高脂肪食で tmax が延長し、Cmax が低下するが、AUC 低下は軽度 (Komoroski B, et al: Clin Pharmacol Ther 85: 520-6, 2009)

【F】78% (1)

【tmax】1hr (1) 2hr 以内 (Komoroski B, et al: Clin Pharmacol Ther 85: 520-6, 2009)

【代謝】肝および腎で UGT1A9 によりグルクロン酸抱合 (1) 活性代謝物も存在するが、50mg 以上の投与時に検出される (Komoroski B, et al: Clin Pharmacol Ther 85: 520-6, 2009)

【排泄】尿中未変化体排泄率 2%未満 (1) 1.9%以下 (Yang L, et al: Clin Ther 35:1211-1222.e2, 2013) 4% (Komoroski B, et al: Clin Pharmacol Ther 85: 520-6, 2009)

尿中回収率 75% [po, 312hr まで] (1) 主な尿中回収物は 3-O-グルクロン酸抱合体で投与量の 61% (1) 糞便中に未変化体として 15%回収 [po] (1) 【CL】高度腎障害患者の AUC は腎機能正常者の 1.75 倍 (1) 腎 CL 4mL/min (1) 腎 CL 2~14mL/min で、高用量投与時の代謝物の腎 CL 30~52mL/min (Komoroski B, et al: Clin Pharmacol Ther 85: 520-6, 2009)

【t1/2】8~12hr (1) 10~12hr (Yang L, et al: Clin Ther 35:1211-1222.e2, 2013)

【蛋白結合率】92% (1)

【Vd】118L/man [iv] (1)

【MW】 502.98 [プロピレングリコール水和物]

【透析性】 透析性は低いと思われる (5)

【O/W 係数】 2.45 [1-オクタノール水系, pH7.4] (1)

【相互作用】 低血糖関連の相互作用に注意 (1) 利尿剤：脱水の増強 (1) SGLT2 阻害薬による尿糖の上昇は Jaffe 法によるクレアチニン測定値を妨害して偽性低値となる (Chapman D, et al: *Kidney Int* 2023 PMID: 36736537) リチウムの腎排泄を促進して血中濃度低下の可能性 (1)

【主な臨床報告】 2 週間の二重盲検プラセボ対照比較試験 (Komoroski B, et al: *Clin Pharmacol Ther* 85: 513-9, 2009)

虚血再灌流障害にタイして HIF1 の発現を亢進させ、腎保護をもたらす [ラット] (Chang YK, et al: *PLoS One* 2016 PMID: 27391020)

アルブミン尿の低下作用は、糸球体内圧の低下もしくは尿細管細胞傷害の軽減によるものと推測 (Dekkers CCJ, et al: *Diabetes Obes Metab* 2018 PMID: 29573529)

腎保護にはエネルギー代謝、ミトコンドリア機能、上皮機能など複数の分子機序が関与している可能性 (Mulder S, et al: *Diabetes Obes Metab* 2020 PMID: 32115853)

DAPA-CKD trial (Heerspink HJL, et al: *N Engl J Med* 2020 PMID: 32970396)

メトホルミン併用でも心、腎アウトカムへの効果は一貫している (Neuen BL, et al: *Diabetes Obes Metab* 2021 PMID: 33043620)

SGLT2 阻害による EPO 産生刺激による貧血の改善作用の存在示唆 (Stefansson BV, et al: *J Diabetes Complications* 2020 PMID: 32948397)

DAPA-HF において貧血の改善が、アウトカム改善に寄与している可能性あり (Docherty KF, et al: *Eur J Heart Fail* 2021 PMID: 33615642)

DAPA-HF のアウトカム改善はフレイル傾向の例でより大きい (Butt JH, et al: *Ann Intern Med* 2022 PMID: 35467935)

ラット脂肪酸代謝の変化とケトン体仮説 (Wallenius K, et al: *J Lipid Res* 2022 PMID: 35120993)

EF 40% 超の慢性心不全患者の心不全悪化、CV 死亡リスクを 28% 低下 (Solomon SD, et al: *N Engl J Med* 2022 PMID: 36027570)

HF+EF 患者の鉄利用能を改善させる可能性 (Docherty KF, et al: *Circulation* 2022 PMID: 35971840)

腹膜中皮細胞の SGLT2 阻害による PD 液ブドウ糖吸収の抑制の可能性 [ラット] (Zhou Y, et al: *Biomed Pharmacother* 2019 PMID: 30551383)

心血管系併用薬の有無によって CKD への効果は変わらず (Chertow GM, et al: *J Am Heart Assoc* 2023 PMID: 37119064)

RAS 阻害剤の継続率維持にも関与 (Fletcher RA, et al: *J Am Soc Nephrol* 2023 PMID: 37876229)

SGLT2 阻害薬は CKDG5 患者においても透析導入リスク、心不全入院、AKI イベントが低下 [死亡には影響なし] (Yen FS, et al: *Ann Intern Med* 2024 PMID: 38684099)

【備考】 尿糖陽性、血清 1,5-AG 低値を示すため血糖コントロールの参考にならない (1) 45°C 以上では原薬結晶からプロピレングリコール、水が脱離して非晶質となり、吸収が変化する可能性がある (1)

【更新日】 20241016

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。