TITLE - DAPAGLIFLOZIN + METFORMIN ER / XIGDUO XR MEDICATION PATIENT INFORMATION IN JAPANESE

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com

Source : USFDA

911GlobalMeds.com
Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

処方情報のハイライトこれらのハイライトには、XIGDUOXRを安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではありません。の完全な処方情報を参照してください
XIGDUOXR。
XIGDUO®XR（ダパグリフロジンおよびメトホルミンHCl徐放性）錠剤、経口使用用初期米国承認：2014

警告：乳酸アシドーシス

完全なボックス警告については、完全な処方情報を参照してください。

- **メトホルミン関連乳酸アシドーシスの市販後の症例は、死亡、低体温、低血圧、および抵抗性徐脈性不整脈をもたらしました。症状には、倦怠感、筋肉痛、呼吸困難、傾眠、腹痛などがありました。検査室の異常には、血中乳酸値の上昇、アニオンギャップアシドーシス、乳酸/ピルビン酸比の増加が含まれていました。メトホルミンの血漿レベルは一般的に>5mcg/mLです。（（5.1））。**
- **危険因子には、腎機能障害、特定の薬物の併用、65歳以上、造影剤を用いた放射線検査、手術およびその他の手順、低酸素状態、過度のアルコール摂取、および肝機能障害が含まれます。これらの高リスクグループにおけるメトホルミン関連乳酸アシドーシスのリスクを軽減および管理するための手順は、完全処方情報に記載されています。（（5.1））乳酸アシドーシスが疑われる場合は、XIGDUO XR**
- **を中止し、病院で一般的な支援措置を講じてください。迅速な血液透析が推奨されます。（5.1）**

---- ---- ------- ボックス警告 2017年3月
投薬と管理（2.1）警告と注意 2017年7月
事項（5）。 2017年3月

---- ---------- ------ XIGDUO XRは、ナトリウム-グルコース共輸送体2（SGLT2）阻害剤であるダパグリフロジンとビグアニドであるメトホルミンの組み合わせであり、ダパグリフロジンとメトホルミンが適切です。（1）

使用の制限：
o 1型糖尿病または糖尿病性ケトアシドーシスの治療には使用できません。（1.1）

---------- 投薬と管理 ----------
- 患者の現在の治療に基づいて開始用量を個別化します。（2.1）
- 朝に1日1回食物と一緒に投与してください。（2.1） 全体を飲み込みます。
- つぶしたり、切ったり、噛んだりしないでください。（2.1）
- ダパグリフロジンをまだ服用していない患者の場合、ダパグリフロジンの推奨開始用量は1日1回5mgです。（2.1）
- 5mgのダパグリフロジンと2000mgのメトホルミンHCl徐放性の用量を必要とする患者には、2.5mg /1000mgのメトホルミンHCl徐放性錠剤のうちの2つを使用してください。（2.1）
- ダパグリフロジン10mg/メトホルミンHCl徐放性2000mgの1日量を超えないようにしてください。（2.1）
- 開始する前に腎機能を評価します。次の場合は開始または続行しないでください eGFRは60mL/ min /1.73m未満です$_2$。（（2.2、4））。
- 軽度の腎機能障害のある患者では、投与量の調整は必要ありません。（2.2）
- XIGDUO XRは、ヨード造影剤イメージング手順の時点または前に中止する必要がある場合があります。（（2.3））。

---- ---- ---- ---- ---- ---- ---- ---- ---- ---- ---- ----
- 2.5mgダパグリフロジン/1000mgメトホルミンHCl徐放性（3） 5mg
- ダパグリフロジン/500mgメトホルミンHCl徐放性（3） 5mgダパグ
- リフロジン/1000mgメトホルミンHCl徐放性（3） 10mgダパグリフ
- ロジン/500mgメトホルミンHCl徐放性（3） 10mgダパグリフロジ
- ン/1000mgメトホルミンHCl徐放性（3）

- 中等度から重度の腎機能障害：（eGFRが60 mL / min/1.73未満m$_2$）、末期腎疾患または透析。（（4、5.1））。
- ダパグリフロジンに対する重篤な過敏症または塩酸メトホルミンに対する過敏症の病歴。（（4、6.1））。
- 糖尿病性ケトアシドーシスを含む代謝性アシドーシス。（（4、5.1））。

---------- 警告と注意 ----------
- *乳酸アシドーシス*：ボックス警告を参照（2.2、4、5.1）。
- *低血圧*：XIGDUO XRを開始する前に、高齢者、腎機能障害または低収縮期血圧の患者、および利尿薬の患者の血液量減少を評価し、血液量減少を修正します。治療中の兆候と症状を監視します。（（5.2、6.1））。
- *ケトアシドーシス*：血糖値に関係なく、ケトアシドーシスの代謝性アシドーシスの兆候と症状を示す患者を評価します。疑われる場合は、XIGDUO XRを中止し、迅速に評価して治療してください。XIGDUO XRを開始する前に、ケトアシドーシスの危険因子を検討してください。XIGDUO XRの患者は、ケトアシドーシスの素因となることが知られている臨床状況において、モニタリングと治療の一時的な中止を必要とする場合があります。（（5.3））。
- *急性腎障害と腎機能障害*：経口摂取量の減少または水分喪失の設定で一時的に中止することを検討してください。急性腎障害が発生した場合は、中止して直ちに治療してください。治療中の腎機能を監視します。（（5.4））。
- *尿路性敗血症および腎盂腎炎*：尿路感染症の兆候と症状について患者を評価し、必要に応じて迅速に治療します。（（5.5））。 *低血糖症*：インスリンまたは
- XIGDUO XRを使用したインスリン分泌促進薬を服用している患者では、低血糖のリスクを減らすために、インスリンまたはインスリン分泌促進薬の投与量を減らすことを検討してください。（5.6） *ビタミンB$_{12}$欠乏*：メトホルミンはビ
- タミンBを低下させる可能性があります$_{12}$レベル。血液学的パラメータを毎年測定します。（（5.7、6.1））。 *性器真菌感染症*：必要に応じて監視および治療し
- ます。（5.8） *増加したLDL-C*：標準治療に従って監視および治療します。
- （5.9） *膀胱がん*：膀胱がんの不均衡が臨床試験で観察されました。ダパグリフ
- ロジンは活動性膀胱癌の患者には使用すべきではなく、膀胱癌の既往歴のある患者には注意して使用する必要があります。（5.10）

- *大血管の結果*：XIGDUOXRによる大血管リスク低減の決定的な証拠を確立する臨床研究はありません。（5.11）

- XIGDUO XRに関連する最も一般的な副作用（発生率5%以上）は、女性の生殖器真菌感染症、鼻咽頭炎、尿路感染症、下痢、および頭痛でした。（6.1） メトホルミン徐放性治療を受けた患者の5%以上で
- 報告され、プラセボ治療を受けた患者よりも一般的に報告された有害反応は、下痢および悪心/嘔吐です。（6.1）

疑わしい有害反応を報告するには、アストラゼネカ（1-800-236-9933）またはFDA（1-800-FDA-1088）またはwww.fda.gov/medwatch。

---------- 薬物相互作用 ----------
- 炭酸脱水酵素阻害剤は、乳酸アシドーシスのリスクを高める可能性があります。より頻繁な監視を検討してください。（（7.3））。
- メトホルミンクリアランスを低下させる薬剤（ラノラジン、バンデタニブ、ドルテグラビル、シメチジンなど）は、メトホルミンの蓄積を増加させる可能性があります。併用のメリットとリスクを考慮してください。（（7.4））アルコールは、乳酸代謝に対
- するメトホルミンの効果を高めることができます。過度のアルコール摂取に対して患者に警告します。（（7.5））。

---------- 特定の集団での使用 ----------
- *妊娠*：妊婦を対象とした適切で十分に管理された研究はありません。妊娠中は、潜在的な利益が胎児への潜在的なリスクを正当化する場合にのみ使用してください。（8.1）
- *授乳中の母親*：XIGDUO XRを中止するか、看護を中止してください。（8.3）
- *老年医学*：血管内容量の減少に関連する有害反応の発生率が高い。より頻繁に腎機能を評価します。（（5.1、8.6））。 *腎機能障害*：血
- 管内容量と腎機能の低下に関連する有害反応の発生率が高い。（（5.1、6.1、8.6））。 *肝機能障害*：肝機能障害のある患者への使用は避けてください。（（8.7））。

患者カウンセリング情報および投薬ガイドについては、17を参照してください。

改訂：2017年7月

完全な処方情報：目次* 警告：乳酸アシドーシス 1適応症と使用法

1.1使用の制限
2投与量と投与
2.1推奨用量
2.2腎機能障害のある患者
2.3ヨウ素化コントラストイメージング手順の中止
3剤形と強み4禁忌

5警告と注意事項
5.1乳酸アシドーシス
5.2低血圧
5.3ケトアシドーシス
5.4急性腎障害および腎機能障害
5.5尿路性敗血症および腎盂腎炎
5.6低血糖を引き起こすことが知られている薬との使用
5.7ビタミンB_{12}濃度
5.8性器真菌感染症
5.9低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）の増加
5.10膀胱がん
5.11大血管転帰
6逆反応
6.1臨床試験の経験
6.2市販後の経験
7薬物相互作用
7.1陽性の尿糖検査
7.2 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）アッセイへの干渉
7.3炭酸脱水酵素阻害剤
7.4メトホルミンクリアランスを低下させる薬剤
7.5アルコール
7.6他の薬との併用

8特定の集団での使用
8.1妊娠
8.3授乳中の母親
8.4小児への使用
8.5老人用
8.6軽度の腎機能障害のある患者（eGFR≥60～ <90 mL / min / 1.73 m_2）。

8.7肝機能障害
10過剰投与
11説明
12臨床薬理学
12.1作用機序
12.2薬力学
12.3薬物動態
13非臨床毒性学
13.1発がん、突然変異誘発、出生力の障害
14臨床研究
14.1メトホルミン徐放性との初期併用療法
14.2メトホルミン即時放出へのアドオン
14.3メトホルミン即時放出へのアクティブグリピジド制御研究アドオン

16供給/保管および取り扱い17患者カウンセリング情報

***完全な処方情報から省略されたセクションまたはサブセクションはリストされていません。**

完全な処方情報

警告：乳酸アシドーシス

•メトホルミン関連乳酸アシドーシスの市販後の症例は、死亡、低体温、低血圧、および抵抗性徐脈性不整脈を引き起こしました。メトホルミン関連乳酸アシドーシスの発症はしばしば微妙であり、倦怠感、筋肉痛、呼吸困難、傾眠、腹痛などの非特異的な症状のみを伴います。メトホルミン関連乳酸アシドーシスは、血中乳酸値の上昇（> 5 mmol / L）、陰イオンギャップアシドーシス（ケトン尿症またはケトン血症の証拠なし）、乳酸/ピルビン酸比の上昇を特徴としました。メトホルミンの血漿レベルは一般的に>5mcg / mL [*見る警告と注意事項（5.1）***]。**

•メトホルミン関連乳酸アシドーシスの危険因子には、腎機能障害、特定の薬剤（トピラマートなどの炭酸脱水酵素阻害剤など）の併用、65歳以上、造影剤による放射線検査、手術およびその他の手順、低酸素状態が含まれます。 （例、急性うっ血性心不全）、過剰なアルコール摂取、および肝機能障害。

•これらの高リスクグループにおけるメトホルミン関連乳酸アシドーシスのリスクを軽減および管理するための手順は、完全な処方情報で提供されています[*見る投与量と投与（2.2）*** 、 ***禁忌（4）*** 、 ***警告と注意事項（5.1）*** 、 ***薬物相互作用（7）*** 、 と***特定の集団での使用（8.6、8.7）***]。**

•メトホルミン関連の乳酸アシドーシスが疑われる場合は、直ちにXIGDUO XRを中止し、病院で一般的な支援措置を講じてください。迅速な血液透析が推奨されます[*見る* ***警告と注意事項（5.1）*]。**

1　適応症と使用法

XIGDUO XR（ダパグリフロジンおよびメトホルミンHCl徐放性）は、ダパグリフロジンとメトホルミンの両方による治療が適切である場合、2型糖尿病の成人の血糖コントロールを改善するための食事療法および運動の補助として示されます[*見る臨床研究（14）*]。

1.1使用の制限

XIGDUO XRは、1型糖尿病または糖尿病性ケトアシドーシスの患者には推奨されません。

2.投与量と投与

2.1推奨用量

- 医療提供者は、患者の現在の治療に基づいてXIGDUOXRの開始用量を個別化する必要があります[*見る剤形と強み（3）*]。
- XIGDUO XRは、メトホルミンによる胃腸（GI）の副作用を軽減するために、徐々に用量を増やしながら食事と一緒に1日1回服用する必要があります。
- XIGDUO XR錠は丸ごと飲み込む必要があり、つぶしたり、切ったり、噛んだりしないでください。時折、XIGDUO XRの不活性成分は、元の錠剤に似ている可能性のある柔らかく水和した塊として糞便から排除されます。
- ダパグリフロジンをまだ服用していない患者の場合、ダパグリフロジンの推奨開始用量は1日1回5mgです。
- 5mgのダパグリフロジンと2000mgのメトホルミンHCl徐放性の用量を必要とする患者には、2.5mgのダパグリフロジン/1000mgのメトホルミンHCl徐放性錠剤のうちの2つを使用してください。

参照ID：4131552

- 投与量は、有効性と忍容性に基づいて調整できますが、ダパグリフロジン10mgとメトホルミンHCl2000mgの最大推奨1日量を超えないようにしてください。
- メトホルミンXRを夕方に服用している患者は、XIGDUOXRを開始する前に最後の服用をスキップする必要があります。ボリュームが枯渇している患者では、XIGDUOXRを開始する前にこの状態を修正することをお勧めします[*見る警告と注意事項（5.2）、特定の集団での使用（8.5）、と患者カウンセリング情報（17）*]。

2.2腎機能障害のある患者

XIGDUO XR療法を開始する前、およびその後定期的に腎機能を評価します。

XIGDUO XRは、推定糸球体濾過率（eGFR）が以下の患者には禁忌です。60mL/分/1.73m$_2$[*見る禁忌（4）、警告と注意事項（5.1、5.4）、有害反応（6.1）、と特定の集団での使用（8.6）*]。

軽度の腎機能障害（eGFRが60 mL / min / 1.73 m）の患者では、XIGDUOXRの用量調整は必要ありません。$_2$以上）。

2.3ヨウ素化コントラストイメージング手順の中止

肝疾患、アルコール依存症、または心不全の病歴のある患者のヨウ素化造影剤イメージング手順の時点または前に、XIGDUOXRを中止します。または動脈内ヨード造影剤を投与される患者。イメージング手順の48時間後にeGFRを再評価します。腎機能が安定している場合は、XIGDUOXRを再起動します[*見る警告と注意事項（5.1）*]。

3.剤形と強度

XIGDUO XRは、ダパグリフロジンとメトホルミンHCl徐放性の組み合わせです。XIGDUO XR錠は、次の剤形と強度で利用できます。

- 2.5 mg / 1000 mgの錠剤は、薄茶色から茶色の両凸の楕円形のフィルムコーティング錠で、片面に「1074」と「2.5 / 1000」のデボス加工が施され、裏面は無地です。
- 5 mg / 500 mg錠は、オレンジ、両凸、カプセル型、フィルムコーティング錠で、片面に「1070」と「5/500」のデボス加工が施され、裏面は無地です。
- 5 mg / 1000 mgの錠剤は、ピンクから濃いピンクの両凸の楕円形のフィルムコーティング錠で、片面に「1071」と「5/1000」のデボス加工が施され、裏面は無地です。
- 10 mg / 500 mgの錠剤は、ピンク、両凸、カプセルの形をしたフィルムコーティング錠で、片面に「1072」と「10/500」のデボス加工が施され、裏面は無地です。
- 10 mg / 1000 mgの錠剤は、黄色から濃い黄色の両凸の楕円形のフィルムコーティング錠で、片面に「1073」と「10/1000」のデボス加工が施され、裏面は無地です。

4.禁忌

XIGDUO XRは、以下の患者には禁忌です。

- 中等度から重度の腎機能障害（eGFRが60 mL / min /1.73m未満$_2$）、末期腎疾患または透析中の患者[*見る警告と注意事項（5.1）*]。

- ダパグリフロジンに対する重篤な過敏反応または塩酸メトホルミンに対する過敏症の病歴[*見る有害反応（6.1）*]。
- 昏睡を伴うまたは伴わない、糖尿病性ケトアシドーシスを含む急性または慢性の代謝性アシドーシス。糖尿病性ケトアシドーシスはインスリンで治療する必要があります。

5.警告と注意事項

5.1乳酸アシドーシス

致命的な症例を含む、メトホルミン関連乳酸アシドーシスの市販後の症例がありました。これらの症例は微妙に発症し、倦怠感、筋肉痛、腹痛、呼吸困難、傾眠の増加などの非特異的な症状を伴いました。しかし、重度のアシドーシスでは、低体温症、低血圧、抵抗性徐脈性不整脈が発生しています。

メトホルミン関連乳酸アシドーシスは、血中乳酸濃度の上昇を特徴としていました（> 5ミリモル/リットル）、アニオンギャップアシドーシス（ケトン尿症またはケトン血症の証拠なし）、および乳酸：ピルビン酸比の増加; メトホルミンの血漿レベルは一般的に>5mcg/mLです。メトホルミンは、乳酸の肝臓への取り込みを減少させ、乳酸の血中濃度を上昇させます。これにより、特にリスクのある患者において、乳酸アシドーシスのリスクが高まる可能性があります。

メトホルミン関連の乳酸アシドーシスが疑われる場合は、XIGDUO XRの即時中止とともに、一般的な支援措置を病院の環境で迅速に開始する必要があります。

乳酸アシドーシスの診断または強い疑いのあるXIGDUOXR治療を受けた患者では、アシドーシスを修正し、蓄積したメトホルミンを除去するために、迅速な血液透析が推奨されます（塩酸メトホルミンは透析可能で、良好な血行力学的条件下で最大170 mL /分のクリアランスがあります）。血液透析はしばしば症状の逆転と回復をもたらしました。

乳酸アシドーシスの症状について患者とその家族を教育し、これらの症状が発生した場合は、XIGDUO XRを中止し、これらの症状を医療提供者に報告するように指示します。

メトホルミン関連乳酸アシドーシスの既知の可能性のある危険因子のそれぞれについて、メトホルミン関連乳酸アシドーシスのリスクを軽減し、管理するための推奨事項を以下に示します。

*腎機能障害：*市販後のメトホルミン関連乳酸アシドーシスの症例は、主に重大な腎機能障害のある患者で発生しました。メトホルミンは腎臓から実質的に排泄されるため、メトホルミンの蓄積とメトホルミン関連の乳酸アシドーシスのリスクは、腎機能障害の重症度とともに増加します。患者の腎機能に基づく臨床的推奨事項は次のとおりです。*見る投与量と投与（2.2）*、 *と臨床薬理学（12.3）*]：

- XIGDUO XRを開始する前に、推定糸球体濾過率（eGFR）を取得します。XIGDUO XRは、
- eGFRが60mL/分/1.73m未満の患者には禁忌です。2[*見る 禁忌（4）*]。

- XIGDUOXRを服用しているすべての患者で少なくとも年に1回eGFRを取得します。腎機能障害の発症リスクが高い患者（例、高齢者）では、腎機能をより頻繁に評価する必要があります。

*薬物相互作用：*XIGDUO XRを特定の薬剤と併用すると、メトホルミン関連乳酸アシドーシスのリスクが高まる可能性があります。腎機能を損なうもの、重大な血行動態の変化をもたらすもの、酸塩基バランスを妨げるもの、またはメトホルミンの蓄積を増やすもの（カチオン性薬剤など）[*見る薬物相互作用（7）*]。したがって、患者のより頻繁なモニタリングを検討してください。

*65歳以上：*メトホルミン関連乳酸アシドーシスのリスクは、患者の年齢とともに増加します。これは、高齢の患者は、若い患者よりも肝臓、腎臓、または心臓の機能障害を起こす可能性が高いためです。高齢患者の腎機能をより頻繁に評価する[*見る特定の集団での使用（8.5）*]。

*コントラストのある放射線学的研究：*メトホルミン治療を受けた患者に血管内ヨード造影剤を投与すると、腎機能が急激に低下し、乳酸アシドーシスが発生します。肝機能障害、アルコール依存症、または心不全の病歴のある患者のヨウ素化造影剤イメージング手順の時点または前に、XIGDUOXRを停止します。または動脈内ヨード造影剤を投与される患者。イメージング手順の48時間後にeGFRを再評価し、腎機能が安定している場合はXIGDUOXRを再起動します。

*手術およびその他の手順：*外科手術またはその他の処置中に食物や水分を控えることは、体液量の減少、低血圧、および腎機能障害のリスクを高める可能性があります。XIGDUO XRは、患者が食物と水分の摂取を制限している間、一時的に中止する必要があります。

*低酸素状態：*メトホルミン関連乳酸アシドーシスの市販後の症例のいくつかは、急性うっ血性心不全の状況で発生しました（特に低灌流および低酸素血症を伴う場合）。心血管虚脱（ショック）、急性心筋梗塞、敗血症、および低酸素血症に関連する他の状態は、乳酸アシドーシスに関連しており、腎前高窒素血症を引き起こす可能性もあります。このようなイベントが発生した場合は、XIGDUOXRを中止してください。

*過剰なアルコール摂取：*アルコールは、乳酸代謝に対するメトホルミンの効果を増強し、これはメトホルミン関連乳酸アシドーシスのリスクを高める可能性があります。XIGDUO XRの投与中は、過度のアルコール摂取に対して患者に警告してください。

*肝機能障害：*肝機能障害のある患者は、メトホルミン関連乳酸アシドーシスの症例で発症しました。これは、乳酸クリアランスの障害が原因で、乳酸血中濃度が高くなっている可能性があります。したがって、肝疾患の臨床的または実験的証拠がある患者でのXIGDUOXRの使用は避けてください。

5.2低血圧

ダパグリフロジンは血管内容積収縮を引き起こします。症候性低血圧は、ダパグリフロジンを開始した後に発生する可能性があります[*見る有害反応（6.1）*]、特に腎機能障害のある患者（eGFRが60 mL / min / 1.73 m未満）2）、高齢患者、またはループ利尿薬を服用している患者。

これらの特性の1つまたは複数を持つ患者でXIGDUOXRを開始する前に、ボリュームステータスを評価して修正する必要があります。治療を開始した後、低血圧の兆候と症状を監視します。

5.3ケトアシドーシス

緊急の入院を必要とする深刻な生命を脅かす状態であるケトアシドーシスの報告は、ダパグリフロジンを含むナトリウムグルコース共輸送体2（SGLT2）阻害剤を服用している1型および2型糖尿病患者の市販後調査で確認されています。ケトアシドーシスの致命的な症例は、ダパグリフロジンを服用している患者で報告されています。XIGDUO XRは、1型糖尿病患者の治療には適応されません[*見る適応症と使用法（1.1）*]。

重度の代謝性アシドーシスと一致する徴候および症状を示すXIGDUOXRで治療された患者は、血糖値が250 mg / dL未満であっても、XIGDUO XRに関連するケトアシドーシスが存在する可能性があるため、血糖値に関係なくケトアシドーシスを評価する必要があります。ケトアシドーシスが疑われる場合は、XIGDUO XRを中止し、患者を評価し、迅速な治療を開始する必要があります。ケトアシドーシスの治療には、インスリン、水分、炭水化物の補充が必要になる場合があります。

参照ID：4131552

多くの市販後の報告、特に1型糖尿病の患者では、血糖値の提示が糖尿病性ケトアシドーシスに通常予想されるレベル（多くの場合250 mg /未満）を下回っていたため、ケトアシドーシスの存在はすぐには認識されず、治療の開始が遅れました。 dL）。症状と徴候は脱水症状と重度の代謝性アシドーシスと一致しており、悪心、嘔吐、腹痛、全身倦怠感、息切れなどがありました。すべてではありませんが、一部のケースでは、インスリン投与量の減少、急性熱性疾患、病気または手術によるカロリー摂取量の減少、インスリン欠乏を示唆する膵臓障害（1型糖尿病、膵炎または膵臓手術の病歴など）などのケトアシドーシスの素因があります。とアルコール乱用が確認されました。

XIGDUO XRを開始する前に、何らかの原因による膵臓インスリン欠乏、カロリー制限、アルコール乱用など、ケトアシドーシスの素因となる可能性のある患者の病歴の要因を検討してください。。XIGDUO XRで治療された患者では、ケトアシドーシスのモニタリングを検討し、ケトアシドーシスの素因となることが知られている臨床状況（例、急性疾患または手術による長期の絶食）でXIGDUOXRを一時的に中止することを検討してください。

5.4急性腎障害および腎機能障害

ダパグリフロジンは血管内容積収縮を引き起こします[*見る警告と注意事項（5.1）*]、そして腎機能障害を引き起こす可能性があります[*見る有害反応（6.1）*]。ダパグリフロジンを投与されている患者では、急性腎障害の市販後の報告があり、入院と透析が必要なものもあります。65歳未満の患者に関する報告もあります。

XIGDUO XRを開始する前に、血液量減少、慢性腎不全、うっ血性心不全、併用薬（利尿薬、ACE阻害薬、ARB、NSAID）など、患者が急性腎障害を起こしやすい要因を検討してください。経口摂取量の減少（急性疾患や絶食など）または水分喪失（胃腸疾患または過度の熱曝露）の状況では、XIGDUOXRを一時的に中止することを検討してください。急性腎障害の兆候と症状について患者を監視します。急性腎障害が発生した場合は、直ちにXIGDUO XRを中止し、治療を開始してください。

ダパグリフロジンは血清クレアチニンを増加させ、eGFRを減少させます。高齢の患者や腎機能障害のある患者は、これらの変化の影響を受けやすい可能性があります。XIGDUO XRを開始した後、腎機能に関連する有害反応が発生する可能性があります[*見る有害反応（6.1）*]。腎機能は、XIGDUO XRの開始前に評価し、その後定期的に監視する必要があります。XIGDUO XRは、eGFRが60 mL / min /1.73m未満の患者には禁忌です。2[*見る投与量と投与（2.2）*、*禁忌（4）*、*警告と注意事項（5.1）*と*特定の集団での使用（8.6）*]。

5.5尿路性敗血症および腎盂腎炎

ダパグリフロジンを含むSGLT2阻害薬を投与されている患者に入院を必要とする尿路性敗血症や腎盂腎炎などの重篤な尿路感染症の市販後の報告があります。SGLT2阻害薬による治療は、尿路感染症のリスクを高めます。尿路感染症の兆候と症状について患者を評価し、必要に応じて迅速に治療します[*見る有害反応（6.2）*]。

5.6低血糖を引き起こすことが知られている薬との使用 *ダパグリ*

フロジン

インスリンおよびインスリン分泌促進物質は、低血糖症を引き起こすことが知られています。ダパグリフロジンは、インスリンまたはインスリン分泌促進薬と組み合わせると、低血糖のリスクを高める可能性があります[*見る有害反応（6.1）*]。したがって、これらの薬剤をXIGDUO XRと組み合わせて使用 する場合、低血糖のリスクを最小限に抑えるために、低用量のインスリンまたはインスリン分泌促進薬が必要になる場合があります。

メトホルミン塩酸塩

低血糖症は、通常の使用状況でメトホルミンを単独で服用している患者では発生しませんが、カロリー摂取量が不足している場合、激しい運動がカロリー補給によって補われない場合、または他の血糖降下剤（スルホニル尿素やインスリンなど）との併用中に発生する可能性があります）またはエタノール。高齢者、衰弱した患者、または栄養不良の患者、および副腎または下垂体の機能不全またはアルコール中毒の患者は、特に低血糖の影響を受けやすくなります。低血糖症は、高齢者やベータアドレナリン作動性遮断薬を服用している人では認識が難しい場合があります。

5.7ビタミンB12濃度

29週間のメトホルミンの管理された臨床試験では、以前は正常だった血清ビタミンBの正常以下のレベルへの低下12臨床症状のないレベルは、患者の約7%で観察されました。この減少は、おそらくBとの干渉によるものです。12Bからの吸収12-内因子複合体は、しかしながら、貧血と関連することはめったになく、メトホルミンまたはビタミンBの中止で急速に可逆的であるように見えます12補充。XIGDUO XRの患者では、毎年の血液学的パラメーターの測定が推奨されており、明らかな異常があれば適切に調査および管理する必要があります[*見る有害反応（6.1）*]。

特定の個人（ビタミンBが不十分な人）12またはカルシウムの摂取または吸収）は、正常以下のビタミンBを発症する素因があるようです12レベル。これらの患者では、ルーチンの血清ビタミンB122〜3年間隔での測定が役立つ場合があります。

5.8性器真菌感染症

ダパグリフロジンは、生殖器の真菌感染症のリスクを高めます。性器真菌感染症の病歴のある患者は、性器真菌感染症を発症する可能性が高かった[*見る有害反応（6.1）*]。適切に監視および処理します。

5.9低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）の増加

LDL-Cの増加はダパグリフロジンで起こります[*見る有害反応（6.1）*]。XIGDUO XRを開始した後、LDL-Cを監視し、標準治療に従って治療します。

5.10　膀胱がん

22の臨床研究全体で、膀胱癌の新たに診断された症例が、ダパグリフロジンで治療された10/6045人の患者（0.17%）およびプラセボ/コンパレーターで治療された1/3512人の患者（0.03%）で報告されました。膀胱がんの診断時に治験薬への曝露が1年未満であった患者を除外した後、ダパグリフロジンの症例は4例であり、プラセボ/コンパレーターの症例はありませんでした。膀胱がんの危険因子と血尿（既存の腫瘍の潜在的な指標）は、ベースラインで治療群間でバランスが取れていました。これらのイベントの出現がダパグリフロジンに関連しているかどうかを判断するには、症例が少なすぎました。

ダパグリフロジンが既存の膀胱腫瘍に影響を与えるかどうかを判断するには、データが不十分です。したがって、XIGDUOXRは活動性膀胱がんの患者には使用しないでください。膀胱癌の既往歴のある患者では、XIGDUOXRによる癌再発の未知のリスクに対する血糖コントロールの利点を考慮する必要があります。

5.11大血管転帰

XIGDUOXRによる大血管リスク低減の決定的な証拠を確立する臨床研究はありません。

6.逆反応

以下の重要な副作用は、以下およびラベルの他の場所で説明されています。

- 乳酸アシドーシス[*見るボックス警告と警告と注意事項（5.1）*]低血圧
- [*見る警告と注意事項（5.2）*]ケトアシドーシス[*見る警告と注意事項*
- *（5.3）*]
- 急性腎障害と腎機能障害[*見る警告と注意事項（5.4）*]尿路性敗血症と腎盂腎炎[*見る警告*
- *と注意事項（5.5）*]
- 低血糖を引き起こすことが知られている薬と一緒に使用する[*見る警告と注意事項*
- *（5.6）*]ビタミンB_{12}濃度[*見る警告と注意事項（5.7）*]生殖器真菌感染症[*見る警告と注*
- *意事項（5.8）*]
- 低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）の増加[*見る警告と注意事項（5.9）*]膀胱が
- *ん[見る警告と注意（5.10）*]

6.1臨床試験の経験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された有害反応率を他の薬剤の臨床試験で観察された速度と直接比較することはできず、臨床診療で観察された速度を反映していない可能性があります。

ダパグリフロジンとメトホルミン塩酸塩

安全性を評価するために、メトホルミンの即時放出または徐放性と同時投与されたダパグリフロジンの8つの短期プラセボ対照試験からの事前に指定された患者プールからのデータが使用されました。このプールには、いくつかの追加研究（メトホルミン単独およびジペプチジルペプチダーゼ-4 [DPP4]阻害剤とメトホルミン、またはインスリンとメトホルミンとの併用、メトホルミンとの最初の2つの併用研究、および心血管疾患[CVD]患者の2つの試験]が含まれていました。通常の治療を受けた2型糖尿病[メトホルミンをバックグラウンド療法として]）。メトホルミンを使用した場合と使用しない場合のバックグラウンド療法を含む研究では、メトホルミンを投与された患者のみが8研究のプラセボ対照プールに含まれました。これらの8つの研究全体で、983人の患者が1日1回ダパグリフロジン10 mgとメトホルミンで治療され、1185人がプラセボとメトホルミンで治療されました。これらの8つの研究は、23週間の平均曝露期間を提供します。人口の平均年齢は57歳で、2%が75歳以上でした。人口の54%（54%）は男性でした。88%が白、6%がアジア人、3%が黒人またはアフリカ系アメリカ人。ベースラインでは、人口は平均8年間糖尿病を患っており、平均ヘモグロビンA1c（HbA1c）は8.4%であり、腎機能は90%の患者で正常または軽度の障害があり、10%の患者で中程度の障害がありました。そして3%の黒人またはアフリカ系アメリカ人。ベースラインでは、人口は平均8年間糖尿病を患っており、平均ヘモグロビンA1c（HbA1c）は8.4%であり、腎機能は90%の患者で正常または軽度の障害があり、10%の患者で中程度の障害がありました。そして3%の黒人またはアフリカ系アメリカ人。ベースラインでは、人口は平均8年間糖尿病を患っており、平均ヘモグロビンA1c（HbA1c）は8.4%であり、腎機能は90%の患者で正常または軽度の障害があり、10%の患者で中程度の障害がありました。

ダパグリフロジン10mgとメトホルミンで治療された患者における8試験の短期プラセボ対照プールの有害事象の全体的な発生率は、プラセボとメトホルミンのグループの58.2%と比較して60.3%でした。ダパグリフロジン10mgとメトホルミンを投与された患者の有害事象による治療の中止は、プラセボとメトホルミンのグループの3.3%と比較して4%でした。ダパグリフロジン10mgとメトホルミンで治療された少なくとも3人の患者で報告された中止につながる最も一般的に報告されたイベントは、腎機能障害（0.7%）、血中クレアチニンの増加（0.2%）、腎クレアチニンクリアランスの減少（0.2%）、および尿路でした。感染症（0.2%）。

表1は、ダパグリフロジンとメトホルミンの使用に関連する一般的な副作用を示しています。これらの副作用はベースラインでは存在せず、プラセボよりもダパグリフロジンとメトホルミンでより一般的に発生し、ダパグリフロジン5mgまたはダパグリフロジン10mgのいずれかで治療された患者の少なくとも2%で発生しました。

参照ID：4131552

表1：ダパグリフロジンおよびメトホルミンで治療された患者の2%以上で報告されたプラセボ対照試験における有害反応

有害反応	患者の%		
	8つのプラセボ対照試験のプール		
	プラセボとメトホルミン N = 1185	ダパグリフロジン5mgおよびメトホルミン N = 410	ダパグリフロジン10mgおよびメトホルミン N = 983
女性の生殖器真菌感染症*	1.5	9.4	9.3
鼻咽頭炎	5.9	6.3	5.2
尿路感染症†	3.6	6.1	5.5
下痢	5.6	5.9	4.2
頭痛	2.8	5.4	3.3
男性の生殖器真菌感染症‡	0	4.3	3.6
インフルエンザ	2.4	4.1	2.62.6
吐き気	2.0	3.9	2.62.6
背中の痛み	3.2	3.43.4	2.5
めまい	2.2	3.2	1.8
咳	1.9	3.2	1.4
便秘	1.6	2.9	1.9
脂質異常症	1.4	2.7	1.5
咽頭炎	1.1	2.7	1.5
排尿の増加§	1.4	2.4	2.62.6
排尿時の不快感	1.1	2.2	1.6

*生殖器真菌感染症には、女性について報告された頻度の順にリストされた次の副作用が含まれます：外陰膣真菌感染症、膣感染症、生殖器感染症、外陰膣炎、真菌性生殖器感染症、外陰膣カンジダ症、外陰部膿瘍、生殖器カンジダ症、および細菌性膣炎。（女性の場合：プラセボおよびメトホルミン= 534、ダパグリフロジン5mgおよびメトホルミン=223、ダパグリフロジン10mgおよびメトホルミン=430）。

† 尿路感染症には、報告された頻度の順にリストされた次の副作用が含まれます：尿路感染症、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、および前立腺炎。

‡ 性器真菌感染症には、男性について報告された頻度の順にリストされた以下の有害反応が含まれます：亀頭炎、真菌性器感染症、カンジダ亀頭炎、性器カンジダ症、性器感染症、後炎、亀頭包皮炎。（男性の場合：プラセボおよびメトホルミン= 651、ダパグリフロジン5mgおよびメトホルミン=187、ダパグリフロジン10mgおよびメトホルミン=553）。

§ 排尿の増加には、頻尿、多尿、尿量の増加の順にリストされた次の副作用が含まれます。

メトホルミン塩酸塩

メトホルミン徐放性のプラセボ対照単剤療法試験では、メトホルミン治療患者の5%以上で、より一般的にはプラセボ治療患者よりも下痢および悪心/嘔吐が報告されました（下痢の9.6%対2.6%および6.5%対1.5吐き気/嘔吐の場合は%）。下痢は、メトホルミン徐放性で治療された患者の0.6%で治験薬の中止につながりました。

ダパグリフロジン5および10mgの12のプラセボ対照試験のプール *ダパグ*

リフロジン

表2のデータは、12週間から24週間の範囲の12のプラセボ対照試験から得られたものです。4件の研究でダパグリフロジンが単剤療法として使用され、8件の研究でダパグリフロジンがバックグラウンドの抗糖尿病療法への追加として、またはメトホルミンとの併用療法として使用されました。*見る臨床研究（14）*]。

これらのデータは、21週間の平均曝露期間でのダパグリフロジンへの2338人の患者の曝露を反映しています。患者は、プラセボ（N = 1393）、ダパグリフロジン5 mg（N = 1145）、またはダパグリフロジン10 mg（N = 1193）を1日1回投与されました。人口の平均年齢は55歳で、2%が75歳以上でした。人口の50パーセント（50%）は男性でした。81%が白人、14%がアジア人、3%が黒人またはアフリカ系アメリカ人でした。ベースラインでは、人口は平均6年間糖尿病を患っており、平均HbA1cは8.3%であり、21%が糖尿病の微小血管合併症を確立していました。ベースライン腎機能は、患者の92%で正常または軽度に障害があり、患者の8%で中程度に障害がありました（平均eGFR 86 mL / min / 1.73 m_2）。

表2は、ダパグリフロジンの使用に関連する一般的な副作用を示しています。これらの副作用はベースラインでは存在せず、プラセボよりもダパグリフロジンでより一般的に発生し、ダパグリフロジン5mgまたはダパグリフロジン10mgのいずれかで治療された患者の少なくとも2%で発生しました。

表2：ダパグリフロジンで治療された患者の2%以上で報告されたプラセボ対照試験における有害反応

有害反応	患者の%		
	12のプラセボ対照試験のプール		
	プラセボ N = 1393	ダパグリフロジン 5mg N = 1145	ダパグリフロジン 10mg N = 1193
女性の生殖器真菌感染症*	1.5	8.4	6.9
鼻咽頭炎	6.2	6.6	6.3
尿路感染症†	3.7	5.7	4.3
背中の痛み	3.2	3.1	4.2
排尿の増加‡	1.7	2.9	3.8
男性の生殖器真菌感染症§	0.3	2.8	2.7
吐き気	2.4	2.8	2.5
インフルエンザ	2.3	2.7	2.3
脂質異常症	1.5	2.1	2.5
便秘	1.5	2.2	1.9
排尿時の不快感	0.7	1.6	2.1
四肢の痛み	1.4	2.0	1.7

*生殖器真菌感染症には、女性について報告された頻度の順にリストされた次の副作用が含まれます：外陰膣真菌感染症、膣感染症、外陰膣カンジダ症、外陰膣炎、生殖器感染症、生殖器カンジダ症、真菌性生殖器感染症、外陰部炎、生殖管感染症、外陰部と膣炎細菌。（女性の場合はN：プラセボ= 677、
ダパグリフロジン5mg= 581、ダパグリフロジン10mg = 598）。

†尿路感染症には、報告された頻度の順にリストされた次の副作用が含まれます：尿路感染症、
膀胱炎、*エシェリキア*尿路感染症、泌尿生殖器感染症、腎盂腎炎、膀胱三角部炎、尿道炎、腎臓感染症、および前立腺炎。

‡ 排尿の増加には、頻尿、多尿、尿量の増加の順にリストされた次の副作用が含まれます。

§ 性器真菌感染症には、男性について報告された頻度の順にリストされた以下の有害反応が含まれます：亀頭炎、真菌性生殖器感染症、カンジダ亀頭炎、生殖器カンジダ症、生殖器感染症男性、陰茎感染症、亀頭包皮炎、感染性亀頭包皮炎、生殖器感染症、後炎。（男性のN：プラセボ= 716、ダパグリフロジン5 mg = 564、ダパグリフロジン10 mg = 595）。

ダパグリフロジン10mgの13のプラセボ対照試験のプール

ダパグリフロジン10mgの安全性と忍容性も、より大きなプラセボ対照試験プールで評価されました。このプールは、3つの単剤療法研究、バックグラウンドの抗糖尿病療法研究への9つのアドオン、およびメトホルミン研究との最初の組み合わせを含む13のプラセボ対照研究を組み合わせました。これらの13の研究全体で、2360人の患者が1日1回、ダパグリフロジン10mgで平均22週間の曝露期間にわたって治療されました。人口の平均年齢は59歳で、4%が75歳以上でした。人口の58%（58%）は男性でした。84%が白人、9%がアジア人、3%が黒人またはアフリカ系アメリカ人でした。ベースラインでは、人口は平均9年間糖尿病を患っており、平均HbA1cは8.2%であり、30%が微小血管疾患を発症していました。[2]）。

ボリュームの枯渇

ダパグリフロジンは浸透圧利尿を引き起こし、血管内容量の減少につながる可能性があります。容量減少に関連する有害反応（脱水症、循環血液量減少、起立性低血圧、または低血圧の報告を含む）を、12試験および13試験の短期プラセボ対照プールについて表3に示します。*見る 警告と注意事項（5.2）*]。

表3：容量減少の有害反応*ダパグリフロジンを用いた臨床試験

	12のプラセボ対照のプール研究			13のプラセボ対照試験のプール	
	プラセボ	ダパグリフロジン 5mg	ダパグリフロジン 10mg	プラセボ	ダパグリフロジン 10mg
全体の人口N（%）	N = 1393 5（0.4%）	N = 1145 7（0.6%）	N = 1193 9（0.8%）	N = 2295 17（0.7%）	N = 2360 27（1.1%）
患者サブグループn（%）					
ループ利尿薬の患者	n = 55 1（1.8%）	n = 40 0	n = 31 3（9.7%）	n = 267 4（1.5%）	n = 236 6（2.5%）
eGFR-30および<60mL/min /1.73mで中等度の腎機能障害のある患者[2]	n = 107 2（1.9%）	n = 107 1（0.9%）	n = 89 1（1.1%）	n = 268 4（1.5%）	n = 265 5（1.9%）
-65歳の患者	n = 276 1（0.4%）	n = 216 1（0.5%）	n = 204 3（1.5%）	n = 711 6（0.8%）	n = 665 11（1.7%）

*容量の減少には、脱水症、循環血液量減少、起立性低血圧、または低血圧の報告が含まれます。

腎機能障害

ダパグリフロジンの使用は、血清クレアチニンの増加とeGFRの減少に関連していました（表4を参照）。ベースラインで腎機能が正常または軽度に低下している患者では、血清クレアチニンとeGFRが24週目にベースライン値に戻りました。腎不全や血中クレアチニンなどの腎関連の副作用

増加は、ダパグリフロジンで治療された患者でより頻繁でした（表5を参照）。高齢の患者や腎機能障害のある患者は、これらの副作用の影響を受けやすくなりました（表5を参照）。eGFRの持続的な減少は、中等度の腎機能障害のある患者で見られました（eGFR30から60mL/分/1.73m2）。

表4：12のプラセボ対照試験および中等度の腎機能障害試験のプールにおけるダパグリフロジンに関連する血清クレアチニンおよびeGFRの変化

		12のプラセボ対照試験のプール		
		プラセボ N = 1393	ダパグリフロジン5mg N = 1145	ダパグリフロジン10mg N = 1193
ベースライン平均	血清クレアチニン（mg / dL）	0.853	0.860	0.847
	eGFR（mL / min / 1.73 m2）。	86.0	85.3	86.7
1週目の変更	血清クレアチニン（mg / dL）	− 0.003	0.029	0.041
	eGFR（mL / min / 1.73 m2）。	0.4	− 2.9	− 4.1
24週目の変更	血清クレアチニン（mg / dL）	− 0.005	− 0.001	0.001
	eGFR（mL / min / 1.73 m2）。	0.8	0.8	0.3
		中等度の腎機能障害研究		
		プラセボ N = 84	ダパグリフロジン5mg N = 83	ダパグリフロジン10mg N = 85
ベースライン平均	血清クレアチニン（mg / dL）	1.46	1.53	1.52
	eGFR（mL / min / 1.73 m2）。	45.6	44.2	43.9
1週目の変更	血清クレアチニン（mg / dL）	0.01	0.13	0.18
	eGFR（mL / min / 1.73 m2）。	0.5	− 3.8	− 5.5
24週目の変更	血清クレアチニン（mg / dL）	0.02	0.08	0.16
	eGFR（mL / min / 1.73 m2）。	0.03	− 4.0	− 7.4
52週目の変更	血清クレアチニン（mg / dL）	0.10	0.06	0.15
	eGFR（mL / min / 1.73 m2）。	− 2.6	− 4.2	− 7.3

表5：少なくとも1つの腎機能障害に関連する有害反応を示す患者の割合

	6つのプラセボ対照のプール研究（最大104週間）*			9つのプラセボ対照試験のプール（最大104週間）†	
ベースライン特性	**プラセボ**	**ダパグリフロジン 5mg**	**ダパグリフロジン 10mg**	**プラセボ**	**ダパグリフロジン 10mg**
全体の人口 少なくとも1つのイベントがある患者（%）	n = 785 13（1.7%）	n = 767 14（1.8%）	n = 859 16（1.9%）	n = 1956 82（4.2%）	n = 2026 136（6.7%）
65歳以上の患者（%）に少なくとも1つのイベントがある	n = 190 4（2.1%）	n = 162 5（3.1%）	n = 159 6（3.8%）	n = 655 52（7.9%）	n = 620 87（14.0%）
eGFR-30および<60 mL / min / 1.73 m2 少なくとも1人の患者（%）	n = 77 5（6.5%）	n = 88 7（8.0%）	n = 75 9（12.0%）	n = 249 40（16.1%）	n = 251 71（28.3%）

	6つのプラセボ対照のプール研究（最大104週間）*			9つのプラセボ対照試験のプール（最大104週間）†	
イベント					
65歳以上およびeGFR-30および<60 mL / min / 1.73 m2	n = 41	n = 43	n = 35	n = 141	n = 134
少なくとも1つのイベントがある患者（%）	2（4.9%）	3（7.0%）	4（11.4%）	27（19.1%）	47（35.1%）

* 長期延長を伴う12件のプラセボ対照試験のプールからの患者のサブセット。長期延長を

† 伴う13のプラセボ対照試験のプールからの患者のサブセット。

ダパグリフロジンの安全性は、中等度の腎機能障害（eGFR30から60mL / min / 1.73m未満）の患者を対象とした研究で評価されました。2）。この研究では、13人の患者が最大104週間の治療期間で骨折を経験しました。プラセボ群では骨折は発生せず、ダパグリフロジン5 mg群で5例、ダパグリフロジン10mg群で8例でした。これら13の骨折のうち8つは、ベースラインeGFRが30〜45 mL / min /1.73mの患者に見られました。2。13の骨折のうち11が最初の52週間以内に報告されました。骨折の解剖学的部位に関して明らかなパターンはありませんでした。

低血糖症

研究による低血糖の頻度[*見る臨床研究（14）*]を表6に示します。ダパグリフロジンをスルホニル尿素剤またはインスリンに添加した場合、低血糖症の頻度が高くなりました[*見る警告と注意事項（5.6）*]。

表6：メジャーの発生率*とマイナー†プラセボ対照試験における低血糖症

	プラセボ	ダパグリフロジン5 mg	ダパグリフロジン10 mg
メトホルミンへのアドオン*（（24週間）	**N = 137**	**N = 137**	**N = 135**
メジャー[n（%）]	0	0	0
マイナー[n（%）]	0	2（1.5）	1（0.7）
メトホルミン対グリピジドへのアクティブコントロールアドオン（52週間）	**N = 408**	**–**	**N = 406**
メジャー[n（%）]	3（0.7）	–	0
マイナー[n（%）]	147（36.0）	–	7（1.7）

参照ID：4131552

	プラセボ	ダパグリフロジン5 mg	ダパグリフロジン10 mg
DPP4阻害剤への追加（メトホルミンの有無にかかわらず）（24週間）	**N = 226**	**–**	**N = 225**
メジャー[n（%）]	0	–	1（0.4）
マイナー[n（%）]	3（1.3）	–	4（1.8）
他のOADの有無にかかわらずインスリンへのアドオン‡（24週間）	**N = 197**	**N = 212**	**N = 196**
メジャー[n（%）]	1（0.5）	1（0.5）	1（0.5）
マイナー[n（%）]	67（34.0）	92（43.4）	79（40.3）

*低血糖の主なエピソードは、毛細血管または血漿のグルコース値が54 mg / dL未満で、グルコースまたはグルカゴン投与後の迅速な回復を伴う意識または行動の重度の障害のために、外部（サードパーティ）の支援を必要とする症候性エピソードとして定義されました。

† 低血糖の軽度のエピソードは、外部支援の必要性に関係なく、毛細血管または血漿グルコース測定値が63 mg / dL未満の症候性エピソード、または無症候性の毛細血管または血漿グルコース測定値が63 mg/dL未満でメジャーとして適格でないものとして定義されました。エピソード。

‡ OAD=経口抗糖尿病療法。

性器真菌感染症

生殖器の真菌感染症は、ダパグリフロジン治療でより頻繁に見られました。性器真菌感染症は、12試験のプラセボ対照プールにおいて、プラセボを投与された患者の0.9%、ダパグリフロジン5 mgを投与された患者の5.7%、ダパグリフロジン10 mgを投与された患者の4.8%で報告されました。性器感染による研究の中止は、プラセボ治療を受けた患者の0%、およびダパグリフロジン10 mgで治療された患者の0.2%で発生しました。感染は男性よりも女性でより頻繁に報告されました（表2を参照）。最も頻繁に報告された性器真菌感染症は、女性の外陰膣真菌感染症と男性の亀頭炎でした。性器真菌感染症の病歴のある患者は、以前の病歴のない患者よりも研究中に性器真菌感染症を患う可能性が高かった（プラセボ、ダパグリフロジンの0.8%、5.9%、および5.0%に対して10.0%、23.1%、および25.0%） 5 mg、

過敏反応

ダパグリフロジン治療により、過敏反応（血管性浮腫、蕁麻疹、過敏症など）が報告されました。臨床プログラム全体で、重度のアナフィラキシー反応と重度の皮膚有害反応および血管浮腫が、コンパレーター治療を受けた患者の0.2%およびダパグリフロジン治療を受けた患者の0.3%で報告されました。過敏反応が発生した場合は、ダパグリフロジンの使用を中止してください。標準治療に従って治療し、兆候と症状が解消するまで監視します。

実験室試験

ヘマトクリット値の増加

ダパグリフロジン

13のプラセボ対照試験のプールでは、平均ヘマトクリット値のベースラインからの増加が、ベースラインからの最大平均差が観察された1週目から16週目まで続くダパグリフロジン治療患者で観察されました。24週目では、ヘマトクリット値のベースラインからの平均変化は

–プラセボ群で0.33%、ダパグリフロジン10mg群で2.30%。24週目までに、ヘマトクリット値
プラセボ治療を受けた患者の0.4%およびダパグリフロジン10 mg治療を受けた患者の1.3%で55%以上が報告されました。

血清無機リンの増加

ダパグリフロジン

13のプラセボ対照試験のプールでは、平均血清リンレベルのベースラインからの増加が、プラセボ治療患者と比較したダパグリフロジン10 mg治療患者の24週目に報告されました（平均増加0.13 mg/dL対-0.04mg/ dL 、 それぞれ）。高リン血症の顕著な検査異常（17～65歳の場合は5.6 mg / dL以上、66歳以上の場合は5.1 mg / dL以上）の患者の割合が高いことが、24週目のプラセボ群と比較してダパグリフロジン10 mg群で報告されました（1.7%それぞれ0.9%に対して）。

低密度リポタンパク質コレステロールダパグリフロジンの増加

ダパグリフロジン

13のプラセボ対照試験のプールでは、平均脂質値のベースラインからの変化が、プラセボ治療を受けた患者と比較したダパグリフロジン治療を受けた患者で報告されました。24週目のベースラインからの平均変化率は、プラセボ群とダパグリフロジン10 mg群で、それぞれ総コレステロールが0.0%対2.5%、LDLコレステロールが-1.0%対2.9%でした。

ビタミンB_{12}濃度

メトホルミン塩酸塩

メトホルミンは血清ビタミンBを低下させる可能性があります$_{12}$濃度。XIGDUO XRの患者では、毎年の血液学的パラメーターの測定が推奨されており、明らかな異常があれば適切に調査および管理する必要があります[*見る警告と注意事項（5.7）*]。

6.2市販後の経験 *ダパグリフロ*
ジン

ダパグリフロジンの承認後の使用中に、追加の副作用が確認されています。これらの反応は不確実なサイズの集団から自発的に報告されるため、一般に、それらの頻度を確実に推定したり、薬物曝露との因果関係を確立したりすることはできません。

- ケトアシドーシス[*見る警告と注意事項（5.3）*]
- 急性腎障害と腎機能障害[*見る警告と注意事項（5.4）*]尿路性敗血症と腎盂腎炎[*見る警告*
- *と注意事項（5.5）*]発疹
-

メトホルミン塩酸塩

-胆汁うっ滞性、肝細胞性、および混合肝細胞性肝障害

7.薬物相互作用

7.1陽性の尿糖検査 *ダパグリフロジン*

SGLT2阻害薬は尿糖排泄を増加させ、尿糖検査陽性につながるため、SGLT2阻害薬を服用している患者では、血糖コントロールを尿糖検査で監視することはお勧めしません。血糖コントロールを監視するために別の方法を使用してください。

7.2 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）アッセイへの干渉 *ダパグリフロジン*

1,5-AGの測定は、SGLT2阻害薬を服用している患者の血糖コントロールの評価に信頼性がないため、1,5-AGアッセイによる血糖コントロールのモニタリングは推奨されません。血糖コントロールを監視するために別の方法を使用してください。

7.3炭酸脱水酵素阻害剤

トピラマートまたは他の炭酸脱水酵素阻害剤（例えば、ゾニサミド、アセタゾラミドまたはジクロルフェナミド）は、しばしば血清重炭酸塩の減少を引き起こし、非アニオンギャップ、高塩素血症性代謝性アシドーシスを誘発します。これらの薬剤をXIGDUOXRと併用すると、乳酸アシドーシスのリスクが高まる可能性があります。これらの患者をより頻繁に監視することを検討してください。

7.4メトホルミンクリアランスを低下させる薬剤

メトホルミンの腎排泄に関与する一般的な腎尿細管輸送システムを妨害する薬物の併用（例、有機カチオントランスポーター-2 [OCT2] /多剤対向対向タンパクおよび毒素排出[MATE]阻害剤、ラノラジン、バンデタニブ、ドルテグラビル、シメチジンなど）メトホルミンへの全身曝露を増加させる可能性があり、乳酸アシドーシスのリスクを増加させる可能性があります*[見る臨床薬理学（12.3）]*。併用のメリットとリスクを考慮してください。

7.5アルコール

アルコールは、乳酸代謝に対するメトホルミンの効果を増強することが知られています。XIGDUO XRの投与中は、過度のアルコール摂取に対して患者に警告してください。

7.6他の薬との併用 *メトホルミン塩酸塩*

一部の薬は高血糖の素因となる可能性があり、血糖コントロールの喪失につながる可能性があります。これらの薬には、チアジドおよび他の利尿薬、コルチコステロイド、フェノチアジン、甲状腺製品、エストロゲン、経口避妊薬、フェニトイン、ニコチン酸、交感神経刺激薬、カルシウムチャネル遮断薬、およびイソニアジドが含まれます。XIGDUO XRを投与されている患者にそのような薬を投与する場合、血糖コントロールの喪失について患者を注意深く観察する必要があります。XIGDUO XRを投与されている患者からそのような薬を中止する場合、患者は低血糖症について注意深く観察する必要があります。

健康なボランティアでは、メトホルミンとプロプラノロール、およびメトホルミンとイブプロフェンの薬物動態は、単回投与の相互作用研究で同時投与された場合、影響を受けませんでした。

参照ID：4131552

8.特定の集団での使用

8.1妊娠

妊娠カテゴリーC

妊娠中の女性を対象としたXIGDUOXRまたはその個々の成分に関する適切かつ十分に管理された研究はありません。動物の生殖および発生毒性試験の結果に基づくと、XIGDUOXRの成分であるダパグリフロジンは腎臓の発達と成熟に影響を与える可能性があります。幼若ラットの研究では、腎盂および尿細管拡張の発生率および/または重症度の増加は、10mgの用量からの臨床曝露の約15倍である最低試験用量で明らかでした。

これらの結果は、人間の妊娠の第2および第3トリメスター後期と相関する、動物の発育期間中の薬物曝露で発生しました。妊娠中、特に妊娠後期および妊娠後期には、適切な代替療法を検討してください。XIGDUO XRは、潜在的な利益が胎児への潜在的なリスクを正当化する場合にのみ、妊娠中に使用する必要があります。

ダパグリフロジン

若年毒性試験では、ダパグリフロジンを生後日（PND）21からPND 90まで1、15、または75 mg / kg /日の用量で若いラットに直接投与した場合、腎臓重量の増加と腎盂および尿細管の拡張が報告されました。すべてのレベルで。AUCに基づくと、試験された最低線量での被ばくは最大臨床線量の15倍でした。幼若動物で観察された腎盂および尿細管の拡張は、約1か月の回復期間内に完全には回復しなかった。出生前および出生後の発育試験では、母体ラットに妊娠6日目から授乳日21日目まで、1、15、または75 mg / kg /日の用量で投与し、子犬を間接的に暴露した。*子宮内*そして授乳中。腎盂拡張の発生率または重症度の増加は、75 mg / kg /日で処理された母動物の成体の子孫で観察された（母体および子犬のダパグリフロジン曝露は、臨床用量でのヒト値でそれぞれ1415倍および137倍であった）。1mg / kg /日以上の用量（臨床用量の約19倍以上）で、用量に関連した子犬の体重の減少が観察された。1 mg / kg /日、または臨床用量の約19倍で、発生エンドポイントへの悪影響は認められませんでした。

ラットとウサギの胚-胎児発達研究では、ダパグリフロジンは、ヒトの器官形成の最初のトリメスター期間と一致する間隔で投与されました。試験したどの用量でも、ウサギに発生毒性は観察されなかった。ラットでは、ダパグリフロジンは75 mg / kg /日までの用量、または最大臨床用量である10 mgの1441倍の用量で、胚致死性でも催奇形性でもありませんでした。ラットの高用量では、血管、肋骨、椎骨、マヌブリアの奇形、および胎児の骨格変動が150 mg/kg以上または10mgの臨床用量の2344倍で観察されました。

メトホルミン塩酸塩

メトホルミン塩酸塩は、妊娠中のSprague Dawleyラットおよびウサギに、器官形成期に600 mg / kg /日まで投与した場合、発育に悪影響を及ぼしませんでした。これは、体表面積（mg / m）に基づいて2000mgの臨床用量の約2倍および6倍の曝露を表します。2）それぞれラットとウサギの場合。メトホルミンは、600mg /kg/日までの用量でラットとウサギで催奇形性を示さなかった。これは、ラットとウサギの体表面積の比較に基づいて、それぞれ2000mgのMRHDの約2倍と6倍の曝露を表しています。胎児濃度の測定は、メトホルミンに対する部分的な胎盤バリアを示しました。

参照ID：4131552

8.3授乳中の母親

XIGDUOXRが母乳に排泄されるかどうかは不明です。個々の成分を用いて実施された研究では、ダパグリフロジン（母体血漿で見られるレベルの0.49倍に達する）とメトホルミンの両方が授乳中のラットの乳汁中に排泄されます。

ダパグリフロジンに直接暴露された幼若ラットのデータは、成熟中に腎臓の発達（腎盂および尿細管の拡張）に対するリスクを示しました。ヒトの腎臓の成熟は子宮内および授乳期の曝露が発生する可能性のある生後2年間に発生するため、ヒトの腎臓の発達にリスクが生じる可能性があります。多くの薬が母乳に排出され、ダパグリフロジンによる乳児の授乳に深刻な副作用が生じる可能性があるため、母親にとっての薬の重要性を考慮して、授乳を中止するかXIGDUOXRを中止するかを決定する必要があります。

8.4小児への使用

18歳未満の小児患者におけるXIGDUOXRの安全性と有効性は確立されていません。

8.5老人用

XIGDUO XR

年齢に基づいてXIGDUOXRの投与量を変更することはお勧めしません。高齢患者では、腎機能をより頻繁に評価することをお勧めします。

ダパグリフロジン

ダパグリフロジン治療を受けた5936人の患者のうち合計1424人（24%）が65歳以上であり、ダパグリフロジンの21の二重盲検、管理された臨床的安全性および有効性研究のプールで207人（3.5%）の患者が75歳以上でした。 。腎機能（eGFR）のレベルを制御した後、有効性は65歳未満の患者と65歳以上の患者で同様でした。65歳以上の患者では、プラセボで治療された患者と比較して、ダパグリフロジンで治療された患者のより高い割合が、体積減少および腎機能障害または障害に関連する副作用を示しました。*見る警告と注意事項（5.3）と有害反応（6.1）*]。

メトホルミン塩酸塩

メトホルミンの管理された臨床研究には、若い患者とは異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な数の高齢患者が含まれていませんでしたが、他の報告された臨床経験では、高齢患者と若い患者の反応の違いは特定されていません。メトホルミンは腎臓から実質的に排泄されることが知られており、メトホルミンによる乳酸アシドーシスのリスクは、中等度から重度の腎機能障害のある患者の方が高いためです。一般に、高齢患者の用量選択は慎重に行う必要があり、通常は投与範囲の下限から開始します。これは、肝機能、腎機能、または心臓機能の低下、および付随する疾患または他の薬物療法の頻度が高く、リスクが高いことを反映しています。乳酸アシドーシスの。高齢患者の腎機能をより頻繁に評価する[*見る警告と注意事項（5.1）*、と *臨床薬理学（12.3）*]。

8.6軽度の腎機能障害のある患者（eGFR≥60～ <90 mL / min / 1.73 m_2）。 *ダパグリフロジン*

21の二重盲検、アクティブおよびプラセボ対照の臨床安全性および有効性試験（単剤療法としてのダパグリフロジンまたは他の抗糖尿病療法との併用）のプールには、軽度の腎機能障害のある患者の53%（4906/9339）が含まれていました。軽度の腎機能障害のある患者の安全性プロファイルは、全集団の安全性プロファイルと同様です。

参照ID：4131552

8.7肝機能障害

肝機能障害のある患者でのメトホルミンの使用は、乳酸アシドーシスのいくつかの症例と関連しています。XIGDUOXRは肝機能障害のある患者には推奨されません[*見る警告と注意事項（5.1）*]。

10.過剰投与

ダパグリフロジン

ダパグリフロジンの臨床開発プログラム中に過剰摂取の報告はありませんでした。過剰摂取の場合は、毒物管理センターに連絡してください。患者の臨床状態に応じて支援手段を採用することも合理的です。血液透析によるダパグリフロジンの除去は研究されていません。

メトホルミン塩酸塩

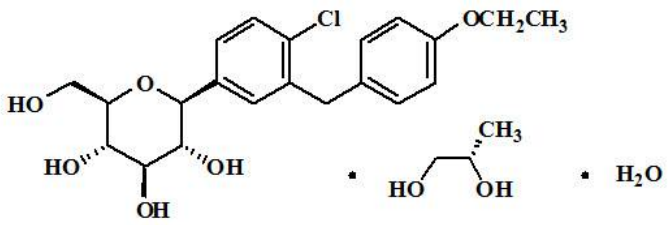
50グラムを超える量の摂取を含む塩酸メトホルミンの過剰摂取が発生しました。低血糖は症例の約10%で報告されましたが、塩酸メトホルミンとの因果関係は確立されていません。乳酸アシドーシスは、メトホルミンの過剰摂取症例の約32%で報告されています[*見る 警告と注意事項（5.1）*]。メトホルミンは、良好な血行力学的条件下で最大170 mL/minのクリアランスで透析可能です。したがって、血液透析は、メトホルミンの過剰投与が疑われる患者から蓄積された薬物を除去するのに役立つ可能性があります。

11.説明

XIGDUO XR（ダパグリフロジンおよびメトホルミンHCl徐放性）錠剤には、2型糖尿病の管理に使用される2つの経口血糖降下薬、ダパグリフロジンおよび塩酸メトホルミンが含まれています。

ダパグリフロジン

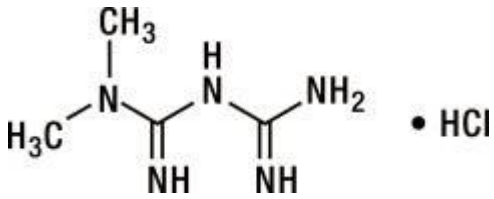
ダパグリフロジンは化学的にD-グルシトール、1,5-アンヒドロ-1-として記述されています*C*-[4-クロロ-3-[（4-エトキシフェニル）メチル]フェニル]-、（1*S*）-、（2*S*）-1,2-プロパンジオール、水和物（1：1：1）。実験式はCです$_{21}H_{25}ClO_6$•$_{c3}H_8O_2$•$_{h2}O$で、数式の重みは502.98です。構造式は次のとおりです。



メトホルミン塩酸塩

メトホルミン塩酸塩（*N*、*N*-ジメチルイミドジカーボンイミドジアミド塩酸塩）は、分子式Cの白色からオフホワイトの結晶性化合物です。$_4H_{11}N_5$•HClおよび165.63の分子量。メトホルミン塩酸塩は水に溶けやすく、アルコールに溶けにくく、アセトン、エーテル、クロロホルムにはほとんど溶けません。pK_aメトホルミンの12.4です。メトホルミン塩酸塩の1%水溶液のpHは6.68です。構造式は次のとおりです。

参照ID：4131552



XIGDUO XR

XIGDUO XRは、ダパグリフロジンプロパンジオールとして2.5mgのダパグリフロジンおよび塩酸メトホルミン1000mg（XIGDUO XR 2.5mg / 1000mg）、ダパグリフロジンプロパンジオールとして5mgのダパグリフロジンおよび塩酸メトホルミン500mg（XIGDUO XR 5mg /）を含む錠剤として経口投与が可能です。 500 mg）、ダパグリフロジンプロパンジオールとしてのダパグリフロジン5 mgおよび塩酸メトホルミン1000mg（XIGDUO XR 5 mg / 1000 mg）、ダパグリフロジンプロパンジオールとしてのダパグリフロジン10 mgおよび塩酸メトホルミン500mg（XIGDUO XR 10 mg / 500 mg）に相当）、またはダパグリフロジンプロパンジオールとしての10mgのダパグリフロジンおよび1000mgの塩酸メトホルミン（XIGDUO XR 10mg / 1000mg）に相当するもの。

XIGDUO XRの各フィルムコーティング錠には、微結晶性セルロース、無水ラクトース、クロスポビドン、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびヒプロメロースが含まれています。

フィルムコーティングには、ポリビニルアルコール、二酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルクなどの不活性成分が含まれています。さらに、XIGDUO XR 5 mg / 500 mg錠のフィルムコーティングには、FD＆CイエローNo.6/サンセットイエローFCFアルミニウムレイクが含まれています。XIGDUO XR 2.5 mg / 1000 mg、5 mg / 1000 mg、10 mg / 500 mg、および10 mg / 1000 mgタブレットのフィルムコーティングには、酸化鉄が含まれています。

12.臨床薬理学

12.1作用機序 *XIGDUO XR*

XIGDUO XRは、2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するために、2つの抗高血糖剤と補完的な作用機序を組み合わせています。ダパグリフロジン（ナトリウム-グルコース共輸送体2（SGLT2）阻害剤）とメトホルミン塩酸塩（ビグアニド）です。

ダパグリフロジン

近位尿細管で発現するナトリウム-グルコース共輸送体2（SGLT2）は、尿細管内腔からの濾過されたグルコースの再吸収の大部分を担っています。ダパグリフロジンはSGLT2阻害薬です。ダパグリフロジンはSGLT2阻害薬を阻害することにより、ろ過されたブドウ糖の再吸収を減らし、ブドウ糖の腎閾値を下げ、それによって尿中ブドウ糖排泄を増加させます。

メトホルミン塩酸塩

メトホルミンは、2型糖尿病患者の耐糖能を改善し、基礎血漿グルコースと食後血漿グルコースの両方を低下させます。メトホルミンは、肝臓のブドウ糖産生を減少させ、ブドウ糖の腸管吸収を減少させ、末梢のブドウ糖の取り込みと利用を増加させることによってインスリン感受性を改善します。メトホルミンは、異常な状況を除いて、2型糖尿病の患者でも健康な被験者でも低血糖を引き起こしません[*見る警告と注意事項（5.6）*]、そして高インスリン血症を引き起こしません。メトホルミン療法では、空腹時インスリンレベルと1日中の血漿インスリン反応が実際に低下する可能性がある一方で、インスリン分泌は変化しません。

参照ID：4131552

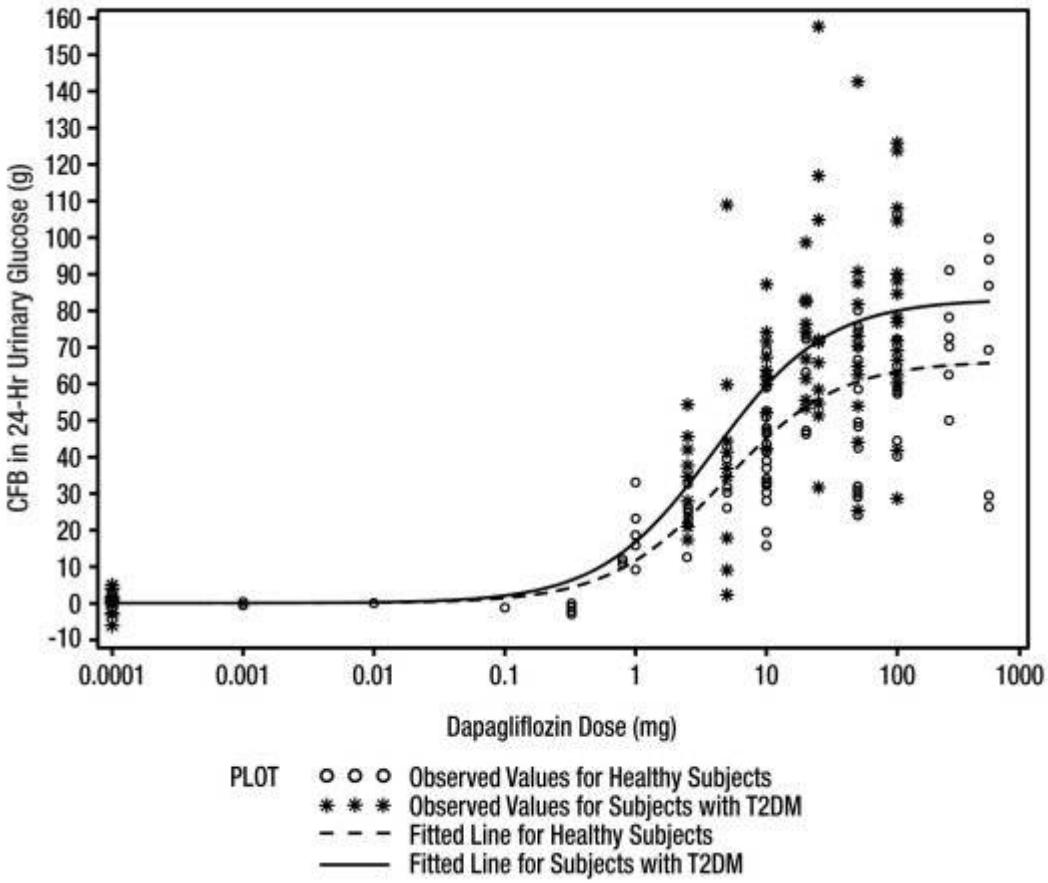
12.2薬力学

全般的

ダパグリフロジン

ダパグリフロジンの投与後、健康な被験者と2型糖尿病の患者で、尿中に排泄されるブドウ糖の量の増加が観察されました（図1を参照）。2型糖尿病患者に1日あたり5または10mgのダパグリフロジンを12週間投与すると、1日あたり約70グラムのブドウ糖が尿中に排泄されました。ダパグリフロジンの1日量20mgで、ほぼ最大のグルコース排泄が観察されました。ダパグリフロジンによるこの尿中グルコース排泄はまた、尿量の増加をもたらします[*見る有害反応（6.1）*]。

図1：健康な被験者と2型糖尿病（T2DM）の被験者における24時間尿糖量とダパグリフロジン用量の散布図とベースラインからの変化の適合線（片対数プロット）



心臓電気生理学

ダパグリフロジンは、健康な被験者の研究において、150 mg（推奨用量の15倍）までの1日量でのQTc間隔の臨床的に意味のある延長とは関連していませんでした。さらに、健康な被験者に最大500 mg（推奨用量の50倍）のダパグリフロジンを単回投与した後でも、QTc間隔に対する臨床的に意味のある効果は観察されませんでした。

12.3薬物動態

XIGDUO XR

XIGDUO XR配合錠は、対応する用量のダパグリフロジン（FARXIGA）の同時投与と生物学的に同等であると考えられています。®）および塩酸メトホルミン徐放性（GLUCOPHAGE®XR）個別の錠剤として一緒に投与。

絶食状態と比較した標準的な食事後の健康な被験者へのXIGDUOXRの投与は、ダパグリフロジンとメトホルミンの両方の徐放性に対して同程度の曝露をもたらしました。絶食状態と比較して、標準的な食事は、ダパグリフロジンのピーク血漿濃度の35%の減少と1～2時間の遅延をもたらしました。食物のこの効果は、臨床的に意味があるとは考えられていません。XIGDUO XR配合錠として投与した場合、食品はメトホルミンの薬物動態に関連する影響を及ぼしません。

吸収

ダパグリフロジン

ダパグリフロジンの経口投与後、最大血漿濃度（C最大）通常、絶食状態で2時間以内に達成されます。C最大およびAUC値は、治療用量範囲でのダパグリフロジン用量の増加に比例して用量を増加させます。10mgの用量の投与後のダパグリフロジンの絶対経口バイオアベイラビリティは78%です。高脂肪食と一緒にダパグリフロジンを投与すると、Cが低下します最大
最大50%まで増加し、Tを延長します最大約1時間ですが、絶食状態と比較してAUCは変化しません。これらの変化は臨床的に意味があるとは見なされておらず、ダパグリフロジンは食物の有無にかかわらず投与することができます。

メトホルミン塩酸塩

メトホルミン徐放性の単回経口投与後、C最大中央値7時間、範囲4～8時間で達成されます。メトホルミン徐放性錠剤からのメトホルミン吸収の程度（AUCで測定）は、食物と一緒に与えられた場合、約50%増加しました。Cに対する食物の影響はありませんでした最大およびT最大メトホルミンの。

分布

ダパグリフロジン

ダパグリフロジンは約91%のタンパク質に結合しています。腎機能障害または肝機能障害のある患者では、タンパク質結合は変化しません。

メトホルミン塩酸塩

徐放性メトホルミンを用いた分布研究は実施されていません。ただし、即時放出メトホルミン850 mgの単回経口投与後のメトホルミンの見かけの分布容積（V / F）は、平均654±358 Lです。90%を超えるスルホニル尿素とは対照的に、メトホルミンは血漿タンパク質にほとんど結合しません。タンパク質結合。メトホルミンは赤血球に分配されます。

代謝

ダパグリフロジン

ダパグリフロジンの代謝は、主にUGT1A9によって媒介されます。CYPを介した代謝は、ヒトのマイナーなクリアランス経路です。ダパグリフロジンは広範囲に代謝され、主にダパグリフロジン3-O-を生成します。

不活性な代謝物であるグルクロニド。ダパグリフロジン3-O-グルクロニドは50mgの61%を占めました[14C]-ダパグリフロジンの投与量であり、ヒト血漿中の主要な薬物関連成分です。

メトホルミン塩酸塩

健康な被験者を対象とした静脈内単回投与試験では、メトホルミンは変化せずに尿中に排泄され、肝代謝（ヒトでは代謝物は同定されていません）または胆汁中排泄を受けないことが示されています。

徐放性メトホルミン錠剤を用いた代謝研究は実施されていません。

排除

ダパグリフロジン

ダパグリフロジンおよび関連代謝物は、主に腎経路を介して排除されます。[の単回50mg投与後14C]-ダパグリフロジン、総放射性崩壊の75%と21%は、それぞれ尿と糞便に排泄されます。尿中では、投与量の2%未満が親薬物として排泄されます。糞便では、投与量の約15%が親薬物として排泄されます。平均血漿終末半減期（t½）ダパグリフロジンの場合、ダパグリフロジン10mgの単回経口投与後約12.9時間です。

メトホルミン塩酸塩

腎クリアランスはクレアチニンクリアランスの約3.5倍であり、これは尿細管分泌がメトホルミン除去の主要な経路であることを示しています。経口投与後、吸収された薬物の約90%が最初の24時間以内に腎経路を介して排泄され、血漿排泄半減期は約6.2時間です。血液中の排泄半減期は約17.6時間であり、赤血球の塊が分布の区画である可能性があることを示唆しています。

特定の集団

腎機能障害

ダパグリフロジン

定常状態（20 mgを1日1回ダパグリフロジンで7日間）で、軽度、中等度、または重度の腎機能障害を伴う2型糖尿病の患者は、ダパグリフロジンの幾何平均全身曝露が45%、2.04でした。腎機能が正常な2型糖尿病の患者と比較して、それぞれ1倍および3.03倍高い。腎機能障害を伴う2型糖尿病患者におけるダパグリフロジンのより高い全身曝露は、それに対応してより高い24時間のグルコース排泄をもたらさなかった。2型糖尿病と軽度、中等度、重度の腎機能障害のある患者の定常状態の24時間尿中グルコース排泄は、腎機能が正常な2型糖尿病の患者よりもそれぞれ42%、80%、90%低かった。 。ダパグリフロジン曝露に対する血液透析の影響は知られていない[*見る投与量と投与（2.2）*、 *警告と注意事項（5.1）*、と*特定の集団での使用（8.6）*]。

メトホルミン塩酸塩

腎機能が低下した患者では、メトホルミンの血漿および血中半減期が延長され、腎クリアランスが低下します[*見る禁忌（4）*と*警告と注意事項（5.1）*]。

肝機能障害

ダパグリフロジン

参照ID：4131552

軽度および中等度の肝機能障害のある患者（チャイルドピュークラスAおよびB）では、平均$C_{最大}$ダパグリフロジンの単回投与後の健康なマッチした対照被験者と比較して、ダパグリフロジンのAUCはそれぞれ最大12%および36%高かった。これらの違いは、臨床的に意味があるとは見なされませんでした。重度の肝機能障害（チャイルドピュークラスC）の患者では、平均$C_{最大}$ダパグリフロジンのAUCは、健康な対応対照と比較して、それぞれ最大40%および67%高かった。

メトホルミン塩酸塩

メトホルミンの薬物動態研究は、肝機能障害のある患者では実施されていません。

老年医学

ダパグリフロジン

集団の薬物動態分析に基づくと、年齢はダパグリフロジンの全身曝露に臨床的に意味のある影響を及ぼしません。したがって、用量調整は推奨されません。

メトホルミン塩酸塩

健康な高齢者を対象としたメトホルミンの制御された薬物動態研究からの限られたデータは、メトホルミンの総血漿クリアランスが減少し、半減期が延長され、$C_{最大}$健康な若い被験者と比較して、増加しています。これらのデータから、加齢に伴うメトホルミンの薬物動態の変化は、主に腎機能の変化によって説明されているようです。

小児科

小児集団におけるXIGDUOXRの薬物動態は研究されていません。

性別

ダパグリフロジン

集団の薬物動態分析に基づくと、性別はダパグリフロジンの全身曝露に対して臨床的に意味のある影響を及ぼしません。したがって、用量調整は推奨されません。

メトホルミン塩酸塩

メトホルミンの薬物動態パラメータは、性別（男性= 19、女性= 16）で分析した場合、健康な被験者と2型糖尿病の患者の間で有意差はありませんでした。同様に、2型糖尿病患者を対象とした管理された臨床試験では、メトホルミンの血糖降下作用は男性と女性で同等でした。

人種

ダパグリフロジン

集団の薬物動態分析に基づくと、人種（白、黒、またはアジア人）は、ダパグリフロジンの全身曝露に対して臨床的に意味のある影響を及ぼしません。したがって、用量調整は推奨されません。

メトホルミン塩酸塩

人種に応じたメトホルミンの薬物動態パラメータの研究は行われていません。2型糖尿病患者を対象としたメトホルミンの管理された臨床試験では、血糖降下作用は白人（n = 249）、黒人（n = 51）、およびヒスパニック（n = 24）で同等でした。

参照ID：4131552

体重

ダパグリフロジン

集団の薬物動態分析に基づくと、体重はダパグリフロジンの全身曝露に対して臨床的に意味のある影響を及ぼしません。したがって、用量調整は推奨されません。

薬物相互作用

XIGDUO XRを使用した特定の薬物動態学的薬物相互作用の研究は実施されていませんが、そのような研究は個々のダパグリフロジンおよびメトホルミン成分を使用して実施されています。

薬物相互作用のinvitro評価 ダパグリフロジン

インビトロ研究では、ダパグリフロジンおよびダパグリフロジン3-O-グルクロニドは、CYP 1A2、2C9、2C19、2D6、3A4を阻害せず、CYP 1A2、2B6、または3A4を誘導しませんでした。ダパグリフロジンはP糖タンパク質（P-gp）能動輸送体の弱い基質であり、ダパグリフロジン3-O-グルクロニドはOAT3能動輸送体の基質です。ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン3-O-グルクロニドは、P-gp、OCT2、OAT1、またはOAT3能動輸送体を有意に阻害しませんでした。全体として、ダパグリフロジンは、P-gp、OCT2、OAT1、またはOAT3基質である同時投与薬の薬物動態に影響を与える可能性は低いです。

メトホルミンに対する他の薬の効果

表7は、メトホルミンに対する他の同時投与薬の効果を示しています。

表7：血漿メトホルミン全身曝露に対する同時投与薬の効果

併用薬（投与レジメン）*	**メトホルミン（投与レジメン）***	**メトホルミン**	
		変化する†AUCで‡	**変化する†Cで最大**
以下の場合、投薬調整は必要ありません。			
グリブリド（5 mg）	850mg	↓9%§	↓7%§
フロセミド（40 mg）	850mg	↑15%§	↑22%§
ニフェジピン（10 mg）	850mg	↑9%	↑20%
プロプラノロール（40 mg）	850mg	↓10%	↓6%
イブプロフェン（400 mg）	850mg	↑5%§	↑7%§
尿細管分泌によって排除される薬物は、メトホルミンの蓄積を増加させる可能性があります[*見る薬物相互作用（7.4）*]。			
シメチジン（400 mg）	850mg	↑40%	↑60%

*すべてのメトホルミンと同時投与された薬は単回投与として与えられました。†
変化率（併用薬あり/なし、変化なし= 0%）；↑と↓は露出の増減を示し、
それぞれ。

‡ AUC = AUC（INF）。

§ 算術平均の比率。

他の薬に対するメトホルミンの効果

表8は、他の併用薬に対するメトホルミンの効果を示しています。

表8：同時投与された薬物の全身曝露に対するメトホルミンの効果

併用薬 （投与レジメン）*	メトホルミン （投与レジメン）。*	併用薬	
		変化する†AUCで‡	変化する†Cで最大
以下の場合、投薬調整は必要ありません。			
グリブリド（5 mg）	850mg	↓22%§	↓37%§
フロセミド（40 mg）	850mg	↓12%§	↓31%§
ニフェジピン（10 mg）	850mg	↑10%¶	↑8%
プロプラノロール（40 mg）	850mg	↑1%¶	↑2%
イブプロフェン（400 mg）	850mg	↓3%#	↑1%#
シメチジン（400 mg）	850mg	↓5%¶	↑1%

*すべてのメトホルミンと同時投与された薬は単回投与として与えられました。†
変化率（併用薬あり/なし、変化なし= 0%）；↑と↓は露出の増減を示し、
それぞれ。

‡ 特に明記されていない限り、AUC = AUC（INF）。

§ 算術平均の比率、差のp値<0.05。AUC（0-24時間）

¶ が報告されました。

#算術平均の比率。

ダパグリフロジンに対する他の薬剤の効果

表9は、ダパグリフロジンに対する併用薬の効果を示しています。ダパグリフロジンの用量調整は推奨されません。

表9：ダパグリフロジンの全身曝露に対する併用薬の効果

併用薬 （投与レジメン）*	ダパグリフロジン （投与レジメン）*	ダパグリフロジン	
		変化する†AUCで‡	変化する†Cで最大
以下の場合、投薬調整は必要ありません。			
経口抗糖尿病薬			
メトホルミン（1000 mg）	20mg	↓1%	↓7%
ピオグリタゾン（45 mg）	50mg	0%	↑9%
シタグリプチン（100 mg）	20mg	↑8%	↓4%
グリメピリド（4 mg）	20mg	↓1%	↑1%
ボグリボース（0.2 mgを1日3回）	10mg	↑1%	↑4%
心臓血管剤			
ヒドロクロロチアジド（25 mg）	50mg	↑7%	↓1%
ブメタニド（1 mg）	1日1回10mg 7日間	↑5%	↑8%
バルサルタン（320 mg）	20mg	↑2%	↓12%
シンバスタチン（40 mg）	20mg	↓1%	↓2%
抗感染剤			
リファンピン（600mgを1日1回	10mg	↓22%	↓7%

併用薬 （投与レジメン）*	ダパグリフロジン （投与レジメン）*	ダパグリフロジン	
		変化する†AUCで‡	変化する†Cで最大
以下の場合、投薬調整は必要ありません。			
6日間）			
非ステロイド性抗炎症剤			
メフェナム酸（500mgの負荷用量に続いて6時間ごとに250mgの14用量）	10mg	↑51%	↑13%

*特に記載がない限り、単回投与。†
変化率（併用薬あり/なし、変化なし= 0%）；↑と↓は露出の増減を示し、
それぞれ。
‡ AUC =単回投与の薬剤の場合はAUC（INF）、複数回投与の薬剤の場合はAUC = AUC（TAU）。

他の薬に対するダパグリフロジンの効果

表10は、他の併用薬に対するダパグリフロジンの効果を示しています。ダパグリフロジンは、同時投与された薬物の薬物動態に有意な影響を与えませんでした。

表10：同時投与された薬物の全身曝露に対するダパグリフロジンの効果

併用薬 （投与レジメン）*	ダパグリフロジン （投与レジメン）*	併用薬	
		変化する†AUCで‡	変化する†Cで最大
以下の場合、投薬調整は必要ありません。			
経口抗糖尿病薬			
メトホルミン（1000 mg）	20mg	0%	↓5%
ピオグリタゾン（45 mg）	50mg	0%	↓7%
シタグリプチン（100 mg）	20mg	↑1%	↓11%
グリメピリド（4 mg）	20mg	↑13%	↑4%
心臓血管剤			
ヒドロクロロチアジド（25 mg）	50mg	↓1%	↓5%
ブメタニド（1 mg）	1日1回10mg 7日間	↑13%	↑13%
バルサルタン（320 mg）	20mg	↑5%	↓6%
シンバスタチン（40 mg）	20mg	↑19%	↓6%
ジゴキシン（0.25 mg）	20mgの負荷用量そして10mgを1日1回 7日間	0%	↓1%
ワルファリン（25 mg） S-ワルファリン R-ワルファリン	20mgの負荷用量そして10mgを1日1回 7日間	 ↑3% ↑6%	 ↑7% ↑8%

*特に記載がない限り、単回投与。

† 変化率（併用薬あり/なし、変化なし= 0%）; ↑と↓は露出の増減を示し、
それぞれ。
‡ AUC =単回投与の薬剤の場合はAUC（INF）、複数回投与の薬剤の場合はAUC = AUC（TAU）。

13.非臨床毒性学

13.1発がん、突然変異誘発、出生力の障害 *XIGDUO XR*

XIGDUO XRを使用して、発がん、突然変異誘発、または出生力の障害を評価するための動物実験は実施されていません。以下のデータは、ダパグリフロジンとメトホルミンを個別に使用した研究の結果に基づいています。

ダパグリフロジン

ダパグリフロジンは、2年間の発がん性試験で評価されたどの用量でも、マウスまたはラットのいずれにも腫瘍を誘発しませんでした。マウスの経口投与量は、雄で5、15、40 mg / kg /日、雌で2、10、20 mg / kg /日であり、ラットの経口投与量は0.5、2、10 mg /kg/日であった。男性と女性の両方の日。マウスで評価された最高用量は、AUC曝露に基づいて10mg /日の臨床用量の約72倍（雄）および105倍（雌）でした。ラットでは、最高用量は、AUC曝露に基づいて10mg /日の臨床用量の約131倍（雄）および186倍（雌）でした。

ダパグリフロジンは、エイムス変異原性アッセイで陰性であり、S9活性化の存在下および100µg/mL以上の濃度での一連のinvitro染色体異常誘発性アッセイで陽性でした。ダパグリフロジンは、臨床用量の2100倍を超える暴露倍数でラットの小核またはDNA修復を評価する一連のインビボ研究において、染色体異常誘発性について陰性であった。

動物実験では発癌性または変異原性のシグナルはなく、ダパグリフロジンがヒトに対する遺伝子毒性リスクを表していないことを示唆しています。

ダパグリフロジンは、雄と雌のそれぞれ推奨される最大ヒト用量の1708倍以下と998倍の暴露倍数で、処理された雄または雌ラットの交配、出生力、または初期胚発生に影響を与えなかった。

メトホルミン塩酸塩

長期発がん性試験は、ラット（投与期間104週間）とマウス（投与期間91週間）で、それぞれ900および1500 mg /kg/日以下の用量で実施されました。これらの用量は両方とも、体表面積の比較に基づくと、2000mgのMRHDの約4倍です。メトホルミンによる発癌性の証拠は、オスまたはメスのマウスのいずれにも見られませんでした。同様に、雄ラットではメトホルミンで腫瘍形成の可能性は観察されませんでした。しかし、900mg /kg/日で投与された雌ラットでは良性間質性子宮内膜ポリープの発生率が増加しました。

以下のinvitro試験ではメトホルミンの変異原性の証拠はありませんでした：エームス試験（*S. typhimurium*）、遺伝子突然変異試験（マウスリンパ腫細胞）、または染色体異常試験（ヒトリンパ球）。invivoマウス小核試験の結果も陰性でした。

参照ID：4131552

雄または雌のラットの出生力は、体表面積の比較に基づくMRHDの約3倍である600 mg / kg / day の高用量で投与された場合、メトホルミンの影響を受けませんでした。

14.臨床研究

XIGDUO XR配合錠を使用して、HbA1cの低下に対する効果を特徴づける臨床効果の研究は行われていません。XIGDUO XRは、ダパグリフロジンと塩酸メトホルミン徐放性（XR）錠の同時投与と生物学的に同等であると考えられています[*見る臨床薬理学（12.3）*]。XIGDUO XRと、同時投与されたダパグリフロジンおよび塩酸メトホルミン即時放出（IR）錠剤との間の相対的バイオアベイラビリティ研究は実施されていません。メトホルミン塩酸塩XR錠とメトホルミン塩酸塩IR錠の吸収度は同程度ですが（AUCで測定）、XR錠のピーク血漿レベルは同じ用量のIR錠よりも約20％低くなっています。

ダパグリフロジンとメトホルミンXR錠剤の同時投与は、食事療法と運動だけでは不十分に管理されている治療歴のない患者で研究されています。ダパグリフロジンとメトホルミンIRまたはXR錠剤の同時投与は、メトホルミンの管理が不十分な2型糖尿病患者を対象に研究され、メトホルミンと組み合わせたスルホニル尿素剤（グリピジド）と比較されています。ダパグリフロジンとメトホルミンのすべての用量での治療は、メトホルミンと組み合わせたプラセボ（初期または追加療法）と比較して、HbA1cおよび空腹時血漿グルコース（FPG）の臨床的に関連性のある統計的に有意な改善をもたらしました。HbA1cの低下は、性別、年齢、人種、疾患の期間、ベースラインBMIなどのサブグループ全体で見られました。

14.1メトホルミン徐放性との初期併用療法

ダパグリフロジン5mgまたはメトホルミンXR製剤と組み合わせた10mg。

1件の研究では、638人の患者が1週間の導入期間後に3つの治療群のうちの1つにランダム化されました：ダパグリフロジン10mgとメトホルミンXR（最大2000mg /日）、ダパグリフロジン10mgとプラセボ、またはメトホルミンXR（最大2000mg /日まで）プラスプラセボ。メトホルミンXRの用量は、許容されるように、毎週500 mgずつ漸増され、用量の中央値は2000mgに達しました。

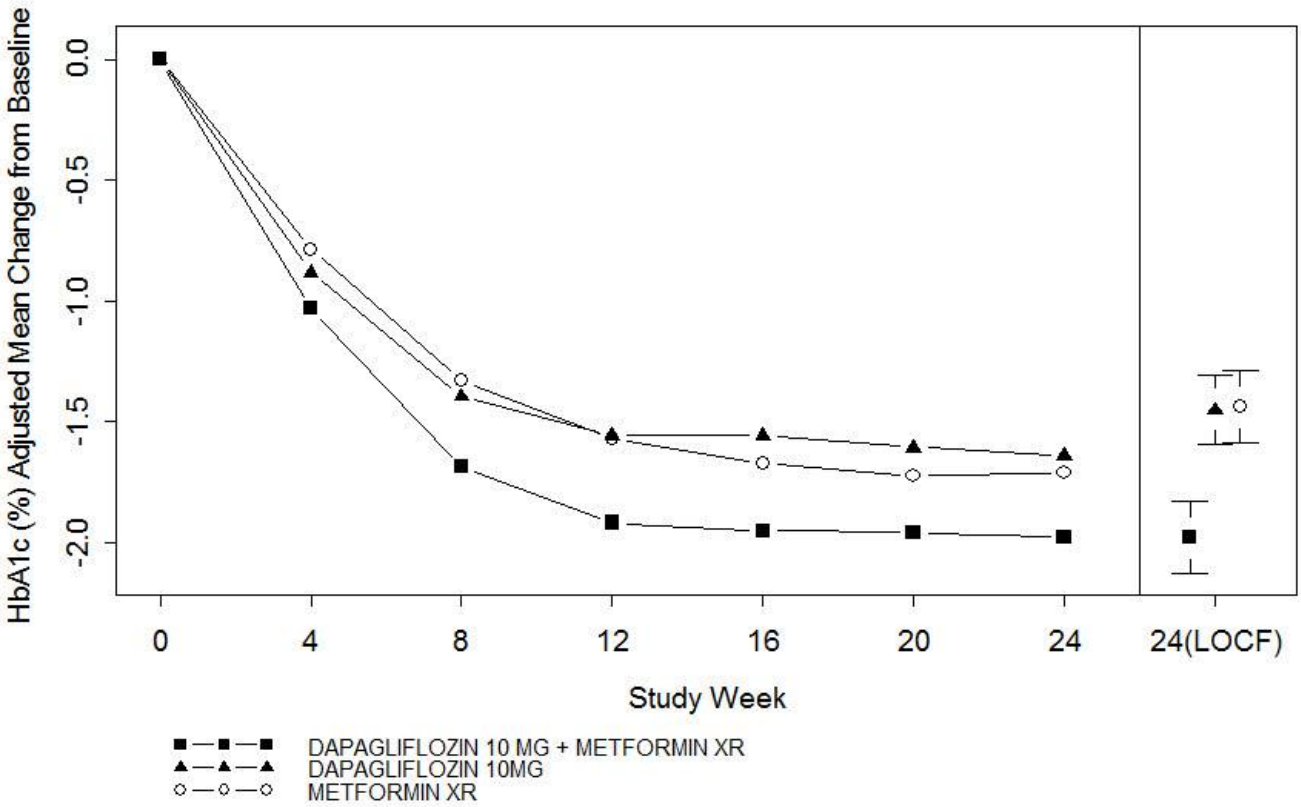
ダパグリフロジン10mgとメトホルミンXRの併用治療は、いずれかの単剤療法治療と比較してHbA1cとFPGの統計的に有意な改善をもたらし、メトホルミンXR単独と比較して体重の統計的に有意な減少をもたらしました（表11と図2を参照）。単剤療法としてのダパグリフロジン10mgはまた、メトホルミン単独と比較して、統計的に有意なFPGの改善と体重の統計的に有意な減少をもたらし、HbA1cの低下においてメトホルミンXR単剤療法に劣っていませんでした。

表11：24週目の結果（LCOF*）メトホルミンXRとのダパグリフロジン初期併用療法の能動的対照研究において

有効性パラメータ	ダパグリフロジン 10mg + メトホルミンXR N = 211†	ダパグリフロジン 10mg N = 219†	メトホルミン XR N = 208†
HbA1c（%）			
ベースライン（平均）	9.1	9.0	9.0
ベースラインからの変化（調整後の平均‡）。	−2.0	−1.5	−1.4
ダパグリフロジンとの違い（調整後の平均‡）（95%CI）	−0.5§ (-0.7、-0.3)		
メトホルミンXRとの違い（調整後の平均‡）。（95%CI）	−0.5§ (-0.8、-0.3)	0.0¶ (-0.2、0.2)	
ベースラインに合わせて調整されたHbA1c<7%を達成した患者の割合	46.6%	31.7%	35.2%
FPG（mg / dL）			
ベースライン（平均）	189.6	197.5	189.9
ベースラインからの変化（調整後の平均‡）。	−60.4	−46.4	−34.8
ダパグリフロジンとの違い（調整後の平均‡）（95%CI）	−13.9§ (-20.9、-7.0)		
メトホルミンXRとの違い（調整後の平均‡）。（95%CI）	−25.5§ (-32.6、-18.5)	−11.6# (-18.6、-4.6)	
体重（kg）			
ベースライン（平均）	88.6	88.5	87.2
ベースラインからの変化（調整後の平均‡）。	−3.3	−2.7	−1.4
メトホルミンXRとの違い（調整後の平均‡）。（95%CI）	−2.0§ (-2.6、-1.3)	−1.4§ (-2.0、-0.7)	

* LOCF：最後の観察（救助された患者の救助前）が繰り越されました。†
短期間の二重盲検期間中に少なくとも1回の二重盲検治験薬を服用したすべてのランダム化患者。最小二乗は、ベースライン値
‡ に合わせて調整されたことを意味します。
§ p値<0.0001。
¶ 非劣性対メトホルミンXR。
#p値<0.05。

図2：メトホルミンXRとのダパグリフロジン初期併用療法の24週間の能動的対照試験における HbA1cの経時的なベースラインからの調整された平均変化（%）



Left side graph: Values for adjusted mean change from baseline based on a longitudinal repeated measures model, including randomized subjects who completed the study with both baseline and Week 24 HbA1C values without rescue.
Right side graph for Week 24 (LOCF): Values for adjusted mean change from baseline and 95% CIs based on an ANCOVA model, including randomized subjects with a baseline and at least one post baseline HbA1c before rescue.

2番目の研究では、603人の患者が1週間の導入期間後に3つの治療群のうちの1つにランダム化されました：ダパグリフロジン5mgとメトホルミンXR（最大2000mg /日）、ダパグリフロジン5mgとプラセボ、またはメトホルミンXR（最大2000mg/日）プラスプラセボ。メトホルミンXRの用量は、許容されるように、毎週500 mgずつ漸増され、用量の中央値は2000mgに達しました。

ダパグリフロジン5mgとメトホルミンXRの併用治療は、いずれかの単剤療法治療と比較して HbA1cとFPGの統計的に有意な改善をもたらし、メトホルミンXR単独と比較して体重の統計的に有意な減少をもたらしました（表12を参照）。

表12：24週目の結果（LOCF*）メトホルミンXRとのダパグリフロジン初期併用療法の能動的対照研究において

有効性パラメータ	ダパグリフロジン 5mg + メトホルミンXR N = 194†	ダパグリフロジン 5mg N = 203†	メトホルミンXR N = 201†
HbA1c（%）			
ベースライン（平均）	9.2	9.1	9.1
ベースラインからの変化（調整後の平均‡）。	−2.1	−1.2	−1.4
ダパグリフロジンとの違い（調整後の平均‡）（95%CI）	−0.9§ (-1.1、-0.6)		
メトホルミンXRとの違い（調整後の平均‡）。（95%CI）	−0.7§ (-0.9、-0.5)		
ベースラインに合わせて調整されたHbA1c<7%を達成した患者の割合	52.4%¶	22.5%	34.6%
FPG（mg / dL）			
ベースライン（平均）	193.4	190.8	196.7
ベースラインからの変化（調整後の平均‡）	−61.0	−42.0	−33.6
ダパグリフロジンとの違い（調整後の平均‡）（95%CI）	−19.1§ (-26.7、-11.4)		
メトホルミンXRとの違い（調整後の平均‡）。（95%CI）	−27.5§ (-35.1、-19.8)		
体重（kg）			
ベースライン（平均）	84.2	86.2	85.8
ベースラインからの変化（調整後の平均‡）。	−2.7	−2.6	−1.3
メトホルミンXRとの違い（調整後の平均‡）。（95%CI）	−1.4§ (-2.0、-0.7)		

* LOCF：最後の観察（救助された患者の救助前）が繰り越されました。†
短期間の二重盲検期間中に少なくとも1回の二重盲検治験薬を服用したすべてのランダム化患者。最小二乗は、ベースライン値
‡ に合わせて調整されたことを意味します。
§ p値<0.0001。
¶ p値<0.05。

14.2メトホルミン即時放出へのアドオン

血糖コントロールが不十分な2型糖尿病（HbA1c≥7%および≤10%）の合計546人の患者が、メトホルミンと組み合わせたダパグリフロジンを評価するための24週間のプラセボ対照試験に参加しました。少なくとも1500mg/日の用量でメトホルミンを服用している患者は、2週間のシングルブラインドのプラセボ導入期間を完了した後に無作為化されました。導入期間の後、適格な患者は、メトホルミンの現在の用量に加えて、ダパグリフロジン5 mg、ダパグリフロジン10 mg、またはプラセボにランダム化されました。

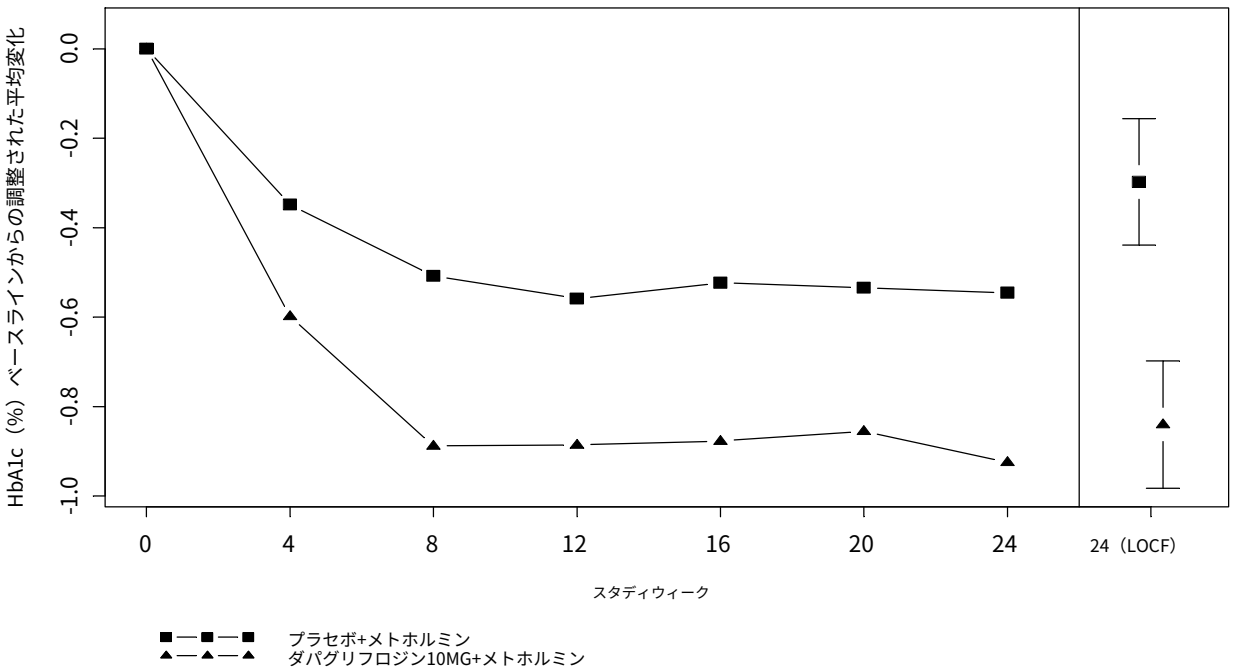
メトホルミンへの追加治療として、ダパグリフロジン10 mgは、HbA1cとFPGの統計的に有意な改善、および24週目のプラセボと比較した体重の統計的に有意な減少をもたらしました（表13および図3を参照）。統計的に有意（両方の用量でp <0.05）は、プラセボとメトホルミンを併用した場合の収縮期血圧のベースラインからの平均変化は、ダパグリフロジン5mgと10mgとメトホルミンでそれぞれ-4.5mmHgと-5.3mmHgでした。

表13：24週間の結果（LOCF*）メトホルミンとのアドオンの組み合わせにおけるダパグリフロジンのプラセボ対照試験

有効性パラメータ	**ダパグリフロジン10mg + メトホルミン N = 135†**	**ダパグリフロジン5mg + メトホルミン N = 137†**	**プラセボ + メトホルミン N = 137†**
HbA1c（%）			
ベースライン（平均）	7.9	8.2	8.1
ベースラインからの変化（調整後の平均‡）。	− 0.8	− 0.7	− 0.3
プラセボとの違い（調整後の平均‡）（95%CI）	− 0.5§ (-0.7、-0.3)	− 0.4§ (-0.6、-0.2)	
ベースラインに合わせて調整されたHbA1c<7%を達成した患者の割合	40.6%¶	37.5%¶	25.9%
FPG（mg / dL）			
ベースライン（平均）	156.0	169.2	165.6
24週目のベースラインからの変化（調整後の平均‡）。	− 23.5	− 21.5	− 6.0
プラセボとの違い（調整後の平均‡）（95%CI）	− 17.5§ (-25.0、-10.0)	− 15.5§ (-22.9、-8.1)	
1週目のベースラインからの変化（調整後の平均‡）。	− 16.5§ (N = 115)	− 12.0§ (N = 121)	1.2 (N = 126)
体重（kg）			
ベースライン（平均）	86.3	84.7	87.7
ベースラインからの変化（調整後の平均‡）。	− 2.9	− 3.0	− 0.9
プラセボとの違い（調整後の平均‡）（95%CI）	− 2.0§ (-2.6、-1.3)	− 2.2§ (-2.8、-1.5)	

* LOCF：最後の観察（救助された患者の救助前）が繰り越されました。 †
短期間の二重盲検期間中に少なくとも1回の二重盲検治験薬を服用したすべてのランダム化患者。最小二乗は、ベースライン値
‡ に合わせて調整されたことを意味します。
§ p値<0.00001対プラセボ+メトホルミン。p
¶ 値<0.05対プラセボ+メトホルミン。

図3：メトホルミンと組み合わせたダパグリフロジンの24週間のプラセボ対照試験における HbA1cの経時的なベースラインからの調整された平均変化（%）



左側のグラフ：ベースラインと24週目のHbA1C値の両方で短期間の期間を完了したランダム化された被験者を含む、縦方向の反復測定モデルに基づくベースラインからの調整された平均変化の値。24週目の右側のグラフ（LOCF）：ベースラインからの調整された平均変化とANCOVAモデルに基づく95%CIの値。これには、ベースラインとレスキュー前の少なくとも1つのベースライン後のHbA1cを持つランダム化された被験者が含まれます。

14.3メトホルミン即時放出へのアクティブグリピジド制御研究アドオン

血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（HbA1c> 6.5%および≤10%）の合計816人が、メトホルミンの追加療法としてダパグリフロジンを評価するための52週間のグリピジドコントロール非劣性試験でランダム化されました。少なくとも1500mg/日の用量のメトホルミンを服用している患者は、2週間のプラセボ導入期間の後にグリピジドまたはダパグリフロジン（それぞれ5または2.5mg）に無作為化され、最適な血糖効果（ FPG <110 mg / dL、<6.1 mmol / L）または患者が許容できる最高用量レベル（グリピジド20mgおよびダパグリフロジン10mgまで）。その後、低血糖を防ぐための減量を除いて、用量は一定に保たれた。

滴定期間の終わりに、ダパグリフロジンで治療された患者の87%が最大試験用量（10 mg）まで滴定されたのに対し、グリピジド（20 mg）で治療された患者は73%でした。ダパグリフロジン治療は、グリピジドと比較して、52週目のベースラインからのHbA1cの同様の平均減少をもたらし、したがって非劣性を示しました（表14を参照）。ダパグリフロジン治療は、グリピジド群の平均体重増加と比較して、52週目のベースラインからの統計的に有意な平均体重減少をもたらしました。グリピジドとメトホルミンを併用した場合の収縮期血圧のベースラインからの統計的に有意な（p <0.0001）平均変化は、ダパグリフロジンとメトホルミンを併用した場合、-5.0mmHgでした。

表14：52週目の結果（LOCF*）メトホルミンへのアドオンとしてダパグリフロジンとグリピジドを比較するアクティブコントロール研究

有効性パラメータ	ダパグリフロジン + メトホルミン N = 400†	グリピジド + メトホルミン N = 401†
HbA1c（%）		
ベースライン（平均）	7.7	7.7
ベースラインからの変化（調整後の平均‡）。	− 0.5	− 0.5
グリピジド+メトホルミンとの違い（調整後の平均‡）（95%CI）	0.0§ （-0.1、0.1）	
体重（kg）		
ベースライン（平均）	88.4	87.6
ベースラインからの変化（調整後の平均‡）。	− 3.2	1.4
グリピジド+メトホルミンとの違い（調整後の平均‡）（95%CI）	− 4.7¶ （-5.1、-4.2）	

* LOCF：最後の観測が繰り越されました。†

ベースラインおよび少なくとも1回のベースライン後の有効性測定を行ったランダム化および治療を受けた患者。最小二乗は、ベース

‡ ライン値に合わせて調整されたことを意味します。

§ グリピジド+メトホルミンに劣らない。

¶ p値<0.0001。

16.供給/保管および取り扱い方法

供給方法

XIGDUO®XR（ダパグリフロジンおよびメトホルミンHCl徐放性）錠剤は、片面にマーキングがあり、裏面は無地であり、表15に記載されている強度とパッケージで入手できます。

表15：XIGDUOXRタブレットのプレゼンテーション

タブレットの強さ	フィルムコーティング タブレット 色/形	タブレット マーキング	パックサイズ	NDCコード
2.5 / 1000 mg	ライトブラウンから ブラウン、両凸、 楕円形	「1074」と「2.5/1000」 片面はデボス加工、裏面は無地。	60本入り	0310-6225-60
5/500 mg	オレンジ、両凸、 カプセル型	「1070」と「5/500」 片面はデボス加工、裏面は無地。	30本入り 500本入り	0310-6250-30 0310-6250-50
5/1000 mg	ピンクからダークピンク、 両凸、楕円形- 形	「1071」と「5/1000」 片面はデボス加工、裏面は無地。	30本入り 60本入り 90本入り 400本入り	0310-6260-30 0310-6260-60 0310-6260-90 0310-6260-40

タブレットの強さ	フィルムコーティング タブレット 色/形	タブレット マーキング	パックサイズ	NDCコード
10/500 mg	ピンク、両凸、カプセル型	「1072」と「10/500」片面はデボス加工、裏面は無地。	30本入り 500本入り	0310-6270-30 0310-6270-50
10/1000 mg	黄色から暗い黄色、両凸、楕円形	「1073」と「10/1000」片面がデボス加工され、裏面がプレーン	30本入り 90本入り 400本入り	0310-6280-30 0310-6280-90 0310-6280-40

保管と取り扱い

20°Cから25°C（68°Fから77°F）で保管してください。15°Cから30°C（59°Fから86°F）の間で許可されているエクスカーション[USP制御の室温を参照]。

17.患者カウンセリング情報

FDA承認の患者ラベリング（投薬ガイド）を参照してください。

指示

XIGDUO XRによる治療を開始する前に投薬ガイドを読み、処方が更新されるたびにそれを読み直すように患者に指示してください。

XIGDUOXRおよび代替治療法の潜在的なリスクと利点を患者に知らせます。また、食事の指示、定期的な身体活動、定期的な血糖モニタリングとHbA1cテスト、低血糖と高血糖の認識と管理、および糖尿病合併症の評価を遵守することの重要性について患者に知らせます。投薬要件が変わる可能性があるため、発熱、外傷、感染、または手術などのストレスのある期間中は、すぐに医師の診察を受けるように患者にアドバイスしてください。

XIGDUO XRがインスリン分泌促進薬（例、スルホニル尿素）またはインスリンに追加されると、低血糖の発生率が増加する可能性があることを患者に知らせます[*見る警告と注意事項（5.6）*]。

妊娠中または妊娠を予定している場合は、すぐに医療提供者に通知するように患者に指示してください。動物のデータに基づくと、XIGDUOXRは妊娠の第2および第3トリメスターで胎児に害を及ぼす可能性があります。

母乳育児をしている、または母乳育児を計画している場合は、すぐに医療提供者に通知するように患者に指示してください。XIGDUOXRが母乳に排泄されるかどうかは不明です。ただし、動物のデータに基づくと、XIGDUOXRは授乳中の乳児に害を及ぼす可能性があります。

XIGDUO XRの使用に関連する最も一般的な副作用は、女性の生殖器真菌感染症、鼻咽頭炎、尿路感染症、下痢、頭痛、悪心、および嘔吐であることを患者に知らせます。

XIGDUO XRは丸ごと飲み込んで、つぶしたり噛んだりしてはいけないこと、および不活性成分が元の錠剤に似た柔らかい塊として糞便中に除去されることがあることを患者に指示します。

処方されたとおりにのみXIGDUOXRを服用するように患者に指示してください。飲み忘れた場合は、次の服用時間になりそうな場合を除いて、覚えたらすぐに服用するように勧めてください。次の服用時間になります。医療提供者からの指示がない限り、XIGDUOXRを2錠同時に服用しないように患者にアドバイスしてください。

乳酸アシドーシス

メトホルミン成分による乳酸アシドーシスのリスクと、その発症の素因となる症状および状態を患者に知らせます[*見る警告と注意事項（5.1）*]。原因不明の過呼吸、筋肉痛、倦怠感、異常な傾眠、めまい、心拍の遅さまたは不規則性、冷感（特に四肢）、またはその他の非特異的な症状が発生した場合は、XIGDUO XRを直ちに中止し、医療提供者に直ちに通知するよう患者にアドバイスしてください。胃腸症状はメトホルミン治療の開始時に一般的であり、XIGDUOXR療法の開始中に発生する可能性があります。ただし、原因不明の症状が現れた場合は、医師に相談するよう患者に知らせてください。安定化後に発生する胃腸症状が薬物に関連している可能性は低いですが、そのような症状の発生を評価して、乳酸アシドーシスまたは他の重篤な疾患が原因である可能性があるかどうかを判断する必要があります。

XIGDUO XRを受けている間、過度のアルコール摂取に対して患者に助言する[*見る警告と注意事項（5.1）*]。

XIGDUO XRによる治療を受ける際には、腎機能と血液学的パラメーターを定期的に検査することの重要性について患者に知らせます[*見る禁忌（4）と警告と注意事項（5.1）*]。

腎機能が正常であることが確認されるまでXIGDUOXRの一時的な中止が必要になる場合があるため、外科的または放射線学的処置の前にXIGDUOXRを服用していることを医師に通知するよう患者に指示してください。*見る警告と注意事項（5.1）*]。

低血圧

XIGDUO XRで症候性低血圧が発生する可能性があることを患者に知らせ、そのような症状が発生した場合は医療提供者に連絡するようにアドバイスします[*見る警告と注意事項（5.2）*]。脱水症状は低血圧のリスクを高め、水分を十分に摂取する可能性があることを患者に知らせます。

ケトアシドーシス

ケトアシドーシスは深刻な生命を脅かす状態であることを患者に知らせます。ダパグリフロジンの使用中にケトアシドーシスの症例が報告されています。血糖値が上昇していなくても、ケトアシドーシスと一致する症状が発生した場合は、（可能な場合は）ケトンをチェックするように患者に指示します。ケトアシドーシスの症状（吐き気、嘔吐、腹痛、倦怠感、呼吸困難など））。発生した場合は、XIGDUO XRを中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指示してください[*見る警告と注意事項（5.3）*]。

急性腎障害

ダパグリフロジンの使用中に急性腎障害が報告されたことを患者に知らせます。XIGDUO XRの使用を一時的に中止することが適切な場合があるため、経口摂取量が減少した場合（急性疾患または絶食による）または水分喪失が増加した場合（嘔吐、下痢、または過度の熱曝露による）は、直ちに医師の診察を受けるよう患者にアドバイスしてください。それらの設定[*見る警告と注意事項（5.4）*]。

深刻な尿路感染症

深刻な可能性のある尿路感染症の可能性を患者に知らせます。尿路感染症の症状に関する情報を提供します。そのような症状が発生した場合は、直ちに医師の診察を受けるようにアドバイスしてください[*見る警告と注意事項（5.5）*]。

女性の性器真菌感染症（例、外陰膣炎）

参照ID：4131552

膣イースト菌感染症が発生する可能性があることを女性患者に知らせ、膣イースト菌感染症の兆候と症状に関する情報を提供します。治療の選択肢といつ医学的アドバイスを求めるべきかを彼らにアドバイスする[*見る警告と注意事項（5.8）*]。

男性の生殖器真菌感染症（亀頭炎など）

男性患者に、陰茎のイースト菌感染症（亀頭炎や亀頭包皮炎など）が、特に既往歴のある患者に発生する可能性があることを知らせます。亀頭炎と 亀頭包皮炎の兆候と症状（亀頭の発疹または発赤または陰茎の包皮）に関する情報を提供します。治療の選択肢といつ医学的アドバイスを求めるべきかを彼らにアドバイスする[*見る警告と注意事項（5.8）*]。

過敏反応

XIGDUO XRのコンポーネントを使用して、重篤な過敏反応（蕁麻疹や血管性浮腫など）が報告されていることを患者に知らせます。アレルギー反応や血管性浮腫を示唆する兆候や症状があればすぐに報告し、処方医に相談するまで薬を服用しないように患者にアドバイスしてください。

膀胱がん

肉眼的血尿の兆候または膀胱がんに関連する可能性のあるその他の症状を直ちに報告するように患者に通知します。

実験室試験

ダパグリフロジンの作用機序により、XIGDUO XRを服用している患者は、尿中のブドウ糖が陽性であるとテストされます。

グルコファージ®は、ドイツのダルムシュタットにあるMerckKGaAの子会社であるMerckSantéSASの登録商標であり、Bristol-MyersSquibbCompanyにライセンス供与されています。

FARXIGA®は、アストラゼネカグループの商標です。

配布元：

アストラゼネカファーマシューティカルズLP

ウィルミントン、DE 19850

投薬ガイド

XIGDUO®XR（ZIG-DO-OH XR）

（ダパグリフロジンおよびメトホルミンHCL徐放性）

タブレット

XIGDUO XRについて知っておくべき最も重要な情報は何ですか？XIGDUO XRは、
次のような深刻な副作用を引き起こす可能性があります。

- **乳酸アシドーシス**。XIGDUO XRの薬の1つであるメトホルミンは、乳酸アシドーシス（血中の酸の蓄積）と呼ばれるまれですが深刻な状態を引き起こし、死に至る可能性があります。乳酸アシドーシスは救急疾患であり、病院で治療する必要があります。

乳酸アシドーシスの兆候である可能性のある次の症状のいずれかがある場合は、すぐに医師に連絡してください。

- 手や足が冷たくなり、めまいがしたり、
- 頭がおかしくなったりします
- 心拍数が遅い、または不規則である、非常に弱
- い、または疲れていると感じる
- 異常な（正常ではない）筋肉痛があり、呼吸
- が困難です
- 異常な眠気を感じたり、通常より長く眠ったり、腹痛、
- 吐き気、嘔吐があります

メトホルミンで乳酸アシドーシスを患ったことがあるほとんどの人は、メトホルミンの使用と組み合わせて乳酸アシドーシスを引き起こした他のことを持っています。乳酸菌になる可能性が高いので、次のいずれかがある場合は医師に相談してください

次の場合、XIGDUOXRによるアシドーシス：

- 重度の腎臓の問題がある、または注射可能な染料を使用する特定のX線検査の影響を受けている腎臓に肝臓
- の問題がある
- アルコールを頻繁に飲むか、短期間の「暴飲」で大量のアルコールを飲む
- 脱水状態になります（大量の体液を失います）。これは、発熱、嘔吐、または下痢にかかっている場合に発生する可能性があります。脱水症状は、活動や運動でたくさん汗をかき、水分を十分に飲まない場合にも発生する可能性があります
- 手術を受ける
- 心臓発作、重度の感染症、または脳卒中があります。

メトホルミンによる乳酸アシドーシスの問題を回避する最善の方法は、問題があるかどうかを医師に伝えることです。

上記のリスト。これらのいずれかがある場合、医師はXIGDUOXRをしばらく停止することを決定する場合があります。XIGDUO XRは、他の深刻な副作用を引き起こす可能性があります。「XIGDUOXRの考えられる副作用は何ですか？」を参照してください。

XIGDUO XRとは何ですか？

- XIGDUO XRには、ダパグリフロジン（FARXIGA）とメトホルミンHCl（GLUCOPHAGE）という2つの処方薬が含まれています。XIGDUO XRは、ダパグリフロジンまたはメトホルミンのいずれかによる治療で血糖値が制御されていない場合に、2型糖尿病の成人の血糖値（ブドウ糖）制御を改善するために食事療法や運動とともに使用されます。
- XIGDUO XRは、1型糖尿病の人向けではありません。
- XIGDUO XRは、糖尿病性ケトアシドーシス（血中または尿中のケトンの増加）のある人には適していま
- せん。XIGDUOXRが18歳未満の子供に安全で効果的であるかどうかは不明です。

XIGDUO XRを服用してはいけないのは誰ですか？次の

場合は、XIGDUOXRを服用しないでください。

- 中等度から重度の腎臓の問題があるか、透析中です
- ダパグリフロジン、メトホルミンHCl、またはXIGDUOXRの成分のいずれかにアレルギーがあります。XIGDUO XRの成分のリストについては、この投薬ガイドの最後を参照してください。の症状**深刻**XIGDUOXRに対するアレルギー反応には次のものが含まれます。
  - 皮膚の発疹
  - 皮膚に隆起した赤い斑点（じんましん）
  - 顔、唇、舌、喉の腫れ。呼吸困難や嚥下困難を引き起こす可能性があります。

  これらの症状のいずれかがある場合は、XIGDUO XRの服用を中止し、医療提供者に連絡するか、すぐに最寄りの病院の緊急治療室に行ってください。
- 代謝性アシドーシスまたは糖尿病性ケトアシドーシス（血液または尿中のケトンの増加）と呼ばれる状態があります。

XIGDUO XRを服用する前に、医療提供者に何を伝えればよいですか？

XIGDUO XRを服用する前に、次の場合は医療提供者に伝えてください。

- 1型糖尿病を患っている、または糖尿病性ケトアシドーシスを
- 患っている、中等度から重度の腎臓の問題がある
- 肝臓に問題がある
- 尿路感染症の病歴がある、または排尿に問題がある、うっ血性
- 心不全などの心臓に問題がある、手術を受ける
-
- 病気、手術、または食事の変更のために食べる量が減っています
- 膵炎や膵臓の手術など、膵臓に問題がある、または問題があった場合は、アルコールを頻繁に飲むか、
- 短期間に大量のアルコールを飲む（「暴飲」）
- X線検査のために染料または造影剤を注入する予定です。XIGDUOXRを短時間停止する必要がある場合があります。XIGDUO XRを停止する時期と、XIGDUO XRを再開する時期については、医療提供者に相談してください。「XIGDUOXRについて知っておくべき最も重要な情報は何ですか？」を参照してください。
- 手術を受ける予定で、あまり食べたり飲んだりすることができなくなります。XIGDUOXRを短時間停止する必要があります。XIGDUO XRを停止する時期と、XIGDUO XRを再開する時期については、医療提供者に相談してください。「XIGDUOXRについて知っておくべき最も重要な情報は何ですか？」を参照してください。
- 膀胱がんを患っている、または患ったことがある
- 妊娠しているか、妊娠する予定です。XIGDUO XRは、胎児に害を及ぼす可能性があります。妊娠中または妊娠を予定している場合は、血糖値を管理する最善の方法について医療提供者に相談してください。
- 母乳育児をしている、または母乳育児を計画している。XIGDUOXRが母乳に移行するかどうかは不明です。XIGDUO XRを服用している場合、赤ちゃんを養うための最良の方法については、医療提供者に相談してください。

あなたが服用しているすべての薬についてあなたの医療提供者に伝えてください、処方薬や市販薬、ビタミン、ハーブサプリメントを含みます。

XIGDUO XRは他の薬の作用に影響を与える可能性があり、他の薬はXIGDUOXRの作用に影響を与える可能性があります。特に、次の場合は医療提供者に伝えてください。

- 水の丸薬（利尿薬）
- リファンピン（結核の治療または予防に使用）フェニトインま
- たはフェノバルビタール（発作の抑制に使用）リトナビル
- （HIV感染症の治療に使用）
- ジゴキシン（心臓の問題を治療するために使用されます）

あなたの薬が上にリストされているかどうかわからない場合は、これらの薬のリストについて医療提供者に尋ねてください。

あなたが服用している薬を知っています。それらのリストを保管し、新しい薬を入手したときに医療提供者と薬剤師に見せてください。

XIGDUO XRはどのように服用すればよいですか？

- XIGDUO XRは、医療提供者から指示されたとおりに服用してください。
- 医療提供者に相談せずにXIGDUOXRの投与量を変更しないでください。
- XIGDUO XRを1日1回食事と一緒に摂取して、胃のむかつきの可能性を減らします。あなたに最適な時間帯については、医療提供者に相談してください。
- XIGDUOXR全体を飲み込みます。XIGDUO XRを押しつぶしたり、切ったり、噛んだりしないでください。
- XIGDUO XR錠のように見える柔らかい塊（排便）を便に通すことがあります。
- 発熱、外傷（自動車事故など）、感染症、手術など、体に何らかのストレスがかかると、必要な糖尿病治療薬の量が変わる可能性があります。これらの状態のいずれかがある場合は、すぐに医療提供者に伝え、医療提供者の指示に従ってください。

- XIGDUO XRを服用している間、処方された食事療法と運動プログラムを続けてください。
- XIGDUO XRを開始する前、および治療中に、医療提供者が特定の血液検査を行う場合があります。
- 医療提供者は、血糖値やA1Cなどの定期的な血液検査で糖尿病をチェックします。低血糖（低血糖症）の治療については、医療提供者
- の指示に従ってください。低血糖が問題になる場合は、医療提供者に相談してください。

– XIGDUO XRの服用を忘れた場合は、覚えたらすぐに服用してください。次の服用時間になりそうな場合は、忘れた分は飲まないで1回分を飛ばして、次の通常の時間に服用してください。
– XIGDUO XRを飲みすぎた場合は、医療提供者に連絡するか、すぐに最寄りの病院の緊急治療室に行ってください。

XIGDUO XRを服用している間、何を避けるべきですか？

- 頻繁に飲酒したり、短期間で大量の飲酒をしたりすることは避けてください（「暴飲」）。深刻な副作用が出る可能性が高くなります。

XIGDUO XRの考えられる副作用は何ですか？XIGDUO XRは、次のような深刻な副作用を引き起こす可能性があります。

見る **"XIGDUO XRについて知っておくべき最も重要な情報は何ですか？」**

- **脱水。**XIGDUO XRは、一部の人々を脱水状態にする可能性があります（体の水分と塩分が失われる）。脱水症状は、特に立ち上がったときに、めまい、失神、立ちくらみ、または衰弱を感じる可能性があります（起立性低血圧）。

次の場合、脱水症のリスクが高くなる可能性があります。 o
血圧が低い
o 65歳以上の水薬（利尿薬）など、血圧を下げる薬を服用してください
o

- 減塩食をしている腎臓
- に問題がある

毎日どのくらいの水分を飲むべ きかなど、脱水症状を防ぐために何ができるかについて医師に相談してください。

- **ケトアシドーシス（血液または尿中のケトンの増加）。**ケトアシドーシスは**1型糖尿病または2型糖尿病、**XIGDUOXRの医薬品の1つであるダパグリフロジンによる治療中。ケトアシドーシスは深刻な状態であり、病院で治療する必要があるかもしれません。ケトアシドーシスは死に至る可能性があります。**ケトアシドーシスは、血糖値が250 mg / dL未満の場合でも、XIGDUOXRで発生する可能性があります。次のいずれかの症状が出た場合は、XIGDUO XRの服用を中止し、すぐに医師に連絡してください。**：

- 吐き気
- 嘔吐
- 胃の部分（腹部）の痛み
- 疲れ
- 呼吸困難

XIGDUO XRによる治療中にこれらの症状のいずれかが発生した場合は、可能であれば、血液中であっても、尿中のケトンをチェックしてください。

砂糖は250mg/dL未満です。

- **腎臓の問題。**XIGDUOXRを服用している人に突然の腎臓損傷が発生しました。次のような場合は、すぐに医師に相談してください。
  - たとえば、病気で食べられない場合や、
  - たとえば、嘔吐、下痢、または太陽の下に長時間いることで、体から水分を失い始めます。
- **深刻な尿路感染症。**XIGDUO XRの医薬品の1つであるダパグリフロジンを服用している人に、入院につながる可能性のある深刻な尿路感染症が発生しています。尿路感染症の兆候や症状がある場合は、尿を通過するときの灼熱感、頻繁に排尿する必要がある、すぐに排尿する必要がある、胃の下部（骨盤）の痛みなどがあるかどうかを医師に伝えてください。尿中の血液。時には、発熱、腰痛、吐き気、嘔吐を起こすこともあります。
- **低血糖（低血糖症）。**XIGDUO XRを、低血糖を引き起こす可能性のある別の薬と一緒に服用した場合

スルホニル尿素剤またはインスリンは、低血糖になるリスクが高くなります。XIGDUO XRを服用している間は、スルホニル尿素薬またはインスリンの投与量を減らす必要があるかもしれません。低血糖の兆候と症状には、次のものが含まれます。

- 頭痛
- めまいが震える、または
- 感じる
- 弱点
- 発汗
- 速いハートビート
- 錯乱
- 眠気
- 過敏性
- 飢え

- **低ビタミンB12（ビタミンB12欠乏）。**メトホルミンを長期間使用すると、ビタミンBの量が減少する可能性があります12あなたの血中、特にあなたが低ビタミンBを持っていた場合12前のレベル。あなたの医療提供者はあなたのビタミンBをチェックするために血液検査をするかもしれません12レベル。
- **膣内イースト菌感染症。**XIGDUO XRを服用している女性は、膣内イースト菌感染症にかかる可能性があります。膣内イースト菌感染症の症状は次のとおりです。

- 膣の悪臭
- 白または黄色がかった膣分泌物（分泌物はゴツゴツしたり、カッテージチーズのように見える場合があります）膣
- のかゆみ

- **陰茎のイースト菌感染症（亀頭炎）。**XIGDUO XRを服用している男性は、陰茎周辺の皮膚にイースト菌感染症を起こす可能性があります。割礼を受けていない特定の男性は、陰茎が腫れ、陰茎の先端の周りの皮膚を引き戻すのが困難になる場合があります。陰茎のイースト菌感染症の他の症状は次のとおりです。
  - 陰茎の発疹の発赤、かゆみ、または腫れ
  -
  - 陰茎の周りの皮膚の陰茎の痛みからの
  - 悪臭のある放電

膣や陰茎のイースト菌感染症の症状が出た場合の対処法については、医療提供者に相談してください。医療提供者は、市販の抗真菌薬の使用を提案する場合があります。市販の抗真菌薬を使用していて症状が治まらない場合は、すぐに医療提供者に相談してください。

- **血中の脂肪の増加（悪玉コレステロールまたはLDL）**
- **膀胱がん。**糖尿病患者を対象としたダパグリフロジンの研究では、他の糖尿病薬を服用している人よりもダパグリフロジンを服用している人の方が膀胱がんが発生しました。膀胱がんがダパグリフロジンに関連しているかどうかを知るには症例が少なすぎました。膀胱がんの場合は、XIGDUOXRを服用しないでください。次の症状のいずれかがある場合は、すぐに医療提供者に伝えてください。

- あなたが排尿している間あなたの尿の
- 痛みの血または赤い色

XIGDUOXRの最も一般的な副作用は次のとおりです。

- 膣のイースト菌感染症と陰茎下痢のイースト菌感染症
-
- 頭痛
- 鼻づまりや鼻水、喉の痛み、吐き
- 気、嘔吐

気になる副作用や治らない副作用がある場合は、医療提供者または薬剤師に伝えてください。

これらは、XIGDUOXRの考えられる副作用のすべてではありません。詳細については、医療提供者または薬剤師に問い合わせてください。副作用に関する医学的アドバイスについては、医療提供者に連絡してください。あなたは1-800-FDA-1088でFDAに副作用を報告するかもしれません。

XIGDUO XRはどのように保管すればよいですか？

XIGDUO XRは、20°C～25°C（68°F～77°F）の室温で保管してください。 **XIGDUOXR**
とすべての薬を子供の手の届かないところに保管してください。

XIGDUOXRの安全で効果的な使用に関する一般情報
薬は、薬のガイドに記載されている以外の目的で処方されることがあります。XIGDUO XRは、規定されていない状態で使用しないでください。同じ症状があっても、他の人にXIGDUOXRを与えないでください。それは彼らに害を及ぼす可能性があります。

この投薬ガイドは、XIGDUOXRに関する最も重要な情報をまとめたものです。詳細については、医療提供者にご相談ください。医療専門家向けに作成されたXIGDUOXRに関する情報については、薬剤師または医療提供者に問い合わせることができます。

詳細については、www.xigduoxr.comにアクセスするか、1-800-236-9933に電話してください。

XIGDUO XRの成分は何ですか？

有効成分：ダパグリフロジンと塩酸メトホルミン

不活性成分：微結晶性セルロース、無水乳糖、クロスポビドン、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびヒプロメロース。

フィルムコーティングには、ポリビニルアルコール、二酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルクなどの不活性成分が含まれています。さらに、XIGDUO XR 5 mg / 500 mg錠のフィルムコーティングには、FD＆CイエローNo.6/サンセットイエローFCFアルミニウムレイクとXIGDUOXR2.5 mg / 1000 mg、5 mg / 1000 mg、10mg/のフィルムコーティングが含まれています。 500 mg、および10 mg /1000mgの錠剤には酸化鉄が含まれています。

配布元：AstraZeneca Pharmaceuticals LP Wilmington、DE 19850

この投薬ガイドは、米国食品医薬品局によって承認されています。 改訂：2017年7月