

添付文書改訂のお知らせ

《2021年8月》

選択的SGLT2阻害剤

ダパグリフロジンプロピレングリコール錠

フォシーガ錠5mg

フォシーガ錠10mg
forxiga 5mg・10mg tablets

製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

販売



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

この度、フォシーガ錠5mg・10mgにおいて「慢性腎臓病」の適応が承認されました。この承認事項一部変更承認に伴い、添付文書を下記のとおり改訂いたしましたのでご案内申し上げます。

なお、新しい添付文書を封入した製品をお届けするのに日数を要すると存じますので、すでにお手元にございます製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容及び最新の添付文書(2021年8月改訂)をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1. 主な改訂箇所

「慢性腎臓病」の適応取得に伴い、以下の項目を改訂しました。

- ・ 4. 効能又は効果
- ・ 5. 効能又は効果に関連する注意
- ・ 6. 用法及び用量
- ・ 7. 用法及び用量に関連する注意
- ・ 8. 重要な基本的注意
- ・ 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- ・ 11. 副作用
- ・ 17. 臨床成績
- ・ 18. 薬効薬理

2. 一部変更承認による改訂内容

主な改訂箇所のみを記載しています。

軽微な改訂箇所は2021年8月改訂の添付文書をご参照ください。

【4. 効能又は効果 及び 5. 効能又は効果に関連する注意】

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
4. 効能又は効果 ○2型糖尿病 ○1型糖尿病 ○慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。 <u>○慢性腎臓病</u> <u>ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。</u>	4. 効能又は効果 ○2型糖尿病 ○1型糖尿病 ○慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
5. 効能又は効果に関連する注意 (1型糖尿病、2型糖尿病) (略) (1型糖尿病) (略) (慢性心不全) (略)	5. 効能又は効果に関連する注意 (1型糖尿病、2型糖尿病) (略) (1型糖尿病) (略) (慢性心不全) (略)

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
<p>〈慢性腎臓病〉</p> <p>5.7 eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、9.2.1参照]</p> <p>5.8 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(原疾患、併用薬、腎機能等)を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。[17.1.4参照]</p>	

<改訂理由>

慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第III相試験(D169AC00001試験、DAPA-CKD試験)により、本剤の慢性腎臓病に対する効果が示されました。本剤は、末期腎不全又は透析施行中の患者には投与しないでください。また、適応患者の選択にあたり、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(原疾患、併用薬、腎機能等)を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択してください。

- 本剤の臨床試験に組み入れられた患者はeGFRが25mL/min/1.73m²以上75mL/min/1.73m²以下、UACRが200mg/gCr以上5000mg/gCr以下、かつACE阻害薬又はARBを服用している慢性腎臓病患者です。

参考資料:

日本腎臓学会の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」(URLは以下の通り)

日本腎臓学会ホームページ(<https://cdn.jsn.or.jp/medic/guideline/>)

【6. 用法及び用量 及び 7. 用法及び用量に関連する注意】

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
<p>6.用法及び用量</p> <p>〈2型糖尿病〉 (略)</p> <p>〈1型糖尿病〉 (略)</p> <p>〈慢性心不全、慢性腎臓病〉 通常、成人にはダパグリフロジンとして10mgを1日1回経口投与する。</p>	<p>6.用法及び用量</p> <p>〈2型糖尿病〉 (略)</p> <p>〈1型糖尿病〉 (略)</p> <p>〈慢性心不全〉 通常、成人にはダパグリフロジンとして10mgを1日1回経口投与する。</p>
<p>7.用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈1型糖尿病〉 (略)</p> <p>〈慢性心不全、慢性腎臓病〉</p> <p>7.3 1型糖尿病を合併する患者では、糖尿病治療に精通した医師あるいはその指導のもとで、適切な対応が行える管理下で5mg1日1回から投与を開始すること。また、経過を十分に観察しながらインスリン量を調整した後、10mg1日1回に増量すること。5mg1日1回では慢性心不全及び慢性腎臓病に対する有効性は確認されていない。[7.1、7.2、8.6、9.1.4、11.1.4参照]</p>	<p>7.用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈1型糖尿病〉 (略)</p> <p>〈慢性心不全〉</p> <p>7.3 1型糖尿病を合併する患者では、糖尿病治療に精通した医師あるいはその指導のもとで、適切な対応が行える管理下で5mg1日1回から投与を開始すること。また、経過を十分に観察しながらインスリン量を調整した後、10mg1日1回に増量すること。5mg1日1回では慢性心不全に対する有効性は確認されていない。[7.1、7.2、8.6、9.1.4、11.1.4参照]</p>

<改訂理由>

「慢性腎臓病」の適応取得に伴い追記しました。本剤は使用目的により開始用量が異なるため注意してください。

● 「慢性心不全」又は「慢性腎臓病」の治療を目的とする場合

- ・ 本剤10mgを1日1回経口投与してください。
(慢性心不全及び慢性腎臓病に対して5mg/日での有効性は確認されておりません)
- ・ 糖尿病ではない患者にも使用できます。

1型糖尿病の患者に慢性心不全又は慢性腎臓病の治療として投与する場合は以下にご注意ください。

- ・ インスリン量の調整が必要なため、糖尿病治療に精通した医師と連携して、1型糖尿病の用法及び用量を参照した上で5mg1日1回で投与開始し、血糖コントロールが安定したら速やかに10mgに増量してください。
- ・ 1型糖尿病の患者は慢性心不全及び慢性腎臓病を対象とした臨床試験で除外されており、慢性心不全治療及び慢性腎臓病治療における使用経験はありません。

【8. 重要な基本的注意】

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(破線部は削除・変更箇所)
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 (略)</p> <p>8.2 本剤投与中に、血清クレアチンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者では経過を十分に観察し、<u>特に重度の腎機能障害患者に本剤を投与する際には、腎機能障害の悪化に注意すること。</u>糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。[5.1、5.2、<u>5.7</u>、9.2.1、9.2.2、17.1.1参照]</p> <p>8.3-8.9 (略)</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 (略)</p> <p>8.2 本剤投与中に、血清クレアチンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者においては経過を十分に観察し、糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。[5.1、5.2、9.2.1、9.2.2、17.1.1参照]</p> <p>8.3-8.9 (略)</p>

<改訂理由>

「慢性腎臓病」の適応取得に伴い、注意すべき事項を明確とするため、追記・修正及び記載整備を行いました。DAPA-CKD試験の結果より、血清クレアチンの上昇又はeGFRの低下は一過性であり、本剤には長期的には腎保護作用(血清クレアチンの上昇抑制作用かつeGFRの低下抑制作用)が示されています。しかしながら、本剤投与中に血清クレアチンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるため、本剤投与中は腎機能の検査を定期的に実施し、腎機能障害のある患者では経過観察を十分に行ってください。特に重度の腎機能障害患者に本剤を投与する際には、腎機能障害の悪化に注意してください。また、本剤の血糖降下作用は糸球体濾過量に依存するため、糖尿病の血糖コントロール改善を目的とした使用においては、eGFR45mL/min/1.73m²未満では本剤の効果が得られなくなるおそれがあるため、本剤の投与中止を検討してください。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(破線部は削除・変更箇所)
<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1-9.1.3 (略)</p> <p>9.1.4 1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者 ケトアシドーシスを起こすおそれがある。1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、8.6参照]</p>	<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1-9.1.3 (略)</p> <p>9.1.4 1型糖尿病を合併する慢性心不全患者 ケトアシドーシスを起こすおそれがある。1型糖尿病を合併する慢性心不全患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、8.6参照]</p>
<p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者 (1型糖尿病、2型糖尿病) <u>血糖コントロール改善を目的として投与しないこと。本剤の血糖降下作用が期待できない。</u> (慢性心不全) 投与の必要性を慎重に判断すること。本剤では腎機能低下に伴う血中濃度の上昇が報告されている。本剤投与中にeGFRが低下することがあり、<u>腎機能障害が悪化するおそれがある。</u>また、eGFRが30mL/min/1.73m²未満あるいは末期腎不全の患者を対象とした臨床試験は実施していない。 (慢性腎臓病) <u>eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。</u> [5.1、<u>5.7</u>、8.2、16.6.1参照]</p> <p>9.2.2 中等度の腎機能障害患者 (略)</p>	<p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者 (1型糖尿病、2型糖尿病) 投与しないこと。本剤の血糖降下作用が期待できないため。 (慢性心不全) 投与の必要性を慎重に判断すること。本剤では腎機能低下に伴う血中濃度の上昇が報告されている。また、eGFRが30mL/min/1.73m²未満あるいは末期腎不全(ESRD)の患者を対象とした臨床試験は実施していない。[5.1、<u>8.2</u>、<u>16.6.1</u>参照]</p> <p>9.2.2 中等度の腎機能障害患者 (略)</p>

<改訂理由>

「慢性腎臓病」の適応取得に伴い、本剤の適応毎に注意すべき患者を明確とするため、追記・修正しました。〈慢性腎臓病〉の改訂追記につきましては、前述の【4. 効能又は効果 及び 5. 効能又は効果に関連する注意】の<改訂理由>をご参照ください。

【11. 副作用】

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 低血糖(頻度不明)</p> <p>低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[7.2、8.1、8.9、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4参照]</p> <p>11.1.2-11.1.3(略)</p> <p>11.1.4 ケトアシドーシス(頻度不明)</p> <p>血糖値が高値でなくとも、ケトアシドーシス(糖尿病ケトアシドーシスを含む)があらわれることがある。特に1型糖尿病患者において多く認められている。[7.1、7.2、8.3、8.6、10.2、17.1.1-17.1.4参照]</p>	<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 低血糖(頻度不明)</p> <p>低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[7.2、8.1、8.9、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.3参照]</p> <p>11.1.2-11.1.3(略)</p> <p>11.1.4 ケトアシドーシス(頻度不明)</p> <p>血糖値が高値でなくとも、ケトアシドーシス(糖尿病ケトアシドーシスを含む)があらわれることがある。特に1型糖尿病患者において多く認められている。[7.1、7.2、8.3、8.6、10.2、17.1.1-17.1.3参照]</p>
<p>11.2 その他の副作用(略)</p> <p>2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験〔第IIb相(D1692C00005試験)、第III相(D1692C00006試験)及び長期投与試験(D1692C00012試験)〕の結果と1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(MB102229試験及びMB102230試験)及び国内第III相長期投与試験(D1695C00001試験Part B)の合算により算出した。</p> <p>注) 2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験〔第IIb相(D1692C00005試験)、第III相(D1692C00006試験)及び長期投与試験(D1692C00012試験)〕の結果と、1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(MB102229試験及びMB102230試験)及び国内第III相長期投与試験(D1695C00001試験Part B)、慢性心不全患者を対象とした国際共同第III相試験(D1699C00001試験)、慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第III相試験(D169AC00001試験)の合算により算出した。</p>	<p>11.2 その他の副作用(略)</p> <p>2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験〔第IIb相(D1692C00005試験)、第III相(D1692C00006試験)及び長期投与試験(D1692C00012試験)〕の結果と1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(MB102229試験及びMB102230試験)及び国内第III相長期投与試験(D1695C00001試験Part B)の合算により算出した。</p> <p>注) 2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験〔第IIb相(D1692C00005試験)、第III相(D1692C00006試験)及び長期投与試験(D1692C00012試験)〕の結果と、1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(MB102229試験及びMB102230試験)及び国内第III相長期投与試験(D1695C00001試験Part B)、慢性心不全患者を対象とした国際共同第III相試験(D1699C00001試験)の合算により算出した。</p>

<改訂理由>

DAPA-CKD試験で得られた結果は、これまでの適応で得られた安全性プロファイルと一貫していることから、副作用の発現頻度については、「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点(Q&A)について」(平成31年1月17日付け 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全対策第一部/第二部事務連絡)に基づき、DAPA-CKD試験及び既承認(1型糖尿病、2型糖尿病及び慢性心不全)の臨床試験を合算しました。

また、いずれの臨床試験でも発現していない事象は「頻度不明」としました。

なお、11.1.1 低血糖及び11.1.4 ケトアシドーシスは、他の事象とは異なる方法で収集・評価していることから、既承認の記載と同様に「頻度不明」とし、「17. 臨床成績」の項に有害事象の頻度を記載しました。

【17. 臨床成績】

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
<p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1-17.1.3 (略)</p> <p>17.1.4 慢性腎臓病患者を対象とした試験</p> <p>(1)国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(D169AC00001試験)</p> <p><u>eGFRが25~75mL/min/1.73m²、UACRが200~5000mg/gCr、かつACE阻害薬又はARBを服用している慢性腎臓病患者^{注12)}を無作為割付けした(本剤10mg群2152例(うち日本人128例)、プラセボ群2152例(うち日本人116例))。なお、2型糖尿病合併患者^{注13)}は本剤10mg群1455例(うち日本人67例)、プラセボ群1451例(うち日本人66例)、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群697例(うち日本人61例)、プラセボ群701例(うち日本人50例)であった。本剤10mgを1日1回最長39.2カ月(中央値28.5カ月)間投与したときの複合エンドポイント(eGFRの50%以上の持続的な低下、ESKDへの進展^{注14)}、腎臓死又は心血管死)の初回イベントの発現状況は以下のとおりであった。なお、本剤投与中にeGFRが25mL/min/1.73m²未満に低下した場合も本剤投与を継続可とし、さらに透析が必要となった場合でも本剤投与は継続可とした。</u></p> <p><u>注12)1型糖尿病、常染色体優性又は常染色体劣性多発嚢胞腎、ループス腎炎並びにANCA関連血管炎が認められたCKD患者は本試験の対象から除外された</u></p> <p><u>注13)診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者、又は、スクリーニング時と無作為割付け時の2回のHbA1cの値がいずれも6.5%以上である患者</u></p> <p><u>注14)eGFRの15mL/min/1.73m²未満の持続、慢性透析療法又は腎臓移植</u></p>	<p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1-17.1.3 (略)</p>

改訂後(下線部は追記箇所)				改訂前
表9 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果				
	本剤10mg (n=2152)	プラセボ (n=2152)	ハザード比 [※] [95%信頼区間]	p値 [※]
複合エンドポイント	4.6/100人・年 (197例:eGFRの 50%以上の持続的な 低下59例、ESKDへの 進展83例、腎臓死 0例、心血管死55例)	7.5/100人・年 (312例:eGFRの 50%以上の持続的な 低下133例、ESKDへの 進展108例、腎臓死 2例、心血管死69例)	0.61 [0.51, 0.72]	p<0.0001
<p>※:無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無及びUACRで層別し、投与群を因子とし、eGFRで調整したCox比例ハザードモデルにより算出した。 eGFR:推算糸球体濾過量、ESKD:末期腎不全、UACR:尿中アルブミン/クレアチニン比</p>				
<p>図2 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果</p> <p>本試験において本剤10mgを1日1回投与した2149例(うち日本人128例)及びプラセボを投与した2149例(うち日本人116例)中、注目すべき有害事象は、体液量減少^{注15)}が本剤10mg群120例(5.6%)及びプラセボ群84例(3.9%)、糖尿病ケトアシドーシス^{注16)}が本剤10mg群0例及びプラセボ群2例(0.1%)、重度の低血糖が本剤10mg群14例(0.7%)及びプラセボ群28例(1.3%)であった。なお、本試験では、有効性の潜在的なエンドポイントイベント、重篤な有害事象、治験薬の減量中断又は投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を収集し、このいずれにも該当しない非重篤な有害事象は収集しなかった。(慢性腎臓病の効能・効果追加申請時)</p> <p>注15)有害事象「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「血液量減少性ショック」「尿流量減少」「尿量減少」</p> <p>注16)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実又は可能性高いと判定された有害事象</p>				

該当項目のみ記載

<改訂理由>

DAPA-CKD試験から得られた有効性及び安全性に関する臨床成績について追記しました。

【18. 薬効薬理】

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
<p>18.1 作用機序 (略)</p> <p><u>ダパグリフロジンの慢性腎臓病に対する薬理作用には、SGLT2阻害により、遠位尿細管に到達するナトリウム量が増加し、尿細管糸球体フィードバックが増強されることで糸球体内圧が低下することが関連している可能性がある。また、上記の作用が浸透圧利尿による、体液過剰の補正、血圧低下、前負荷及び後負荷の軽減等の血行動態の改善作用と組み合わせ、腎灌流を改善することが関連している可能性がある。</u></p>	<p>18.1 作用機序 (略)</p>

<改訂理由>

慢性腎臓病に対する薬理作用の機序に関する考察を追記しました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE(DSU)医薬品安全対策情報 No.302(2021年9月発行予定)」に掲載されます。
最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)にてご確認ください。

問合せ先
アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190