

添付文書改訂のお知らせ

《2019年3月》

選択的SGLT2阻害剤－糖尿病治療剤－

フォシーガ錠5mg

フォシーガ錠10mg

ダバグリフロジンプロピレングリコール錠
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「1型糖尿病」の適応が承認されました。この承認事項一部変更に伴い、【**効能・効果**】、【**用法・用量**】、【**使用上の注意**】及びその他の関連箇所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(2019年3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

下記事項を追記または改訂しました。

- (1) 「1型糖尿病」の適応承認取得に伴い、【**効能・効果**】及び【**用法・用量**】を追記
- (2) ケトアシドーシスに関する注意を追記
- (3) 主な副作用の追記

2. 一部変更承認による改訂

主な追記箇所のみを記載しています。

軽微な改訂箇所は、2019年3月改訂の添付文書をご参照下さい。

- (1) 「1型糖尿病」の適応承認取得に伴い、【**効能・効果**】及び【**用法・用量**】を追記

【効能・効果】

- 2型糖尿病
- 1型糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

効能共通

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では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。(「重要な基本的注意(2)」及び「薬物動態」の項参照)
2. 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。(「重要な基本的注意(2)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)

1型糖尿病

3. 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

【用法・用量】

2型糖尿病

通常、成人にはダバグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。

1型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダバグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1型糖尿病

1. 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。（「重要な基本的注意(9)」及び「重大な副作用」の項参照）
2. 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量の減量は20%以内とすることが推奨された。（「重要な基本的注意(1)及び(9)」、「重大な副作用」及び「臨床成績」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、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意(9)」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）

3.相互作用

本剤は主として、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。（「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 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、 <u>インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤の減量を検討すること。ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。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。</u> 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。（「重要な基本的注意(1)」、「重大な副作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、低血糖のリスクが増加するおそれがある。

(下線部は追加箇所)

<改訂理由>

「1型糖尿病」の適応承認取得に伴い【効能・効果】及び【用法・用量】の項を改訂いたしました。

また、本剤はインスリン製剤による治療で効果不十分な場合に追加で投与する薬剤であり、インスリンの代替薬でないこと、また本剤を使用する際にはインスリン投与量の調整が重要であることから、<効能・効果に関連する使用上の注意>、<用法・用量に関連する使用上の注意>、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項に追記しました。本剤を使用する際には、低血糖のリスクを考慮し、患者様の状態に応じて、適宜インスリンの減量を考慮してください。

ただし過度の減量はケトアシドーシス等のリスクが高まります。本剤の臨床試験では20%を超える減量は推奨されませんでした。

(2) ケトアシドーシスに関する注意を追記

2.重要な基本的注意

(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、ケトアシドーシスがあらわれ、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。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」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、1型糖尿病の患者、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。特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現のリスクが高いことも説明すること。

(下線部は追加箇所)

<改訂理由>

1型糖尿病の臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群でケトアシドーシスの発現が高い傾向が認められたことから、ケトアシドーシスに関する記載を改訂しました。

SGLT2阻害剤投与中には、糖尿病ケトアシドーシスの主徴である「高血糖」を認めない場合がありますので、ケトアシドーシスの症状が疑われた場合にはケトン体を測定してください。

また、重症化を防ぐには早期発見が重要であることから、本剤投与時には必ず患者様へ教育を実施してください。1型糖尿病の患者様へは、ケトアシドーシスリスク最小化のための専用の資材を準備しておりますので、患者様のご指導にお役立てください。

(3) 主な副作用の追記

4.副作用

2型糖尿病

国内の臨床試験において、1012例中172例(17.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例(3.6%)、口渇18例(1.8%)、性器感染17例(1.7%)、尿路感染17例(1.7%)等であった。(初回承認時)

1型糖尿病

プラセボ対照二重盲検比較試験及び国内第Ⅲ相長期投与試験において、1265例(日本人247例を含む)中406例(32.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、性器感染116例(9.2%)、頻尿76例(6.0%)、尿路感染56例(4.4%)、口渇43例(3.4%)、尿量増加41例(3.2%)等であった。(効能・効果追加申請時)

(1)重大な副作用

- 1) 低血糖(頻度不明)：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。(「重要な基本的注意(1)」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照)
- 2) 腎盂腎炎(0.1%未満)、敗血症(0.1%未満)：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。(「慎重投与」及び「重要な基本的注意(8)」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。(「慎重投与」及び「重要な基本的注意(3)」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。特に1型糖尿病患者において多く認められている。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。(「重要な基本的注意(9)」、「臨床成績」の項参照)

(2)その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	性器感染(膣カンジダ症等)	尿路感染(膀胱炎等)		
血液				ヘマトクリット増加
代謝及び栄養障害			ケトーシス、食欲減退、多飲症	
消化器		便秘、口渇	下痢、腹痛、悪心、嘔吐	
筋・骨格系			背部痛、筋痙攣	
皮膚			発疹	
腎臓		頻尿、尿量増加	腎機能障害、排尿困難	
精神神経系			頭痛、振戦、めまい	
眼			眼乾燥	
生殖器		陰部そう痒症	外陰膣不快感	
循環器			高血圧、低血圧	
その他			倦怠感、無力症、体重減少、異常感	

(下線部は追加箇所)

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)の合算により算出した。

＜改訂理由＞

1型糖尿病の臨床試験において主に認められた副作用を追記しました。また、副作用の頻度は、1型糖尿病及び2型糖尿病の臨床試験を合わせて算出しました。

なお、臨床試験において認められていない副作用は「頻度不明」の項に移動しました。

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」に掲載されません。
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
☎ 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