医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

電子添文改訂のお知らせ

《2023年1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

販売元
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、左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした臨床試験（国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験）が終了し、フォシーガ錠の電子添文の自主的な改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。
なお、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電子添文（2023年1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

（1） 左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした臨床試験（D169CC00001試験）〔以下、DELIVER試験〕が終了したことから、以下の項目を改訂しました。

- 5.効能又は効果に関連する注意
- 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

2. 改訂内容（自主改訂）

主な改訂箇所のみを記載しています。
軽微な改訂箇所は2023年1月改訂の電子添文をご参照ください。

改訂後（下線部は改訂箇所）	改訂前（下線部は削除・改訂箇所）
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〉	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〉 5.5 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本薬の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。
5.5 「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（前治療等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.3参照］ 〈慢性腎臓病〉（略）	5.6 「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（前治療、左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.3参照］ 〈慢性腎臓病〉(略)

＜改訂理由＞
DELIVER試験が終了したことから、その結果を踏まえて記載を削除しました。

改訂後（下線部は改訂箇所）	改訂前（下線部は改訂箇所）
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害患者 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〉（略） 〈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	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害患者 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〉（略） 〈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

改訂後（下線部は改訂箇所）	改訂前（下線部は改訂箇所）
することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。また、eGFRが25mL/min/1.73m^2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〉（略）	することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。また、eGFRが30mL/min/1.73m^2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〉（略）

＜改訂理由＞

DELIVER試験の結果を元に記載を変更しました。

<table>
<tr><th>改訂後（下線部は追記・改訂箇所）</th><th>改訂前（下線部は削除・改訂箇所）</th></tr>
<tr>
<td>
11. 副作用
（略）
11.1 重大な副作用
11.1.1 低血糖（頻度不明）（略）
11.1.2 腎盂腎炎（0.1%未満）注1)、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（頻度不明）注1)、敗血症（0.1%未満）注1)
（略）
11.1.3 脱水（頻度不明）注1)
（略）
11.1.4 ケトアシドーシス（頻度不明）（略）

11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>（略）</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>体液量減少注2)</td><td>ケトーシス、食欲減退、多飲症</td><td></td></tr>
<tr><td>（略）</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
2型糖尿病患者を対象とした臨床試験（D1692C00005試験、D1692C00006試験及びD1692C00012試験）、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験（MB102229試験、MB102230試験及びD1695C00001試験PartB）の合算により算出した。

注1）2型糖尿病患者を対象とした臨床試験（D1692C00005試験、D1692C00006試験及びD1692C00012試験）、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験（MB102229試験、MB102230試験及びD1695C00001試験PartB）、慢性心不全患者を対象とした臨床試験（D1699C00001試験及びD169CC00001試験）、慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験（D169AC00001試験）の重篤な副作用の合算により算出した。
注2）2型糖尿病患者を対象とした臨床試験（D1692C00005試験、D1692C00006試験及びD1692C00012試験）、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験（MB102229試験、MB102230試験及びD1695C00001試験PartB）、慢性心不全患者を対象とした臨床試験（D1699C00001試験）、慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験（D169AC00001試験）の合算により算出した。
</td>
<td>
11. 副作用
（略）
11.1 重大な副作用
11.1.1 低血糖（頻度不明）（略）
11.1.2 腎盂腎炎（0.1%未満）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（頻度不明）、敗血症（0.1%未満）
（略）
11.1.3 脱水（頻度不明）
（略）
11.1.4 ケトアシドーシス（頻度不明）（略）

11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>（略）</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>体液量減少注)</td><td>ケトーシス、食欲減退、多飲症</td><td></td></tr>
<tr><td>（略）</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
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PartB）の合算により算出した。

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PartB）、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。
</td>
</tr>
</table>

＜改訂理由＞

「11.1 重大な副作用」の頻度について、既承認の2型糖尿病、1型糖尿病、慢性心不全、慢性腎臓病の臨床試験にDELIVER試験の結果を併合しました。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。

これに伴い、「11.1 重大な副作用」の頻度の注釈に関する記載を追記しました。

また、「11.2 その他の副作用」の頻度の注釈について記載を整備しました。

改訂後（下線部は追記箇所）

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1～17.1.2 (略)
17.1.3 慢性心不全患者を対象とした試験
(1)(略)
(2)国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(D169CC00001試験)

NYHA心機能分類がII～IV度、左室駆出率（LVEF）が40％超、eGFRが25mL/min/1.73m^2以上の慢性心不全患者を無作為割付けした（本剤10mg群3131例（うち日本人210例）、プラセボ群3132例（うち日本人212例））。本試験ではACE阻害薬、ARB、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、β遮断薬、MRA等が投与されていた患者が組み入れられた。なお、2型糖尿病合併患者[注12)]は本剤10mg群1401例（うち日本人75例）、プラセボ群1405例（うち日本人77例）、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群1730例（うち日本人135例）、プラセボ群1727例（うち日本人135例）であった。本剤10mgを1日1回最長42カ月（中央値27カ月）間投与したときの心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）の発現割合は以下のとおりであった。

注12）診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者

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=3131）	プラセボ（n=3132）	ハザード比[a]［95％信頼区間］	p値[a,b]
心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は緊急受診）	512例 （7.8/100人・年）	610例 （9.6/100人・年）	0.82 ［0.73, 0.92］	p=0.0008

a：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無で層別し、投与群を因子としたCox比例ハザードモデルにより推定した。
b：最終解析の有意水準は、中間解析の実施を考慮して両側0.048とされた。

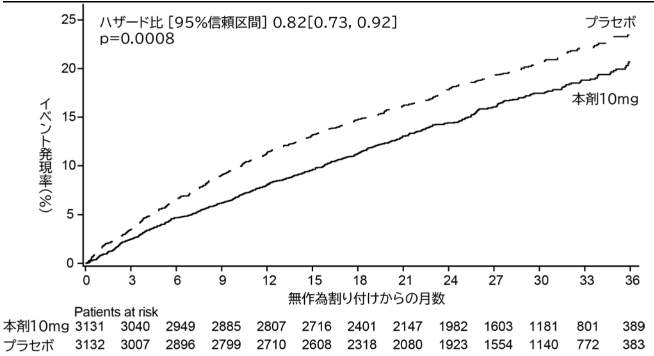

図2 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した3126例（うち日本人210例）及びプラセボを投与した3127例（うち日本人212例）中、体液量減少を示唆する重篤な有害事象[注13)]が本剤10mg群35例（1.1％）及びプラセボ群31例（1.0％）、糖尿病ケトアシドーシス[注14)]が本剤10mg群2例（0.1％）及びプラセボ群0例、重度の低血糖が本剤10mg群6例（0.2％）及びプラセボ群7例（0.2％）であった。なお、本試験では、投与中止に至った有害事象、切断、切断に至った有害事象、下肢切断のリスクとなる有害事象、糖尿病ケトアシドーシスの可能性がある事象、重度の低血糖、心虚血性イベント（心筋梗塞、不安定狭心症）及び脳卒中、治験薬の投与中断に至った有害事象に該当する場合のみ非重篤な有害事象を収集した。

注13）有害事象「失神」「低血圧」「脱水」「血液量減少症」「起立性低血圧」「循環虚脱」「ショック」「うっ血性肝障害」「血液量減少性ショック」
注14）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が高いと判定された有害事象

17.1.4～17.2 (略)

改訂前

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1～17.1.2 (略)
17.1.3 慢性心不全患者を対象とした試験
(1)(略)

17.1.4～17.2 (略)

＜改訂理由＞

DELIVER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。

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.314（2023年2月発行予定）」に掲載されます。
最新の電子添文情報は、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。

（01）04987039455512
GS1 コード

DI420_06

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