

フォシーガ錠 5mg、10mg に係る
医薬品リスク管理計画書

アストラゼネカ株式会社

フォシーガ錠 5mg、10mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	フォシーガ錠 5mg、10mg	有効成分	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	873969、87219、873999
提出年月日		令和 5 年 12 月 27 日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
性器感染	体重減少の安全性への影響	高齢者への投与時の安全性
尿路感染	腎障害	腎機能障害患者への投与時の安全性
低血糖	肝障害	肝機能障害患者への投与時の安全性
多尿・頻尿	骨折	
体液量減少に関連する事象	悪性腫瘍	
ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス	下肢切断	

1.2. 有効性に関する検討事項
該当なし

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
慢性心不全患者を対象とした一般使用成績調査
慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
患者向け資材の作成と提供(フォシーガ錠を服用される方・ご家族の方へ【効能共通】)
患者向け資材の作成と提供(フォシーガ錠を服用される1型糖尿病患者の方・ご家族の方へ【1型糖尿病】、フォシーガ錠 1型糖尿病患者の方向けガイド(携帯カード)【1型糖尿病】)
医療従事者向け資材の作成と提供(適正使用のしおり【効能共通】)
医療従事者向け資材の作成と提供(フォシーガ錠医療従事者向けガイド【1型糖尿病】)

医薬品リスク管理計画書

会社名：アストラゼネカ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2014年3月24日	薬効分類	873969、87219、873999
再審査期間	2型糖尿病：8年 1型糖尿病：4年 慢性心不全：4年 慢性腎臓病：4年	承認番号	22600AMX00528000 22600AMX00529000
国際誕生日	2012年10月5日		
販売名	フォシーガ錠 5mg、10mg		
有効成分	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物		
含量及び剤形	フィルムコーティング錠、ダパグリフロジンとして 5mg、10mg		
用法及び用量	2型糖尿病 通常、成人にはダパ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 10mg 1 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、成人にはダパ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 10mg 1 日 1 回に増量することができる。 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。		
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。 慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	「1型糖尿病」の効能・効果追加（承認日：2019年3月26日） 「慢性心不全」の効能・効果追加（承認日：2020年11月27日） 「慢性腎臓病」の効能・効果追加（承認日：2021年8月25日）		

変更の履歴

前回提出日

令和 5 年 1 月 24 日

変更内容の概要：

1. 「1 医薬品リスク管理計画の概要」の「ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス」の追加の医薬品安全性監視活動から、1 型糖尿病患者を対象とした製造販売後データベース調査に関する記載を削除
2. 「2 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」から、1 型糖尿病患者を対象とした製造販売後データベース調査に関する記載を削除
3. 「5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」の 1 型糖尿病患者を対象とした製造販売後データベース調査の実施状況及び報告書の作成予定日を変更
4. すべての医療従事者向け資材及び患者向け資材の用語を変更

変更理由：

1～3. 1 型糖尿病患者を対象とした製造販売後データベース調査が終了したため

4. 日本糖尿病協会の「糖尿病にまつわる“ことば”を見直すプロジェクト」推進に伴う記載整備

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
性器感染	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none">2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（単独療法比較試験、D1692C00006 試験）（以下、国内第Ⅲ相試験とする。）では、性器感染事象の発現例は少なく、発現率も投与群間で同程度であったが、海外の短期プラセボ対照試験併合集団（以下、海外併合試験とする。）では、プラセボ群 0.6%（14/2295 例）よりもダパグリフロジン 10mg 群 5.5%（130/2360 例）で多く報告された。1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（短期+長期継続投与期プラセボ対照第Ⅲ相 [MB102229 試験及び MB102230 試験] 併合集団）（以下、第Ⅲ相試験とする。）でも、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で発現率が高かった（プラセボ群 3.4% [18/532 例]、ダパグリフロジン 5mg 群 13.3% [73/548 例]、ダパグリフロジン 10mg 群 12.0% [68/566 例]）。日本人集団で発現した性器感染は各群とも 1 例でいずれも軽度であった。重篤な転帰を辿る症例、投与中止に至った症例はごく稀であったものの、ダパグリフロジンによる尿中グルコース排泄促進に関連している可能性があり、投与患者に発症が予測されるため。 なお、左室駆出率の低下した心不全（HF_{rEF}）患者（2型糖尿病合併の有無を問わない）を対象とした第Ⅲ相試験（D1699C00001 試験）（以下、DAPA-HF 試験とする。）では、ダパグリフロジン群で重篤な性器感染事象の発現はなかった。慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験（2型糖尿病合併の有無を問わない）（D169AC00001 試験）（以下、DAPA-CKD 試験とする。）では、重篤な性器感染事象が、全体集団でプラセボ群 0%（0/2149 例）、ダパグリフロジン群 0.1%（3/2149 例）に発現したが、日本人集団での発現はなかった（プラセボ群 0% [0/116 例]、ダパグリフロジン群 0% [0/128 例]）。糖尿病患者を対象とした国内外の製造販売後において、SGLT2 阻害剤服用後に外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を認めた症例が報告されているため。なお、2型糖尿病患者を対象とした主要心血管系イベント発現頻度の抑制を検討する試験（以下、DECLARE 試験とする。）において、フルニエ壊疽は本剤 10mg 群 1 例、プラセボ群 5 例と高い傾向は認められず、日本人集団での報告はなかった。また、2型糖尿病患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（以下、長期 PMS 調査とする。）では、性器感染に関連する副作用は 1.6%（125/7581 例）に認められたが、重篤症例の報告はなかった。また、フルニエ壊疽の報告もなかった。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">通常の医薬品安全性監視活動追加の医薬品安全性監視活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において当該情報を入手・評価し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、「電子添文」）、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 患者向け資材の作成、配布
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

尿路感染

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、尿路感染事象の発現例は少なく、発現率も投与群間で同程度であったが、海外併合試験ではプラセボ群 3.5% (81/2295 例) よりもダパグリフロジン 10mg 群 4.7% (110/2360 例) で多く報告された。1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験では、尿路感染事象の発現が最も高かったのはダパグリフロジン 5mg 群であり、最も低かったのは 10mg 群であった (プラセボ群 7.3% [39/532 例]、ダパグリフロジン 5mg 群 10.4% [57/548 例]、ダパグリフロジン 10mg 群 5.3% [30/566 例])。また日本人集団での尿路感染の発現は少数で、いずれも軽度であった。DAPA-HF 試験では、重篤な尿路感染事象の発現率は投与群間で同程度であった (プラセボ群 0.7% [17/2368 例]、ダパグリフロジン群 0.6% [14/2368 例])。DAPA-CKD 試験では、重篤な尿路感染の発現率は、全体集団ではプラセボ群に対してダパグリフロジン群で高かった (プラセボ群 0.8% [18/2149 例]、ダパグリフロジン群 1.3% [29/2149 例]) が、日本人集団での発現はなかった (プラセボ群 0% [0/116 例]、ダパグリフロジン群 0% [0/128 例])。
重篤な転帰を辿る症例、投与中止に至った症例はごく稀であったものの、ダパグリフロジンによる尿中グルコース排泄促進に関連している可能性があり、投与患者に発症が予測されるため。
2. 製造販売後に 2 型糖尿病患者において腎盂腎炎から敗血症に至った症例が報告された。
3. 長期 PMS 調査では、尿路感染に関連する副作用は 1.2% (93/7581 例) に認められ、重篤症例は 0.1% (9/7581 例) であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動：なし

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において当該情報を入手・評価し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 患者向け資材の作成、配布
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

低血糖

重要な特定されたリスクとした理由：

1. ダパグリフロジンの血糖降下作用はインスリンに依存しないため、単独投与では低血糖を発現するリスクは低いと考える。しかしながら、2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（長期投与試験、D1692C00012 試験）において、他の血糖降下薬と併用して投与した際に低血糖（低血糖の定義に基づく）の報告があった。（単独投与群 2.4% [6/249 例]、全ての併用群 4.0% [19/479 例]）。国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（DPP-4 阻害薬との併用を含むインスリン製剤との併用療法）では、低血糖の発現割合は、16 週間の二重盲検投与期で本剤併用群 19.5%（24 例/123 例）、プラセボ併用群 23.3%（14 例/60 例）、52 週間本剤併用投与群で 35.0%（43 例/123 例）であった。報告された低血糖の程度は主に軽度（低血糖の重症度分類に基づく）であり、投与中止に至った症例はほとんどなかったものの、ダパグリフロジンの血糖降下作用により、インスリンそのもの、またはインスリン分泌を促進する他剤による低血糖が助長される可能性があるため。
なお、長期 PMS 調査では、低血糖に関連する副作用は 0.4%（27/7581 例）に認められたが、転帰は全て回復又は軽快であった。重篤症例は 1 例のみであった。
2. 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験において、低血糖事象全体及び重度の低血糖事象の発現率は投与群間で同様であった。しかしながら、製造販売後における 1 型糖尿病患者での低血糖の管理には不確実性が高いと考えられることから、1 型糖尿病患者においても注意深く監視を行う必要があると判断したため。

<1 型糖尿病>

第Ⅲ相試験

		プラセボ群	ダパグリフロジン 5mg 群	ダパグリフロジン 10mg 群
重度の低 血糖事象	全体集団	10.0% (53/532 例)	9.7% (53/548 例)	9.0% (51/566 例)
	日本人集団	0% (0/58 例)	3.6% (2/55 例)	2.4% (1/41 例)

3. DAPA-HF 試験では、重度の低血糖事象は 8 例 9 件認められ、ダパグリフロジン群及びプラセボ群で各 4 例であった（プラセボ群 0.2% [4/2368 例]、ダパグリフロジン群 0.2% [4/2368 例]）。いずれも投与開始時に 2 型糖尿病を合併している患者であり、プラセボ群の 1 例を除き、事象発現時にスルホニルウレア剤あるいはインスリンを単独使用又は併用していた。
4. DAPA-CKD 試験では、重度の低血糖事象の発現例数は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して少なかった（プラセボ群 1.3% [28/2149 例]、ダパグリフロジン群 0.7% [14/2149 例]）。これらはいずれも投与開始時に 2 型糖尿病を合併している患者であり、ダパグリフロジン群の 1 例及びプラセボ群の 3 例を除き、事象発現時にスルホニルウレア剤あるいはインスリンを単独使用又は併用していた。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 慢性心不全患者を対象とした一般使用成績調査
 2. 慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

使用成績調査にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 患者向け資材の作成、配布
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

多尿・頻尿

重要な特定されたリスクとした理由：

ダパグリフロジンの作用機序から尿量が増加する可能性があり、尿閉の患者においては病態を悪化させる可能性が否定できないこと、2型糖尿病患者を対象とした海外併合試験では多尿・頻尿ともにプラセボ群よりダパグリフロジン群で多く報告されたこと（多尿：プラセボ群 0.2% [5/2295 例]、ダパグリフロジン 10mg 群 0.9% [21/2360 例]、頻尿：プラセボ群 0.7% [16/2295 例]、ダパグリフロジン 10mg 群 2.1% [49/2360 例]）、1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験でもプラセボ群よりもダパグリフロジン群で多く報告されたこと及び日本人集団でも同様の傾向が認められたことから、市販後の臨床使用下の安全性情報を収集し検討する事が重要であると考えられたため。

長期 PMS 調査では、多尿・頻尿に関連する副作用は 1.2%（94/7581 例）に認められたが、重篤症例の報告はなかった。

なお、DAPA-HF 試験及び DAPA-CKD 試験では、重篤な多尿・頻尿の発現はなかった。

<1 型糖尿病>

第Ⅲ相試験

		プラセボ群	ダパグリフロジン 5mg 群	ダパグリフロジン 10mg 群
多尿	全体集団	0.8% (4/532 例)	1.8% (10/548 例)	3.2% (18/566 例)
	日本人集団	0% (0/58 例)	0% (0/55 例)	4.9% (2/41 例)
頻尿	全体集団	2.8% (15/532 例)	5.7% (31/548 例)	4.4% (25/566 例)
	日本人集団	8.6% (5/58 例)	21.8% (12/55 例)	14.6% (6/41 例)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動：なし

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において当該情報を入手・評価し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 患者向け資材の作成、配布
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

体液量減少に関連する事象

重要な特定されたリスクとした理由：

- 2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、ダパグリフロジン投与による体液量減少に関連する有害事象（低血圧、脱水、血液量減少等）の発現例はなかったが、2型糖尿病患者を対象とした海外併合試験ではプラセボ群 0.7%（17/2295 例）よりもダパグリフロジン 10mg 群 1.1%（27/2360 例）でより多く報告された。また、1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験での発現はごくわずかであった。
重篤な転帰を辿る症例は稀で発現率はプラセボ群と同程度であったものの、体液量が減少した患者、及び体液量が減少するリスクのある患者では、ダパグリフロジンの利尿作用が安全性上の問題を引き起こす懸念がある。
- 2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱb相試験及び第Ⅲ相試験でダパグリフロジン投与により、わずかではあるが一貫したヘマトクリット増加が認められ、これは血漿量減少及びエリスロポエチン産生促進によると考えられる。血栓塞栓性事象と関連するとは考えられないものの、ヘマトクリットの増加が臨床的にどのような影響をもたらすかについて引き続き注意深く監視を行う必要がある。
- 長期 PMS 調査では、体液量減少に関連する副作用は 1.2%（91/7581 例）に認められ、重篤症例は 0.6%（43/7581 例）であった。なお、月別発現状況は以下の通りであった。

体液量減少に関連すると考えられる副作用の月別発現状況

副作用発現月	1月	2月	3月	4月	5月	6月
副作用発現症例数(%)	2/6722 (0.0)	1/6643 (0.0)	3/6584 (0.0)	4/6494 (0.1)	6/6422 (0.1)	5/6579 (0.1)
副作用発現月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
副作用発現症例数(%)	7/6610 (0.1)	7/6618 (0.1)	6/6671 (0.1)	3/6780 (0.0)	5/6940 (0.1)	5/6822 (0.1)

注) 投与最終日までに発現した副作用のうち投与 12 カ月後までに発現した副作用を対象とした。
なお、分母は各月の本剤投与症例数である。

- 2型糖尿病患者を対象とした DECLARE 試験における体液量減少に関連する有害事象の発現率は、全体集団でプラセボ群 2.4%（207/8569 例）、ダパグリフロジン 10mg 投与群 2.5%（213/8574 例）であったが、試験全体集団 17160 例のうち日本人の被験者は 95 例と限定されている。
- DAPA-HF 試験における体液量減少に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群で 6.5%（153/2368 例）、ダパグリフロジン群で 7.2%（170/2368 例）であり、投与群間で同程度であった。日本人集団ではプラセボ群 8.9%（16/179 例）、ダパグリフロジン群 13.5%（22/163 例）であり、プラセボ群と比較し、ダパグリフロジン群でやや発現頻度が高かった。なお、重篤な事象は各群 1 例（0.6%）のみであった。
- DAPA-CKD 試験における体液量減少に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群で 3.9%（84/2149 例）、ダパグリフロジン群で 5.6%（120/2149 例）であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かったが、重篤な体液量減少に関する有害事象の発現例数は、プラセボ群で 0.7%（15/2149 例）、ダパグリフロジン群で 0.7%（16/2149 例）で、投与群間で同程度であった。日本人集団ではプラセボ群 6.0%（7/116 例）、ダパグリフロジン群 11.7%（15/128 例）であり、プラセボ群と比較し、ダパグリフロジン群で発現頻度が高かった。なお、重篤な事象はダパグリフロジン群の 1 例（0.8%）のみであった。

上記の結果を踏まえ、引き続き注意深く監視を行う必要があると判断したため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 慢性心不全患者を対象とした一般使用成績調査
 2. 慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

使用成績調査にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 患者向け資材の作成、配布
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験では、中央判定で糖尿病ケトアシドーシスであることが「確実」と判断された症例はプラセボ群に比べダパグリフロジン群で多く報告された。日本人集団では3例で発現し、そのうちダパグリフロジン10mg群1例が重度の事象であった。開発プログラム全体を通じて、全投与群の大部分の事象はインスリンの一時的な不足により引き起こされたもので、偶発的要因（例：インスリンの打ち忘れ又はインスリンポンプの故障）、あるいはインスリン必要量の増加（例：感染症又は他の重篤な疾患の徴候、又はアルコール摂取）によるものであった。2型糖尿病患者においては、このクラスの薬剤での治験データで血中のケトン体増加が報告されている事例があり、ダパグリフロジンの2型糖尿病患者を対象とした臨床試験ではケトン体増加は臨床的に問題にならない程度であったが、インスリン分泌能が低下している患者において、糖尿病ケトアシドーシスのリスクを高めることは否定できない。

<1型糖尿病>

第Ⅲ相試験：「確実」と判断された糖尿病ケトアシドーシスの発現率

	プラセボ群	ダパグリフロジン 5mg 群	ダパグリフロジン 10mg 群
全体集団	1.1% (6/532 例)	4.0% (22/548 例)	3.5% (20/566 例)
日本人集団	0% (0/58 例)	1.8% (1/55 例)	4.9% (2/41 例)

2. 長期PMS調査では、ケトン体増加に関連すると考えられる副作用は0.6%（46/7581例）に認められた。重篤症例は4例（0.1%）認められ、その内訳は糖尿病ケトアシドーシス及びケトーシスが各2例であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。2例の糖尿病ケトアシドーシスのうち、1例は1型糖尿病の患者であり、もう1例は小児（14歳）で、いずれも適応外使用の症例であった。（「1型糖尿病」に対する効能・効果追加は2019年3月であり本症例登録時は1型糖尿病は適応外であった。）
3. 製造販売後に2型糖尿病患者において重篤なケトアシドーシスの症例が報告され、また一部の症例では糖尿病ケトアシドーシスの徴候とされる著しい血糖上昇を伴わない症例が報告された。
4. 2型糖尿病患者を対象としたDECLARE試験では、糖尿病ケトアシドーシスの発現率は高くないものの（全体集団：プラセボ群0.1% [12/8569例]、ダパグリフロジン10mg投与群0.3% [27/8574例]）、ダパグリフロジン群ではプラセボ群より数値上発現率が高かった。
5. DAPA-HF試験では、中央判定で糖尿病ケトアシドーシスであることが「確実」と判断された症例がダパグリフロジン群0.1%（3/2368例）に認められた。プラセボ群での報告はなかった。3例はいずれも投与開始時に2型糖尿病を合併し、試験期間中に他の糖尿病治療薬を投与されており、そのうち1例はインスリン治療を受けていた。報告された寄与因子は、感染、疾患、飲食物の摂取不足、脱水であった。
6. DAPA-CKD試験では、中央判定で糖尿病ケトアシドーシスであることが「確実」と判断された症例がプラセボ群0.1%（2/2149例）のみで認められた。2例はいずれも2型糖尿病を合併していた。

上記の結果を踏まえ、引き続き注意深く監視を行う必要があると判断したため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動（糖尿病ケトアシドーシス専用質問票での追加調査を含む）
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 慢性心不全患者を対象とした一般使用成績調査
 2. 慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

使用成績調査にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 患者向け資材の作成、配布
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

以下の情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

- ・ 臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報
- ・ 特に1型糖尿病の患者はケトアシドーシス発現のリスクが高いことから、ケトアシドーシス発現のリスク、リスク因子、症状及び徴候、また血糖値が高値でなくとも発現しうることを患者に周知させること。
- ・ 症状が認められた場合には血中ケトン体測定を含む検査を実施し、ケトアシドーシスの発現が疑われる場合には適切な処置を行うこと。

重要な潜在的リスク

体重減少の安全性への影響

重要な潜在的リスクとした理由：

このクラスの薬剤は作用機序から尿中へのグルコース排泄量が増加し、体重減少効果が国内外の臨床試験で示されているが、低体重者の患者の安全性データが十分とは言い切れない。また、市販後の実臨床下において体重減少の安全性への影響（特に低体重）のデータを収集・検討する必要があると判断したため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動：なし

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において当該情報を入手・評価し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

腎障害

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の臨床試験において、投与中に血清クレアチニンの上昇又は eGFR の軽度低下が認められた。血清クレアチニン増加は、SGLT2 阻害が糸球体内圧を低下させるというダパグリフロジンの作用機序により説明される。この作用機序により、CKD に悪影響を及ぼす糸球体内高血圧及び過剰濾過が補正される。DAPA-CKD 試験において、本剤投与中にみられる血清クレアチニン上昇又は eGFR 低下は腎障害のリスク上昇につながるものではなく、本剤には長期的には腎保護作用があり、糖尿病の有無に関わらず、本剤は腎に対してリスクよりもベネフィットがあることが示された。しかしながら、特に重度の腎障害患者への本剤の投与に際しては、投与中の eGFR 低下を契機として腎機能障害が悪化する可能性があることから、引き続き注意深く監視を行う必要があると判断したため。

2 型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外併合試験では、ダパグリフロジンの 6 カ月、1 年の投与で腎機能の悪化は認められていない。また、2 型糖尿病患者を対象とした DECLARE 試験では、腎臓に関する複合的評価項目^{注)}において、ダパグリフロジン群のイベント発現率は 4.3% (370/8582 例)、プラセボ群では 5.6% (480/8578 例) (ハザード比 0.76、95%信頼区間 0.67-0.87、 $p < 0.001$) であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群における腎障害のリスクの増加は認められなかった。1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験では腎障害の発現は少数であった。

DAPA-HF 試験では、腎関連事象の発現割合は、プラセボ群 6.7% (158/2368 例)、ダパグリフロジン群 6.0% (141/2368 例) であり、重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.4% (58/2368 例)、ダパグリフロジン群 1.4% (34/2368 例) であった。

DAPA-CKD 試験では、腎関連事象の発現割合は、プラセボ群 7.9% (169/2149 例)、ダパグリフロジン群 6.7% (144/2149 例) であり、重篤な腎関連事象の発現割合は、プラセボ群 3.2% (69/2149 例)、ダパグリフロジン群 2.5% (54/2149 例) であった。

注) eGFR 60 mL/分/1.73m² 未満、且つベースラインから 40%以上の低下の持続、及び/又は ESRD [人工透析日数が 90 日以上又は腎移植。eGFR 15 mL/分/1.73m² 未満へ持続的な低下] 及び/又は腎疾患あるいは心血管疾患による死亡。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 慢性心不全患者を対象とした一般使用成績調査
 2. 慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

使用成績調査にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

肝障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内試験では、ダパグリフロジン投与による肝障害に関連する有害事象の発現は少なかった。海外試験においても、ダパグリフロジンが重度の肝障害を引き起こす可能性は示されていないものの、2型糖尿病患者において薬剤誘発性肝炎及び／又は自己免疫性肝炎と診断された症例が1例認められたことから、引き続き注意深く監視を行う必要があると判断したため。なお、2型糖尿病患者を対象とした DECLARE 試験において、肝障害の発現率は投与群間で同程度（全体集団：プラセボ群 1.0% [87/8569 例]、ダパグリフロジン 10mg 投与群 1.0% [82/8574 例]）であった。長期 PMS 調査では、肝機能障害に関連すると考えられる副作用は 0.7%（54/7581 例）に認められたが、重篤症例は2例（肝機能異常、肝酵素上昇）のみであった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の安全性監視活動 ・ 追加の安全性監視活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において当該情報を入手・評価し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動：なし ・ 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、製造販売後の肝障害の発現状況に応じて、注意喚起の可否を検討する。</p>

骨折	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ダパグリフロジンは体重、尿細管でのカルシウム及びリンの吸収・排泄、ビタミンD代謝に影響を及ぼす可能性がある。2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験では、骨折の発現例はわずかでダパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。2型糖尿病患者を対象とした海外併合試験においても、ダパグリフロジンが骨折リスクを増大させるという可能性は示されていない。また、2型糖尿病患者を対象としたDECLARE試験及びHFrfEF患者を対象としたDAPA-HF試験における骨折の発現率は、プラセボ群と同程度であった（DECLARE試験 [全体集団]：プラセボ群 5.1% [440/8569 例]、ダパグリフロジン 10mg 投与群 5.3% [457/8574 例]、DAPA-HF 試験：プラセボ群 2.1% [50/2368 例]、ダパグリフロジン群 2.1% [49/2368 例]）。長期PMS調査でも、骨折の報告は少数（6/7581 例、0.1%）であった。なお、6 例中 5 例が 65 歳以上の高齢者であった。</p> <p>DAPA-CKD 試験における骨折の発現率は、プラセボ群で 3.2%（69/2149 例）、ダパグリフロジン群で 4.0%（85/2149 例）であったが、経時的な発現率の推移、骨折の部位、及び骨折のリスクが高いサブグループ（高齢者、閉経後の女性、腎機能の低い患者）に関する評価を行った結果、ダパグリフロジンの投与と骨折のリスクとの関連性は認められなかった。</p> <p>しかし、中等度腎障害を有する2型糖尿病患者を対象としたMB102029試験の短期及び長期投与期間において、プラセボ群 0 例、ダパグリフロジン群 13 例に骨折が認められたことから、中等度腎障害患者ではダパグリフロジン投与により骨折リスクが増大する可能性が示唆されたことから、引き続き注意深く監視を行う必要があると判断したため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において当該情報を入手・評価し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動：なし ・ 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、製造販売後の骨折の発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討する。</p>

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 2型糖尿病患者を対象とした海外全第Ⅱb相／第Ⅲ相試験併合集団における悪性及び詳細不明の新生物の発現率は、ダパグリフロジン群と対照群で同程度であり、リスク比は1.030（95%信頼区間0.711-1.506）であった。また、2型糖尿病患者を対象としたDECLARE試験及びHFrEF患者を対象としたDAPA-HF試験における悪性腫瘍の発現率は、プラセボ群と同程度であった（DECLARE試験〔全体集団〕：プラセボ群5.7%〔486/8569例〕、ダパグリフロジン10mg投与群5.6%〔481/8574例〕、DAPA-HF試験（重篤症例）：プラセボ群2.0%〔48/2368例〕、ダパグリフロジン群2.1%〔49/2368例〕）。長期PMS調査でも、悪性腫瘍に関連すると考えられる副作用は0.3%（25/7581例）と少数であった。
2. 2型糖尿病患者を対象とした海外全第Ⅱb相／第Ⅲ相試験併合集団における膀胱癌の発現率は、ダパグリフロジン群0.15%（9/5936例）、対照群0.03%（1/3403例）と、報告件数は少ないものの、ダパグリフロジン群と対照群で発現率に数値上の違いが認められた。しかし、DECLARE試験及びDAPA-HF試験及びDAPA-CKD試験における膀胱癌発現率は、ダパグリフロジン群ではプラセボ群より低かった（DECLARE試験〔全体集団〕：プラセボ群0.5%〔45/8569例〕、ダパグリフロジン10mg投与群0.3%〔26/8574例〕、DAPA-HF試験（重篤症例）：プラセボ群0.2%〔5/2368例〕、ダパグリフロジン群0.1%〔3/2368例〕、DAPA-CKD試験（重篤症例）：プラセボ群0.1%〔2/2149例〕、ダパグリフロジン群0.0%〔1/2149例〕）。長期PMS調査では、1例のみの発現であった。
なお、1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験では、膀胱癌の発現はなかった。
3. 2型糖尿病患者を対象とした海外全第Ⅱb相／第Ⅲ相試験併合集団における乳癌の発現率は、対照群0.21%（3/1439例）、ダパグリフロジン群0.45%（12/2693例）、1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（全体集団）では、プラセボ群なし、ダパグリフロジン5mg投与群0.4%（2/548例）、10mg投与群0.4%（2/566例）と、報告件数は少ないもののダパグリフロジン群と対照群で発現率に数値上の違いが認められた。しかし、DECLARE試験及びDAPA-HF試験での乳癌の発現率は、ダパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。（DECLARE試験〔全体集団〕：プラセボ群0.4%〔35/8569例〕、ダパグリフロジン10mg投与群0.4%〔36/8574例〕、DAPA-HF試験（重篤症例）：プラセボ群0.2%〔4/2368例〕、ダパグリフロジン群0.0%〔1/2368例〕）
なお、DAPA-CKD試験及び長期PMS調査では、乳癌の発現はなかった。1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験でも、日本人集団における乳癌の発現はなかった。

現時点のデータからはダパグリフロジン投与と関連性がある可能性は低いと考えられるが、悪性腫瘍については引き続き注意深く監視を行う必要があると判断したため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動：なし

なお、海外において計画されている癌のリスクを評価する薬剤疫学調査（MB102118）において、本事象についても長期間追跡した包括的な情報を収集する予定である。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において当該情報を入手・評価し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 患者向け資材の作成、配布
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

下肢切断

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 血管リスク因子を有する患者を対象に実施した試験を含む、試験期間が3カ月を超えるダパグリフロジンの第Ⅱb相及び第Ⅲ相試験30試験（ダパグリフロジン群9195例及びプラセボ又は実対照薬投与群4629例）においては、非外傷性下肢切断事象は、ダパグリフロジン群8例12件、プラセボ又は実対照薬投与群7例7件の、計19件であり、プラセボ又は実対照薬投与群に比べダパグリフロジン群で発現が高い傾向は認められなかった。
2. 2型糖尿病患者を対象としたDECLARE試験及びDAPA-HF試験及びDAPA-CKD試験における下肢切断の発現率は、投与群間で同程度であった。（DECLARE試験〔全体集団〕：プラセボ群1.3%〔110/8569例〕、ダパグリフロジン10mg投与群1.4%〔117/8574例〕、DAPA-HF試験：プラセボ群0.5%〔12/2368例〕、ダパグリフロジン群0.5%〔13/2368例〕、DAPA-CKD試験：プラセボ群1.8%〔39/2149例〕、ダパグリフロジン群1.6%〔35/2149例〕）
3. 糖尿病患者を対象とした国内の製造販売後では、下肢切断に至った症例が6例報告されているが（2020年10月4日時点）、いずれも情報が限られており、本剤の適応疾患である糖尿病や合併症などのリスク因子が考慮される症例であり、本剤との関連性がある可能性は低いと考えられる。
4. 海外で実施された心血管リスク因子を有する患者を対象とした臨床試験（D1690C00018試験、D1690C00019試験、DECLARE試験）を用いたメタアナリシス（ダパグリフロジン10mg投与群9516例及びプラセボ群9514例）において、事象の発現は投与群間で同程度であり、ダパグリフロジン投与による下肢切断のリスク増加は示されなかった（1000患者年あたりのイベント発現率：ダパグリフロジン10mg投与群3.3、プラセボ群3.0、ハザード比：1.09〔95%信頼区間0.82,1.44〕、 $p=0.559$ ）。

現時点までのデータからダパグリフロジン投与と下肢切断との関連を示す根拠は得られていないものの、他のSGLT2阻害薬の心血管安全性を評価した海外における長期臨床試験において、下肢切断（特に足指）の報告増加が認められており、SGLT2阻害薬の薬理作用が影響した可能性も否定できないことから、下肢切断事象については引き続き注意深く監視を行う必要があると判断したため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動：なし

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において当該情報を入手・評価し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動：なし
- ・ 追加のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

現状、特記すべき注意喚起内容はなく、上記医薬品安全性監視活動の結果に応じて、注意喚起の要否を検討することが妥当と考えるため。

重要な不足情報

高齢者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤は高齢者へ投与されることが想定され、気温等の外的環境の影響により高齢者における体液量減少に伴う副作用の懸念、尿路感染症の発見が遅れる懸念等があり、承認時には国内における高齢者への投与時の安全性に関する情報が得られていなかったため。

なお、2型糖尿病患者の高齢者（65歳以上）を対象とした特定使用成績調査（以下、高齢者PMS調査とする。）での副作用発現割合は12.5%（213/1708例）、長期PMS調査では65歳未満：12.1%（637/5264例）、65歳以上75歳未満：14.9%（254/1702例）、75歳以上：14.6%（90/615例）であった。また、高齢者（65歳以上）における体液量減少に関連すると考えられる副作用発現割合は、高齢者PMS調査で1.5%（25/1708例）、長期PMS調査で1.5%（35/2317例）、尿路感染症に関連すると考えられる副作用発現割合は高齢者PMS調査で1.1%（18/1708例）、長期PMS調査で1.8%（42/2317例）であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動：なし

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において当該情報を入手・評価し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 患者向け資材の作成、配布
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

腎機能障害患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下が認められ、重度の腎機能障害患者では腎機能障害が悪化する可能性がある。2 型糖尿病及び 1 型糖尿病では中等度の腎機能障害患者への投与経験は限られ、DAPA-HF 試験ではベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満、DAPA-CKD 試験ではベースラインの eGFR が 25 mL/min/1.73m² 未満の患者が除外されており、これらの腎機能障害患者への投与初期の安全性に関する情報は十分得られていないため。

なお、長期 PMS 調査では腎機能障害合併「有」の患者における副作用発現割合は 15.5% (545/3520 例)、腎機能障害合併「無」の患者では 10.9% (428/3929 例) であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

使用成績調査にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 患者向け資材の作成、配布
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

肝機能障害患者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は肝機能障害患者へ投与されることが想定され、特に重度の肝機能障害患者において本剤投与により曝露量が多くなり、また併用薬剤による有害事象発現の増加の可能性が否定できず、承認時には国内における肝機能障害患者への投与時の安全性に関する情報が十分豊富に得られていなかったため。</p> <p>なお、長期 PMS 調査では、肝機能障害合併「有」の患者における副作用発現割合は 16.5% (307/1857 例)、肝機能障害合併「無」の患者では 11.9% (659/5560 例) であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において当該情報を入手・評価し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献報告、臨床試験、製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び報告 PBRERにおける累積検討</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
慢性心不全患者を対象とした一般使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 低血糖、体液量減少に関連する事象、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス、腎障害</p> <p>【目的】 使用実態下において、本剤を使用した慢性心不全患者の安全性について把握する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2.5年 登録期間：1.5年（ただし、登録症例数が目標症例数に達すると判断された時点で登録受付を終了する予定。） 目標症例数：安全性解析対象症例数として1000例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は1年。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 観察期間： DAPA-HF試験において、体液量減少に関連する事象のKaplan-Meier plotは投与開始直後（約1か月）にプラセボ群から乖離し、その後時間経過とともに群間差は縮小した。腎関連事象のKaplan-Meier plotも投与開始直後にプラセボ群との差がみられたが、時間経過とともに差は縮小・逆転（Kaplan-Meier plotは交差）した。低血糖及び糖尿病ケトアシドーシスは全期間を通して発現率が非常に低かった。したがって、安全性検討事項に設定した各事象に関して、最大1年の観察期間の設定は妥当であると判断した。 ・ 目標症例数： 1000例を組み入れた場合、発現率が6-7%の事象（腎関連事象、体液量減少事象）について、特定のリスク因子を有する患者（例えば、中等度以上の腎機能障害）の割合を30%、リスク因子「有」の「無」に対するオッズ比を2と仮定すると、特定のリスク因子における差を検出する確率は約80-85%程度と想定される。また、糖尿病ケトアシドーシスの発現は稀であると想定される。臨床試験で認められた潜在的な糖尿病ケトアシドーシスイベントの発現率の信頼区間の上限は0.88%であった（0.51%[0.26-0.88]）。本調査において1000例中糖尿病ケトアシドーシスの発現が3例以下であれば95%信頼区間の上限はこの値を下回り、臨床試験で認められた発現率を大きく上回ることがないことを一定の精度で説明が可能である。 なお、日本の疫学調査¹⁾及び厚生労働省の患者調査²⁾の結果から、本調査で組入れ可能と想定される各患者集団の割合は、糖尿病非合併患者約70%、1型糖尿病合併患者約1%、腎機能障害患者（重度：約5%、中等度：約30%）、肝機能障害患者約3%、NYHA心機能分類Ⅲ度以上約5%であると考えられる。本調査の目標症例数は1000例であるため、糖尿病非合併患者700例、1型糖尿病合併患者約10例、腎機能障害患者（重度：約50例、中等度：約300例）、肝機能障害患者30例、NYHA心機能分類Ⅲ度以上50例が組入れ可能であると想定している。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため、集計解析を実施する。 ・ 調査終了時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する。 	

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

- 1) Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokota T, Ide T, Takeshita A, et al. Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J.* 2009 Aug;73(8):1442-7.
- 2) Japan IDDM Network. Type 1 diabetes [IDDM] Report 2011.
- 3) Japan Circulation Society. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. 2017
- 4) Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, Tada T, Watanabe J, Shimokawa H. Prognostic Importance of Chronic Kidney Disease in Japanese Patients With Chronic Heart Failure. *Circ J.* 2008 Feb;72(2):173-8.
- 5) Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Trend of Westernization of Etiology and Clinical Characteristics of Heart Failure Patients in Japan--First Report From the CHART-2 Study. *Circ J.* 2011;75(4):823-33.
- 6) Ministry of Health, Labour and Welfare. Patient survey 2017

慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査

【安全性検討事項】

体液量減少に関連する事象、低血糖、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス、腎障害、腎機能障害患者への投与時の安全性

【目的】

使用実態下において、本剤を使用した慢性腎臓病患者の安全性について把握する。

【実施計画】

調査期間：2.5 年

登録期間：1.5 年（ただし、登録症例数が目標症例数に達すると判断された時点で登録受付を終了する予定。）

目標症例数：安全性解析対象症例数として 800 例

実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 1 年。

【実施計画の根拠】

・ 観察期間：

DAPA-CKD 試験において、体液量減少に関連する有害事象の Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ群とダパグリフロジン群の曲線は投与開始後、非常に早期（最初の 4 カ月間）に分離したが、その後は試験期間を通して差は拡大しなかった。また、腎障害の有害事象の Kaplan-Meier 曲線では、1 年以降はダパグリフロジン群の方がプラセボ群に比べ一貫して発現率が低く推移した。なお、本剤投与初期の eGFR 低下は患者背景次第で注意すべきである。低血糖及び糖尿病ケトアシドーシスは全期間を通して発現率が非常に低かった。したがって、安全性検討事項に設定した各事象に関して、1 年の観察期間の設定は妥当であると判断した。

・ 目標症例数：

DAPA-CKD 試験を参考に、本剤投与後 1 年後における体液量減少に関する事象又は腎関連事象の真の発現率を約 4.0%と仮定した場合、800 例の安全性解析対象症例が利用可能であれば体液量減少に関する事象の発現率の推定精度は 95%信頼区間の片側の幅として約 1.4%程度と想定される。また、特定のリスク因子を有する患者（例えば、利尿剤併用）の割合を 30%と仮定

すると、リスク因子「有」の「無」に対するオッズ比 2.5 を約 83%の検出力で検出可能と想定される。本患者集団では低血糖及び潜在的な DKA 事象の発現率は非常に低いと想定される。これらの事象の真の発現率を 0.5-1.0%と仮定すると、発現率は 95%信頼区間の片側の幅として約 0.5-0.7%程度の精度で推定可能と期待される。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため、集計解析を実施する。
- ・ 調査終了時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材の作成と提供（フォシーガ錠を服用される方・ご家族の方へ【効能共通】）	
	<p>【安全性検討事項】 性器感染、尿路感染、低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス、悪性腫瘍、高齢者への投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性</p> <p>【目的】 本剤の作用機序に関連している可能性があり、発症が予測されており、早期発見につながる自覚症状について、患者に理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 調査・試験結果が得られた時点において、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時</p>
患者向け資材の作成と提供（フォシーガ錠を服用される 1 型糖尿病の方・ご家族の方へ【1 型糖尿病】、フォシーガ錠 1 型糖尿病の方向けガイド（携帯カード）【1 型糖尿病】）	
	<p>【安全性検討事項】 ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス</p> <p>【目的】 1 型糖尿病の患者はケトアシドーシス発現のリスクが高いことから、適正量のインスリン製剤継続使用の必要性、糖尿病ケトアシドーシス発現のリスク・リスク因子・症状・徴候、また血糖値が高値でなくとも発現し得ることを患者に周知させ、早期発見につなげるため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 調査・試験結果が得られた時点において、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時、1 型糖尿病の再審査申請時</p>

医療従事者向け資料の作成と提供（適正使用のしおり【効能共通】）

【安全性検討事項】

性器感染、尿路感染、低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関する事象、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス、腎障害、悪性腫瘍、高齢者への投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性、肝機能障害患者への投与時の安全性

【目的】

本剤の安全性検討事項の早期検出と適切な診断・治療のための情報、患者選択における注意点等を提供するため。

【具体的な方法】

- ・ 納入時に MR が提供、説明し、資料の活用を依頼する。
- ・ 企業ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

調査・試験結果が得られた時点において、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資料の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資料作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時

医療従事者向け資料の作成と提供（フォシーガ錠医療従事者向けガイド【1型糖尿病】）

【安全性検討事項】

ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス

【目的】

本剤の安全性検討事項の早期検出と適切な診断・治療のための情報、患者選択、1型糖尿病患者における適正量のインスリン製剤継続使用、糖尿病ケトアシドーシス発現のリスク・リスク因子・症状・徴候（血糖値が高値でなくとも発現し得ることを含む）・ケトン体測定実施と適切な処置における注意点等を提供するため。

【具体的な方法】

- ・ 納入時に MR が提供、説明し、資料の活用を依頼する。
- ・ 企業ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

調査・試験結果が得られた時点において、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資料の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資料作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時、1型糖尿病の再審査申請時

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
2型糖尿病患者を対象とした市販直後調査	該当せず	販売開始6カ月後	終了	作成済み (2015年1月提出)
1型糖尿病患者を対象とした市販直後調査	該当せず	1型糖尿病の適応追加承認取得から6カ月後	終了	作成済み (2019年11月提出)
慢性心不全患者を対象とした市販直後調査	該当せず	慢性心不全の適応追加承認取得から6カ月後	終了	作成済み (2021年6月提出)
慢性腎臓病患者を対象とした市販直後調査	該当せず	慢性腎臓病の適応追加承認取得から6カ月後	終了	作成済み (2022年3月提出)
2型糖尿病患者の高齢者を対象とした特定使用成績調査	販売後3カ月間に本剤を服用した高齢者(65歳以上)の全症例を可能な限り登録する。なお、契約の成立時期にかかわらず、本剤が投与開始された症例が対象となる。	安全性定期報告時調査終了時(全症例固定後)	終了	作成済み (2016年12月提出)
2型糖尿病患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査	3年間の評価症例数として3000例	安全性定期報告時調査終了時(全症例固定後)	終了	作成済み (2019年12月提出)
2型糖尿病患者を対象とした主要心血管系イベント発現頻度の抑制を検討する試験(DECLARE試験)	約17150例(目標症例数)。日本では約100例(目標症例数)。	安全性定期報告時設定された主要イベント数が発現した時点	終了	最終報告書作成済み(2019年1月提出)
2型糖尿病患者を対象とした本剤とインスリンの併用療法試験(D1692C00013)	180例(ダパグリフロジン投与群120例、プラセボ投与群60例)	安全性定期報告時全症例が16週間の二重盲検投与期間が完了した時点また36週間の非盲検投与継続期間が完了した時点	終了	16週間二重盲検投与期間結果作成済み(2015年9月提出)

1型糖尿病患者を対象とした製造販売後データベース調査（ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス）	該当せず	報告書作成時	終了	最終報告書作成済み（2023年6月提出）
慢性心不全患者を対象とした一般使用成績調査	安全性解析対象として1000例	安全性定期報告時調査終了時（全症例固定後）	実施中	2024年12月（最終報告書作成時）
慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査	安全性解析対象として800例	安全性定期報告時調査終了時（全症例固定後）	実施中	2025年10月（最終報告書作成時）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
2型糖尿病患者の高齢者を対象とした特定使用成績調査	販売後3カ月間に本剤を服用した高齢者（65歳以上）の全症例を可能な限り登録する。なお、契約の成立時期にかかわらず、本剤が投与開始された症例が対象となる。	安全性定期報告時調査終了時（全症例固定後）	終了	作成済み（2016年12月提出）
2型糖尿病患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査	3年間の評価症例数として3000例	安全性定期報告時調査終了時（全症例固定後）	終了	作成済み（2019年12月提出）
2型糖尿病患者を対象とした主要心血管系イベント発現頻度の抑制を検討する試験（DECLARE試験）	約17150例（目標症例数）。日本では約100例（目標症例数）。	安全性定期報告時設定された主要イベント数が発現した時点	終了	最終報告書作成済み（2019年1月提出）
2型糖尿病患者を対象とした本剤とインスリンの併用療法試験（D1692C00013）	180例（ダパグリフロジン投与群120例、プラセボ投与群60例）	安全性定期報告時全症例が16週間の二重盲検投与期間が完了した時点また36週間の非盲検投与継続期間が完了した時点	終了	16週間二重盲検投与期間結果作成済み（2015年9月提出） 最終報告書作成済み（2016年6月提出）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文 患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
2型糖尿病患者を対象とした市販直後調査	販売開始6カ月後	終了
1型糖尿病患者を対象とした市販直後調査	1型糖尿病の適応追加承認取得から6カ月後	終了
慢性心不全患者を対象とした市販直後調査	慢性心不全の適応追加承認取得から6カ月後	終了
慢性腎臓病患者を対象とした市販直後調査	慢性腎臓病の適応追加承認取得から6カ月後	終了
患者向け資材の作成と提供 (フォシーガ錠を服用される方・ご家族の方へ【効能共通】)	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中
患者向け資材の作成と提供 (フォシーガ錠を服用される1型糖尿病の方・ご家族の方へ【1型糖尿病】、フォシーガ錠1型糖尿病の方向けガイド(携帯カード)【1型糖尿病】)	安全性定期報告時 1型糖尿病の再審査申請時	実施中
医療従事者向け資材の作成と提供(適正使用のしおり【効能共通】)	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中
医療従事者向け資材の作成と提供(フォシーガ錠医療従事者向けガイド【1型糖尿病】)	安全性定期報告時 1型糖尿病の再審査申請時	実施中