再審査報告書

令和7年5月16日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	フォシーガ錠 5 mg フォシーガ錠 10 mg
有 効 成 分 名	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社 ^{*1}
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2型糖尿病 2. <u>1型糖尿病</u> 3. 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。 4. 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 の 用 法 ・ 用 量	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2型糖尿病 通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg 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 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。 2. <u>1型糖尿病</u> <u>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 5 mg 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 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。</u> 3.4. 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 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。
承 認 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成 26 年 3 月 24 日 2. <u>平成 31 年 3 月 26 日（「1型糖尿病」の効能・効果及び用法・用量の追加）</u> 3. <u>令和 2 年 11 月 27 日（「慢性心不全」の効能・効果及び用法・用量の追加）</u> 4. <u>令和 3 年 8 月 25 日（「慢性腎臓病」の効能・効果及び用法・用量の追加）</u>
再 審 査 期 間	<ol style="list-style-type: none"> 1. 8 年（平成 26 年 3 月 24 日～令和 4 年 3 月 23 日） 2. <u>4 年（平成 31 年 3 月 26 日～令和 5 年 3 月 25 日）</u> 3. 4 年（令和 2 年 11 月 27 日～令和 6 年 11 月 26 日） 4. 4 年（令和 3 年 8 月 25 日～令和 7 年 8 月 24 日）
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：本剤の製造販売承認は、平成 27 年 6 月 1 日付けでブリistol・マイヤーズ株式会社からアストラゼネカ株式会社に承継された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量については、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

フォシーガ錠 5 mg 及び同錠 10 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な不足情報の「心不全患者への投与時の安全性」が削除されている(令和 2 年 12 月)。

また、表 2 に示す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が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少の安全性への影響 ・腎障害 ・肝障害 ・骨折 ・悪性腫瘍 ・下肢切断[※] 	<ul style="list-style-type: none"> ・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
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

※再審査申請後の令和 6 年 11 月に重要な潜在的リスクから削除された。

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要[※]

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・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) ・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 		<ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資材の作成と提供(フォシーガ錠を服用される患者さん・ご家族の方へ【<u>効能共通</u>】) ・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 型糖尿病患者の患者さん・ご家族の方へ【<u>1 型糖尿病</u>】、フォシーガ錠 1 型糖尿病患者向けガイド(携帯カード)【<u>1 型糖尿病</u>】) ・医療従事者向け資材の作成と提供(適正使用のしおり【<u>効能共通</u>】) ・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【<u>1 型糖尿病</u>】)

下線部：今回の再審査対象

※本再審査申請後に、「2 型糖尿病」に係る再審査が終了したため、「2 型糖尿病」に係る追加の医薬品安全性監視活動等については記載を省略した。

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す製造販売後データベース調査が実施された。

表 3 製造販売後データベース調査の概要

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)	
目的	1 型糖尿病の適応追加後に本剤を新規に処方された 1 型糖尿病患者群とナトリウム・グルコース共輸送担体 2 (以下、「SGLT2」) 阻害剤を使用していない 1 型糖尿病患者群における糖尿病ケトアシドーシスの年間発生率を推定する。
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
有効性に関する検討事項	該当なし

調査に用いたデータベース	JMDC Claims Database*1
調査に利用したデータ期間	平成 17 年 1 月～令和 4 年 3 月 (対象集団の特定に用いた期間は平成 30 年 3 月以降)
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	曝露群：本剤を処方された、インスリンを処方されている 1 型糖尿病患者 対照群：SGLT2 阻害剤を使用していない、インスリンを処方されている 1 型糖尿病患者
アウトカム定義	以下の 1～3 のいずれにも該当する又は 4 に該当する糖尿病ケトアシドーシス 1.入院レセプト上に糖尿病ケトアシドーシス疾患コードが存在する 2.糖尿病ケトアシドーシス疾患コードを含む入院レセプトに点滴によるインスリン処方がある*1 3.糖尿病ケトアシドーシス疾患コードを含む入院レセプトに輸液静注がある*1 4.糖尿病ケトアシドーシスに関連した死亡（糖尿病ケトアシドーシスによる入院の入院月と同月又は翌月の死亡）
解析に供した対象者数	5,886 例（曝露群 327 例*2、対照群 5,886 例）
備考	*1 点滴によるインスリン処方及び輸液静注の診療行為は、糖尿病ケトアシドーシス疾患コードを含む入院レセプトと同じレセプトに含まれること。 *2 本調査は prevalent new user design が採用されており、曝露群の解析に供した対象者の全員が対照群からの切替え患者であった。なお、当該対象者は対照群としても解析に供した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4～表 7 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 患者向け資材の作成と提供（効能共通）の概要

患者向け資材の作成と提供（フォシーガ錠を服用される患者さん・ご家族の方へ【効能共通】）	
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。
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
具体的な方法	・納入時に医薬情報担当者（以下、「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。
実施期間	販売開始から継続中
備考	

表 5 患者向け資材の作成と提供（1 型糖尿病）の概要

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 型糖尿病の患者さん・ご家族の方へ【1 型糖尿病】、フォシーガ錠 1 型糖尿病患者向けガイド（携帯カード）【1 型糖尿病】〕	
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。
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
具体的な方法	・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。
実施期間	1 型糖尿病の効能追加の一部変更承認日から継続中
備考	

表 6 医療従事者向け資材の作成と提供（効能共通）の概要

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】）	
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。
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
具体的な方法	・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。

実施期間	販売開始から継続中
備考	

表7 医療従事者向け資料の作成と提供（1型糖尿病）の概要

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】）	
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。
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
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・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。
実施期間	1型糖尿病の効能追加の一部変更承認日から継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクである「ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス」について、製造販売後データベース調査（以下、「本調査」）により検討した。

本調査の組入れ基準、除外基準及び解析対象は、表8のとおりであり、マッチドコホートにおける初回の糖尿病ケトアシドーシスの発現状況は表9のとおりであった。1型糖尿病に係る効能・効果等の承認（平成31年3月）以後の12カ月ごとの期間¹⁾を層とする層別Cox比例ハザードモデルに基づく、対照群に対する曝露群のハザード比[95%信頼区間]は1.28[0.40, 4.09]であり、対照群と比較して、曝露群で糖尿病ケトアシドーシスの発現リスクに統計学的な有意差は認められなかった。糖尿病ケトアシドーシスは既に添付文書等で注意喚起がされていること及び本調査の結果を踏まえた結果、追加の安全対策は必要ないと考える。

表8 製造販売後データベース調査の組入れ／除外基準及び解析対象

組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・インスリンの処方時に15歳以上であること。 ・インスリンの処方日より過去365日以内に、180日以下の間隔で少なくとも2回の医療記録が存在すること。 ・インスリンの処方日より過去1年以上前に1型糖尿病の診断があること。 ・インスリンの処方日前の1年間にSGLT2阻害剤の処方がないこと。
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病の診断日以降に2型糖尿病の診断記録及び経口糖尿病薬の処方履歴が存在すること。 ・妊娠の記録があること。
解析対象	<ul style="list-style-type: none"> ・組入れ基準に該当し、除外基準に該当しない5,886例（曝露群327例、対照群5,886例※）を解析に供した。曝露群と対照群の患者背景を調整するため、共変量〔年齢、性別、1型糖尿病の罹病期間、体格指数（BMI）、HbA1c、インスリンポンプの使用、持続血糖測定（CGM）、ケトアシドーシスの既往歴、糖尿病性腎症、手術歴、食事療法、利尿薬、傷害、膵炎、全身性ステロイド〕を説明変数にして推定した傾向スコアを用いて、曝露群と対照群の対象者数の比を1:1から1:3の傾向スコアマッチングで選択した集団をマッチドコホート（曝露群327例、対照群980例）として解析対象とした。
備考	※全体コホートの5,886例は、全例対照群に組み入れた。

¹⁾ ①平成31年3月～令和2年3月、②令和2年4月～令和3年3月、③令和3年4月～令和4年3月

表 9 糖尿病ケトアシドーシスの発現率及びハザード比（解析対象集団）

	対象者数	発現 症例数	発現率（/100人年） [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間]
対照群	980	10	1.14 [0.55, 2.10]	Reference
曝露群	327	4	1.54 [0.42, 3.95]	1.28 [0.40, 4.09]

その他の安全性検討事項については、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集した。その結果、再審査期間中に得られた副作用報告等から、現時点で特段の懸念は認められず、「使用上の注意」の改訂等の新たな安全対策は必要ないとする。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は重篤 29 例 40 件、非重篤 98 例 138 件であり、予測できる重篤な副作用は 76 例 81 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない主な副作用²⁾は表 10 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点で更なる注意喚起は不要と判断し、今後も情報収集に努めることとした。

表 10 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	121	178	29	40	98	138
肝胆道系障害	5	6	1	1	5	5
肝機能異常	4	4	1	1	3	3
皮膚および皮下組織障害	10	10	0	0	10	10
そう痒症	4	4	0	0	4	4
筋骨格系および結合組織障害	12	14	2	2	10	12
側腹部痛	4	4	0	0	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	12	14	3	3	9	11
体調不良	4	4	2	2	2	2
臨床検査	22	23	2	2	20	21
グリコヘモグロビン増加	4	4	0	0	4	4
ヘモグロビン減少	4	4	0	0	4	4

MedDRA/J version 25.1

5. 有効性

有効性に関する製造販売後調査等は実施していない。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施

²⁾ 基本語別で総数 4 件以上の発現がみられた副作用をまとめた

していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 1 件あり、研究報告はなく、概要は表 11 のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点に対応中の事案はない。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	ケトアシドーシスのリスクに関する米国添付文書、欧州製品概要（SmPC）の改訂（令和元年 10 月）
研究報告	該当なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量については、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上