

## 再審査報告書

令和 7 年 11 月 18 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*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	A) 2 型糖尿病 B) 1 型糖尿病 C) <u>慢性心不全</u> <u>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> D) 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	A) 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。 B) 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。 C,D) <u>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。</u>
承 認 年 月 日	A) 平成 26 年 3 月 24 日 B) 平成 31 年 3 月 26 日 C) <u>令和 2 年 11 月 27 日</u> D) 令和 3 年 8 月 25 日
再 審 査 期 間	A) 8 年 B) 4 年 C) <u>4 年</u> D) 4 年
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	※：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医薬品製造販売承認が承継された。

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（今回の再審査対象に限る。）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が設定されている。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクの「肝障害」及び「下肢切断」が削除された (令和 6 年 11 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"> <li>性器感染</li> <li>尿路感染</li> <li>低血糖</li> <li>多尿・頻尿</li> <li>体液量減少に関連する事象</li> <li>ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重減少の安全性への影響</li> <li>腎障害</li> <li>骨折</li> <li>悪性腫瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>高齢者への投与時の安全性</li> <li>腎機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>肝機能障害患者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>		

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"> <li>慢性心不全患者を対象とした一般使用成績調査</li> <li>慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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【<u>効能共通</u>】)</li> <li>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】) ※</li> <li>医療従事者向けの資材の作成と提供 (適正使用のしおり【<u>効能共通</u>】)</li> <li>医療従事者向けの資材の作成と提供 (フォシーガ錠医療従事者向けガイド【1 型糖尿病】) ※</li> </ul>

※：今回の再審査申請後に、1 型糖尿病効能の再審査結果に基づき、削除された。

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

慢性心不全患者を対象とした一般使用成績調査	
目的	製造販売後の使用実態下において、本剤を使用した慢性心不全患者での以下の事項について確認することを目的とする。 (1) 使用上の注意から予測できない副作用 (2) 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握 (3) 安全性に影響を与えると考えられる要因
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
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式

対象患者	本剤を初めて使用した慢性心不全患者
実施期間	令和3年3月～令和6年8月
目標症例数	1,000例（安全性解析対象症例数として）
観察期間	1年
実施施設数	333施設
収集症例数	1,207例
安全性解析対象症例数	1,192例
有効性解析対象症例数	1,190例

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表5及び表6に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表5 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材の作成と提供（フォシーガ錠を服用される方へ・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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	平成26年5月～継続中

表6 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	平成26年5月～継続中

### 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

一般使用成績調査の安全性解析対象 1,192 例における副作用発現割合は 8.3%（99/1,192 例）であり、承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験：DAPA-HF 試験）における副作用発現割合 10.3%（244/2,368 例）を上回ることはなかった。発現した副作用は、腎機能障害 14 例、尿路感染及び慢性心不全各 6 例等であった。

安全性検討事項のうち、一般使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表7のとおりであり、いずれも発現症例数が少なく、重篤な症例については本剤以外の要因の影響が考えられることから、承認時までの副作用発現状況と比べて、追加の対応が必要となる新たな問題は認められないと判断した。

表7 一般使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,192 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
低血糖	0	3 (0.3)
体液量減少に関連する事象	3 (0.3)	6 (0.5)
ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス	0	2 (0.2)
重要な潜在的リスク		
腎障害	8 (0.7)	10 (0.8)

各検討事項の定義は別添参照

MedDRA/J version 27.0

なお、表7以外の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用について、再審査期間中の発現状況は表8のとおりであり、承認後に特徴的な発現傾向は認められず、新たな安全対策措置が必要となる症例の報告もなかった。

表8 再審査期間における副作用の発現状況

安全性検討事項	総計	重篤
	発現症例数	発現症例数
重要な特定されたリスク		
性器感染	32	5
尿路感染	144	47
多尿・頻尿	38	1
重要な潜在的リスク		
体重減少の安全性への影響	45	4
骨折	3	2
悪性腫瘍	9	9

各検討事項の定義は別添参照

MedDRA/J version 27.0

重要な不足情報及び慢性心不全効能の承認時に製造販売後に検討することとされた、eGFR<sup>1)</sup>が45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の腎機能障害患者及び1型糖尿病を合併する慢性心不全患者における副作用の発現状況は表9のとおりであった。

表9 一般使用成績調査における重要な不足情報等の検討

安全性解析対象症例数		1,192 例
検討事項		副作用発現割合 (%) (発現症例/該当症例数)
高齢者	65歳未満	6.6 (15/226)
	65歳以上	8.7 (84/966)
腎機能障害 (eGFR [mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ] 別)	60以上	8.4 (28/332)
	45以上60未満	8.8 (29/331)
	45未満	8.9 (41/460)
肝機能障害	あり	5.7 (7/122)
	なし	8.7 (92/1,055)
1型糖尿病の合併患者		0 (該当症例なし)

各項目について不明な症例は除外している。

### 高齢者における安全性

65歳以上の高齢者集団では、65歳未満の集団と比べて副作用発現割合が高かった。高齢者集団で発現した副作用は、添付文書の「重要な基本的注意」、「高齢者」及び「副作用」の項で注意喚起

<sup>1)</sup> 推算糸球体ろ過量

済みである。

#### 腎機能障害患者における安全性

腎機能障害を有する患者では、非該当患者と比べて副作用発現割合が高かった。eGFR 別の副作用発現割合は各区分で同程度であったが、重篤な副作用の発現割合は 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の集団で高かった (eGFR 60 以上 : 3.3% (11/332 例)、45 以上 60 未満 : 3.0% (10/331 例)、45 未満 : 4.3% (20/460 例))。発現した副作用は添付文書の「重要な基本的注意」及び「副作用」の項で注意喚起済みであり、また、「腎機能障害患者」の項で、腎機能低下に伴う血中濃度上昇及び本剤投与中の腎機能障害悪化、eGFR が低値の患者への慎重な投与を注意喚起済みである。

#### 肝機能障害患者、1 型糖尿病を合併した患者における安全性

肝機能障害を有する患者において、非該当患者と比べて副作用発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、一般使用成績調査において 1 型糖尿病を合併した慢性心不全患者は認められなかった。

また、安全性に影響を及ぼす新たな要因は特定されなかった。

以上のことから、使用実態下における本剤の慢性心不全患者に対する安全性について、特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

## 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、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 158 例 216 件、予測できない重篤な副作用は 193 例 276 件、予測できない非重篤な副作用は 262 例 370 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 8 件以上収集された副作用は表 10 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

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	422	646	193	276	262	370
代謝および栄養障害	65	73	30	35	37	38
高カリウム血症	12	13	9	10	3	3
栄養補給障害	11	11	1	1	10	10
神経系障害	59	65	32	33	29	32
脳梗塞	15	15	15	15	0	0
傾眠	11	11	0	0	11	11
心臓障害	78	89	56	62	25	27
心不全	20	20	19	19	1	1
慢性心不全	13	14	10	11	3	3
胃腸障害	28	34	6	7	22	27
嚥下障害	9	9	0	0	9	9
肝胆道系障害	22	22	8	8	14	14

肝機能異常	9	9	1	1	8	8
皮膚および皮下組織障害	19	23	0	0	19	23
そう痒症	11	11	0	0	11	11
筋骨格系および結合組織障害	22	26	1	1	21	25
筋力低下	8	8	0	0	8	8
腎および尿路障害	55	58	32	35	23	23
急性腎障害	19	19	19	19	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	44	49	13	13	32	36
体調不良	9	9	1	1	8	8
臨床検査	65	72	13	13	53	59
グリコヘモグロビン増加	9	9	0	0	9	9

MedDRA/J version 27.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

一般使用成績調査の有効性解析対象症例 1,190 例において、観察期間中の心血管死又は心不全による入院の発現状況は表 11 のとおりであり、直接的な比較には限界があるが、承認時までの臨床試験（DAPA-HF 試験）のイベント発現割合を上回ることにはなかった。また、慢性心不全効能承認時に製造販売後に検討することとされた、eGFR が 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害患者、並びに NYHA 心機能分類<sup>2)</sup>Ⅲ度以上の患者に対する有効性は、表 12 のとおりであった。eGFR が低値の集団及び NYHA 心機能分類がⅢ度以上の集団では、これらに非該当の集団と比べてイベント発現率が高くなったが、DAPA-HF 試験で認められた傾向と大きく異ならなかった。

以上の検討から、使用実態下における本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

表 11 心血管又は心不全による入院の発現状況

エンドポイント	症例数	イベント発現例数	イベント発現率 (%) (/100 人年) [95%信頼区間] ※
心血管死及び心不全による入院	1,190	65	6.5 [5.0, 8.2]
心血管死		41	4.1 [2.9, 5.5]
心不全による入院		24	2.4 [1.5, 3.5]
承認時までの臨床試験（DAPA-HF 試験）			
心血管死及び心不全イベント (入院又は緊急受診)	2,373	386	11.6
心血管死及び心不全による入院 (初回発現)		382	11.4
心血管死		227	6.5
心不全による入院		231	6.9
心不全による緊急受診		10	0.3

各エンドポイントは初回発現が対象とされた。

※：DAPA-HF 試験では未推定。

表 12 検討事項別の有効性イベントの発現状況

検討事項	症例数	イベント（心血管死及び心不全による入院）発現例数	イベント発現率 (%) (/100 人年) [95%信頼区間]	
投与開始時の eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	60 以上	331	9	3.1 [1.4, 5.9]
	45 以上 60 未満	331	17	6.0 [3.5, 9.7]
	45 未満	459	39	10.8 [7.7, 14.8]
NYHA 心機能分類	Ⅱ度以下	765	25	3.7 [2.4, 5.4]
	Ⅲ度以上	376	39	14.0 [10.0, 19.1]

<sup>2)</sup> ニューヨーク心臓協会による I（症状なし）～IV（安静時にも症状あり）度までの心機能の重症度分類。

## 6. 措置報告及び研究報告

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件であり、研究報告はなかった（表13）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	SGLT2 阻害薬のカナダ製品モノグラフに、成人2型糖尿病患者での当該薬投与中止後のケトアシドーシスの遷延又は新規発症リスクを追記するとのHCの決定（カナダ、令和6年8月及び同年9月）
------	--

HC：カナダ保健省、SGLT：ナトリウム・グルコース共役輸送体

## 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（今回の再審査対象に限る。）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たものと判断した。

以上

(別添)

## 安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、器官別大分類を SOC、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
低血糖	PT：低血糖、低血糖性意識消失、血中ブドウ糖減少、冷汗、空腹、動悸、蒼白 (下線部は低血糖と同時に発現している場合のみを該当とした)
体液量減少に関連する事象	PT：低血圧、血液量減少症、脱水、失神、起立性低血圧、血圧低下、循環虚脱、血液量減少性ショック
ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス	PT：血中ケトン体増加、糖尿病性ケトアシドーシス、尿中ケトン体陽性、ケトアシドーシス、ケトーシス、血中ケトン体陽性、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、アセトン血症、糖尿病性ケトーシス
腎障害	PT：乏尿、亜急性腎障害、急性リン酸腎症、急性腎障害、持続的血液透析濾過、新生児無尿、新生児腎不全、新生児腎障害、無尿、胎児腎障害、腎不全、腎前性腎不全、腎機能障害、腹膜透析、血液濾過、血液透析、透析、高窒素血症、アルブミン尿、クリスタル腎症、ナトリウム分画排泄率、低ナトリウム尿症、好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン増加、尿中クレアチニン減少、尿中クレアチニン異常、尿中蛋白陽性、尿細管間質性腎炎、尿量減少、糸球体濾過率減少、糸球体濾過率異常、腎クレアチニン・クリアランス減少、腎クレアチニン・クリアランス異常、腎尿素クリアランス減少、腎尿細管壊死、腎尿細管損傷、腎尿細管機能障害、腎尿細管障害、腎機能検査異常、腎炎、腎疾患による浮腫、腎移植、腎障害分子-1、蛋白尿、血中クレアチニン増加、血中クレアチニン異常、血中尿素増加、血中尿素異常、血中尿素窒素／クレアチニン比増加、透析時非経腸栄養、高クレアチニン血症、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、腎障害、腎後性腎不全、糖尿病性腎症、慢性腎臓病
性器感染	PT：フルニエー壊疽、性器感染、亀頭包皮炎、男性性器感染、カンジダ性亀頭炎、陰部そう痒症、女性性器感染、外陰部腔カンジダ症、精巣炎、外陰腔そう痒症、腔感染、外陰腔紅斑、外陰腔不快感
尿路感染	PT：尿路感染、腎盂腎炎、敗血症、敗血症性ショック、急性腎盂腎炎、気腫性膀胱炎、大腸菌性尿路感染、菌血症、大腸菌性菌血症、膀胱炎、気腫性腎盂腎炎、前立腺炎、尿路性敗血症、尿道炎、細菌性尿路感染
多尿・頻尿	PT：多尿、頻尿、夜間頻尿、尿量増加
体重減少の安全性への影響	PT：体重減少、サルコペニア、異常体重減少
骨折	PT 名に「骨折」を含む事象
悪性腫瘍	SOC：「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に包含される PT。ただし、良性の PT を除く。

MedDRA/J version 27.0