

ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物の「効能又は効果に 関連する注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	ダパグリフロジンプロピレ ングリコール水和物	フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg（アストラゼネカ株式会 社）
効能・効果	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。	
改訂の概要	1. 「効能又は効果に関連する注意」の項における「左室駆 出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び 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。」の記載を削除等する。 2. 「臨床成績」の項に、左室駆出率の保たれた慢性心不全 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D169CC00001 試 験）の成績を追記する。	
改訂の理由及び調査 の結果	左室駆出率の保たれた慢性心不全患者を対象に、プラセボ又 は本剤を投与した国際共同第Ⅲ相試験（D169CC00001 試験） の成績より、本剤の有効性が示されたこと等から、改訂する ことが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>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> <u>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。</u> 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)</p>	<p>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> (削除) 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)</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 (略) 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 <u>30 mL/min/1.73m²</u>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) 9.2.2～9.8 (略)</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 (略) 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 <u>25 mL/min/1.73m²</u>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) 9.2.2～9.8 (略)</p>
11. 副作用 (略)	11. 副作用 (略)

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 (略)</p> <p>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)</p> <p>11.1.3 脱水 (頻度不明) (略)</p> <p>11.1.4 (略)</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="181 534 1115 699"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験〔<u>第Ⅱb相 (D1692C00005 試験)</u>、<u>第Ⅲ相 (D1692C00006 試験)</u> 及び<u>長期投与試験 (D1692C00012 試験)</u>〕の結果と、1型糖尿病患者を対象とした<u>プラセボ対照二重盲検比較試験 (MB102229 試験及び MB102230 試験)</u> 及び<u>国内第Ⅲ相長期投与試験 (D1695C00001 試験 PartB)</u> の合算により算出した。</p> <p>注) 2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験〔<u>第Ⅱb相 (D1692C00005 試験)</u>、<u>第Ⅲ相 (D1692C00006 試験)</u> 及び<u>長期投与試験 (D1692C00012 試験)</u>〕の結果と、1型糖尿病患者を対象とした<u>プラセボ対照二重盲検比較試験 (MB102229 試験及び MB102230 試験)</u> 及び<u>国内第Ⅲ相長期投与試験 (D1695C00001 試験 PartB)</u>、慢性心不全患者を対象とした<u>国際共同第Ⅲ相試験 (D1699C00001 試験)</u>、慢性腎臓病患者を対象とした<u>国際共同第Ⅲ相試験 (D169AC00001 試験)</u> の合算により算出した。</p>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	(略)					代謝及び栄養障害		体液量減少 ^{注)}	ケトーシス、食欲減退、多飲症		(略)					<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 (略)</p> <p>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)</p> <p>11.1.3 脱水 (頻度不明)^{注1} (略)</p> <p>11.1.4 (略)</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1115 534 2051 699"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	(略)					代謝及び栄養障害		体液量減少 ^{注2)}	ケトーシス、食欲減退、多飲症		(略)				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																					
(略)																																									
代謝及び栄養障害		体液量減少 ^{注)}	ケトーシス、食欲減退、多飲症																																						
(略)																																									
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																					
(略)																																									
代謝及び栄養障害		体液量減少 ^{注2)}	ケトーシス、食欲減退、多飲症																																						
(略)																																									
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1~17.1.2 (略)</p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1~17.1.2 (略)</p>																																								

17.1.3 慢性心不全患者を対象とした試験
 (1) (略)
 (新設)

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)^{35), 36)}

NYHA 心機能分類がⅡ～Ⅳ度、左室駆出率 (LVEF) が 40%超、eGFR が 25 mL/min/1.73m² 以上の慢性心不全患者を無作為割付けした (本剤 10 mg 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 10 mg 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 10 mg 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 10 mg 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

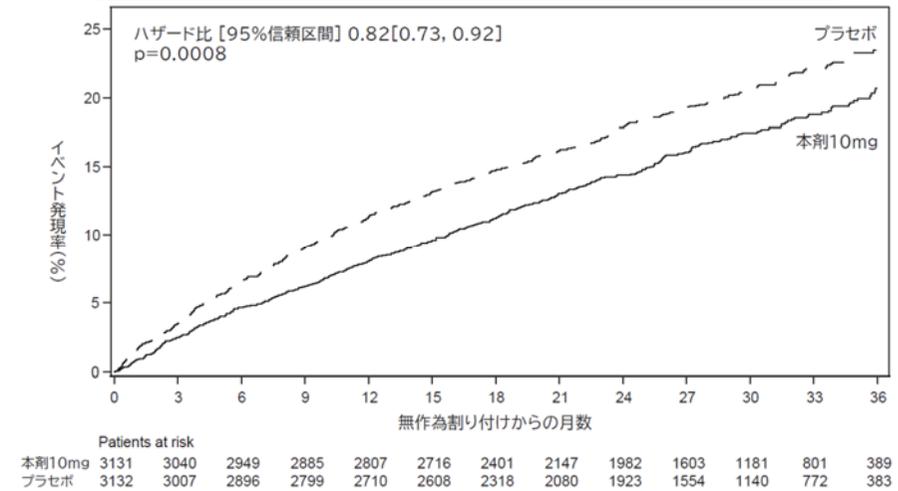
表 9 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

	本剤 10 mg (n=3131)	プラセボ (n=3132)	ハザード比* [95%信頼区間]	p 値*、 **
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=0.00 08

*: 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。

** : 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 10 mg 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 10 mg 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 10 mg 群 2 例（0.1%）及びプラセボ群 0 例、重度の低血糖が本剤 10 mg 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)	17.1.4～17.2 (略)
<p>23. 主要文献 1)～34) (略) (新設)</p> <p>35) Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct;383(15):1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816</p> <p>36) Araki E. et al. J Diabetes Investig. 2016 Jul;7(4):555-64. doi:10.1111/jdi.12453</p> <p>37) Araki E. et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Apr;19(4):562-570. doi:10.1111/dom.12853</p> <p>38) Kanai Y. et al. J Clin Invest. 1994 Jan;93(1):397-404. doi:10.1172/JCI116972</p> <p>39) 社内資料 (SGLT2 及び SGLT1 に対する Ki 値及び選択性, 2011)</p> <p>40) Verma S. et al. Diabetologia. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi:10.1007/s00125-018-4670-7</p> <p>41) 社内資料 (糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)</p> <p>42) Cherney DZI, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7):582-593. doi:10.1016/S2213-8587(20)30162-5</p> <p>43) Cherney DZ. et al. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 19;74(20):2511-2524. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.022</p> <p>44) Wright EM. et al. J Intern Med. 2007 Jan;261(1):32-43. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x</p> <p>45) 社内資料 (糖尿病モデルラットに単回投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)</p> <p>46) 社内資料 (糖尿病モデルラットに反復投与後の尿中グルコー</p>	<p>23. 主要文献 1)～34) (略)</p> <p>35) Solomon SD, et al. N Engl J Med. 2022 Sep;387(12):1089-98. doi:10.1056/NEJMoa2206286</p> <p>36) Jhund PS, et al. Nat.Med. 2022 Sep;28(9):1956-64. doi:10.1038/s41591-022-01971-4</p> <p>37) Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct;383(15):1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816</p> <p>38) Araki E. et al. J Diabetes Investig. 2016 Jul;7(4):555-64. doi:10.1111/jdi.12453</p> <p>39) Araki E. et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Apr;19(4):562-570. doi:10.1111/dom.12853</p> <p>40) Kanai Y. et al. J Clin Invest. 1994 Jan;93(1):397-404. doi:10.1172/JCI116972</p> <p>41) 社内資料 (SGLT2 及 SGLT1 に対する Ki 値及び選択性, 2011)</p> <p>42) Verma S. et al. Diabetologia. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi:10.1007/s00125-018-4670-7</p> <p>43) 社内資料 (糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)</p> <p>44) Cherney DZI, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7):582-593. doi:10.1016/S2213-8587(20)30162-5</p> <p>45) Cherney DZ. et al. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 19;74(20):2511-2524. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.022</p> <p>46) Wright EM. et al. J Intern Med. 2007 Jan;261(1):32-43. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x</p> <p>47) 社内資料 (糖尿病モデルラットに単回投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)</p> <p>48) 社内資料 (糖尿病モデルラットに反復投与後の尿中グルコー</p>

ス排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003) <u>47)</u> 社内資料 (糖尿病モデルラットに単回投与後の血中グルコース濃度, 2003) <u>48)</u> 社内資料 (前糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)	ス排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003) <u>49)</u> 社内資料 (糖尿病モデルラットに単回投与後の血中グルコース濃度, 2003) <u>50)</u> 社内資料 (前糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)
---	---