
第2部 CTDの概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

2.5 臨床に関する概括評価

フォシーガ[®]

本書は、ブリストル・マイヤーズ株式会社及びアストラゼネカ株式会社の機密文書です。機密保持を求める条件で本書を公開する場合があることを除いては、本書の受領により、本書に記載された非公開の情報は、ブリストル・マイヤーズ株式会社又はアストラゼネカ株式会社の書面による事前の承認なく公開又は開示しないことに同意したものとします。

ブリストル・マイヤーズ株式会社及び
アストラゼネカ株式会社は本書の公
開・開示に同意しております

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	6
2.5.1 製品開発の根拠	7
2.5.1.1 緒言	7
2.5.1.2 臨床開発プログラムと本邦の製造販売承認申請に用いる臨床データパッケージ	9
2.5.1.2.1 臨床薬理試験（第1相／第2a相）	10
2.5.1.2.2 第2b相／第3相試験	12
2.5.1.2.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守	15
2.5.1.2.4 規制当局のガイダンス及び助言	16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	17
2.5.4 有効性の概括評価	19
2.5.4.1 評価資料の試験デザイン	19
2.5.4.1.1 対象集団の選択	20
2.5.4.1.2 有効性の評価項目	20
2.5.4.1.3 統計学的手法	21
2.5.4.2 評価資料の試験結果	21
2.5.4.2.1 検討した患者集団	21
2.5.4.2.2 有効性の検討	22
2.5.4.2.2.1 血糖関連評価項目	22
2.5.4.2.2.1.1 HbA1c 変化量	22
2.5.4.2.2.1.2 空腹時血糖（FPG）	24
2.5.4.2.2.1.3 HbA1c 7%未満に到達した被験者の割合	25
2.5.4.2.2.2 体重	25
2.5.4.2.2.3 血圧	26
2.5.4.2.3 増量効果に関する検討	27
2.5.4.2.4 効果の持続性に関する検討	29
2.5.4.2.5 部分集団における有効性の検討	29
2.5.4.3 有効性に関する結論	30
2.5.5 安全性の概括評価	33
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析	33
2.5.5.1.1 ダパグリフロジンの臨床試験における安全性評価の概観	33
2.5.5.1.2 併合方法	34
2.5.5.2 全般的な曝露状況及び人口統計学的特性	35

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

2.5.5.2.1	全般的な曝露状況	35
2.5.5.2.2	人口統計学的特性	35
2.5.5.3	安全性の概括評価	36
2.5.5.3.1	有害事象の概略	36
2.5.5.3.1.1	第3相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）	36
2.5.5.3.1.2	第3相長期投与試験（D1692C00012 試験）	36
2.5.5.3.1.3	第2b相試験（D1692C00005 試験）	37
2.5.5.3.1.4	海外の短期プラセボ対照試験併合集団	37
2.5.5.3.1.5	海外の30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団	38
2.5.5.3.2	比較的良好に見られる有害事象	38
2.5.5.3.2.1	第3相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）	38
2.5.5.3.2.2	第3相長期投与試験（D1692C00012 試験）	38
2.5.5.3.2.3	第2b相試験（D1692C00005 試験）	39
2.5.5.3.2.4	海外の短期プラセボ対照試験併合集団	39
2.5.5.3.2.5	海外の30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団	39
2.5.5.3.3	死亡	39
2.5.5.3.4	重篤な有害事象	40
2.5.5.3.4.1	第3相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）	40
2.5.5.3.4.2	第3相長期投与試験（D1692C00012 試験）	40
2.5.5.3.4.3	第2b相試験（D1692C00005 試験）	40
2.5.5.3.4.4	海外の短期プラセボ対照試験併合集団	40
2.5.5.3.4.5	海外の30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団及び海外の30-MU 全第 2b相／第3相試験併合集団	40
2.5.5.3.5	治験薬の投与中止に至った有害事象	41
2.5.5.3.5.1	第3相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）	41
2.5.5.3.5.2	第3相長期投与試験（D1692C00012 試験）	41
2.5.5.3.5.3	第2b相試験（D1692C00005 試験）	41
2.5.5.3.5.4	海外の短期プラセボ対照試験併合集団	42
2.5.5.3.5.5	海外の30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団	42
2.5.5.3.6	特に関心が持たれる事象	42
2.5.5.3.6.1	心血管系	42
2.5.5.3.6.2	低血糖症	43
2.5.5.3.6.3	生殖器感染事象	44
2.5.5.3.6.4	尿路感染事象（腎感染を含む）	45
2.5.5.3.6.5	腎障害又は腎不全	46
2.5.5.3.6.6	体液量減少	48
2.5.5.3.6.7	骨折及び骨代謝	49
2.5.5.3.6.7.1	骨に関する臨床検査値	50
2.5.5.3.6.7.2	骨密度	50
2.5.5.3.6.8	肝障害	51
2.5.5.3.6.9	血液学的検査値	52
2.5.5.3.6.10	悪性及び詳細不明の新生物	54
2.5.5.3.6.11	ダバグリフロジンの増量の有無別でみた特に関心が持たれる事象（第 3相長期投与試験〔D1692C00012 試験〕）	55
2.5.5.4	特別な集団における安全性	55

2.5.5.4.1	高齢者	56
2.5.5.4.1.1	国内試験	56
2.5.5.4.1.2	海外の第 2b 相／第 3 相プログラム	56
2.5.5.4.1.3	高齢者に関する結論	56
2.5.5.4.2	腎障害患者	56
2.5.5.4.2.1	国内試験	57
2.5.5.4.2.2	海外の第 2b 相／第 3 相プログラム	57
2.5.5.4.2.3	腎障害患者に関する結論	58
2.5.5.4.3	重度肝障害患者	58
2.5.5.4.4	妊婦及び授乳婦	58
2.5.5.5	過量投与及び乱用の可能性	59
2.5.5.6	離脱症状及び反跳現象	59
2.5.5.7	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	59
2.5.5.8	市販後安全性報告	59
2.5.5.9	安全性に関する結論	59
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	61
2.5.6.1	ダパグリフロジンのベネフィット	61
2.5.6.2	ダパグリフロジンのリスク	62
2.5.6.3	ベネフィット-リスク評価	64
2.5.6.3.1	様々な臨床場面でのベネフィット-リスク	65
2.5.6.3.2	特別な集団への投与	66
2.5.6.4	全般的な結論	67
2.5.7	参考文献	68

表目次

表 1	本邦におけるダパグリフロジンの臨床開発プログラム	9
表 2	本邦の製造販売承認申請に用いるダパグリフロジンの臨床薬理試験の臨床データパッケージ	11
表 3	本邦の製造販売承認申請に用いるダパグリフロジンの第 2b 相／第 3 相試験の臨床データパッケージ（評価資料）	13
表 4	本邦の製造販売承認申請に用いるダパグリフロジンの第 2b 相／第 3 相試験の臨床データパッケージ（参考資料）	14
表 5	併用薬毎の 52 週時の有効性評価項目のベースラインからの変化量（D1692C00012 試験：FAS）	33

図目次

図 1	2 型糖尿病に対する経口血糖降下薬.....	9
図 2	健康被験者及び 2 型糖尿病患者での 24 時間尿糖排泄量のベースラインからの変化量とダパグリフロジンの用量に関する散布図及び近似曲線（片対数プロット）	18

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
1,25[OH]VitD	1,25 dihydroxyvitamin D : 1,25-ジヒドロキシビタミン D
25[OH]VitD	25-hydroxyvitamin D : 25-ヒドロキシビタミン D
α -GI	α -glucosidase inhibitor : α -グルコシダーゼ阻害薬
ALT	Alanine aminotransferase : アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance : 共分散分析
AST	Aspartate transaminase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BG	Biguanide : ビグアナイド
BMI	Body mass index
CHMP	Committee for medicinal products for human use : ヒト用医薬品委員会
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4 : ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate : 推算糸球体濾過率
E_{max}	E_{max} : 最大薬理効果
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
FPG	Fasting plasma glucose : 空腹時血糖
GCP	Good Clinical Practice : 医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 : グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c : ヘモグロビン A1c
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LOCF	Last observation carried forward : 最終観測値による欠測値の補完
MDRD	Modification of diet in renal disease
PTH	Parathyroid hormone : 副甲状腺ホルモン
SGLT1	Sodium-dependent glucose transporter 1 : ナトリウム・グルコース共輸送体 1
SGLT2	Sodium-dependent glucose transporter 2 : ナトリウム・グルコース共輸送体 2
SU	Sulfonylurea : スルホニル尿素
TmG	Maximal tubular reabsorption of glucose : グルコース再吸収極量
TZD	Thiazolidinedione : チアゾリジン誘導体
UGT	Uridine Diphosphate glucuronosyltransferase : ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
グリニド	速効型インスリン分泌促進薬

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

2型糖尿病は高血糖状態を主徴とする慢性疾患であり、合併症として腎症や網膜症等の微小血管障害、また心筋梗塞や脳梗塞等の大血管障害の発生と関連していることが知られている（UKPDS 1998）。2型糖尿病の発症率及び有病率は、肥満率の上昇に伴い、著しい勢いで上昇し続けている。世界における糖尿病患者数は、2011年には3.66億人に達しており、2030年には5.52億人になると予想されている（IDF 2011）。本邦における2型糖尿病患者数は890万人、糖尿病予備群は1320万人で、総計約2200万人と算定されている（厚生労働省 2007）。また、2007年における糖尿病による年間死亡数は約1万4000人であったと報告されている（厚生労働省 2010a）。

現在、2型糖尿病に対する血糖降下薬として本邦で市販されている薬剤は、経口薬として、インスリン分泌を促進するスルホニル尿素（SU）薬、速効型インスリン分泌促進薬（グリニド）、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬、インスリンの抵抗性を改善するビグアナイド（BG）薬及びチアゾリジン誘導体（TZD）、糖の消化管からの吸収を遅らせる α -グルコシダーゼ阻害薬（ α -GI）の6種類がある。また、注射薬として、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬、及びインスリン製剤がある。日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド2012-2013」（日本糖尿病学会 2012）では、代謝異常の程度のみならず、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能の程度、並びにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価して、経口血糖降下薬、インスリン製剤、GLP-1受容体作動薬のいずれで治療するか、さらにはどの種類の経口血糖降下薬を選択するかを決定し、単剤で良好な血糖コントロールが得られない場合は、作用機序の異なる薬剤を併用するとされている（図1）。これら既存の治療薬は血糖降下作用を発揮する一方で、2型糖尿病の管理を難しくする多くの副作用を伴うため、治療薬の変更を余儀なくされたり、治療の中止により糖尿病の合併症を発症するリスクがある。2型糖尿病の管理を困難にする副作用として最もよくみられるのは、体重増加と低血糖症である（Phung et al 2010）。既存の治療薬はいずれも2型糖尿病に対する最適な治療薬とはいえず、新規の作用機序を有し、より好ましいリスク・ベネフィットプロファイルを示す糖尿病治療薬の開発が期待されている。

ダパグリフロジンは、腎臓でのグルコース再吸収に関与するナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）を持続的に競合的、可逆的かつ高い選択性で阻害する経口の2型糖尿病治療薬である。ダパグリフロジンは、小腸でのグルコース吸収に関与するナトリウム・グルコース共輸送体1（SGLT1）に比較し1473倍もの高い選択性でSGLT2を阻害する。ダパグリフロジンは尿中へのグルコース排泄促進というインスリン作用を介さない新規の作用機序を有することから、糖尿病の新たな治療戦略に寄与することが期待される。また、単独療法はもとより、既存の糖尿病治療薬で効果が不十分な場合には、その作用機序からそれらの薬剤との併用療法においても更なる血糖降下作用が期待される。さらに、SGLT2の発現は腎臓にほぼ限定されているため、腎臓以外に対する影響は最小限に抑えられる。

ダパグリフロジンは膵臓の β 細胞機能やインスリン感受性に直接作用しないため、低血糖症のリスクは低い。さらに、インスリンと無関係な作用機序であることから、幅広い2型糖尿病患者で血糖降下作用を発揮すると考えられる。腎からのグルコース排泄が促進されることにより摂取カロリーの減少による体重減少効果も期待でき、特に過体重を伴う2型糖尿病患者ではより理想

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

的な糖尿病治療薬となり得ると期待される。また、ダパグリフロジンは近位尿細管でのナトリウム輸送及びグルコース輸送を阻害して軽度の利尿作用をもたらすため、血圧にも良い影響をもたらす可能性がある。

このように、ダパグリフロジンは2型糖尿病患者の病期や重症度に関係なく血糖降下作用をもたらすと考えられる。

ダパグリフロジンはSGLT1へほとんど作用せず、高い選択性でSGLT2を阻害し、SGLT2の発現は腎臓にはほぼ限定され、また遺伝子多型の影響を受け難いと考えられるため、日本人2型糖尿病患者における有効性及び安全性プロファイルは、海外の臨床開発プログラムで得られたものと同様であると予測される。これまでに得られている日本人、白人、及び中国人データから、ダパグリフロジンの薬物動態と薬力学作用において人種間で臨床的に意味のある差を示唆する確証はなく、また、安全性所見は概して用量依存性のものでないことが確認されている。

ダパグリフロジンの申請適応症は2型糖尿病に対する「単独療法及び併用療法」である。ダパグリフロジンは2型糖尿病成人患者に食事療法及び運動療法に加えて投与し、血糖コントロールの改善を目的とする経口治療薬である。

ダパグリフロジンの臨床推奨用量は5 mg 1日1回で、食事に関係なく1日のどの時間帯でも服用可能である。ダパグリフロジン5 mg 1日1回で効果が不十分で、かつ安全性の懸念が認められない場合には、10 mg 1日1回へと増量可能である。ダパグリフロジンの血糖降下作用は腎臓でのグルコース濾過量に依存し、グルコース濾過量は血漿中グルコース濃度と推算糸球体濾過率（eGFR）に依存する。ダパグリフロジンの投与により、血糖コントロールが不良な2型糖尿病患者ほど大きな血糖降下作用が一般に得られるが、本剤の作用機序上、腎障害が進行している2型糖尿病患者（特にeGFR 45 mL/min/1.73 m²未満の患者）では血糖降下作用が小さくなる。このため、ダパグリフロジンはeGFRが45 mL/min/1.73 m²未満の患者への投与は推奨されない。

なお、1型糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシスはダパグリフロジンの適応症ではない。

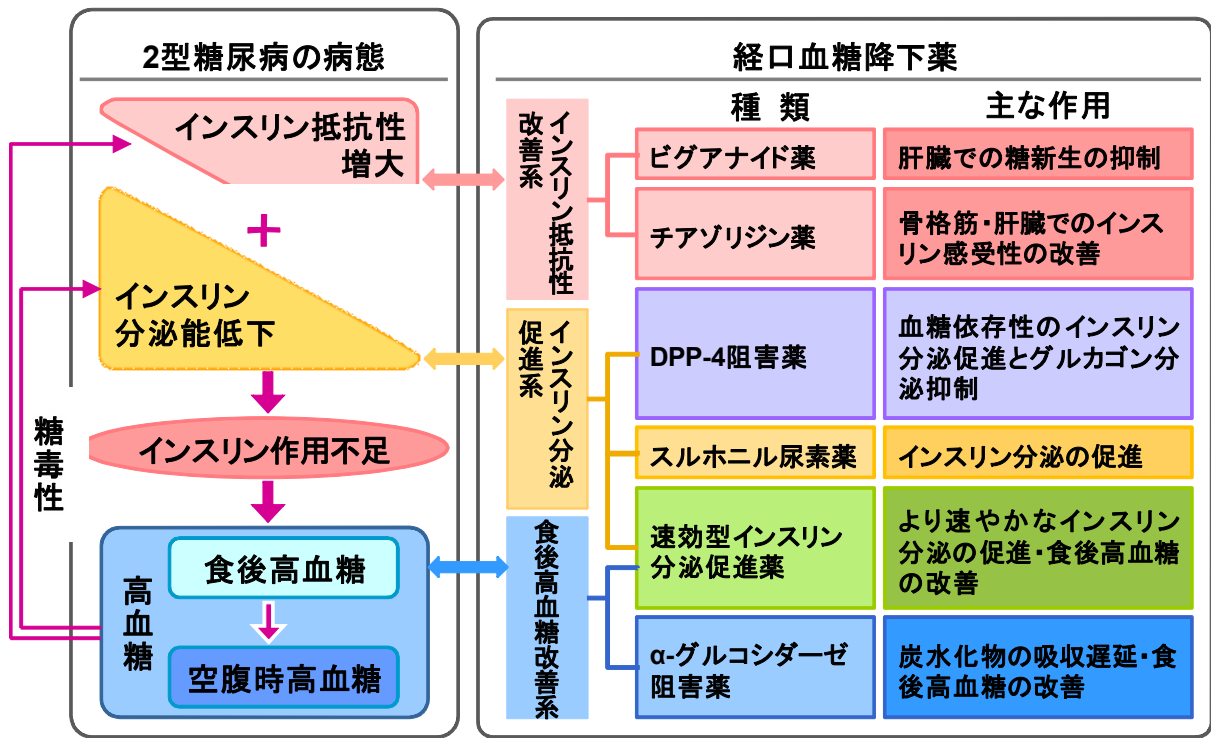
以上の経緯から、今般、以下の効能・効果及び用法・用量で本邦における新医薬品の製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果：

2型糖尿病

用法・用量：

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。



日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 2012-2013 図9より転載

図 1 2 型糖尿病に対する経口血糖降下薬

2.5.1.2 臨床開発プログラムと本邦の製造販売承認申請に用いる臨床データパッケージ

本邦におけるダパグリフロジンの臨床開発プログラムとして、表 1 に示す 6 試験を日本で実施した。

表 1 本邦におけるダパグリフロジンの臨床開発プログラム

試験番号	試験の相及び種類	試験の方法	対象被験者
MB102010	第 1 相試験－用量漸増単回投与試験－	二重盲検法	日本人健康男性被験者
MB102025	第 1 相試験－用量漸増反復投与試験－	二重盲検法	日本人 2 型糖尿病患者
D1692C00002	第 1 相試験－ボグリボースとの薬物間相互作用試験－	非盲検法	日本人 2 型糖尿病患者
D1692C00005	第 2b 相試験－用量反応試験－	二重盲検法	日本人 2 型糖尿病患者
D1692C00006	第 3 相試験－単独療法比較試験－	二重盲検法	日本人 2 型糖尿病患者
D1692C00012	第 3 相試験－長期投与試験－	非盲検法	日本人 2 型糖尿病患者

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

日本人健康男性被験者を対象とした第1相用量漸増単回投与試験（MB102010試験）及び日本人2型糖尿病患者を対象とした第1相用量漸増反復投与試験（MB102025試験）を実施した後、日本人2型糖尿病患者を対象とした第1相薬物間相互作用試験（D1692C00002試験）及び第2b相用量反応試験（D1692C00005試験）を実施した。

その後、平成22年7月9日付け薬食審査発0709第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（厚生労働省2010b）が発出されたため、これに基づく第3相プログラム（単独療法におけるダパグリフロジンの有効性及び安全性を評価するためのD1692C00006試験、単独療法及び他の経口血糖降下薬との併用療法におけるダパグリフロジンの主に安全性を評価するためのD1692C00012試験）を計画し実施した。

本邦におけるダパグリフロジンの臨床開発プログラムは本ガイドライン（厚生労働省2010b）に基づく国内開発であり、本邦の製造販売承認申請における臨床の有効性及び臨床的安全性に係る評価資料は、本ガイドラインに従って実施した国内試験で構成した。すなわち、日本人2型糖尿病患者におけるダパグリフロジンの有効性及び安全性は第一義に国内データを基に評価し、海外における包括的な臨床開発プログラムにおける安全性評価は参考資料として掲載した。

ダパグリフロジンは、2012年10月に2型糖尿病の治療を適応としてオーストラリアにおいて世界で最初に承認され、続いて同年11月に欧州連合加盟国28カ国、ノルウェー、アイスランド及びリヒテンシュタインで承認された。以降、ニュージーランド、メキシコ、アルゼンチン、ブラジル、韓国、チリでも承認されており、2013年11月現在、計38カ国で承認されている。

2.5.1.2.1 臨床薬理試験（第1相／第2a相）

本邦では、健康被験者を対象とした第1相単回投与試験（MB102010試験、24例にダパグリフロジンを投与）、2型糖尿病患者を対象とした第1相反復投与試験（MB102025試験、27例にダパグリフロジンを投与）、2型糖尿病患者を対象にボグリボースとの薬物間相互作用を検討した第1相試験（D1692C00002試験、22例にダパグリフロジンを投与）の3試験を実施した。健康被験者では、ダパグリフロジン2.5～50mgの単回経口投与について評価した。2型糖尿病患者では、ダパグリフロジン2.5～20mgの14日間までの反復経口投与、並びにボグリボース0.2mg（1日3回経口投与）併用時のダパグリフロジン10mgの単回経口投与について評価した。

海外では、626例を対象に臨床薬理試験23試験を実施し（うち592例にダパグリフロジンを投与）、本邦の製造販売承認申請における評価資料又は参考資料として使用した。これらの臨床薬理試験には、健康成人だけでなく2型糖尿病患者（83例、全例にダパグリフロジンを投与）及び腎障害又は肝障害がある者（それぞれ20例及び18例、全例にダパグリフロジンを投与）も含まれている。

本邦の製造販売承認申請に用いるダパグリフロジンの臨床薬理試験の臨床データパッケージを表2に示す。

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 本邦の製造販売承認申請に用いるダパグリフロジンの臨床薬理試験の臨床データパッケージ

申請上の位置付け	試験番号	用量/投与期間	対象集団 Dapa 投与例数 (PLA/対照薬投与例数)
国内 安全性/薬物動態/薬力学試験			
◎	MB102010	Dapa 2.5～50 mg/単回投与	健康被験者 24 例 (8 例)
◎	MB102025	Dapa 2.5～20 mg/14 日間反復投与	2 型糖尿病患者 27 例 (9 例)
国内 薬物間相互作用試験			
◎	D1692C00002	Dapa 10 mg + ボグリボース 0.2 mg tid /単回投与	2 型糖尿病患者 22 例 (0 例)
海外 安全性/薬物動態/薬力学試験			
○	MB102001	Dapa 2.5～500 mg/単回投与	健康被験者 48 例 (16 例)
○	MB102002	Dapa 2.5～100 mg/14 日間反復投与	健康被験者 30 例 (10 例)
○	MB102003	Dapa 5～100 mg/14 日間反復投与	2 型糖尿病患者 39 例 (8 例)
○	MB102088	Dapa 0.001～2.5 mg/単回投与	健康被験者 35 例 (0 例)
◎	MB102006	¹⁴ C-Dapa 50 mg/単回投与	健康被験者 6 例 (0 例)
◎	MB102059	Dapa 10 mg/単回投与, ¹⁴ C-Dapa 80 μg/単回投与	健康被験者 7 例 (0 例)
◎	D1690C00001	Dapa 20, 150 mg/単回投与	健康被験者 50 例 (0 例)
○	MB102066	Dapa 10 mg/7 日間反復投与	健康被験者 12 例 (0 例) 2 型糖尿病患者 12 例 (0 例)
海外 特殊集団 (腎障害患者) における評価試験			
◎	MB102007	Dapa 50 mg/単回投与, Dapa 20 mg/7 日間反復投与	健康被験者 8 例 (0 例) 2 型糖尿病患者 12 例 (0 例) 腎障害のある 2 型糖尿病患者 20 例 (0 例)
海外 特殊集団 (肝障害患者) における評価試験			
◎	MB102027	Dapa 10 mg/単回投与	健康被験者 6 例 (0 例) 肝障害患者 18 例 (0 例)
海外 薬物間相互作用試験			
◎	MB102004	Dapa 50 mg + ヒドロクロロチアジド 25 mg/単回投与	健康被験者 18 例 (0 例)
◎	MB102017	Dapa 50 mg + ピオグリタゾン 45 mg /単回投与	健康被験者 24 例 (0 例)
◎	MB102026	Dapa 20 mg + メトホルミン 1000 mg /単回投与	健康被験者 18 例 (0 例)

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 本邦の製造販売承認申請に用いるダパグリフロジンの臨床薬理試験の臨床データパッケージ

申請上の位置付け	試験番号	用量/投与期間	対象集団 Dapa 投与例数 (PLA/対照薬投与例数)
◎	MB102036	Dapa 20 mg + バルサルタン 320 mg /単回投与, Dapa 20 mg + シンバスタチン 40 mg /単回投与	健康被験者 24 例 (0 例)
◎	MB102037	Dapa 20 mg + グリメピリド 4 mg /単回投与, Dapa 20 mg + シタグリブチン 100 mg /単回投与	健康被験者 18 例 (0 例)
◎	MB102057	Dapa 10 mg + プメタニド 1 mg /7 日間反復投与	健康被験者 42 例 (0 例)
◎	MB102058	Dapa 10 mg/7 日間反復投与 + ジゴキシ ン 0.25 mg/単回投与, Dapa 10 mg/7 日間反復投与 + ワルファ リン 25 mg/単回投与	健康被験者 30 例 (0 例)
◎	MB102074	Dapa 10 mg/単回投与 + リファンピン 600 mg/8 日間反復投与	健康被験者 14 例 (0 例)
◎	MB102093	Dapa 10 mg/単回投与 + メフェナム酸 250 mg/3 日間反復投与	健康被験者 16 例 (0 例)
海外 バイオアベイラビリティ評価試験			
○	MB102005	Dapa 50 mg カプセル/単回投与, Dapa 50 mg 錠剤/単回投与	健康被験者 14 例 (0 例)
海外 食事の影響評価試験			
○	MB102019	Dapa 10 mg/単回投与	健康被験者 14 例 (0 例)
海外 生物学的同等性評価試験、食事の影響評価試験			
○	MB102062	非加熱 Dapa 10 mg/単回投与, 加熱 Dapa 10 mg/単回投与 加熱 Dapa 10 mg/単回食後投与	健康被験者 29 例 (0 例)
○	MB102090	非加熱 Dapa 2.5 mg/単回投与, 加熱 Dapa 2.5 mg/単回投与, 非加熱 Dapa 2.5 mg/単回食後投与, 加熱 Dapa 2.5 mg/単回食後投与	健康被験者 28 例 (0 例)

◎：評価資料、○：参考資料

Dapa：ダパグリフロジン、PLA：プラセボ、tid：1日3回投与

2.5.1.2.2 第2b相／第3相試験

本邦では、2型糖尿病患者にダパグリフロジン1、2.5、5、10 mg 又はプラセボを12週間投与して単独療法としての有効性及び安全性を検討した第2b相試験（D1692C00005試験、225例に

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

ダパグリフロジンを投与)、2型糖尿病患者にダパグリフロジン5、10 mg 又はプラセボを24週間投与して単独療法としての有効性及び安全性を検討した第3相試験(D1692C00006 試験、174例にダパグリフロジンを投与)、2型糖尿病患者にダパグリフロジン5 mg (投与開始12週後以降にヘモグロビンA1c (HbA1c) が7.5%を超え、かつ安全性に問題がない場合は10 mgへ増量)を52週間投与して単独療法及び併用療法(SU、グリニド、メトホルミン、 α -GI、TZD、DPP-4阻害薬及びGLP-1受容体作動薬への追加併用療法)としての安全性及び有効性を検討した第3相試験(D1692C00012 試験、728例にダパグリフロジンを投与)の3試験を実施した。

海外では、9003例を対象に第2b相/第3相試験19試験を実施し(うち5741例にダパグリフロジンを投与)、本邦の製造販売承認申請では安全性の併合データを安全性評価の参考資料として使用した。第2b相試験では、主として薬物治療歴のない2型糖尿病患者及びインスリン療法を受けている2型糖尿病患者を対象に、ダパグリフロジン1~50 mgを投与して検討した。第3相試験では主としてダパグリフロジン2.5、5及び10 mgを投与して、単独療法他に、メトホルミン、インスリン、TZD、SU及びDPP-4阻害薬への追加併用療法、並びにメトホルミンとの初期併用療法としてのダパグリフロジンの有効性及び安全性について評価した。この他に、メトホルミンへの追加併用療法でダパグリフロジンをglipizideと直接比較した試験(D1690C00004 試験)、特別な集団を対象とした試験(中等度腎障害があり、安定用量の糖尿病治療薬の投与を受けている2型糖尿病患者を対象とした試験[MB102029 試験]、糖尿病の通常療法を受けていて心血管疾患及び高血圧がある2型糖尿病患者を対象とした試験[D1690C00018 試験]、糖尿病の通常療法を受けていて心血管疾患がある2型糖尿病患者を対象とした試験[D1690C00019 試験])も実施した。

本邦の製造販売承認申請に用いるダパグリフロジンの第2b相/第3相試験の臨床データパッケージを、評価資料と参考資料に分けてそれぞれ表3及び表4に示す。

表3 本邦の製造販売承認申請に用いるダパグリフロジンの第2b相/第3相試験の臨床データパッケージ(評価資料)

試験番号 試験期間	対象患者	投与群 1群あたりの例数/Dapa投与例数/総例数
国内第2b相試験/単独療法		
D1692C00005 12週間	HbA1c 7~10%の患者	Dapa 1, 2.5, 5, 10 mg, PLA 52~59例/225例/279例
国内第3相試験/単独療法		
D1692C00006 24週間	HbA1c 6.5~10%の患者	Dapa 5, 10 mg, PLA 86~88例/174例/261例
国内第3相試験/併用療法		
D1692C00012 52週間	HbA1c 6.5~10%の患者	Dapa 5 mg* 49~249例†/728例/728例

Dapa: ダパグリフロジン、PLA: プラセボ

*: 投与開始12週後以降にHbA1cが7.5%を超え、かつ安全性に問題がない場合には5 mgから10 mgへ増量。併用する糖尿病治療薬には、SU、グリニド、メトホルミン、 α -GI、TZD、DPP-4阻害薬及びGLP-1受容体作動薬が含まれる。

†: 単独投与群249例、SU薬併用群122例、グリニド併用群49例、メトホルミン併用群71例、 α -GI併用群61例、TZD併用群64例、DPP-4阻害薬併用群62例及びGLP-1併用群50例。

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4 本邦の製造販売承認申請に用いるダパグリフロジンの第 2b 相／第 3 相試験の臨床データパッケージ（参考資料）

試験番号 試験期間	対象患者	投与群 1 群あたりの例数/Dapa 投与例数/総例数
海外第 2b 相試験/単独療法		
MB102008 12 週間	薬物治療歴のない HbA1c 7～10%の患者	Dapa 2.5, 5, 10, 20, 50 mg, PLA, メトホルミン XR 錠 750/1500 mg 47～59 例/279 例/389 例
海外第 2b 相試験/併用療法		
MB102009 12 週間	インスリン投与を受けている HbA1c 7.5～10%の患者	Dapa 10, 20 mg, PLA 23～24 例/48 例/71 例
MB102035 12 週間	メトホルミン±SU 投与を受けている血圧コントロールが不十分な HbA1c 6.6～9.5%の患者	Dapa 10 mg, ヒドロクロロチアジド 25 mg, PLA 24～26 例/24 例/75 例
MB102045 12 週間	メトホルミン±インスリン分泌促進薬 (SU、DPP-4 阻害薬、グリニド) 投与を受けている HbA1c 7～10%の患者	Dapa 5 mg, PLA 21～23 例/23 例/44 例
海外第 3 相試験/単独療法		
MB102013 24+78 週間	薬物治療歴のない HbA1c 7～10%の患者	Dapa 2.5, 5, 10 mg, PLA 64～76 例/410 例/485 例
	薬物治療歴のない HbA1c 10.1～12%の患者	Dapa 5, 10 mg 34～39 例/73 例/73 例
MB102032 24 週間	薬物治療歴のない HbA1c 7～10%の患者	Dapa 1, 2.5, 5 mg, PLA 68～74 例/214 例/282 例
MB102054 24 週間	HbA1c 7.5～10.5%の患者	Dapa 5, 10 mg, PLA 128～133 例/261 例/393 例
海外第 3 相試験/併用療法（メトホルミンへの追加併用療法）		
MB102014 24+78 週間	メトホルミン (≥1500 mg/日) 投与を受けている HbA1c 7～10%の患者	Dapa 2.5, 5, 10 mg, PLA 135～137 例/409 例/546 例
D1690C00012 24+78 週間	メトホルミン (≥1500 mg/日) 投与を受けている HbA1c 6.5～8.5%の患者	Dapa 10 mg, PLA 91 例/91 例/182 例
海外第 3 相試験/併用療法（インスリンへの追加併用療法）		
D1690C00006 24+24+56 週間	インスリン (≥30 IU/日) ±最高 2 種類の経口糖尿病治療薬投与を受けている HbA1c 7.5～10.5%の患者	Dapa 2.5, 5, 10 mg, PLA 196～212 例/610 例/807 例
海外第 3 相試験/併用療法（TZD への追加併用療法）		
MB102030 24+24 週間	ピオグリタゾン投与を受けている HbA1c 7～10.5%の患者	Dapa 5, 10 mg, PLA 139～141 例/281 例/420 例
海外第 3 相試験/併用療法（SU への追加併用療法）		
D1690C00005 24+24 週間	SU 投与を受けている HbA1c 7～10%の患者	Dapa 2.5, 5, 10 mg, PLA 146～154 例/450 例/596 例
海外第 3 相試験/併用療法（メトホルミンとの初期併用療法）		

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4 本邦の製造販売承認申請に用いるダパグリフロジンの第 2b 相／第 3 相試験の臨床データパッケージ（参考資料）

試験番号 試験期間	対象患者	投与群 1 群あたりの例数/Dapa 投与例数/総例数
MB102021 24 週間	薬物治療歴のない HbA1c 7.5～12%の患者	Dapa 5 mg+メトホルミン XR 錠最高 2000 mg, Dapa 5 mg, メトホルミン XR 錠最高 2000 mg 194～203 例/397 例/598 例
MB102034 24 週間	薬物治療歴のない HbA1c 7.5～12%の患者	Dapa 10 mg+メトホルミン XR 錠最高 2000 mg, Dapa 10 mg, メトホルミン XR 錠最高 2000 mg 208～219 例/430 例/638 例
海外第 3 相試験/併用療法（DPP-4 阻害薬への追加併用療法）		
D1690C00010 24+24 週間	DPP-4 阻害薬±メトホルミン投与を受けている HbA1c 7～10%の患者	Dapa 10 mg, PLA 225～226 例/225 例/451 例
海外第 3 相試験/併用療法（glipizide との実薬対照）		
D1690C00004 52+52+104 週間	メトホルミン (>1500 mg/日) の投与を受けている HbA1c 6.6～10%の患者 glipizide との非劣性試験	Dapa 2.5, 5, 10 mg 漸増投与及び glipizide 5, 10, 20 mg 漸増投与 406～408 例/406 例/814 例
海外第 3 相試験/併用療法（特別な集団）		
MB102029 24+28+52 週間	中等度腎障害があり (eGFR 30～59 mL/min/1.73 m ²)、安定用量の糖尿病治療薬の投与を受けている HbA1c 7～11%の患者	Dapa 5, 10 mg, PLA 83～85 例/168 例/252 例
D1690C00018 24+28+52 週間	糖尿病の通常療法を受けていて心血管疾患及び高血圧がある HbA1c 7～10%の患者	Dapa 10 mg, PLA 460～462 例/460 例/922 例
D1690C00019 24+28+52 週間	糖尿病の通常療法を受けていて心血管疾患がある患者 HbA1c 7.2～10.5%の患者	Dapa 10 mg, PLA 482～483 例/482 例/965 例

Dapa：ダパグリフロジン、eGFR：推定糸球体濾過率、IU：国際単位、PLA：プラセボ、SU：スルホニル尿素薬、TZD：チアゾリジン誘導体、XR＝徐放性、グリニド：速効型インスリン分泌促進薬

2.5.1.2.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

本邦の製造販売承認申請に用いるダパグリフロジンの全臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン及び各地域で適用される規制要件、並びに治験依頼者の生命倫理に関する方針に準拠した倫理原則に従って実施した。このことは、治験依頼者の手順、社内品質管理方法、監査プログラムにより保証されている。

2.5.1.2.4 規制当局のガイダンス及び助言

本邦における医薬品医療機器総合機構の助言

■年■月■日に最終回答が得られた医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談（■）において、
■、■、■相談を行い、助言を得た。■、■、■

■、■
■実施した。

■年■月■日に実施した医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（■）において、■、■、■
■、■、■
■相談を行った。■、■、■

■、■、■
■示された。■

■、■
■変更した。

■2010年7月に発出された「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（厚生労働省 2010b）を踏まえた内容とした。

海外における規制当局のガイダンス及び助言

ダパグリフロジンの海外における臨床開発プログラムは、「2型糖尿病治療のための医薬品開発に関するヒト用医薬品委員会」（CHMP）のガイダンス（CPMP 2002）及び米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス案（FDA 2008a）に従って計画した。

また、2008年にFDAから発表された「2型糖尿病の新規治療薬における心血管系リスクの評価に関するガイドライン」（FDA 2008b）に従って、ダパグリフロジンの心血管系に対する安全性をメタアナリシスにより評価するための解析計画書を作成した。さらに2009年にFDAから発表された「薬物誘発性の肝障害に関するガイドライン」（FDA 2009）に従って、肝関連事象に対する患者の安全性を確保するために肝機能検査値上昇例のモニタリング方法を改訂した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ダパグリフロジンは水溶解度が高く、かつpHに依存せず、腸管吸収の*in vitro*モデルで透過性が高く、絶対バイオアベイラビリティが良好（78%）である。さらに、ダパグリフロジンの速放錠はいずれも速やかに溶解する（■分間で■%超が溶解）。第3相試験で使用した錠剤と市販予定の製剤との相違は軽微であり、同様の*in vitro*溶出特性を示した。

また、ダパグリフロジンの錠剤が好ましい生物薬剤学的特性を有することは、熱により生じる■がダパグリフロジン錠の*in vivo*での効果に影響を及ぼさないことを生物学的同等性評価により実証した2試験の結果から再確認された。

第3相試験で使用したダパグリフロジン錠及び市販予定のダパグリフロジン錠の吸収量に食事の影響はみられず（濃度-時間曲線下面積による評価）、吸収速度の低下（最高濃度到達の遅延及び最高血漿中濃度の低下）も臨床的に意味がないと考えられた。以上のことから、ダパグリフロジンは食事に関係なく、1日のどの時間帯でも服用可能と考えられる。

ダパグリフロジンの生物薬剤学については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項に詳しく述べる。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理プログラムでは、ダパグリフロジンの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、母集団薬物動態、曝露-反応関係及び生物薬剤学的特性を検討した。

本邦で健康被験者にダパグリフロジンを 50 mg まで単回投与した試験、2型糖尿病患者にダパグリフロジンを 20 mg まで 14 日間反復投与した試験、並びに 2 型糖尿病患者にボグリボース 0.2 mg（1日3回経口投与）とダパグリフロジン 10 mg を単回投与した薬物間相互作用試験において、安全性の懸念は認められず忍容性は良好であった。累積尿糖排泄量はダパグリフロジンの投与量に依存して増加した。

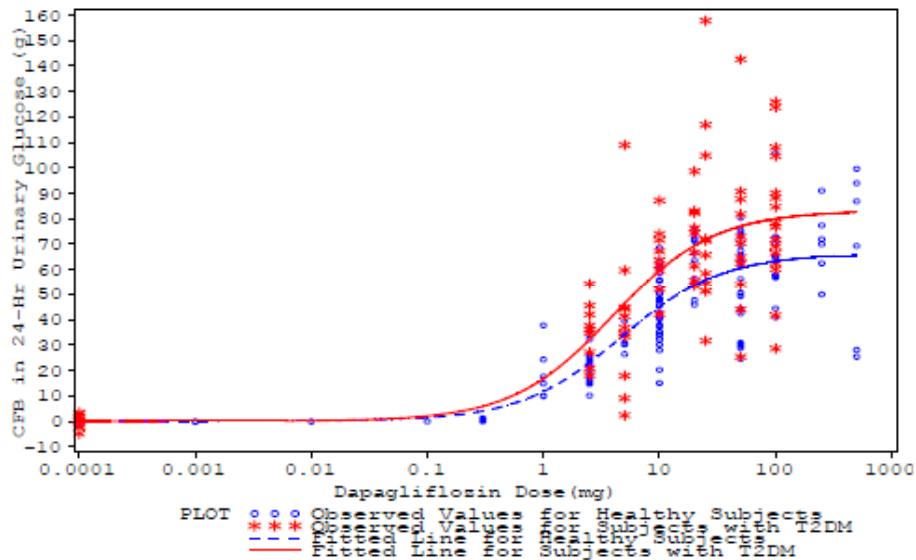
海外で健康被験者にダパグリフロジンを 500 mg まで単回投与した試験、並びに健康被験者又は 2 型糖尿病患者にダパグリフロジン 100 mg を 14 日間反復投与した試験において、安全性の懸念は認められず忍容性は良好であった。尿糖排泄の持続期間はダパグリフロジンの用量に依存していた。脱水、低血圧又は電解質異常は認められず、QTc 間隔又は心律動に対して臨床的に重大な影響もなかった。QT/QTc 評価試験で、ダパグリフロジン 150 mg 1 日 1 回投与時の QTc 間隔に用量又は血漿中濃度と関連する作用はみられなかったことから、ダパグリフロジン 10 mg 投与時の心血管系への影響に関する安全域は広いと考えられた。

ダパグリフロジンは経口投与後速やかに吸収され、絶対バイオアベイラビリティは高く（78%）、広い用量範囲（0.1～500 mg）で用量に比例した全身曝露が認められる。ダパグリフロジンはウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A9 により代謝され、グルクロン酸抱合代謝物であるダパグリフロジン 3-O-グルクロン酸抱合体（BMS-801576）となる。ダパグリフロジンの臨床推奨用量範囲内では、本代謝物は SGLT2 の阻害物質とはならない。未変化体として腎排泄されるダパグリフロジンは全体の 2%未満とわずかであり、大半（73%）が代謝物として腎排泄される。

ダパグリフロジンの終末相消失半減期が 12.5 時間であること、ダパグリフロジン投与後 24 時間にわたり尿糖再吸収が持続的に阻害されることから、ダパグリフロジンは 1 日 1 回投与が妥当と考えられる。投与後 24 時間尿糖排泄量のベースラインからの変化量は、健康被験者に比し 2 型糖尿病患者で大きかった（最大薬理効果 [E_{max}] はそれぞれ 66.2 g 及び 83.1 g、図 2）。腎機能が正常な 2 型糖尿病患者は腎臓で濾過されるグルコース量が多くなることから、この結果は予想されるものであった。

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物



プラセボをダパグリフロジン 0.0001 mg として取り扱った。
 ダパグリフロジンを空腹時に投与したときの結果。
 臨床薬理試験 2.7.2 項 図 39 より引用。

図 2 健康被験者及び 2 型糖尿病患者での 24 時間尿糖排泄量のベースラインからの変化量とダパグリフロジンの用量に関する散布図及び近似曲線（片対数プロット）

2 型糖尿病患者では健康被験者に比べてグルコース再吸収極量 (TmG) が高いが、ダパグリフロジンの投与により TmG の減少がみられた。2 型糖尿病患者及び健康被験者の双方において、ダパグリフロジンの投与により尿糖排泄が誘導され、TmG の減少がみられた。軽度、中等度又は重度腎障害を有する被験者を対象とした試験では、腎機能の低下に伴ってダパグリフロジンの投与による尿糖排泄量の減少がみられた。ダパグリフロジンの血糖降下作用は腎臓でのグルコース濾過量に依存し、グルコース濾過量は血漿中グルコース濃度と eGFR に依存する。ダパグリフロジンの投与により、血糖コントロールが不良な 2 型糖尿病患者ほど大きな血糖降下作用が一般に得られるが、本剤の作用機序上、腎障害が進行している 2 型糖尿病患者（特に eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者）では血糖降下作用が小さくなる。このため、ダパグリフロジンは eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者への投与は推奨されない。

ダパグリフロジンの薬物動態は年齢、2 型糖尿病罹患、体重、性別、人種、UGT1A9 の遺伝子多型、軽度又は中等度の肝障害、軽度腎障害によりほとんど影響を受けない。重度腎障害又は重度肝障害のある被験者を健康な対照被験者と比較した場合、ダパグリフロジンの平均全身曝露量の増加は 2 倍未満であった。薬理遺伝学的解析の結果、いずれの一塩基多型についても遺伝子型によりダパグリフロジンのクリアランスに有意な差があることを示す結果は得られなかった。以上のことから、ダパグリフロジンの投与に適した患者であれば、臨床用量を投与したときに曝露量が極端に高く又は低くなる内因性因子はないと考えられ、用量調節の必要はないと考えられた。

In vitro 代謝データ及び 2 型糖尿病患者でよく併用される薬剤（メトホルミン、ピオグリタゾン、シタグリプチン、グリメピリド、ボグリボース、ヒドロクロチアジド、ブメタニド、バルサルタン、シンバスタチン、メフェナム酸、ワルファリン、ジゴキシン及びリファンピシン）との臨床的な薬物間相互作用試験の結果から、ダパグリフロジンは併用薬の代謝にほとんど影響を及ぼ

さず、ダパグリフロジンの代謝も併用薬によりほとんど影響を受けないことが確認された。健康被験者で、ダパグリフロジンの浸透圧利尿作用がループ利尿薬（ブメタニド）の薬力学作用を阻害することはなく、その逆もなかった。薬物動態、薬力学及び有効性に関して得られた結果から、ダパグリフロジンは食事と無関係に1日のどの時間帯（午前又は午後）でも服用可能であり、ダパグリフロジンの曝露量に顕著な変化をもたらす外因性因子はないと考えられた。

海外において、腎機能が正常又は軽度腎障害を有する2型糖尿病患者を対象とした母集団ベースの統合モデリング及びシミュレーション解析、並びに中等度腎障害を有する2型糖尿病患者を対象とした個別解析を行い、ダパグリフロジン2.5、5及び10mg1日1回を投与した第3相プログラムの結果から、ダパグリフロジンの全身曝露量と空腹時血糖（FPG）、HbA1c及びヘマトクリット（腎機能が正常又は軽度腎障害患者のみ）との関係を調べた。その結果、ダパグリフロジン10mg1日1回投与が2型糖尿病患者に対し最大の治療効果をもたらし、10mg1日1回投与時のヘマトクリットの変化は臨床的に忍容できるものであった（ベースラインからの予測増加率の中央値：2.44%、5パーセンタイル値：0.432%、95パーセンタイル値：3.38%）。

国内で実施した臨床試験で得られた血漿中ダパグリフロジン濃度データを用いて、日本人2型糖尿病患者におけるダパグリフロジンの薬物動態の有意な共変量を同定する母集団薬物動態解析を実施した。検討した母集団モデルでは、eGFR、体重、性差が経口クリアランスの有意な共変量であった。ダパグリフロジンの全身曝露量に及ぼす共変量の影響の大きさから、成人2型糖尿病患者において、年齢、人種、性差、体重、軽度の腎機能障害に基づく用量調節は必要ないと考えられた。

以上のことから、本邦の製造販売承認申請における最高用量（ダパグリフロジン10mg）の50倍までの用量で投与しても、ダパグリフロジンは概ね安全かつ忍容性が良好であり、QT間隔への影響評価試験でもQTc間隔に影響はみられなかった。ダパグリフロジンの薬物動態は予想可能で、長期間投与しても時間経過による変化はみられず、薬力学作用も作用機序から予測可能であり、1日1回投与に適していると言える。ほとんどの内因性因子はダパグリフロジンの薬物動態に顕著な影響をもたらさない。薬物間相互作用が生じる可能性は低く、また食事や1日の時間帯を問わず服用できることから、大部分の外因性因子はダパグリフロジンの薬物動態にほとんど影響を及ぼさないと考えられる。

ダパグリフロジンの臨床薬理については、臨床薬理試験2.7.2項に詳しく述べる。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 評価資料の試験デザイン

日本人におけるダパグリフロジンの有効性を評価するため、日本人2型糖尿病患者を対象に3試験（D1692C00005試験、D1692C00006試験、D1692C00012試験）を実施し評価資料とした（表3）。

第2b相試験（D1692C00005試験）は、無作為化プラセボ対照並行群間多施設共同二重盲検試験である。主要目的は、投与開始12週間後におけるHbA1cのベースライン値からの平均変化量をダパグリフロジンの各用量群とプラセボ群とで比較することであった。

第3相単独療法比較試験（D1692C00006試験）は、無作為化プラセボ対照並行群間多施設共同二重盲検試験である。主要目的は、投与開始24週間におけるHbA1cのベースライン値からの平均変化量をダパグリフロジンの各用量群とプラセボ群とで比較することであった。

第3相長期投与試験（D1692C00012試験）は、長期投与非盲検試験である。主要目的は、ダパグリフロジンを単独投与又は糖尿病治療薬（SU、グリニド、メトホルミン、 α -GI、TZD、DPP-4阻害薬及びGLP-1受容体作動薬のいずれか）との併用投与で52週間まで長期投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。本試験は主に安全性を評価する試験であるが、副次的目的で有効性（最大52週間投与したときのHbA1c、FPG、体重及び血圧の推移）についても検討した。

2.5.4.1.1 対象集団の選択

第2b相試験（D1692C00005試験）では、年齢18歳以上79歳以下の十分な血糖コントロールが得られていない（HbA1c：7.0%以上10%以下）日本人2型糖尿病患者を対象とした。また、以下に示すModification of diet in renal disease（MDRD）式で算出したeGFRが60 mL/min/1.73 m²以上の患者を対象とした。

$$186.3 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \quad (\times 0.762 : \text{女性の場合})$$

第3相単独療法比較試験（D1692C00006試験）及び第3相長期投与試験（D1692C00012試験）では、年齢20歳以上の十分な血糖コントロールが得られていない（HbA1c：6.5%以上10%以下）日本人2型糖尿病患者を対象とした。第3相試験では、市販後に本剤の使用が予想される患者集団により近くなるように、並びにダパグリフロジン5 mgで長期にわたって血糖コントロール可能な患者が組み入れられるようにHbA1cの選択基準の下限を6.5%とした。また、HbA1cが10%を超えている2型糖尿病患者の治療にはインスリンが一般的であるため、HbA1cの選択基準の上限を10%と設定した（ADA 2009）。なお、HbA1c低値の患者群の過度の組み入れによる患者背景の偏りを防ぐために、HbA1cが6.5%以上7%以下の患者の割合が最大で約25%となるように組み入れ基準に制限を設けた。また、中等度腎障害患者のうちステージ3Aの慢性腎臓病患者（Archibald et al 2007）におけるダパグリフロジンの有効性及び安全性についても検討するため、以下に示す日本腎臓学会推算式で算出したeGFRが45 mL/min/1.73 m²以上（メトホルミン併用群のみ60 mL/min/1.73 m²以上）の患者も対象とした。

$$194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \quad (\times 0.739 : \text{女性の場合})$$

2.5.4.1.2 有効性の評価項目

HbA1cは、糖尿病の微小血管合併症との関連性が十分に確認されており（UKPDS 1998）、血糖コントロール状態を監視するにあたって最適な指標である。また、日本糖尿病学会の糖尿病治療ガイドにおいて、血糖コントロール指標としてHbA1cを重視し、主要な判定はHbA1cによって行うことが述べられている（日本糖尿病学会 2012）。以上の理由から、第2b相試験

（D1692C00005試験）及び第3相単独療法比較試験（D1692C00006試験）ではHbA1cのベースライン値からの平均変化量を主要評価項目とした。また、第3相長期投与試験（D1692C00012試験）では、HbA1cのベースライン値からの平均変化量を主な副次的評価項目として位置づけた。

有効性の主要評価項目を裏付ける評価項目として、臨床的有効性2.7.3項表2に示すとおり主な副次的評価項目を選択した。また、有効性を裏付ける探索的な位置づけの有効性の評価項目として、臨床的有効性2.7.3項の同表に示すとおり、その他の副次的評価項目を選択した。

有効性の評価項目の詳細については、臨床的有効性2.7.3.1.2.4項に詳しく述べる。

2.5.4.1.3 統計学的手法

第 2b 相試験 (D1692C00005 試験)、第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験) 及び第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) の間には試験デザインの違い (治験薬投与期間、盲検状態、単独療法・併用療法の違い) があるため、本モジュールに提示する有効性解析は、これら 3 試験の併合解析ではなく試験別に評価・記述する。

有効性解析は、特記のない限り LOCF 法を用いて行った。有効性評価項目の解析には最大の解析対象集団 (FAS) を用いた。FAS には、治験薬の投与を 1 回以上受け、1 つ以上の有効性評価項目で欠損でないベースライン値と 1 つ以上の投与後値がある被験者を含めた。

「調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差」とは、ダパグリフロジン群における調整済み平均変化量とプラセボ群における調整済み平均変化量の差を表したものである。

第 2b 相試験 (D1692C00005 試験)

主要評価項目である投与開始 12 週後における HbA1c のベースライン値からの変化量は、投与群を固定効果、ベースライン値を共変量として含む共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。ANCOVA モデルを用い、各投与群内における平均変化量、並びにダパグリフロジンの各投与群及びプラセボ群との差について、推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。

ダパグリフロジンの各投与群についてプラセボ群と対比較を行った。検定の多重性は Dunnett 法により補正し試験全体の両側有意水準は 0.05 とした。

第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験)

主要評価項目である投与開始 24 週後における HbA1c のベースライン値からの平均変化量は、投与群及び性別を固定効果、ベースライン時の HbA1c を共変量として含む ANCOVA モデルを用いて解析した。ANCOVA モデルを用い、治療群間差の最小二乗推定値とその 95%信頼区間及び対応する両側 p 値を算出した。

主要評価項目である投与開始 24 週後 (LOCF) における HbA1c のベースライン値からの平均変化量は、主要目的の全体の第 1 種過誤率を 0.050 未満に保持するため、有意水準 0.027 で、Dunnett の方法に基づき、治療群間の各対比較を実施した。

第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験)

安全性の評価項目及び有効性の評価項目共に、正式な統計学的仮説検定は実施せず記述的に要約した。

2.5.4.2 評価資料の試験結果

2.5.4.2.1 検討した患者集団

評価資料とした 3 試験の人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性について症例分布を集計し要約した。各試験の患者背景に大きな違いはなかった。各試験で検討した患者集団は、食事療法や運動療法、又は既存の糖尿病治療薬で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者であり、市販後も同様な患者で使用されることが予想される。

本剤の作用機序上、重度の腎障害 (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満) を有する 2 型糖尿病患者は、血糖降下作用が期待できないことから臨床試験の対象から除外した。eGFR 値の比較を試験間で

より適切に行うために、D1692C00005 試験の eGFR を国内第 3 相プログラム (D1692C00006 試験及び D1692C00012 試験) で用いた日本腎臓学会推算式にて再計算し、その結果を記載した。

妊婦、授乳婦及び 18 歳未満の患者は臨床試験の対象集団に含まれていない。

第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) は非無作為化試験であり、併用投与群の被験者は 2 型糖尿病の治療歴を有していたため、単独投与群と併用投与群で 2 型糖尿病に関するベースラインの基準値に異なる特性がみられた。単独投与群に比べて、いずれの併用投与群でも 2 型糖尿病の罹病期間が長く、HbA1c のベースライン値が高いことは想定していた通りであり、国内における 2 型糖尿病対象集団を反映していた。併用薬別では、メトホルミン併用群で eGFR のベースライン値が 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者の割合が低く (7.0%。メトホルミンの添付文書に従い、併用治療開始 6 週間前の組入れ時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者は除外する必要があった)、eGFR のベースライン値 (74.5 mL/min/1.73 m²) が他の併用投与群と比較してわずかに高かった。

第 2b 相試験 (D1692C00005 試験)、第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験) 及び第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) における被験者の平均年齢はそれぞれ 57.3 歳、58.9 歳及び 57.5 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 25.4%、30.7%及び 24.9%であった。男性/女性の割合は、それぞれ 77.1%/22.9%、59.4%/40.6%及び 56.9%/43.1%であった。およそ半数 (それぞれ 47.7%、47.9%及び 51.6%) の被験者が BMI 25 kg/m² 以上であった。各試験で検討した患者集団の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.3.1 項に示した。

第 2b 相試験 (D1692C00005 試験)、第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験)、及び第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) において、ベースライン時の HbA1c、FPG 及び eGFR に差がみられた。ベースライン時の HbA1c の平均値はそれぞれ 8.07%、7.49%、7.72%で、FPG はそれぞれ 161.9 mg/dL、138.6 mg/dL、144.9 mg/dL であった。ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者の割合は、それぞれ 3.9%、27.6%、21.7%であった (臨床的有効性 2.7.3.3.3.1 項参照)。

2.5.4.2.2 有効性の検討

本項では、ダパグリフロジンの単独療法を検討した第 2b 相試験 (D1692C00005 試験) 及び第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験)、並びに第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) の単独療法について記載し、その後、ダパグリフロジンと他の糖尿病治療薬 (SU、グリニド、メトホルミン、 α -GI、TZD、DPP-4 阻害薬、及び GLP-1) との併用を検討した第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) の併用療法について記載した。

増量効果に関する検討については 2.5.4.2.3 項、効果の持続性に関する検討については 2.5.4.2.4 項、部分集団における有効性の検討については 2.5.4.2.5 項に示した。

2.5.4.2.2.1 血糖関連評価項目

2.5.4.2.2.1.1 HbA1c 変化量

(a) 第 2b 相試験 (D1692C00005 試験)

投与開始 12 週後 (LOCF) の HbA1c のベースライン値からの平均変化量において、プラセボ群と比較してダパグリフロジン 1、2.5、5 及び 10 mg 群のいずれにおいても統計学的に有意な低

下が認められた ($p < 0.0001$)。ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群における投与開始 12 週後 (LOCF) の HbA1c のベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ-0.37%及び-0.44%で、プラセボ群との差はそれぞれ-0.74%及び-0.80%であった (臨床的有効性 2.7.3 項 表 13)。ダパグリフロジン 1 及び 2.5 mg 群での HbA1c 低下効果はこれより小さく、ベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ-0.49%及び-0.48%であった。各測定時点において、ダパグリフロジン群では HbA1c のベースライン値からの低下が認められたが、プラセボ群では HbA1c のベースライン値からの増加が認められた。

(b) 第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験)

ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後 (LOCF) の HbA1c のベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ-0.41%及び-0.45%で、プラセボ群との差はそれぞれ-0.35%及び-0.39%であった (臨床的有効性 2.7.3 項 表 14)。ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後 (LOCF) の HbA1c のベースライン値からの平均変化量は、プラセボ群と比較していずれも統計学的に有意に大きかった (それぞれ $p < 0.0001$)。HbA1c のベースライン値からの平均変化量は、ダパグリフロジン群では投与開始 12 週後まで漸減し、その後 24 週後まで大きな変動はなかった。プラセボ群では、試験期間中を通じて HbA1c のベースライン値からの平均変化量に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

本試験における HbA1c の低下が緩徐であったのは、主として本対象集団の HbA1c のベースライン値が比較的 low 値 (約 7.5%) であったためと考えられる (臨床的有効性 2.7.3 項 表 7)。本試験では、かなりの割合 (約 23%) の被験者で HbA1c のベースライン値が 7.0%未満であった。第 3 相プログラムでは、市販後に本剤の使用が予想される患者集団により近くなるように、HbA1c が比較的 low 値の患者も組み入れの対象としていた (2.5.4.1.1 項参照)。ダパグリフロジンの作用機序を考慮した場合、HbA1c のベースライン値がダパグリフロジンの作用に影響していることが考えられ、ダパグリフロジンの海外の第 3 相プログラムにおいても同様の影響が確認されている。糖尿病患者における血糖降下剤による HbA1c 変化量は HbA1c のベースライン値に依存するとの報告 (Bloomgarden et al 2006 及び DeFronzo et al 2010) があることから、HbA1c の低下が緩徐となったことは予測可能であった。HbA1c のベースライン値別の部分集団解析では結果に差がみられ ($p = 0.0028$)、HbA1c のベースライン値が高い被験者群では HbA1c の調整済み平均変化量がより大きかった。同様に、HbA1c のベースライン値が 7.5%を超えていた被験者群では、全集団と比較して HbA1c の調整済み平均変化量が大きく、ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群でそれぞれ-0.59%及び-0.62%であった。

eGFR のベースライン値別の部分集団解析では、eGFR のベースライン値と HbA1c の低下に統計学的に有意な交互作用はみられなかった (臨床的有効性 2.7.3.3.3.2 項参照)。第 3 相プログラムでは、中等度腎障害患者のうちステージ 3A の慢性腎臓病患者におけるダパグリフロジンの有効性及び安全性についても検討するため、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者も組み入れの対象としていた (2.5.4.1.1 項参照)。

(c) 第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験)

ダパグリフロジンの単独投与及び他の血糖降下薬との併用投与により、HbA1c に一貫した低下が認められた。投与開始 52 週後 (LOCF) の HbA1c のベースライン値からの平均変化量は、単独投与群で-0.66%、併用投与群で-0.68%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で-0.68%であった (臨床的有効性 2.7.3 項、表 15)。

投与開始 52 週後の HbA1c のベースライン値からの平均変化量（実測値）は、LOCF 値と同程度であった（単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で-0.76%）。単独投与群、併用投与群、並びに併用薬別でも同様の傾向がみられた。

併用投与群において、併用薬の種類に関わらず一貫して HbA1c 低下が認められた。投与開始 52 週後（LOCF）の HbA1c のベースライン値からの平均変化量は、SU 薬併用群で-0.65%、DPP-4 阻害薬併用群で-0.60%、 α -GI 併用群で-0.81%、メトホルミン併用群で-0.63%、TZD 併用群で-0.86%、グリニド併用群で-0.76%、GLP-1 併用群で-0.49%であり、単独投与群に比べて、GLP-1 併用群で平均低下量が小さかったことを除いて、いずれの併用群も同程度又はそれ以上の低下がみられた（臨床的有効性 2.7.3 項 表 16）。

2.5.4.2.2.1.2 空腹時血糖（FPG）

(a) 第 2b 相試験（D1692C00005 試験）

投与開始 12 週後（LOCF）の FPG のベースライン値からの平均変化量について、ダパグリフロジン群では用量依存性の低下が認められ、1、2.5、5 及び 10 mg のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下であった（ $p < 0.0001$ ）。ダパグリフロジン 1、2.5、5 及び 10 mg のいずれにおいても投与開始後の最初の測定時点である投与開始 1 週後に FPG のベースライン値からの低下が認められた。プラセボ群では投与開始後のいずれの測定時点でも FPG のベースライン値からの上昇が認められた。

(b) 第 3 相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）

ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後（LOCF）の FPG のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ-14.4 及び-19.5 mg/dL であった。プラセボ群では、投与開始 24 週後（LOCF）の FPG はベースライン値からわずかな上昇（調整済み平均変化量 5.8 mg/dL）がみられた。投与開始 24 週後（LOCF）の FPG のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差は、ダパグリフロジン群においていずれも統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）。FPG のベースライン値からの平均変化量は、ダパグリフロジン群では投与開始 1 週後に著明な低下が認められ、10 mg 群では投与開始 4 週後まで、5 mg 群では投与開始 8 週後まで漸減した。プラセボ群では、投与開始 24 週後の FPG のベースライン値からの平均変化量にわずかな上昇がみられた。

(c) 第 3 相長期投与試験（D1692C00012 試験）

ダパグリフロジンの単独投与及び他の血糖降下薬との併用投与により、FPG に一貫した低下が認められた。投与開始 52 週後（LOCF）の FPG のベースライン値からの平均変化量は、単独投与群で-14.3 mg/dL、併用投与群で-17.4 mg/dL、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で-16.3 mg/dL であった（臨床的有効性 2.7.3 項 表 18）。投与開始 52 週後の FPG のベースライン値からの平均変化量（実測値）は、LOCF 値と同程度であった。

併用投与群において、投与開始 52 週後（LOCF）の FPG のベースライン値からの平均変化量は、SU 薬併用群で-18.4 mg/dL、DPP-4 阻害薬併用群で-17.6 mg/dL、 α -GI 併用群で-16.6 mg/dL、メトホルミン併用群で-17.8 mg/dL、TZD 併用群で-17.5 mg/dL、グリニド併用群で-20.9 mg/dL、GLP-1 併用群で-11.5 mg/dL であり、GLP-1 併用群で平均低下量が小さかったことを除いて、併用薬の種類に関わらず一貫した FPG 低下が認められた（臨床的有効性 2.7.3 項 表 20）。投与開始

52 週後の FPG のベースライン値からの平均変化量（実測値）は、SU 薬併用群で-21.1 mg/dL、DPP-4 阻害薬併用群で-20.6 mg/dL、 α -GI 併用群で-17.3 mg/dL、メトホルミン併用群で-20.4 mg/dL、TZD 併用群で-17.0 mg/dL、グリニド併用群で-21.3 mg/dL、GLP-1 併用群で-17.2 mg/dL であり、単独投与群（-14.6 mg/dL）に比べて、併用薬の種類に関わらず一貫した FPG 低下が認められた。

2.5.4.2.2.1.3 HbA1c 7%未満に到達した被験者の割合

(a) 第 2b 相試験（D1692C00005 試験）

投与開始 12 週後（LOCF）に HbA1c が 7%未満に到達した被験者の割合は、ダパグリフロジン 1、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 1.7%、8.9%、5.2%及び 9.6%であり、いずれもプラセボ群（1.9%）と比較して統計学的に有意なものではなかった。本試験では、プラセボ群においても HbA1c が増加した。プラセボ導入期間に加え、比較的長いウォッシュアウト期間が設けられており、組入れまで糖尿病治療薬を使用していた被験者を組み入れたことが HbA1c 増加の原因と考えられる。

(b) 第 3 相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）

ベースライン時の HbA1c が 7%以上であった被験者において、投与開始 24 週後（LOCF）に HbA1c が 7%未満に到達した被験者の調整済み割合は、ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群でそれぞれ 41.7%及び 35.7%であり、プラセボ群（18.8%）と比較して高かった。プラセボ群との差の名目上の p 値は、ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群のいずれにおいても $p < 0.05$ であった。

(c) 第 3 相長期投与試験（D1692C00012 試験）

ベースライン時の HbA1c が 7%以上であった被験者（単独投与群 189 例、SU 薬併用群 109 例、DPP-4 阻害薬併用群 51 例、 α -GI 併用群 47 例、メトホルミン併用群 53 例、TZD 併用群 55 例、グリニド併用群 36 例、GLP-1 併用群 45 例）において、投与開始 24 週後（LOCF）に治療目標値である 7%未満に到達した被験者の割合は、単独投与群で 45.0%、SU 薬併用群 22.9%、DPP-4 阻害薬併用群 23.5%、 α -GI 併用群 48.9%、メトホルミン併用群 30.2%、TZD 併用群 30.9%、グリニド併用群 44.4%、GLP-1 併用群 20.0%であった。併用投与群では併用薬の種類により差がみられ、単独投与群に比べて到達率が高かったのは α -GI 併用群、同程度であったのはグリニド併用群で、他の併用群では単独投与群に比べて到達率は低かった。ベースライン時の HbA1c が低い被験者ほど治療目標値に到達する割合が高い傾向がみられた。

ベースライン時の HbA1c が 7%以上で、投与開始 52 週後（LOCF）に治療目標値である 7%未満に到達した被験者の割合は、単独投与群で 53.4%、SU 薬併用群 24.8%、DPP-4 阻害薬併用群 35.3%、 α -GI 併用群 53.2%、メトホルミン併用群 37.7%、TZD 併用群 34.5%、グリニド併用群 58.3%、GLP-1 併用群 20.0%であった。併用投与群では併用薬の種類により差がみられ、単独投与群に比べて到達率が高かったのはグリニド併用群、同程度であったのは α -GI 併用群で、他の併用群では単独投与群に比べて到達率は低かった。ベースライン時の HbA1c が低い被験者ほど治療目標値に到達する割合が高い傾向がみられた。

2.5.4.2.2.2 体重

(a) 第 2b 相試験（D1692C00005 試験）

投与開始 12 週後 (LOCF) の体重のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 1、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ -1.19、-1.18、-2.01 及び -1.86 kg であり、プラセボ群と比較していずれの用量群でも統計学的に有意な低下が認められた ($p < 0.0001$)。ダパグリフロジン 1、2.5、5 及び 10 mg 群では投与開始 1 週後から低下がみられ、その後投与開始 12 週後まで漸減した。

(b) 第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験)

ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後 (LOCF) の体重のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ -1.29 及び -1.38 kg であった。ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後 (LOCF) の体重のベースライン値からの平均変化量は、プラセボ群と比較していずれも統計学的に有意に低下した (それぞれ $p = 0.0003$ 、 $p = 0.0001$)。体重のベースライン値からの平均変化量は、ダパグリフロジン群では投与開始 1 週後に著明な減少が認められ、その後は投与開始 16 週後まで漸減し、以降はほとんど変動しなかった。体脂肪量は心血管系の主な危険因子と正の相関を示し、中でもインスリン抵抗性と最も強く相関することが知られており (Vega et al 2006)、ダパグリフロジンの投与で得られた体重減少効果は臨床的に重要であると考えられた。内臓脂肪組織量は特にインスリン抵抗性、代謝危険因子、及び疾患の転帰と強く関連していた (Yusuf et al 2004)。

(c) 第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験)

投与開始 52 週後 (LOCF) の体重のベースライン値からの平均変化量は、単独投与群で -2.58 kg、SU 薬併用群 -1.75 kg、DPP-4 阻害薬併用群 -2.42 kg、 α -GI 併用群 -2.44 kg、メトホルミン併用群 -2.25 kg、TZD 併用群 -0.77 kg、グリニド併用群 -2.47 kg、GLP-1 併用群 -2.90 kg であった。併用投与群では併用薬の種類により差がみられたが、単独投与群と比べた場合の体重減少の程度は、TZD 併用群及び SU 薬併用群で小さかったことを除いて、いずれの併用群も同程度であった。投与開始 52 週後の体重のベースライン値からの平均変化量 (実測値) は、LOCF 値と同程度であった。

2.5.4.2.2.3 血圧

血圧は、第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験) 及び第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) で検討されたが、いずれも血圧に関する有効性を厳密に評価できるようにデザインした試験ではないため、降圧薬の併用に制限を設けなかった。

(a) 第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験)

座位収縮期血圧のベースライン値 (平均値) は、全般的に低値であった (ダパグリフロジン 5 mg 群で 122.0 mmHg、10 mg 群及びプラセボ群で 126.2 mmHg)。ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後 (LOCF) の座位収縮期血圧のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ -2.8 及び -2.7 mmHg であった。座位収縮期血圧のベースライン値 (平均値) が正常値を示した被験者群で、このようにわずかながらも血圧の低下が認められたことは、意義のあることと考えられた。

ベースラインの座位収縮期血圧が 130 mmHg 以上の被験者における集計では、ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後 (LOCF) の座位収縮期血圧のベースライン値からの調整済

み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ-0.4 及び 1.0 mmHg であった。ベースライン値と比較してプラセボ群を含むいずれの投与群でも約 10 mmHg の低下がみられた。

座位の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースライン値が 130 mmHg/80 mmHg 以上の被験者において、投与開始 24 週後 (LOCF) に 130 mmHg/80 mmHg 未満に到達した被験者の割合は、プラセボ群 (43.1%) に対してダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群ではそれぞれ 56.0%及び 45.4%であった。

(b) 第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験)

ダパグリフロジンの単独投与及び他の血糖降下薬との併用投与により、GLP-1 併用群の場合を除いて、初回測定時 (投与開始 4 週後) から 52 週後まで座位収縮期血圧の低下が認められた。投与開始 52 週後の座位収縮期血圧の平均変化量 (実測値) は、単独投与群で-5.2 mmHg、SU 薬併用群-6.0 mmHg、DPP-4 阻害薬併用群-4.4 mmHg、 α -GI 併用群-6.8 mmHg、メトホルミン併用群-1.4 mmHg、TZD 併用群-1.6 mmHg、グリニド併用群-5.3 mmHg、GLP-1 併用群 0.4 mmHg であった。GLP-1 併用群の座位収縮期血圧のベースライン値は 123.8 mmHg であり、単独投与群 (127.5 mmHg) と比較してやや低かった。

ベースライン時の座位収縮期血圧が 130 mmHg 以上であった被験者において、投与開始 24 週後 (LOCF) 及び 52 週後 (LOCF) で 130 mmHg 未満に低下した被験者の割合は、単独投与群でそれぞれ 50.0%及び 47.3%、SU 薬併用群でそれぞれ 56.3%及び 60.4%、DPP-4 阻害薬併用群でそれぞれ 51.6%及び 54.8%、 α -GI 併用群でそれぞれ 40.9%及び 54.5%、メトホルミン併用群でそれぞれ 44.4%及び 55.6%、TZD 併用群でそれぞれ 48.3%及び 34.5%、グリニド併用群でそれぞれ 45.0%及び 55.0%、GLP-1 併用群でそれぞれ 33.3%及び 58.3%であった。単独投与群に比べて、SU 薬併用群及び DPP-4 阻害薬併用群では、投与開始 24 週後 (LOCF) 及び投与開始 52 週後 (LOCF) とともに座位収縮期血圧が 130 mmHg 未満に低下した被験者の割合が高く、TZD 併用群では低かった。

2.5.4.2.3 増量効果に関する検討

第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) の単独療法及び併用療法でダパグリフロジンの増量効果を検討した。

ダパグリフロジン 5 mg で投与を開始し、12 週後以降に HbA1c が 7.5%を超え、かつ安全性に問題がない場合、5 mg から 10 mg へ増量した。増量後の有効性は、増量 16 週後の HbA1c 及び増量 8 週後の FPG を用いて評価した。

ダパグリフロジンの増量 16 週間後 (LOCF) において HbA1c 低下が 0.3%を超えた被験者の割合は、単独投与群で 22.0%、併用投与群で 30.5%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で 28.6%であった。併用投与群の併用薬別では、SU 薬併用群 30.2% (19/63 例)、DPP-4 阻害薬併用群 57.1% (12/21 例)、 α -GI 併用群 20.0% (3/15 例)、メトホルミン併用群 15.0% (3/20 例)、TZD 併用群 15.8% (3/19 例)、グリニド併用群 42.9% (6/14 例)、GLP-1 併用群 32.0% (8/25 例) であり、SU 薬併用群、DPP-4 阻害薬併用群、グリニド併用群及び GLP-1 併用群では単独投与群に比べて高かったが、他の併用群では低かった。

ダパグリフロジンの増量 16 週間後 (LOCF) において HbA1c 低下が 0.5%を超えた被験者の割合は、単独投与群で 4.0%、併用投与群で 14.1%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で 11.9%であった。併用投与群の併用薬別では、SU 薬併用群 14.3% (9/63 例)、DPP-4 阻害薬併用群 9.5% (2/21 例)、 α -GI 併用群 13.3% (2/15 例)、メトホルミン併用群 10.0% (2/20 例)、TZD

併用群 15.8% (3/19 例)、グリニド併用群 21.4% (3/14 例)、GLP-1 併用群 16.0% (4/25 例) であり、いずれの併用群も単独投与群に比べて高かった（臨床的有効性 2.7.3 項 表 23 及び表 24）。

ダパグリフロジンの増量 16 週間後（LOCF）に HbA1c が 7.5%未満に到達した被験者の割合は、単独投与群で 36.0%、併用投与群で 29.4%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で 30.8% であった。併用投与群の併用薬別では、SU 薬併用群 23.8%、DPP-4 阻害薬併用群 28.6%、 α -GI 併用群 40.0%、メトホルミン併用群 30.0%、TZD 併用群 36.8%、グリニド併用群 57.1%、GLP-1 併用群 16.0%であり、 α -GI 併用群、TZD 併用群及びグリニド併用群では単独投与群に比べて高かったが、他の併用群では低く、特に GLP-1 併用群で低かった（臨床的有効性 2.7.3 項 表 25 及び表 26）。

ダパグリフロジンの増量開始直前の HbA1c が 7.5%以上であった被験者において、増量 16 週間後（LOCF）に HbA1c が 7.5%未満に到達した被験者の割合は、単独投与群で 23.7%、併用投与群で 22.2%で、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で 22.5%であった。併用投与群の併用薬別では、SU 薬併用群 21.1%、DPP-4 阻害薬併用群 25.0%、 α -GI 併用群 27.3%、メトホルミン併用群 23.5%、TZD 併用群 25.0%、グリニド併用群 40.0%、GLP-1 併用群 9.1%であり、グリニド併用群では単独投与群に比べて明らかに高く、GLP-1 併用群では明らかに低かったが、他の併用群では単独投与群と同程度であった（臨床的有効性 2.7.3 項 表 27 及び表 28）。

ダパグリフロジンの増量 8 週間後（LOCF）に FPG が 126 mg/dL 未満に到達した被験者の割合は、単独投与群で 28.0%、併用投与群で 26.1%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で 26.5%であった。併用投与群の併用薬別では、SU 薬併用群 27.0%、DPP-4 阻害薬併用群 33.3%、 α -GI 併用群 13.3%、メトホルミン併用群 5.3%、TZD 併用群 31.6%、グリニド併用群 14.3%、GLP-1 併用群 44.0%であり、DPP-4 阻害薬併用群、TZD 併用群及び GLP-1 併用群では単独投与群に比べて高かったが、他の併用群では低く、特にメトホルミン併用群で低かった（臨床的有効性 2.7.3 項 表 29 及び表 30）。

ダパグリフロジンの増量開始直前の FPG が 126 mg/dL 以上であった被験者において、増量 8 週間後（LOCF）の FPG が 126 mg/dL 未満に到達した被験者の割合は、単独投与群で 24.4%、併用投与群で 15.7%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で 17.9%であった。併用投与群の併用薬別では、SU 薬併用群 15.2%、DPP-4 阻害薬併用群 25.0%、 α -GI 併用群 0%、メトホルミン併用群 5.6%、TZD 併用群 15.4%、グリニド併用群 16.7%、GLP-1 併用群 27.8%であり、GLP-1 併用群では単独投与群に比べて高く、DPP-4 阻害薬併用群では同程度であったが、他の併用群では単独投与群と比べて低かった（臨床的有効性 2.7.3 項 表 31 及び表 32）。

以上、ダパグリフロジンの単独投与において、ダパグリフロジン 5 mg 1 日 1 回で効果が不十分な被験者に対し、ダパグリフロジンを 10 mg へ増量することにより、HbA1c 及び FPG のさらなる低下が認められ、増量後に HbA1c 7.5%未満の血糖コントロール指標を達成できた被験者が認められた。他の血糖降下薬との併用投与においては、評価項目ごとでは併用薬の種類により単独投与の場合と差がみられる場合もあるが、全般的には、単独投与と比べて増量効果に大きな違いが認められた併用薬はなかった。したがって、ダパグリフロジンの単独投与及び他の血糖降下薬との併用投与において、ダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回への増量は臨床的に意義のあるものと考えられた。

2.5.4.2.4 効果の持続性に関する検討

ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg (増量時) を 52 週間投与した第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) の有効性評価項目のうち HbA1c、FPG 及び体重を用いてダパグリフロジンの効果の持続及び耐薬性を評価した。

HbA1c のベースライン値からの平均変化量 (LOCF) は、単独投与群及び併用投与群ともに投与開始 12 週後まで漸減し、以降は 52 週後まで効果が持続していた。併用投与群における併用薬別の HbA1c のベースライン値からの平均変化量 (LOCF) の推移においても、同様の傾向がみられた。

FPG のベースライン値からの平均変化量 (LOCF) は、単独投与群及び併用投与群ともに最初の評価時点である投与開始 4 週後に低下が認められ、以降は 52 週後まで効果が持続していた。併用投与群における併用薬別の FPG のベースライン値からの平均変化量 (LOCF) の推移においても、同様の傾向がみられた。

ダパグリフロジンの単独投与及び他の血糖降下薬との併用投与により、投与開始後 12 週間で体重のベースライン値からの大きな減少が認められ、以降は 52 週後まで体重の減少が持続していた。併用投与群では、投与開始 12 週目で併用薬の種類により差が生じ始め、体重の減少が最も大きかったのは GLP-1 併用群、最も小さかったのは TZD 併用群及び SU 薬併用群であった。

以上の所見から、HbA1c、FPG 及び体重においてダパグリフロジンの効果は持続することが確認され、耐薬性はないと考えられる。

2.5.4.2.5 部分集団における有効性の検討

第 2b 相試験 (D1692C00005 試験) 及び第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験) において、ダパグリフロジン 5 又は 10 mg の投与を受けた被験者集団の背景因子別 HbA1c の変化量を試験ごとに評価した。その結果、ベースラインの他の基準値の特性はダパグリフロジンの有効性に大きな影響を及ぼさないことが示された。したがって、第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) では、HbA1c 及び eGFR のみによる背景因子別 HbA1c の変化量を評価した。全体として、各試験のいずれの部分集団においても、ダパグリフロジンの HbA1c に対する低下作用が認められた。

第 2b 相試験 (D1692C00005 試験) における検討では、HbA1c の調整済み平均変化量は 65 歳未満と 65 歳以上 74 歳以下の被験者群で概ね同程度であった。HbA1c のベースライン値が高い被験者群 (8%以上 9%未満及び 9%以上の被験者) では、HbA1c の調整済み平均変化量はプラセボ群に比べてダパグリフロジン群でより大きかった。さらに、HbA1c のベースライン値が高い被験者群 (8%以上 9%未満及び 9%以上の被験者) では、同 8%未満の被験者に比べて HbA1c の調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差が大きかった。eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満の被験者群における HbA1c の調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差は、90 mL/min/1.73 m² 以上の被験者群と同程度であった。eGFR 45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者群では 90 mL/min/1.73 m² 以上の被験者群と比較し HbA1c の平均変化量が小さかったが、臨床的に意味のある血糖降下作用は得られた (臨床的有効性 2.7.3 項 表 31)。

第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験) における検討では、投与開始 24 週後 (LOCF) の HbA1c のベースライン値からの調整済み平均変化量は、検討したいずれの部分集団においても全体的に一貫していた。ベースラインの HbA1c による部分集団解析の結果に差がみられ

($p=0.0028$)、HbA1c のベースライン値が高い被験者群では HbA1c の調整済み平均変化量がより大きかった。性別、年齢、女性の年齢、BMI、及び eGFR のベースライン値別の部分集団解析では、HbA1c の調整済み平均変化量に大きな差はみられなかった。ダパグリフロジン 5 mg 群では、軽度腎障害 (eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満) を有する被験者群と eGFR 45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の中等度腎障害を有する被験者群で、HbA1c の調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ-0.37%と同程度であった。ダパグリフロジン 10 mg 群では、軽度腎障害 (eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満) を有する被験者群に比べて eGFR 45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の中等度腎障害を有する被験者群では HbA1c のベースラインからの平均変化量は小さかったが、臨床的に意味のある血糖降下作用は得られた (臨床的有効性 2.7.3 項 表 32)。

第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) における検討では、単独投与群及びいずれの併用投与群においても、投与開始 52 週後 (LOCF) の HbA1c のベースライン値からの平均変化量について、HbA1c のベースライン値が低い被験者群 (7%未満、7%以上 8%未満) と比較して、HbA1c のベースライン値が高い被験者群 (8%以上 9%未満、9%以上) でより大きな低下がみられた (臨床的有効性 2.7.3 項 表 35 及び表 36)。eGFR のベースライン値別でみた場合、単独投与群、SU 薬併用群、 α -GI 併用群、メトホルミン併用群及びグリニド併用群では、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者群と比較して、60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満及び 90 mL/min/1.73 m² 以上の被験者群ではより大きな HbA1c 低下がみられた (臨床的有効性 2.7.3 項 表 35 及び表 37)。しかし、DPP-4 阻害薬併用群では eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者群で最も大きな HbA1c 低下 (平均変化量 -0.68%) がみられ、TZD 併用群では 90 mL/min/1.73 m² 以上の被験者群の HbA1c 低下が最も小さく (平均変化量 -0.37%)、GLP-1 併用群では 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満の被験者群の HbA1c 低下が最も小さかった (平均変化量 -0.35%) (臨床的有効性 2.7.3 項 表 35 及び表 37)。

2.5.4.3 有効性に関する結論

食事療法や運動療法、又は既存の糖尿病治療薬で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象に、単独療法試験として第 2b 相試験 (D1692C00005 試験) 及び第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験)、並びに単独療法試験及び併用療法試験として第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) を実施した。

ダパグリフロジンは幅広い日本人 2 型糖尿病患者において、2 型糖尿病の罹病期間及び進行の程度、並びに他の 2 型糖尿病治療薬の併用の有無に関わらず HbA1c 降下作用を示した。第 2b 相試験 (D1692C00005 試験) では、ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群における投与開始 12 週後 (LOCF) の HbA1c のベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ-0.37%及び-0.44%で、プラセボ群との差はそれぞれ-0.74%及び-0.80%であった。第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験) では、ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後 (LOCF) の HbA1c のベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ-0.41%及び-0.45%で、プラセボ群との差はそれぞれ-0.35%及び-0.39%であった。第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) の単独投与群では、投与開始 52 週後 (LOCF) に HbA1c は平均 0.66%低下した。併用投与群では、併用薬の種類に関わらず一貫して HbA1c の低下が認められ、投与開始 52 週後 (LOCF) の HbA1c のベースライン値からの平均低下量は、単独投与群に比べて、GLP-1 併用群で小さかったことを除いて、いずれの併用群も同程度又はそれ以上であった。

ダパグリフロジンの投与でみられた FPG に対する効果は、HbA1c 低下の所見を裏付けるものであった。第 2b 相試験 (D1692C00005 試験) では、ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群における投与開始 12 週後 (LOCF) の FPG のベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ-23.51 及び-31.94 mg/dL で、プラセボ群との差はそれぞれ-34.68 及び-43.10 mg/dL であった。第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験) では、ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後 (LOCF) の FPG のベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ-8.6 及び-13.7 mg/dL で、プラセボ群との差はそれぞれ-14.4 及び-19.5 mg/dL であった。第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) の FPG においても、単独投与群では平均 14.3 mg/dL の低下が認められ、併用投与群では FPG の低下に併用薬の種類による差はほとんどみられず、GLP-1 併用群を除いて単独投与群に比べて大きな平均低下量を示した。

また、ダパグリフロジンの薬理作用である尿糖排泄及びそれに伴う摂取カロリーの減少を反映して、プラセボ群と比較してダパグリフロジン全投与群で体重の減少が認められた。第 2b 相試験 (D1692C00005 試験) では、投与開始 12 週後 (LOCF) の体重のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群でそれぞれ-2.01 及び-1.86 kg であった。第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験) では、ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後 (LOCF) の体重のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ-1.29 及び-1.38 kg であった。第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) では、投与開始 52 週後 (LOCF) の体重において、単独投与群では平均 2.58 kg の持続的な減少が認められた。併用投与群では併用薬の種類により体重減少の程度に差がみられたが、単独投与群と比べた場合、TZD 併用群及び SU 薬併用群で小さかったことを除いて、いずれの併用群も単独投与群と同程度であった。SU 薬及び TZD では投与により体重が増加することが知られており、このことが体重減少効果を減弱したと考えられた。

さらに、国内第 3 相開発プログラムでは、収縮期血圧の低下作用もみられた。第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験) では、ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後 (LOCF) の座位収縮期血圧のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ-2.8 及び-2.7 mmHg であった。第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) では、投与開始 52 週後 (実測値) の座位収縮期血圧に単独投与群では平均 5.2 mmHg の低下が認められた。併用投与群では併用薬の種類により差がみられ、単独投与群に比べて、 α -GI 併用群、SU 薬併用群及びグリニド併用群では低下の程度は同程度又はそれ以上であったが、他の併用群では小さかった。特に、GLP-1 併用群では投与開始 52 週後 (実測値) の座位収縮期血圧がベースライン値に比べてわずかに上昇 (0.4 mmHg) した。

第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験) における性別、年齢、女性の年齢、BMI、及び eGFR のベースライン値別の部分集団解析では、HbA1c の調整済み平均変化量に大きな差はみられなかった。第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) では、単独投与群における投与開始 52 週後 (LOCF) の HbA1c のベースライン値からの低下は、軽度腎障害 (eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満) を有する被験者群 (平均変化量-0.73%) 及び腎機能が正常 (90 mL/min/1.73 m² 以上) な被験者群 (平均変化量-0.86%) に比べて、45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の中等度腎障害を有する被験者群 (平均変化量-0.43%) で小さかった。併用投与群では、DPP-4 阻害薬併用群、TZD 併用群及び GLP-1 併用群で単独投与群と異なる傾向であったが、45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の中等度腎障害を有する被験者群における HbA1c のベースライン値からの平均変化量は、メトホルミン併用群でわずかに増加 (平均変化量 0.10%) したことを除いて、単独投与群と同程度以上の低下 (平均変化量-0.50% から-0.72%) がみられ、臨床的に意味のある血糖降下作用は得られていると考える。

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

ダパグリフロジン 5 mg 投与で効果不十分な場合に 10 mg へ増量したところ、この増量により血糖コントロールはさらに改善された。ダパグリフロジンの増量 16 週間後 (LOCF) において HbA1c 低下が 0.3% を超えた被験者の割合は、単独投与群で 22.0%、併用投与群ではメトホルミン併用群と TZD 併用群で単独投与群に比べて低かったが、他の併用群では同程度又はそれ以上であった。また、ダパグリフロジンの増量 16 週間後 (LOCF) において HbA1c 低下が 0.5% を越えた被験者の割合は、単独投与群で 4.0%、併用投与群では 9.5% (DPP-4 阻害薬併用群) から 21.4% (グリニド併用群) であり、いずれの併用群も単独投与群に比べて高かった。FPG についても、ダパグリフロジンの増量前の FPG が 126 mg/dL 以上であった被験者において、増量 8 週間後 (LOCF) の FPG が 126 mg/dL 未満に到達した被験者の割合は、単独投与群で 24.4%、併用投与群では GLP-1 併用群と DPP-4 阻害薬併用群を除いて単独投与群に比べて低かった。以上から、他の血糖降下薬との併用投与においては、評価項目ごとでは併用薬の種類により単独投与の場合と増量効果に差がみられる場合もあるが、全般的に評価した場合、ダパグリフロジンの増量により、HbA1c 及び FPG に臨床的に意味のある低下がさらに得られることが確認され、2 型糖尿病治療において有益であると考えられる。

なお、国内第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) における併用薬毎の 52 週時の有効性評価項目のベースラインからの変化量は、表 5 のとおりであった。いずれの併用群においても HbA1c はベースラインから低下し、その効果は 52 週まで維持され、ダパグリフロジンの上乗せ効果が確認された。その他の有効性評価項目の結果は、併用薬の種類により効果に差がみられる場合もあるが、全般的に評価した場合、HbA1c 変化量の結果を支持するものであり、ダパグリフロジンの上乗せ効果を裏付けるものであった (表 5)。

表 5 併用薬毎の 52 週時の有効性評価項目のベースラインからの変化量（D1692C00012 試験：FAS）

	HbA1c			FPG 変化量* (mg/dL)	体重* (kg)	収縮期血圧† (mmHg)
	変化量* (%)	7.0%未満 到達率* (%)	増量後 0.3%超 低下達成率* (%)			
単独投与群	-0.66±0.711 (n=249)	53.4 (n=189)	22.0 (n=50)	-14.3±21.44 (n=245)	-2.58±2.290 (n=249)	-5.228±11.6825 (n=220)
SU 薬併用群	-0.65±0.704 (n=122)	24.8 (n=109)	30.2 (n=63)	-18.4±26.09 (n=120)	-1.75±2.445 (n=122)	-5.959±13.3041 (n=104)
DPP-4 阻害薬 併用群	-0.60±0.566 (n=62)	35.3 (n=51)	57.1 (n=21)	-17.6±23.89 (n=59)	-2.42±1.749 (n=62)	-4.366±11.6703 (n=52)
α-GI 併用群	-0.81±0.671 (n=61)	53.2 (n=47)	20.0 (n=15)	-16.6±23.20 (n=61)	-2.44±3.062 (n=61)	-6.841±12.0583 (n=52)
メトホルミン 併用群	-0.63±0.688 (n=69)	37.7 (n=53)	15.0 (n=20)	-17.8±30.44 (n=66)	-2.25±2.010 (n=69)	-1.388±8.8745 (n=56)
TZD 併用群	-0.86±0.758 (n=64)	34.5 (n=55)	15.8 (n=19)	-17.5±25.15 (n=64)	-0.77±2.901 (n=64)	-1.631±13.4028 (n=55)
グリニド 併用群	-0.76±0.653 (n=49)	58.3 (n=36)	42.9 (n=14)	-20.9±24.15 (n=49)	-2.47±2.143 (n=49)	-5.251±15.7651 (n=45)
GLP-1 併用群	-0.49±0.800 (n=50)	20.0 (n=45)	32.0 (n=25)	-11.5±30.27 (n=50)	-2.90±4.377 (n=50)	0.418±14.6064 (n=43)

HbA1c 7%未満到達率：ベースラインの HbA1c が 7.0%以上で、52 週時に 7.0%未満となった被験者の割合 (%)

増量後 0.3%超低下達成率：本剤の増量 16 週後（LOCF）に HbA1c 低下が 0.3%を超えた被験者の割合 (%)

平均値±標準偏差

*：LOCF 値

†：実測値

以上のことから、日本人 2 型糖尿病患者におけるダパグリフロジンの臨床推奨用量は 5 mg 1 日 1 回であると考えられた。さらに、5 mg 1 日 1 回で効果が不十分で、かつ安全性の懸念が認められない場合には、10 mg 1 日 1 回への増量により更なる効果が期待できると考えられた。また、ダパグリフロジンの投与により、体重の減少と血圧の低下も期待できると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

2.5.5.1.1 ダパグリフロジンの臨床試験における安全性評価の概観

日本人におけるダパグリフロジンの安全性を評価するため、日本人を対象としたすべての臨床試験（計 6 試験）を評価資料とした（2.5.1.2 項 表 1）。このうち、第 2b 相／第 3 相試験の 3 試

験（2.5.1.2.2 項 表 3）を主として、日本人 2 型糖尿病患者におけるダパグリフロジンの安全性を評価した。

また、ダパグリフロジンの安全性を広く検討するため、海外における包括的な臨床開発プログラムにおける安全性成績（第 1 相及び第 2a 相試験 23 試験、第 2b 相及び第 3 相試験 19 試験）を国内試験におけるダパグリフロジンの安全性評価を支持する海外試験データとして使用した（2.5.1.2.1 項 表 2 及び 2.5.1.2.2 項 表 4）。

2.5.5.1.2 併合方法

日本人患者におけるダパグリフロジンの全般的な安全性は、個々の試験から得られたデータに基づいて評価した。ただし、背景因子別の有害事象については、個々の試験内における部分集団では例数が少なく有害事象の発現傾向を検出しにくいいため、国内第 2b 相試験（D1692C00005 試験）及び国内第 3 相試験（D1692C00006 試験及び D1692C00012 試験）の有害事象データを併合して評価した。

本項及び臨床的安全性 2.7.4 項に記載した海外試験の安全性評価は、国内第 2b 相試験（D1692C00005 試験）を含む、米国及び欧州における 2010 年 12 月の承認申請で使用された海外のプラセボ対照試験 12 試験の併合解析結果に基づいて行った（臨床的安全性 2.7.4 項 表 3）。海外のプラセボ対照試験併合集団には、24 週間まで投与したプラセボ対照試験 12 試験を含めたプラセボ対照試験併合集団（短期プラセボ対照試験併合集団）、及び 102 週間まで投与したプラセボ対照試験 5 試験を含めたプラセボ対照試験併合集団（短期＋長期プラセボ対照試験併合集団）の 2 種類がある。

プラセボ対照試験併合集団における解析は、短期プラセボ対照試験併合集団、並びに短期＋長期プラセボ対照試験併合集団の双方で行った。短期プラセボ対照試験併合集団は、高血糖レスキュー療法を受けた被験者、又は投与中止した被験者が少ないため、安全性の結果の解釈には最も適した頑強な併合集団である。短期＋長期プラセボ対照試験併合集団は、長期投与期間中における安全性の評価ができるよう、また発現までに長期間を要する臨床的徴候を検出するのに適した併合集団である。

30-month update (30-MU) に基づく安全性に関する最新情報

本概括評価には、2010 年米国及び欧州承認申請時のデータを更新した 30-month update (30-MU、2012 年 11 月 15 日データカットオフ) に基づくダパグリフロジンの安全性に関する最新情報も含めた（臨床的安全性 2.7.4 項 表 4）。30-MU では主にダパグリフロジン 10 mg のデータが更新された。30-MU で用いられた併合集団を以下に示す。

- 海外の全第 2b 相／第 3 相試験併合集団：第 2b 相／第 3 相の全 21 試験の短期＋長期併合データで構成され、全ダパグリフロジン群（2.5、5、10、20 及び 50 mg）と全対照群（プラセボ又は対照薬）から成る。本併合集団は、発現頻度の低い有害事象での群間差の検出を目的とした集団で、死亡、重篤な有害事象、悪性及び詳細不明の新生物（乳癌及び膀胱癌）、肝、及び心血管事象の安全性評価で用いた。
- 海外のプラセボ対照試験併合集団：主要な第 2b 相試験及び第 3 相試験 13 試験（投与期間：12～104 週間）で構成され、短期プラセボ対照試験併合集団、及び短期＋長期プラセボ対照試験併合集団がある。ダパグリフロジン 10 mg 群とプラセボ群の両方を含む試験が併合の対象で、ダパグリフロジン 10 mg 群とプラセボ群の比較を目的とした集団。本併合集団は、プラセボ（他の血糖降下薬の併用の有無を問わず）を対照としてダパグリフロジンの安全性及び忍容性を評価する上で最も包括的なデータセットである。13 試験中 9 試験で

長期継続期間（24 週超）が設けられており、短期＋長期プラセボ対照試験併合集団では、ダパグリフロジンの長期投与時の安全性評価が可能である。

2010 年米国及び欧州承認申請時以降に得られたプラセボ対照試験からのデータの大半は、ダパグリフロジン 10 mg 又はプラセボ投与例のものである。ダパグリフロジンの全用量（2.5、5 及び 10 mg、ダパグリフロジン群全体）を通じての安全性評価は、30-MU よりも 2010 年承認申請時のデータを用いる方が適切である。

カットオフ日（2012 年 11 月 15 日）以降は試験毎に安全性評価を行い、安全性併合解析で得られたものと同様であることが確認されている。

2.5.5.2 全般的な曝露状況及び人口統計学的特性

2.5.5.2.1 全般的な曝露状況

日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした全臨床試験（MB102025 試験、D1692C00002 試験、D1692C00005 試験、D1692C00006 試験、D1692C00012 試験）では、1176 例がダパグリフロジンを 1 回以上投与された（848 例が 91 日間超、664 例が 181 日間以上、527 例が 361 日間以上）。このうち 59 例がダパグリフロジン 1 mg、65 例が 2.5 mg、644 例が 5 mg、399 例が 10 mg を投与され（5 から 10 mg への増量を含む）、9 例が 10 mg を超える高用量（20 mg）を投与された。

海外の短期プラセボ対照試験併合集団では、3291 例がダパグリフロジンを 1 回以上投与された（2649 例が 90 日間以上、2557 例が 120 日間以上）。2.5 mg 以上のダパグリフロジンを投与された 3152 例のうち 1145 例が 5 mg を投与され、1193 例が 10 mg を投与された（臨床的安全性 2.7.4.1.2.2.1 項参照）。

海外の短期＋長期プラセボ対照試験併合集団では、2160 例がダパグリフロジンを 1 回以上投与された（1097 例が 360 日間以上）。2.5 mg 以上のダパグリフロジンを投与された 2160 例のうち 767 例が 5 mg を投与され、768 例が 10 mg を投与された（臨床的安全性 2.7.4.1.2.2.1 項参照）。

30-MU に基づく最新情報

海外の 30-MU 短期プラセボ対象試験併合集団では、2360 例がダパグリフロジン 10 mg を投与された（臨床的安全性 2.7.4、表 11 参照）。本集団におけるダパグリフロジン 10 mg の平均投与期間は 154.4 日であった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 12）。

海外の 30-MU 短期＋長期プラセボ対象試験併合集団では、2026 例がダパグリフロジン 10 mg を投与された（臨床的安全性 2.7.4、表 11 参照）。本集団におけるダパグリフロジン 10 mg の平均投与期間は 439.5 日であった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 12）。

海外の 30-MU 全第 2b 相／第 3 相試験併合集団では、5936 例がダパグリフロジンを 1 回以上投与された。ダパグリフロジン群の累積曝露量は 6247 人・年であった。本集団におけるダパグリフロジンの平均投与期間は 384.4 日であった（30-MU、表 7）。

2.5.5.2.2 人口統計学的特性

日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした国内の第 2b 相／第 3 相試験（D1692C00005 試験、D1692C00006 試験、D1692C00012 試験）において、ダパグリフロジン群には、男女を問わず幅広

い年齢（範囲 25～86 歳）の患者及び様々な合併症を有する患者が含まれた。海外の第 2b 相／第 3 相試験においても、市販後に本剤の使用が予想される患者集団を代表するものとなるよう幅広い 2 型糖尿病患者を組み入れられた。

本剤の作用機序上、重度の腎障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満）を有する 2 型糖尿病患者は血糖降下作用が期待できないことから、臨床試験の対象から除外した。また、妊婦、授乳婦及び 18 歳未満の患者は臨床試験の対象集団に含まれていない。

2.5.5.3 安全性の概括評価

2.5.5.3.1 有害事象の概略

国内の第 2b 相試験及び第 3 相試験で認められた有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び死亡の発現率は、海外の短期プラセボ対照試験併合集団及び海外の 30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団のいずれとも概ね同程度であった。

2.5.5.3.1.1 第 3 相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）

有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 47.7%、64.8% 及び 51.7% であり、10 mg 群で高かった。ダパグリフロジン 5 mg 群に比べて 10 mg 群で有害事象の発現率が高かった主な要因として、10 mg 群では鼻咽頭炎、齲歯、及び背部痛が 3 例以上にみられたことが考えられた。ダパグリフロジン 10 mg 群でみられた 1 件の背部痛を除き、これらの事象は治験薬との関連なしと判断された。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群（13.8%）及びダパグリフロジン 5 mg 群（7.0%）と比較して 10 mg 群（19.3%）で高かった。死亡例の報告はなく、重篤な有害事象及び低血糖症の発現率は低かった（それぞれ 0.6% [1/174 例]、1.1% [2/174 例]）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 3.5%、8.0% 及び 5.7% であり、10 mg 群でわずかに発現率が高かった。

2.5.5.3.1.2 第 3 相長期投与試験（D1692C00012 試験）

有害事象の発現率は、単独投与群で 79.1%、併用投与群で 72.4%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群では 74.7% であった。併用投与群の併用薬別では、SU 薬併用群 73.0%、DPP-4 阻害薬併用群 75.8%、 α -GI 併用群 63.9%、メトホルミン併用群 78.9%、TZD 併用群 70.3%、グリニド併用群 69.4%、GLP-1 併用群 74.0% であり、いずれの併用群も単独投与群に比べて有害事象の発現率は低かった。ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、単独投与群で 24.9%、併用投与群で 17.5%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群では 20.1% であった。併用薬別では、SU 薬併用群 16.4%、DPP-4 阻害薬併用群 17.7%、 α -GI 併用群 11.5%、メトホルミン併用群 28.2%、TZD 併用群 12.5%、グリニド併用群 20.4%、GLP-1 併用群 16.0% であり、単独投与群に比べて発現率が高かったのはメトホルミン併用群のみであった。

死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象の発現率は低く、単独投与群で 5.6%、併用投与群で 3.1%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群では 4.0% であった。併用薬別では、SU 薬併用群 4.1%、DPP-4 阻害薬併用群 4.8%、 α -GI 併用群 3.3%、メトホルミン併用群 2.8%、TZD 併用群

1.6%、グリニド併用群 2.0%、GLP-1 併用群 2.0%であり、いずれの併用群も単独投与群に比べて重篤な有害事象の発現率は低かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、単独投与群で 6.0%、併用投与群で 6.3%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群では 6.2%であった。併用薬別では、SU 薬併用群 6.6%、DPP-4 阻害薬併用群 4.8%、 α -GI 併用群 1.6%、メトホルミン併用群 15.5%、TZD 併用群 3.1%、グリニド併用群 4.1%、GLP-1 併用群 6.0%で、単独投与群に比べて投与中止に至った有害事象の発現率が高かったのはメトホルミン併用群であった。詳細については、2.5.5.3.5.2 項に示した。

期間別の有害事象の発現率は、単独投与群では投与開始 1~90 日目で 43.0%、91~180 日目で 40.3%、181~270 日目で 39.1%とほぼ同程度で、以降は減少傾向がみられた（271~360 日目で 31.8%、361 日目以降で 3.6%）（D1692C00012 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2.12.1.1 参照）。併用薬別では、同期間順に SU 薬併用群では 32.0%、39.0%、32.2%、25.2%、3.8%、DPP-4 阻害薬併用群では 46.8%、35.7%、38.9%、35.2%、3.8%、 α -GI 併用群では 32.8%、30.0%、22.8%、26.8%、1.9%、メトホルミン併用群では 53.5%、32.3%、23.7%、20.7%、3.6%、TZD 併用群では 37.5%、28.3%、27.1%、29.1%、7.3%、グリニド併用群では 42.9%、39.6%、29.8%、21.7%、6.7%、GLP-1 併用群では 38.0%、42.2%、43.2%、31.8%、11.6%であり、いずれの併用群においても単独投与群と同様の傾向であった（D1692C00012 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2.12.1.2 参照）。

ダパグリフロジンの増量の有無別では、有害事象の発現率は単独投与群では非増量群（78.9%）と増量群（80.0%）で同程度であり、併用薬別でも同様であった（臨床的安全性 2.7.4 項 表 32 及び表 33）。全般的に、増量群でダパグリフロジン投与によりリスクが増加することはなかった。

2.5.5.3.1.3 第 2b 相試験（D1692C00005 試験）

有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 1、2.5、5、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 40.7%、46.4%、41.4%、53.8%及び 38.9%であり、10 mg 群で発現率が高かったが、その他の投与群では同程度であった。器官別大分類別及び基本語別で、特定の投与群で多くみられた有害事象はなく、投与群間ではほぼ同程度であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 1、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 3.4%、1.8%、0%及び 5.8%で、プラセボ群（1.9%）を含めて全投与群で発現率は低かった。ダパグリフロジン 1 mg 群の 1 例が追跡調査期間中に敗血症後の多臓器不全で死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに低血糖症の発現率は低かった。

2.5.5.3.1.4 海外の短期プラセボ対照試験併合集団

有害事象の発現率は、プラセボ群（56.9%）と比較してダパグリフロジン 2.5 mg 群（60.6%）、5 mg 群（61.9%）及び 10 mg 群（61.5%）で高かったが、ダパグリフロジン群間では同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 2.5 mg 群（14.9%）及びプラセボ群（13.3%）と比較して、ダパグリフロジン 5 mg 群（17.2%）及び 10 mg 群（18.1%）で高かった。死亡例は各投与群で発現率 0.3%以下であった。重篤な有害事象の発現率は全投与群で低く、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率も低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、全投与群で同程度であった。低血糖症による治験薬の投与中止例はなかった。

2.5.5.3.1.5 海外の 30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団

海外の 30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団では、有害事象の発現率は、プラセボ群 (55.7%) と比較してダパグリフロジン 10 mg 群 (60.0%) でやや高かったが、2010 年米国及び欧州承認申請時の結果と同程度であった。大半の事象は非重篤で、治験薬との因果関係はなく、治験薬の投与中止にも至らなかった。

2.5.5.3.2 比較的良好に見られる有害事象

国内の第 2b 相試験及び第 3 相試験と海外の短期プラセボ対照試験併合集団及び海外の 30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団のいずれの間でも、比較的良好に見られる有害事象、及び比較的良好に見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象に大きな差はみられなかった。齲歯は、国内の第 2b 相試験及び第 3 相試験で特異にみられた比較的良好に見られる有害事象であったが、すべて治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

2.5.5.3.2.1 第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験)

ダパグリフロジン 5 mg 群で比較的良好に見られた有害事象 (基本語) (2%以上) は、頻度順に鼻咽頭炎 (10.5%)、頻尿 (2.3%)、腎機能障害 (2.3%)、結膜炎 (2.3%)、高血圧 (2.3%)、関節周囲炎 (2.3%)、眼瞼炎 (2.3%)、疲労 (2.3%)、及び筋肉痛 (2.3%) であった。ダパグリフロジン 10 mg 群で比較的良好に見られた有害事象 (基本語) (2%以上) は、頻度順に鼻咽頭炎 (17.0%)、齲歯 (4.5%)、頻尿 (4.5%)、腎機能障害 (4.5%)、背部痛 (3.4%)、口唇炎 (2.3%)、胸痛 (2.3%)、結膜炎 (2.3%)、便秘 (2.3%)、胃腸炎 (2.3%)、糸球体濾過率減少 (2.3%)、頭痛 (2.3%)、外耳炎 (2.3%)、脂漏性皮膚炎 (2.3%)、口渇 (2.3%)、及び上気道感染 (2.3%) であった (臨床的安全性 2.7.4 項 表 27)。ダパグリフロジン 5 mg 群で比較的良好に見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (基本語) (2%以上) は、頻尿 (2.3%) であった。ダパグリフロジン 10 mg 群で比較的良好に見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (基本語) (2%以上) は、頻度順に頻尿 (4.5%)、便秘 (2.3%)、及び口渇 (2.3%) であった (臨床的安全性 2.7.4 項 表 28)。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の中に、投与群間で発現率の偏りがみられたものはなかった。

2.5.5.3.2.2 第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験)

比較的良好に見られた有害事象 (基本語) は、単独投与群で頻度順に鼻咽頭炎 (25.3%)、頻尿 (5.2%)、上気道感染 (4.8%)、湿疹 (4.4%)、齲歯 (4.0%)、背部痛 (4.0%)、口渇 (4.0%) であった (臨床的安全性 2.7.4 項 表 30)。単独投与群と併用投与群の併用薬別で発現率の差が最も大きかった有害事象は鼻咽頭炎であり (SU 薬併用群 27.0%、DPP-4 阻害薬併用群 16.1%、 α -GI 併用群 19.7%、メトホルミン併用群 19.7%、TZD 併用群 28.1%、グリニド併用群 38.8%、GLP-1 併用群 20.0%) (臨床的安全性 2.7.4 項 表 30)、単独投与群に比べてグリニド併用群で高かったが、治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断されたものはなかった。その他、投与群間で臨床的に意味のある発現率の差を示す有害事象はなかった。比較的良好に見られた有害事象 (基本語) (2%以上)、並びによく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (基本語) (全例) は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.1.2 項に示した。

ダパグリフロジンの増量の有無別では、最も高頻度でみられた鼻咽頭炎の発現率は単独投与群では非増量群 (25.1%) と増量群 (26.0%) で同程度であり、併用薬別でも大きな差はみられなかった (臨床的安全性 2.7.4 項 表 32 及び表 33)。全般的に、増量の前後で有害事象の発現率

に大きな差はみられなかった。ダパグリフロジンの増量の有無別でみた比較的良好に見られた有害事象（2%以上）、並びによく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（基本語）（全例）は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.1.2 項に示した。

2.5.5.3.2.3 第 2b 相試験（D1692C00005 試験）

ダパグリフロジン 5 mg 群で比較的良好に見られた有害事象（基本語）（2%以上）は、頻度順に鼻咽頭炎（12.1%）、上気道の炎症（5.2%）、背部痛（3.4%）、齲歯（3.4%）、頭痛（3.4%）、及び便秘（3.4%）であった。ダパグリフロジン 10 mg 群で比較的良好に見られた有害事象（基本語）（2%以上）は、頻度順に鼻咽頭炎（23.1%）、胃腸炎（5.8%）、白内障（3.8%）、膀胱炎（3.8%）、及びインフルエンザ（3.8%）であった（臨床的安全性 2.7.4 項 表 38）。ダパグリフロジン群において、2 例以上にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった（臨床的安全性 2.7.4 項 表 39）。

2.5.5.3.2.4 海外の短期プラセボ対照試験併合集団

ダパグリフロジン 10 mg 群で 2%以上に発現した有害事象（基本語）は、頻度順に鼻咽頭炎（6.3%）、背部痛（4.2%）、頭痛（4.0%）、下痢（3.7%）、上気道感染（3.6%）、尿路感染（3.6%）、脂質異常症（2.5%）、悪心（2.5%）、高血圧（2.3%）、インフルエンザ（2.3%）、頻尿（2.2%）、排尿困難（2.1%）であった。

2.5.5.3.2.5 海外の 30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団

ダパグリフロジン 10 mg 群で 2%以上に発現した有害事象（基本語）は、頻度順に鼻咽頭炎（5.3%）、尿路感染（3.9%）、背部痛（3.5%）、頭痛（3.4%）、下痢（3.3%）、上気道感染（3.1%）、浮動性めまい（2.3%）、頻尿（2.1%）、インフルエンザ（2.0%）であった（臨床的安全性 2.7.4 項 表 41）。

2.5.5.3.3 死亡

治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡は、海外の全第 2b 相試験及び第 3 相試験において 1 例報告されたが、国内の第 2b 相試験及び第 3 相試験ではなかった。

日本人を対象とした全臨床試験（計 6 試験）で、死亡例が 1 例 1 件報告された（多臓器不全）。

被験者 ██████████（D1692C00005 試験、ダパグリフロジン 1 mg 群、6 █████ 歳男性）は、治験薬の最終投与 14 日後に胆嚢炎のために入院し、翌日に敗血症を発症して容態が悪化し多臓器不全を併発した。治験薬の最終投与から状態悪化までに時間が経過していたことから、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。詳細については、臨床的安全性 2.7.4.2.1.3.1 項に示した。

海外の 30-MU の全第 2b 相／第 3 相試験併合集団（カットオフ日：2012 年 11 月 15 日）において、死亡例の発現は稀であり、投与群間で同程度であった（ダパグリフロジン群：0.6%、比較対照群：0.7%）。死因として最も多かったのは、2 型糖尿病患者でよくみられる合併症である心臓障害に関連するものであった。

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

国内の第 2b 相試験及び第 3 相試験で 2 例以上にみられた重篤な有害事象はほとんどなかった。

2.5.5.3.4.1 第 3 相単独療法比較試験 (D1692C00006 試験)

重篤な有害事象が 2 例 2 件報告された (ダパグリフロジン 10 mg 群 1 例 1 件、プラセボ群 1 例 1 件)。

2.5.5.3.4.2 第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験)

重篤な有害事象の発現率は、単独投与群で 5.6%、併用投与群で 3.1%であった。重篤な有害事象の発現に特に傾向はみられず、各器官別と同程度に認められた。併用薬別では、併用薬の種類による差はみられず、各併用群で重篤な有害事象の発現率は低く、単独投与群に比べても低かった。

ダパグリフロジンの増量の有無別では、重篤な有害事象の発現率は単独投与群では非増量群 (5.0%) と比較して増量群 (8.0%) で若干高かった。併用薬別では、メトホルミン併用群と GLP-1 併用群で増量後に発現率が若干高かったことを除いて、増量前と同程度かそれよりも低かった (D1692C00012 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1.1.2.2 参照)。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象発現例はごく少数であった (計 5 例：単独投与群で 2 例、SU 薬併用群、メトホルミン併用群、TZD 併用群で各 1 例)。このうち、メトホルミン併用群の 1 例はダパグリフロジンの増量後に発現した (D1692C00012 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.2.2.2 参照)。

2.5.5.3.4.3 第 2b 相試験 (D1692C00005 試験)

重篤な有害事象 (死亡を含む) が 6 例 8 件報告された (ダパグリフロジン 1 mg 群 2 例 4 件、2.5 mg 群 1 例 1 件、5 mg 群 2 例 2 件、10 mg 群 1 例 1 件)。

2.5.5.3.4.4 海外の短期プラセボ対照試験併合集団

重篤な有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 2.5 mg 群で 4.5%、5 mg 群で 3.5%、10 mg 群で 3.5%、プラセボ群で 3.3%であった。比較的によく見られた重篤な有害事象 (基本語) は、肺炎、狭心症、及び急性心筋梗塞であった。重篤な有害事象の発現に用量依存性はみられなかった。特に関心が持たれる事象に関する重篤な有害事象は 2.5.5.3.6 項で述べる。治験担当医師が治験薬と関連ありと判定した重篤な有害事象の発現率は全般的に低かった (ダパグリフロジン群 0~0.2%、プラセボ群 0.4%)。

2.5.5.3.4.5 海外の 30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団及び海外の 30-MU 全第 2b 相/第 3 相試験併合集団

海外の 30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団では、重篤な有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 10 mg 群で 5.1%、プラセボ群で 5.4%であった (臨床的安全性 2.7.4.2.1.4.2.2 項参照)。

海外の 30-MU 全第 2b 相/第 3 相試験併合集団では、重篤な有害事象の発現率は、ダパグリフロジン全体で 10.1%、対照群全体で 12.0%であった。基本語では 29 件の重篤な有害事象において、

比較対照群よりダパグリフロジン群で発現割合が高かった（0.1%以上）（臨床的安全性 2.7.4 項表 50）。

2.5.5.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

国内の第 2b 相試験及び第 3 相試験、並びに海外の短期プラセボ対照試験併合集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は全般的に低く、投与群間で同程度であった。すべての治験実施計画書でクレアチニン上昇に関する治験薬投与の中止基準が規定されており、基準で定めた腎機能検査値異常又は腎不全が報告された場合は治験薬の投与中止が義務づけられていた。

2.5.5.3.5.1 第 3 相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）

治験薬の投与中止に至った有害事象が 15 例報告された（ダパグリフロジン 5 mg 群 3 例、10 mg 群 7 例、プラセボ群 5 例）。ダパグリフロジン群で比較的良好に見られた投与中止に至った有害事象（基本語で集計し、2 例以上）は、腎機能障害（5 例）及び糸球体濾過率減少（2 例）であった。

2.5.5.3.5.2 第 3 相長期投与試験（D1692C00012 試験）

治験薬の投与中止に至った有害事象が 45 例報告された（単独投与群 15 例、SU 薬併用群 8 例、DPP-4 阻害薬併用群 3 例、 α -GI 併用群 1 例、メトホルミン併用群 11 例、TZD 併用群 2 例、グリニド併用群 2 例、GLP-1 併用群 3 例）。最も発現率の高かった器官別大分類は、腎および尿路障害で、単独投与群では 1.6%、併用薬別では SU 薬併用群 0.8%、DPP-4 阻害薬併用群 0%、 α -GI 併用群 1.6%、メトホルミン併用群 8.5%、TZD 併用群 3.1%、グリニド併用群 0%、GLP-1 併用群 4.0%であり、メトホルミン併用群で最も高かった。腎および尿路障害以外の器官別大分類における発現率は、メトホルミン併用群の臨床検査（4.2%）を除いて全般的に低く、特に傾向はみられなかった。最も発現率の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）は腎機能障害で、単独投与群では 1.6%、併用薬別では SU 薬併用群 0.8%、DPP-4 阻害薬併用群 0%、 α -GI 併用群 0%、メトホルミン併用群 8.5%、TZD 併用群 1.6%、グリニド併用群 0%、GLP-1 併用群 4.0%であり、メトホルミン併用群で最も高かった。メトホルミン併用群では、他の投与群に比べて糸球体濾過率減少による投与中止例の割合も高かった（4.2%）。これらはいずれも試験特有の基準（メトホルミン併用群では除外基準及び中止基準を eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満としており、他の投与群では同 45 未満としていた）によるものであった。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は発現率に差はなく、報告例数はごく少数であった。

ダパグリフロジンの増量の有無別では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は単独投与群では非増量群（6.5%）に比べて増量群（4.0%）で若干低かった。同様の傾向が併用投与群（非増量群 7.0%、増量群 5.1%）でもみられ、併用薬別では最も発現率の高かったメトホルミン併用群でそれぞれ 17.6%及び 10.0%であった。

2.5.5.3.5.3 第 2b 相試験（D1692C00005 試験）

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例報告された（ダパグリフロジン 1、2.5、5 mg 群で各 1 例）。このうち、ダパグリフロジン 1 mg 群で発現した細菌性膀胱炎は、治験薬との因果関係ありと治験担当医師により判断された。本事象は治験薬の投与中止後に回復した。

2.5.5.3.5.4 海外の短期プラセボ対照試験併合集団

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 2.5 mg 群で 2.2%、5 mg 群で 2.8%、10 mg 群で 3.2%、プラセボ群で 2.5%であった。比較的良好に見られた投与中止に至った有害事象（3 例以上）は、血中クレアチニン増加（0.2%）、尿路感染（0.2%）、悪心（0.2%）、浮動性めまい（0.1%）、及び疲労（0.1%）であった。

2.5.5.3.5.5 海外の 30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 10 mg 群で 4.3%、プラセボ群で 3.6%であった。ほとんどが臨床症状ではなく、試験で定めた中止基準により腎機能検査値に基づいて投与中止したものであった。

2.5.5.3.6 特に関心が持たれる事象

2.5.5.3.6.1 心血管系

中央判定に基づく心血管系事象のメタアナリシスにより、心血管系に対するダパグリフロジンの安全性を評価した。前回のメタアナリシス（カットオフ日：2011 年 7 月 15 日）には国内の第 3 相試験は含まれていないので、国内試験で報告された事象のうち器官別大分類で心臓障害及び血管障害に分類される有害事象・重篤な有害事象についても評価した。最新の心血管系事象のメタアナリシス（カットオフ日：2012 年 11 月 15 日）は、海外の 30-MU 全第 2b 相／第 3 相試験併合集団（国内第 2b 相 D1692C00005 試験及び国内第 3 相 D1692C00006 試験を含む）で、盲検下での中央判定により確定されたすべての心血管系事象を対象に行った。

国内試験

心血管系事象の発現は稀であり、発現率は投与群間で同程度であった。

第 3 相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）では、高血圧（プラセボ群 5 例、ダパグリフロジン 5 mg 群 2 例、10 mg 群 1 例）、コントロール不良の血圧（5 mg 群 1 例）、心房細動（10 mg 群 1 例）が報告された。

第 3 相長期投与試験（D1692C00012 試験）では、心臓障害及び血管障害の発現率は、全般的に低かった（それぞれ、単独投与群 2.4%及び 2.0%、SU 薬併用群 0.8%及び 0%、DPP-4 阻害薬併用群 4.8%及び 4.8%、 α -GI 併用群 1.6%及び 1.6%、メトホルミン併用群 0%及び 2.8%、TZD 併用群 1.6%及び 0%、グリニド併用群 4.1%及び 2.0%、GLP-1 併用群 0%及び 2.0%）（臨床的安全性 2.7.4 項 表 29）。心臓障害及び血管障害の発現率は、非増量群と比較して増量群で高くなる傾向はみられなかった。

第 2b 相試験（D1692C00005 試験）では、急性心筋梗塞（ダパグリフロジン 5 mg 群 1 例）及び心房細動（プラセボ群 1 例）が報告された。

海外の第 2b 相／第 3 相プログラム

FDA のガイダンス（FDA 2008b）に従い、中央判定に基づく心血管系事象のメタアナリシス（海外の 30-MU 全第 2b 相／第 3 相試験併合集団、カットオフ日：2012 年 11 月 15 日）を実施して、心血管系に対するダパグリフロジンの安全性を評価した。その結果、2 型糖尿病患者にダパグリフロジンを投与しても心血管系の有害事象のリスクは増加しないことが示された。主要複合エンドポイントである短期及び長期投与期間中の中央判定による心血管死、心筋梗塞、脳卒中、

不安定狭心症による入院までの期間の、ダパグリフロジンの対照薬に対するハザード比の推定値は0.787であった（95%信頼区間：0.579～1.070）。本結果は、2010年に実施されたメタアナリシスの結果（ハザード比の推定値：0.674、95%信頼区間：0.421～1.078）、並びに2011年に実施されたメタアナリシスの結果（ハザード比の推定値：0.819、95%信頼区間：0.583～1.152）を裏付けるものであった。副次的複合エンドポイント及びその他の感度分析の結果は、主要複合エンドポイントの解析結果と同様であった。

心血管系事象に関する結論

以上のことから、国内の第2b相試験及び第3相試験で心血管系に対するダパグリフロジンの安全性に懸念は認められず、心血管系事象のメタアナリシスに基づくと、ダパグリフロジン投与による心血管系リスクの増加はないと考えられた。

2.5.5.3.6.2 低血糖症

ダパグリフロジンの作用はインスリンに依存せず、またグルコース濾過量に依存しているため、ダパグリフロジン投与による低血糖症のリスクは低いと考えられる。

国内試験

重度の低血糖症の報告はなく、軽度の低血糖症の発現も稀であった。重篤な低血糖症は認められなかった。第3相長期投与試験（D1692C00012試験）において、低血糖症の発現率は、単独投与群2.4%、SU薬併用群6.6%、DPP-4阻害薬併用群3.2%、 α -GI併用群0%、メトホルミン併用群2.8%、TZD併用群1.6%、グリニド併用群6.1%、GLP-1併用群6.0%であり、単独投与群に比べてSU薬併用群、グリニド併用群、及びGLP-1併用群で高かった。治験薬の投与中止に至った低血糖症は認められなかった。低血糖症の発現率が非増量群に比べて増量群で高くなる傾向はみられなかった。

海外の第2b相／第3相プログラム

海外の短期プラセボ対照試験併合集団において、重度の低血糖症の発現はほとんどなく、そ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。高血糖レスキュー療法実施後のデータを除く集計では、低血糖症による治験薬の投与中止例はなかった。

海外の短期プラセボ対照試験併合集団における低血糖症の発現率（高血糖レスキュー療法実施後のデータを除く集計）は、ダパグリフロジン2.5 mg群で15.5%、5 mg群で10.9%、10 mg群で10.2%、プラセボ群で7.0%であり、ダパグリフロジン群でプラセボ群より高かったものの、用量依存性はみられなかった。本結果の解釈にあたっては、本併合集団で認められた低血糖症の75%以上が1つの試験（インスリンへの追加併用療法を検討したD1690C00006試験）で発現した点に留意する必要がある。D1690C00006試験（短期投与期間、インスリン増量後のデータを除く集計）における低血糖症の発現率は、ダパグリフロジン2.5 mg群で51.5%、5 mg群で45.3%、10 mg群で42.3%、プラセボ群で35.0%であった。また、グリメピリドへの追加併用療法を検討したD1690C00005試験でも低血糖症の発現が多かった（ダパグリフロジン2.5 mg群で7.1%、5 mg群で6.9%、10 mg群で7.3%、プラセボ群で4.8%、高血糖レスキュー療法実施後のデータを除く集計）。海外におけるメトホルミンとの併用療法試験及びTZDとの併用療法試験の短期単独投与併合集団において、低血糖症の発現率は低く（3.1%以下）、ダパグリフロジン群と比較対照群で同程度であった。

海外の30-MUにおいて、重度の低血糖症の発現は稀であり、2010年米国及び欧州承認申請時と比較して増加はみられなかった。ダパグリフロジン10 mg群投与例で低血糖症により中止した

患者は、海外の 30-MU 短期プラセボ対象試験併合集団及び 30-MU 短期+長期プラセボ対象試験併合集団でそれぞれ 1 例 (0.1%未満) のみであった (高血糖レスキュー療法実施後のデータを除く集計)。

海外の 30-MU 短期プラセボ対象試験併合集団及び 30-MU 短期+長期プラセボ対象試験併合集団における低血糖症の発現率 (高血糖レスキュー療法実施後のデータを除く集計) は、2010 年米国及び欧州承認申請時と比べていずれの投与群でも増加がみられた。低血糖症の発現率は、ダパグリフロジン 10 mg を単剤投与したときに比べ、インスリン又は SU と併用投与したときに高かった。低血糖症の発現率 (高血糖レスキュー療法実施後のデータを除く集計) は、インスリンへの追加併用投与試験 (D1690C00006 試験) で最も高く、プラセボ群と比較してダパグリフロジン 10 mg 群で高かった。低血糖症の発現率は、SU への追加併用投与試験 (D1690C00005 試験) でも高かった。しかし、インスリンへの追加併用投与、並びに SU への追加併用投与のいずれにおいても重度の低血糖症の発現率は低く (1%以下)、プラセボ群と比べて同程度であり、ダパグリフロジン群及びプラセボ群ともに、低血糖症による治験薬投与中止例はごく少数であった。

低血糖症に関する結論

以上のことから、国内の第 2b 相試験及び第 3 相試験で低血糖症に関する安全性の懸念は認められず、このことは海外の臨床開発プログラムで得られた結果によっても裏付けられている。しかし、国内試験及び海外の臨床開発プログラムの双方で、副作用として低血糖症をきたすことが知られている薬剤とダパグリフロジンを併用すると、主に軽度の低血糖症の発現リスクが増加した。

2.5.5.3.6.3 生殖器感染事象

ダパグリフロジンは作用機序として尿糖排泄を促すことから、生殖器感染の発現リスクについて評価した。

国内試験

生殖器感染事象の発現率は低く、プラセボと同程度であった。生殖器感染事象はすべて軽度又は中等度で、重篤な事象は認められなかった。いずれも標準治療で管理可能なものであり、第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) において、DPP-4 阻害薬併用群の 1 例で認められた外陰腫そう痒症を除き、生殖器感染事象による治験薬の投与中止例はなかった。

第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) において、生殖器感染事象の発現率は、単剤投与群 2.8%、SU 薬併用群 2.5%、DPP-4 阻害薬併用群 3.2%、 α -GI 併用群 1.6%、メトホルミン併用群 2.8%、TZD 併用群 0%、グリニド併用群 4.1%、GLP-1 併用群 4.0%であった。併用薬の種類による差はなく、いずれの併用投与群も単剤投与群と同程度であった。ダパグリフロジンの増量の有無別では、生殖器感染事象の発現率は、非増量群 (単剤投与群 1.5%、併用投与群 1.3%) と比較して増量群 (単剤投与群 8.0%、併用投与群 4.5%) で高かった。この差は女性被験者で顕著であった (非増量群 [単剤投与群 2.5%、併用投与群 1.5%]、増量群 [単剤投与群 13.0%、併用投与群 8.9%])。増量群における女性被験者では、約半数の生殖器感染事象がダパグリフロジンの増量前に発現していた。生殖器感染事象が認められた被験者のほとんどは女性であった。併用薬別では、生殖器感染事象の発現率は、増量前及び増量後の順でそれぞれ、SU 薬併用群 0%及び 4.8%、DPP-4 阻害薬併用群 2.4%及び 4.8%、 α -GI 併用群 2.2%及び 0%、メトホルミン併用群 0%及び 10.0%、TZD 併用群 0%及び 0%、グリニド併用群 5.7%及び 0%、GLP-1 併用群 0%及び 8.0%であった (D1692C00012 試験の治験総括報告書 表 11.3.6.1.1.2.2.2 参照)。

海外の第2b相／第3相プログラム

海外の短期プラセボ対照試験併合集団における生殖器感染事象の発現率は、プラセボ群（0.9%）と比較して、ダパグリフロジン群で高かった（2.5 mg 群 4.1%、5 mg 群 5.7%、10 mg 群 4.8%）。生殖器感染事象の発現率は、男性（ダパグリフロジン 2.5 mg 群 2.4%、5 mg 群 2.8%、10 mg 群 2.7%、プラセボ群 0.3%）より女性で高かった（2.5 mg 群 5.8%、5 mg 群 8.4%、10 mg 群 6.9%、プラセボ群 1.5%）（臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.4.2 項参照）。女性での主な生殖器感染事象は外陰膺真菌感染及び膺感染であり、男性では亀頭炎及び真菌性生殖器感染であった。生殖器感染事象の大部分（すべての投与群で96%以上）は軽度又は中等度であり、全例で自然治癒又は治療により回復した。また単発での発現例が多く、再発は稀であった。

海外の30-MU短期プラセボ対照試験併合集団における生殖器感染事象の発現率は、プラセボ群（0.6%）と比較して、ダパグリフロジン 10 mg 群（5.5%）で高かった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 66）。生殖器感染事象の発現率は、ダパグリフロジン 10 mg 群とプラセボ群の両群で、男性（ダパグリフロジン 10 mg 群 3.4%、プラセボ群 0.2%）より女性（10 mg 群 8.4%、プラセボ群 1.2%）で高かった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 66）。女性での主な生殖器感染事象は外陰膺真菌感染であり、男性では亀頭炎であった。生殖器感染事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。いずれの投与群でも生殖器感染事象を発現した患者の大半（80%以上）で抗菌薬療法を行い、抗菌薬療法を行った患者のほとんど（ダパグリフロジン 10 mg 群の93%）が追加治療を要しなかった。

生殖器感染事象に関する結論

以上のことから、国内試験では生殖器感染に関する安全性の懸念は認められなかったが、海外の臨床開発プログラムでは生殖器感染の発現率が高かった。その要因として、海外の臨床開発プログラムでは、症状に関する質問を被験者に積極的に行ったことが考えられた。また、対象集団の特性の違いも要因のひとつとして考えられ、国内試験では初期の2型糖尿病患者が含まれ、男性の割合が高かった（第3相プログラムで約60%）ことも影響を及ぼしていると考えられた。

2.5.5.3.6.4 尿路感染事象（腎感染を含む）

ダパグリフロジンは作用機序として尿糖排泄を促すことから、尿路感染の発現リスクについても評価した。

国内試験

尿路感染事象の発現率は低く、プラセボ群と同程度であった。重篤な事象は認められず、いずれの事象も管理可能であった。治験薬の投与中止に至った尿路感染事象は認められなかった。腎感染の報告はなかった。

第3相長期投与試験（D1692C00012試験）において、尿路感染事象の発現率は単独投与群及びいずれの併用投与群でも同程度であった。尿路感染事象が認められた被験者のほとんどは女性であった。尿路感染事象の発現率が非増量群に比べて増量群で高くなる傾向はみられなかった。

海外の第2b相／第3相プログラム

海外の短期プラセボ対照試験併合集団における尿路感染事象の発現率は、プラセボ群（3.7%）と比較してダパグリフロジン群で高かった（2.5 mg 群 3.6%、5 mg 群 5.7%、10 mg 群 4.3%）。尿路感染事象の発現率は、男性（ダパグリフロジン 2.5 mg 群 1.4%、5 mg 群 1.6%、10 mg 群 0.8%、プラセボ群 1.0%）より女性で高かった（2.5 mg 群 5.8%、5 mg 群 9.6%、10 mg 群 7.7%、プラセボ群 6.6%）（臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.5.2 項参照）。尿路感染事象の大部分（すべての投与群で

96%以上)は軽度又は中等度であり、ほとんどが標準治療により改善し、治験薬投与継続中に消失した。腎盂腎炎等の腎感染の報告は稀で(ダパグリフロジン群及びプラセボ群ともに0.1%)、重篤な有害事象として報告された腎感染はプラセボとメトホルミンを併用していた1例のみであった。

海外の30-MU短期プラセボ対照試験併合集団における尿路感染事象の発現率は、プラセボ群(3.5%)と比較してダパグリフロジン10mg群(4.7%)で高かった(臨床的安全性2.7.4項、表72)。尿路感染事象の発現率は、ダパグリフロジン10mg群及びプラセボ群の両群で、男性(ダパグリフロジン10mg群1.8%、プラセボ群1.3%)より女性(10mg群8.5%、プラセボ群6.7%)で高かった(臨床的安全性2.7.4項、表72)。2010年米国及び欧州承認申請時の結果と同様に、いずれの投与群でも尿路感染事象を発現した患者の大半(80%以上)で抗菌薬療法を行い、抗菌薬療法を行った患者のほとんど(両投与群の86%超)が追加治療を要しなかった。

尿路感染事象に関する結論

以上のことから、国内試験では尿路感染に関する安全性の懸念は認められなかったが、海外の臨床開発プログラムでは尿路感染の発現率が高かった。その要因として、海外の臨床開発プログラムでは、症状に関する質問を被験者に積極的に行ったことが考えられた。また、対象集団の特性の違いも要因のひとつとして考えられ、国内試験では初期の2型糖尿病患者が含まれ、男性の割合が高かった(約60%)ことも影響を及ぼしていると考えられた。

2.5.5.3.6.5 腎障害又は腎不全

ダパグリフロジンは腎臓でのグルコース再吸収を阻害する作用を有するため、腎に対するダパグリフロジンの安全性を評価した。ダパグリフロジン投与による腎への影響は、非臨床試験及び臨床試験の両方で検討されてきた。臨床試験では、軽度又は中等度腎障害を有する2型糖尿病患者、及び腎機能が正常な2型糖尿病患者を対象とした。国内第2b相試験(D1692C00005試験)、第3相単独療法比較試験(D1692C00006試験)及び第3相長期投与試験(D1692C00012試験)では、それぞれ65.9%、69.0%及び71.7%の被験者が軽度腎障害患者であった(日本腎臓学会推算式で算出したeGFRに基づく)(臨床的安全性2.7.4.1.3.1項参照)。海外の第2b相試験及び第3相試験では、約半数の被験者が軽度腎障害患者であった(MDRD式で算出したeGFRに基づく)。海外の第3相試験のうちMB102029試験は、中等度腎障害患者におけるダパグリフロジンの有効性及び安全性を評価するために実施した。

国内試験

臨床的に意味のある腎機能悪化の徴候はみられなかった。第3相長期投与試験(D1692C00012試験)で血清クレアチニン値の顕著な臨床検査値異常が1例にみられたことを除いて、尿素窒素又は血清クレアチニンの顕著な臨床検査値異常を示した被験者はいなかった。国内第3相プログラムにおいて、治験薬の投与中止に至った腎障害又は腎不全の発現率は2.9%(26/902例)であったが、ほとんどが臨床症状ではなく、試験で定めた中止基準により臨床検査値に基づいて投与中止したものであった。

第3相単独療法比較試験(D1692C00006試験)では、腎障害が11例(4.2%)で報告された(ダパグリフロジン5mg群2例[2.3%]、10mg群6例[6.8%]、プラセボ群3例[3.4%])。このうち、治験薬の投与中止に至った事象が9例にみられたが、臨床症状ではなく単発かつ一過性の臨床検査値に基づいて判断されたものであった。全般的に腎障害又は腎不全の発現は稀であったが、他の投与群に比べてダパグリフロジン10mg群で若干多くみられた。ダパグリフロジン10mg群では、eGFRのベースライン値が45mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満の患者の

割合が多く（28.4%）、試験期間中に eGFR が 45 ml/min/1.73 m² 未満となる可能性が高かった。投与中止に至った腎障害又は腎不全は、すべて回復した。

第 3 相長期投与試験（D1692C00012 試験）では、腎機能障害又は腎不全が 21 例（2.9%）に認められ、うち 19 例が治験薬の投与を中止した（除外基準及び中止基準に eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満（メトホルミン投与群では 60 mL/min/1.73 m² 未満）が含まれていた）。腎障害又は腎不全の発現率は、単独投与群で 2.0%、併用投与群で 3.3%であった。併用投与群の併用薬別では、SU 薬併用群 0.8%、DPP-4 阻害薬併用群 0%、 α -GI 併用群 0%、メトホルミン併用群 14.1%、TZD 併用群 3.1%、グリニド併用群 2.0%、GLP-1 併用群 4.0%であり、メトホルミン併用群で腎障害又は腎不全の発現率が最も高かった。これは、他の併用投与群では腎障害又は腎不全の評価基準が eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満であったのに対して、メトホルミン投与群ではより厳しい基準（60 mL/min/1.73 m² 未満）が設定されていたことによるものと考えられた。腎障害又は腎不全の判断は、当該試験の治験実施計画書の 5.8.1 項で規定された臨床検査値基準に基づいて行われ、臨床的に意味のある腎障害に限ったものではなかった。eGFR 値が中止基準に該当した場合、腎障害として報告された。投与開始 52 週後において、尿素窒素がベースライン値からわずかに増加した被験者が散見されたが、いずれも追跡調査期間内に回復した。投与開始 52 週後において、eGFR のベースライン値からの臨床的に意味のある変化は認められなかった。腎障害又は腎不全の発現率が非増量群に比べて増量群で高くなる傾向はみられず、実際には非増量群と比較して増量群の方がわずかに低かった。

第 2b 相試験（D1692C00005 試験）では、腎障害又は腎不全の報告はなかった。

海外の第 2b 相／第 3 相プログラム

海外の短期プラセボ対照試験併合集団における腎障害又は腎不全の発現率は、ダパグリフロジン 2.5 mg 群で 1.4%、5 mg 群で 1.3%、10 mg 群で 0.9%、プラセボ群で 0.9%であった。ほとんどの事象がクレアチニンのわずかな可逆的増加によるものであり、利尿薬でみられる作用と一致していた。より幅広い海外の全第 2b 相／第 3 相試験併合集団でも同様の結果が得られており（ダパグリフロジン群 2.1%、比較対照群 2.0%）、用量依存性はみられなかった。

海外の 30-MU 短期プラセボ対照試験併合集団及び 30-MU 短期＋長期プラセボ対照試験併合集団のいずれにおいても、腎障害又は腎不全の有害事象の発現率は、2010 年米国及び欧州承認申請時と比べて高く、また、プラセボ群と比べてダパグリフロジン 10 mg 群で高かった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 80）。腎障害又は腎不全の有害事象の大部分は軽度又は中等度で、一過性であり、腎機能の顕著な臨床検査値異常を伴うものではなかった。

急性尿細管壊死又は急性腎炎、あるいは中毒性又はアレルギー性腎症を示唆する事象の報告はダパグリフロジン群ではなかった。さらに、腎障害又は糖尿性腎症進行をもたらす確証も得られなかった。

腎障害又は腎不全に関する結論

以上のことから、国内の第 2b 相試験及び第 3 相試験では腎障害又は腎不全に関する安全性の懸念は認められなかった。海外の臨床開発プログラムにおいて、ダパグリフロジンの投与が腎臓へ悪影響を及ぼすリスクを増加させる確証は得られていない。

2.5.5.3.6.6 体液量減少

ダパグリフロジンは軽度の利尿作用を有することから、体液量減少（低血圧、脱水、血液量減少）に関連する電解質の変化について評価した。体液量減少に関連する有害事象の発現リスクについても評価した。

国内試験

第2b相試験（D1692C00005試験）及び第3相単独療法比較試験（D1692C00006試験）では、体液量減少に関連する有害事象は認められなかった。

第3相長期投与試験（D1692C00012試験）では、体液量減少に関連する有害事象が5例（〔0.7%〕：単独投与群3例、DPP-4阻害薬併用群1例、メトホルミン併用群1例）でみられた。最も多くみられた事象は、基本語で起立性低血圧（3例〔0.4%〕：単独投与群2例、メトホルミン併用群1例）（D1692C00012試験の治験総括報告書表11.3.6.1.5.1.2参照）であった。体液量減少に関連する有害事象を発現した5例中4例は非増量群の被験者で、残る1例は増量群の被験者であった。体液量減少に関連する有害事象の発現率が非増量群に比べて増量群で高くなる傾向はみられなかった。

海外の第2b相／第3相プログラム

海外の短期プラセボ対照試験併合集団における体液量減少に関連する有害事象の発現率は、比較対照群（0.4%）に比べてダパグリフロジン群（0.7%）でやや高かったが、用量依存性は認められなかった。ダパグリフロジンの作用機序と、ダパグリフロジン投与により一貫して平均血圧の低下が認められていることを考えると、本結果は予想されたものであった。脱水又は血液量減少の報告はなかった。各評価時点で、測定値に基づく起立性低血圧の発現率はダパグリフロジン群とプラセボ群で概ね同程度であり、特に傾向は認められなかった。治験薬投与中止に至った体液量減少に関連する有害事象はなかった。重篤な有害事象に分類される体液量減少がダパグリフロジン群とプラセボ群の各2例でみられた（4例とも失神を併発）。腎不全や事故等の後遺症を伴った事象はほとんどなく、その発現率は投与群間で同程度であった。

海外のプラセボ対照試験併合集団において、血清ナトリウムの顕著な検査値異常の発現率は、全投与群で同程度であった。しかし、海外の全第2b相／第3相試験併合集団では、血清ナトリウム150 mEq/L超の顕著な検査値異常の発現率が、比較対照群（0.7%）よりダパグリフロジン群（1.4%）で高かった。ダパグリフロジンには軽度の利尿作用があり、ナトリウム上昇は水分損失により生じる体液量減少と関連している可能性がある。報告されたナトリウム上昇はすべて一過性のもので、臨床症状を伴うものではなかった。

海外の30-MU短期プラセボ対照試験併合集団及び30-MU短期＋長期プラセボ対照試験併合集団において、低血圧、脱水又は血液量減少の発現は稀であったが、プラセボ群と比べてダパグリフロジン10 mg群で発現率が若干高かった。ダパグリフロジンの作用機序、並びにダパグリフロジンの投与により血圧低下がみられることを考慮すると、この結果は予想されるものであった。体液量減少の重篤な有害事象の発現は稀であり、発現率は比較対照群（0.2%）と比べダパグリフロジン群（0.1%）で低かった（海外の30-MU全第2b相／第3相試験併合集団）。

体液量減少に関する結論

以上のことから、国内の第2b相試験及び第3相試験では体液量減少に関連する安全性の懸念は認められなかった。一方、海外の臨床開発プログラムでは、体液量減少に関連する有害事象と平均血圧の低下が比較対照群に比べてダパグリフロジン群で多く報告された。しかし、重篤な事象の発現率は両群で同程度であった。

2.5.5.3.6.7 骨折及び骨代謝

ダパグリフロジンは、体重、並びに尿細管でのカルシウムとリンの再吸収に影響を及ぼす可能性があるため、骨代謝について検討した。また、リスク増加を示唆する徴候がないか検討するため、骨に関する臨床検査値、骨密度、及び骨折について評価した。

国内試験

骨折の発現率は低く、ダパグリフロジン群とプラセボ群とで同程度であった。

第3相単独療法比較試験（D1692C00006試験）では、ダパグリフロジン群の3例及びプラセボ群の1例に骨折が報告された。

第3相長期投与試験（D1692C00012試験）において、骨折は12例（1.6%）で報告された。骨折の発現率は、単独投与群2.4%、SU薬併用群2.5%、DPP-4阻害薬併用群0%、 α -GI併用群1.6%、メトホルミン併用群0%、TZD併用群1.6%、グリニド併用群0%、GLP-1併用群2.0%であった。このうち2例の骨折については、重篤な有害事象として報告された（1例〔単独投与群〕は外傷性切断の事故により2本の指の喪失、1例〔SU薬併用群〕は脊椎圧迫骨折）。骨折の発現率が非増量群に比べて増量群で高くなる傾向はみられなかった。

第2b相試験（D1692C00005試験）では、ダパグリフロジン群の2例に骨折がみられた。いずれも外傷性で、ダパグリフロジンとの関連なしと判断された。

海外の第2b相／第3相プログラム

海外の短期プラセボ対照試験併合集団では、骨折の発現率は低く、ダパグリフロジン群とプラセボ又は比較対照群とで同程度であった。ダパグリフロジン群（0.1～0.6%）と比較して、プラセボ群（0.7%）で骨折の発現率が高かった。海外の全第2b相／第3相試験併合集団では、骨折の発現率はダパグリフロジン群及び比較対照群ともに1.2%であった。65歳以上の患者、及び軽度腎障害患者においても同様の傾向がみられた。腎障害患者を対象とした海外のMB102029試験において、104週間の投与期間中、ダパグリフロジン群の13例に骨折が認められたが（5mg群で5例〔6.0%〕、10mg群で8例〔9.4%〕）、プラセボ群では認められなかった。骨折が報告された13例中8例は、eGFRのベースライン値が45 mL/min/1.73 m²未満であった。報告された骨折は転倒によって足指や膝蓋骨を骨折したものであり、骨粗しょう症によるものではなかった。海外の短期プラセボ対照試験併合集団のうち、eGFRのベースライン値が45 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満のサブグループでは、投与群間で骨折の発現率に差異はみられなかった。骨折が報告された患者のうち、無機リンの顕著な検査値異常がみられたのは1例のみであり、本検査値異常は治験薬投与を中止することなく改善した。

海外の30-MU短期プラセボ対照試験併合集団及び30-MU短期＋長期プラセボ対照試験併合集団における骨折の発現率は低く、ダパグリフロジン10mg群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ、0.3% vs 0.7%、1.1% vs 1.6%）。また、両併合集団において、ベースライン時のeGFRが45 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満の患者における骨折リスクの増加はみられなかった（ダパグリフロジン群10mg群 vs プラセボ群の順でそれぞれ、0% vs 0.8%、0.5% vs 1.4%）（臨床的安全性2.7.4項、表88及び表89）。

2.5.5.3.6.7.1 骨に関する臨床検査値

国内試験

第3相単独療法比較試験（D1692C00006試験）では、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で副甲状腺ホルモン（PTH）に臨床的に意味のある変化はみられなかった。血清カルシウム及び無機リンについて、ダパグリフロジン投与による変化の徴候は認められなかった。ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較してマグネシウムのベースライン値からの平均変化量の増加がみられたが、追跡調査期間中にベースライン値に復しており、また、変化量も小さいことから、臨床的に重要な変化ではないと考えられた。

第3相長期投与試験（D1692C00012試験）では、投与開始52週後における副甲状腺ホルモンにベースライン値からのわずかな増加がみられたが、追跡調査期間中に回復した。投与開始52週後における無機リン及びカルシウムに臨床的に意味のある変化はみられなかった。投与開始52週後におけるマグネシウムにベースライン値からのわずかな増加がみられ、GLP-1併用群及びDPP-4阻害薬併用群で最も多く認められたが、追跡調査期間中に回復した。

第2b相試験（D1692C00005試験）では、血清カルシウムについて、ダパグリフロジン投与による変化の徴候はみられなかった。ダパグリフロジン群とプラセボ群の双方で、12週目の副甲状腺ホルモンの平均値がベースライン値から増加し、25-ヒドロキシビタミンD（25[OH]VitD）の平均値が低下した。ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較して無機リンのベースライン値からの平均変化量が増加したが、変化量は小さく、臨床的に重要な変化ではないと考えられた。

海外の第2b相／第3相プログラム

海外試験で血漿マグネシウムのわずかな上昇が散見されたが、海外の短期プラセボ対照試験併合集団におけるダパグリフロジン群とプラセボ群の差はわずかであり（第24週においてダパグリフロジン群で0.05～0.07 mEq/L、プラセボ群で-0.04 mEq/L）、臨床的に意味のあるものではなかった。血清リンのわずかな上昇が海外試験でみられ、プラセボ群よりダパグリフロジン群で高かった（第24週においてダパグリフロジン群で0.10～0.17 mg/dL、プラセボ群で0.03 mg/dL）。無機リン上昇の顕著な検査値異常の発現率は、比較対照群（3.5%）よりダパグリフロジン群（4.5%～7.0%）で高く、リンの上昇の程度と一致していたが、高リン酸血症の発現率は全般的に低く、臨床症状を伴うものはなかった。SGLTを阻害する薬剤（Plorizin等）は尿細管のリン輸送に影響を及ぼすことが知られており（Skeith et al 1970）、この結果は予想されるものであった。血清カルシウム、25[OH]VitD及び1,25-ジヒドロキシビタミンD（1,25[OH]VitD）の平均値に臨床的に重要な変化は認められなかった。PTHはダパグリフロジン群でやや高い傾向があったが、尿中カルシウムの平均変化量は一定せず、用量比例性もみられなかった。

海外の30-MU短期プラセボ対照試験併合集団における骨代謝マーカーの結果は、2010年米国及び欧州承認申請時のものと同様であった（臨床的安全性2.7.4.2.1.6.8.2項参照）。ダパグリフロジンの投与と骨形成及び骨吸収に関する臨床検査マーカーの変動との関連性は示されなかった。

2.5.5.3.6.7.2 骨密度

二重X線吸収骨塩定量で骨密度に対する影響を評価した海外のD1690C00012試験では、ダパグリフロジン群及びプラセボ群いずれにおいても、ベースラインから102週目における骨密度に変化はみられなかった。当該試験では、30歳以上75歳以下の男性被験者と、55歳以上75歳以下の閉経後女性又は子宮摘出術を受けて5年以上経過した女性を対象とした。3つの部位（腰椎、大腿骨頸部、股関節全体）における骨密度は、ダパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。

性別及び eGFR 別の部分集団解析では、いずれの投与群においても骨密度に臨床的に意味のある差は認められなかった。

骨折及び骨代謝に関する結論

以上のことから、国内の第 2b 相試験及び第 3 相試験では骨に関する安全性の懸念は認められなかった。海外の臨床開発プログラムにおいて、ダパグリフロジンの投与が骨代謝への悪影響及び骨折のリスクを増加させる確証は得られていない。

2.5.5.3.6.8 肝障害

国内及び海外の臨床開発プログラムにおいて、ダパグリフロジンの投与と肝毒性との関連性は示されておらず、重度の薬物誘導性肝損傷をもたらす確証は得られていない。肝に関連する有害事象、及び肝に関連する顕著な臨床検査値異常の発現率は、ダパグリフロジン群と比較対照群で同程度であった。海外の第 3 相試験 (D1690C00004 試験) 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被験者が 1 例いたため、ダパグリフロジンの投与で注意を要するリスクの 1 つとして肝に対するダパグリフロジンの安全性を評価した。本症例に関する最新の情報によると、その臨床症状は自己免疫性肝炎のものとは一致しており、薬剤誘発性肝炎ではないことが示されている。症状の発現とダパグリフロジンの投与との時間的關係、並びに数年前にダパグリフロジンの投与を中止しているにも関わらず継続する自己免疫過程から判断して、当初の診断結果は懐疑的であると考えられる。

海外の第 3 相プログラムでは、FDA の業界向けガイダンス文書 “Drug-Induced Liver Injury (DILI): Premarketing Clinical Evaluation” (FDA 2009) に従い、肝機能を注意深くモニタリングした。

国内試験

国内試験では、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が基準値上限の 3 倍を超え、同時又はその後に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超を示した被験者はいなかった。また、肝臓に関する顕著な臨床検査値異常、有害事象、及び ALT、AST、アルカリホスファターゼ、及び総ビリルビンのベースライン値からの平均変化量に関して、いずれの投与群でも肝障害の徴候はみられなかった。重篤な肝障害はなかった。

第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) において、3 例に治験薬の投与中止に至った肝障害が認められた (単独投与群の 1 例は肝機能異常、SU 併用投与群の 1 例はアルコール性肝疾患、グリニド併用投与群の 1 例は肝機能検査異常)。このうち、肝機能異常は、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。当該被験者は、ベースライン時にアルコール性肝障害を有していた。肝障害の発現リスクが非増量群に比べて増量群で高くなる傾向はみられなかった。

海外の第 2b 相/第 3 相プログラム

肝に関連する安全性の併合解析は、2011 年 7 月 15 日カットオフデータで実施した後、30-MU (2012 年 11 月 15 日カットオフ) に基づき再度実施され、データが更新されている。

海外の 30-MU 全第 2b 相/第 3 相試験併合集団において、肝に関連する有害事象の発現率は、投与群間で差はみられなかった (ダパグリフロジン群全体 1.6%、比較対照群全体 1.9%)。肝に関連する重篤な有害事象の発現率は、ダパグリフロジン群全体で 0.1% (7/5936 例、基本語で肝酵素上昇 2 件、肝硬変、肝の悪性新生物、肝炎、肝膿瘍、食道静脈瘤出血各 1 件)、比較対照群全体で 0.1%未満 (1/3403 例、基本語で肝の悪性新生物) であった。ALT、AST、総ビリルビン、及びアルカリホスファターゼの上昇がみられた患者の割合は、ダパグリフロジン群全体と比較対

照群全体で同程度であり、ダパグリフロジン群間でも用量依存性はみられず同程度であった。全体として、肝機能検査値の上昇の発現率は、ダパグリフロジン群全体で 4.3%、比較対照群全体で 4.5%であった。

すべての盲検及び非盲検第 2b 相及び第 3 相試験において、計 81 件が肝機能に関する中央判定の基準に該当した。そのうち、盲検下で肝機能に関する独立判定委員会により、治験薬と明らかに関連あり、又は関連する可能性が非常に高いと判断された事象はなかった。治験薬とおそらく関連ありと判断された事象は、プラセボ投与例の 3 件のみであった。治験薬と関連する可能性ありと判断された事象は 17 件（ダパグリフロジン群 10 例 [0.1%]、比較対照群 6 例 [0.1%]、非盲検試験のダパグリフロジン投与例 1 例 [0.1%]）であった。その他の事象はすべて肝機能に関する独立判定委員会により、治験薬と関連する可能性は低い、又は関連なしと判断された。

肝障害に関する結論

以上のことから、国内の第 2b 相試験及び第 3 相試験では肝障害に関する安全性の懸念は認められなかった。ALT、AST、総ビリルビン、及びアルカリホスファターゼの上昇がみられた患者の割合は、ダパグリフロジン群と比較対照群で同程度であり、ダパグリフロジン群間でも同程度であった。いずれのダパグリフロジンの用量でも肝障害との関連性は示されず、重度の薬物誘導性肝障害をもたらす確証は得られていない。

2.5.5.3.6.9 血液学的検査値

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、網状赤血球数、白血球数及び血小板数の検査等、血液学的検査項目について評価した。

国内試験

ダパグリフロジン群でヘモグロビン及びヘマトクリットの平均値のわずかな増加がみられたが、追跡調査時に回復した。ダパグリフロジンは作用機序として軽度の利尿作用を有するため、本作用は予測されたものであった。プラセボ群では、ヘマトクリット及びヘモグロビンに顕著な臨床検査値異常は認められず、いずれの検査項目においても臨床的に意味のある変化は認められなかった。顕著な臨床検査値異常としてのヘマトクリット又はヘモグロビンの増加がダパグリフロジン群でより多くみられたが、いずれも血栓塞栓事象を伴ったものではなかった。

第 3 相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）では、ダパグリフロジンの投与によりヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数に若干の増加が認められたが、追跡調査期間中にベースライン値に復した。ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例がヘマトクリット 55%超及びヘモグロビン 18 g/dL 超の顕著な検査値異常を示したが、一過性脳虚血発作、脳卒中、静脈血栓塞栓症などの血栓塞栓事象は伴っていなかった。

第 3 相長期投与試験（D1692C00012 試験）では、投与開始 52 週間におけるヘモグロビン、ヘマトクリット、及び赤血球数の平均値にベースライン値からのわずかな増加がみられたが、追跡調査期間中に回復した。ヘマトクリットが 55%超の顕著な検査値異常を示した被験者は少なく、単独投与群（1.2%）と併用投与群（1.1%）で同程度であった。併用薬別では、SU 薬併用群 1.7%、DPP-4 阻害薬併用群 0%、 α -GI 併用群 1.6%、メトホルミン併用群 0%、TZD 併用群 0%、グリニド併用群 0%、GLP-1 併用群 4.0%であった。ヘモグロビン 18 g/dL 超の顕著な検査値異常を示した被験者は少なく、単独投与群（1.6%）と併用投与群（1.1%）で同程度であった。併用薬別では、SU 薬併用群 2.5%、DPP-4 阻害薬併用群 0%、 α -GI 併用群 1.6%、メトホルミン併用群 0%、TZD 併用群 0%、グリニド併用群 0%、GLP-1 併用群 2.0%であった。GLP-1 併用群の 1 例にヘマトクリット 60%超の顕著な検査値異常が認められた。ヘマトクリット及びヘモグロビンの顕著な検査

値異常のうち、一過性脳虚血発作、脳卒中又は静脈血栓塞栓症等の血栓塞栓事象を伴ったものはなかった。

第2b相試験（D1692C00005試験）では、ダパグリフロジンの投与によりヘマトクリット及びヘモグロビンに用量依存的な若干の増加が認められた。ダパグリフロジン群で全体の2.2%

（5/225例）がヘマトクリット55%超の顕著な検査値異常を示し、3.6%（8/225例）がヘモグロビン18 g/dL超の顕著な検査値異常を示したが、塞栓又はアテローム血栓などの有害事象の報告はなかった。ヘマトクリット60%超又はヘモグロビン20 g/dL超の発現例はなかった。

海外の第2b相／第3相プログラム

海外の短期プラセボ対照試験併合集団におけるヘマトクリット、ヘモグロビン、及び赤血球数に用量依存的な若干の増加がみられた。平均ヘマトクリットの絶対増加量はダパグリフロジン10 mg群で2.15%にまで上り、ヘモグロビンはダパグリフロジン群で第12週又は第16週まで増加が続き、その後は増加せず安定した。全来院時で中央値と平均値が同程度であったことから、ヘマトクリット及びヘモグロビンのこのような増加は少数例での大きな変化によるものではなく、多数例での極めて小さな変化に基づくものと考えられた。ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加が、塞栓事象又はアテローム血栓事象などの有害事象の増加を伴うことはなかった。

ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加は臨床開発プログラム全体で一貫して認められ、その程度も同程度であった。長期投与期間の結果は短期投与期間の結果と概ね一致し、長期プラセボ対照試験併合集団では第76週におけるヘマトクリットのベースライン値からの平均変化量がダパグリフロジン10 mg群で2.54%と最高値を示したが、その後さらに増加することはなかった。

顕著な臨床検査値異常としてのヘマトクリット又はヘモグロビンの増加の発現率は、比較対照群よりダパグリフロジン群で高かった。しかし、ヘマトクリット55%超又はヘモグロビン18 g/dL超の顕著な検査値異常の発現率は全般的に低く（2%以下）、ヘマトクリット60%超又はヘモグロビン20 g/dL超の発現例は極めて稀であった（0.1%以下）。顕著な臨床検査値異常としてヘマトクリット又はヘモグロビンが増加した患者で、一過性脳虚血発作、脳卒中又は静脈血栓塞栓症などの有害事象が認められたのは1例のみであった。この1例は海外のD1690C00006試験でダパグリフロジン5 mgを投与された患者で、ベースラインのヘマトクリットが54%と高く（試験期間中に最高55%まで増加）、喫煙をはじめ血栓の危険因子が複数あり、末梢動脈閉塞性疾患を発症して血栓動脈除去術が必要になった。ヘマトクリットの上昇はごくわずかで、他の危険因子の存在が確認されていることから、当該事象がダパグリフロジンの投与によりもたらされた可能性は低いと考えられた。血栓塞栓事象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（0.6～0.7%）（臨床的安全性2.7.4項表96）。

赤血球数のベースラインからの変化もヘマトクリット及びヘモグロビンと同様の傾向を示した。赤血球関連の他の項目に変化はなかった。網状赤血球数は投与開始後1～4週目にやや増加し、その後はベースライン値に回復した（網状赤血球数の測定は海外のD1690C00004試験、D1690C00005試験、D1690C00006試験及びD1690C00012試験で実施）。

海外の30-MU短期プラセボ対照試験併合集団及び30-MU短期＋長期プラセボ対照試験併合集団における血液学的検査項目の結果は、2010年米国及び欧州承認申請時のものと同様であった（臨床的安全性2.7.4.2.1.6.10項参照）。2010年米国及び欧州承認申請以降、治験薬投与期間中にヘマトクリットの顕著な異常高値及び血栓塞栓事象の両方が認められた患者は、10 mg群とプラセボ群の各1例と、海外の30-MU全第2b相／第3相試験併合集団のダパグリフロジン10 mg以外の用量群（5 mg群）の1例のみであった。これらの患者は、いずれもベースライン時に心血管

の疾患を有していた。全般的に、血栓塞栓事象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。

血液学的検査値に関する結論

以上のことから、国内の第2b相試験及び第3相試験において、血栓塞栓事象を伴わないヘマトクリットのわずかで可逆的な上昇がみられた。国内試験で得られた結果は、海外の臨床開発プログラムで得られたものと一致していた。

2.5.5.3.6.10 悪性及び詳細不明の新生物

これまでに得られているすべてのダパグリフロジンの非臨床及び臨床データの評価に基づき、ダパグリフロジンと悪性及び詳細不明の新生物の発現リスクに因果関係はないと結論付けられた。

国内試験

国内の臨床開発プログラムで認められた悪性及び詳細不明の新生物はごく少数であり、日本人集団において安全性の懸念は認められていない。

第3相単独療法比較試験（D1692C00006試験）では、悪性及び詳細不明の新生物の報告はなかった。

第3相長期投与試験（D1692C00012試験）では、悪性及び詳細不明の新生物は、1件の乳癌を含む7例（1.0%：単独投与群で5例〔2.0%〕、SU薬併用群で2例〔1.6%〕）で認められた。ダパグリフロジン5mgの単独投与を受けていた61歳の日本人女性被験者（XXXXXXXXXX）で発現した乳癌は、投与開始149日後に乳癌と診断された。当該事象は重篤、重症度は軽度、治験薬との関連性ありと治験担当医師により判断された。治験薬の投与は中止された。重篤な有害事象の消失日は報告されていない。悪性及び詳細不明の新生物の発現率が非増量群に比べて増量群で高くなる傾向はみられなかった。

第2b相試験（D1692C00005試験）では、ダパグリフロジン2.5mg群の1例で試験期間中に膀胱癌が報告された。当該被験者は75歳男性で、第43日に膀胱癌と診断され、治験薬の投与を中止された。治験薬投与開始79日前に尿潜血が認められたこと、また第43日に膀胱癌と診断されたことから、治験参加前から膀胱癌が形成されていた可能性が考えられ、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

海外の第2b相／第3相プログラム

悪性及び詳細不明の新生物の併合解析は、2011年7月15日カットオフデータで実施した後、30-MU（2012年11月15日カットオフ）に基づき再度実施され、悪性及び詳細不明の新生物の発現リスクが再評価されている。悪性及び詳細不明の新生物の発現率は投与群間で同程度であり、ダパグリフロジン群全体及び比較対照群全体とともに1.5%であった。包括的な非臨床データから、ダパグリフロジンに発癌の可能性はなく、癌を発現又は促進するものではないこと、並びに前癌病変の進行を促進するものではないことが示された。器管別の悪性及び詳細不明の新生物の比較対照群に対するダパグリフロジン群の発現率比は、一部の器管（乳癌、前立腺癌、膀胱癌、膵臓癌、筋骨格癌、軟部組織癌等）で1を超えていたが、その他の器管（皮膚癌、甲状腺癌及び内分泌癌、消化管癌、肝胆道癌、呼吸器癌及び縦隔癌、血液癌及びリンパ腺癌、女性生殖器官癌、転移癌及び部位不明癌、腎臓癌）では1未満であった。

膀胱癌の発現率は、比較対照群に比べてダパグリフロジン群で数値上高かったが、エビデンスの重み付けをして再評価した結果、その差は偶発的なものであると考えられた。膀胱癌の発現とダパグリフロジン投与との関連性を説明する妥当な生物学的機序はなく、臨床試験での観察期間

が短いことから、ダパグリフロジンが膀胱癌の発現又は増殖に影響したとは考え難い。1例を除く全発現例で早期に血尿が認められていたことから、投与前から膀胱癌が存在していた可能性が高いと考えられた。さらに、ダパグリフロジン投与例の診断にバイアスが介入した可能性も完全には否定できない。これまでに、最長4年間までのダパグリフロジン投与の長期安全性データが得られているが、ダパグリフロジンの長期投与が癌の発現リスクを増加させる確証は得られていない。以上のことから、膀胱癌の発現率の数値的な差と、比較対照群に対するダパグリフロジン群の発現率比の予想外の結果は、投与前に存在していた腫瘍が原因で生じた偶発的なものであると考えられた。

悪性及び詳細不明の新生物に関する結論

以上のことから、国内の第2b相試験及び第3相試験において、悪性及び詳細不明の新生物に関する安全性の懸念は認められなかった。海外の臨床開発プログラムにおいて、膀胱癌の発現率が比較対照群に比べてダパグリフロジン群で数値上高かったが、これまでに得られているすべてのダパグリフロジンの非臨床及び臨床データの評価に基づき、ダパグリフロジンと悪性及び詳細不明の新生物の発現リスクに因果関係はないと結論付けられた。

2.5.5.3.6.11 ダパグリフロジンの増量の有無別でみた特に関心が持たれる事象 (第3相長期投与試験〔D1692C00012試験〕)

特に関心がもたれる事象として挙げた一連の有害事象の発現率は、全般的に増量群と非増量群で同程度であった。

唯一の例外は、生殖器感染事象の発現率が非増量群に比べて増量群で高く、この差は女性被験者で顕著にみられたことであった。しかし、増量群の女性被験者では、約半数の生殖器感染事象がダパグリフロジンの増量前に発現していた。

2.5.5.4 特別な集団における安全性

高血糖レスキュー療法実施後のデータも含め、年齢、人種、性別、女性の年齢（50歳以下の女性、50歳超の女性）及び民族による安全性の部分集団解析を行い、部分集団間で結果が一致することを確認した。安全性の部分集団解析で明らかな安全性のシグナル又は傾向は認められなかった。さらに、ベースラインのHbA1cに基づく安全性プロファイルの明らかな相違もみられなかった。高齢者、腎障害のある患者、重度肝障害のある患者、妊婦及び授乳婦での結果を以下に記述する。性別による結果については、生殖器感染事象及び尿路感染事象の発現率に関し、それぞれ2.5.5.3.6.3項及び2.5.5.3.6.4項に記載した。

特別な集団における日本人患者の安全性は、国内第2b相試験（D1692C00005試験）及び国内第3相試験（D1692C00006試験及びD1692C00012試験）の有害事象データを併合して評価した。ダパグリフロジン5mg群と10mg群（第3相長期投与試験〔D1692C00012〕の増量例を含む）のデータを併合し、ダパグリフロジン群における有害事象発現率とした。第3相長期投与試験（D1692C00012試験）はプラセボ対照試験ではないため、プラセボ群における有害事象発現率は第2b相試験（D1692C00005試験）と第3相単独療法比較試験（D1692C00006試験）のみの併合である。プラセボ群には長期投与例が含まれていないため、プラセボ群における有害事象発現率はダパグリフロジン群と比較して全般的に低いものとなっていることに留意する必要がある。

2.5.5.4.1 高齢者

2.5.5.4.1.1 国内試験

ダパグリフロジン群における有害事象発現率は、65歳未満（67.6%）と65歳以上（71.4%）で同程度であった。各器官別大分類における発現率も65歳未満と65歳以上で同程度であった。65歳未満及び65歳以上の間で最も発現率の差が大きかった器官別大分類は「胃腸障害」であった（65歳未満 15.9%、65歳以上 20.8%）。同様の傾向はプラセボ群でもみられた（65歳未満 7.4%、65歳以上 19.1%）。

ダパグリフロジン群における各有害事象の発現率は、65歳未満及び65歳以上ともに同様の傾向を示し、臨床的に意味のある差はみられなかった。

2.5.5.4.1.2 海外の第2相／第3相プログラム

海外の第2相／第3相プログラムでは、65歳以上の被験者1166例がダパグリフロジンを投与された。65歳以上の高齢者における全般的な安全性プロファイルは、全集団でのプロファイルと同様であった。海外のプラセボ対照試験併合集団において、腎障害又は腎不全の発現率は全集団に比べて65歳以上の高齢者群で高かったが（65歳以上の高齢者群 2.5%、全集団 1.1%）、明確な用量依存性はなかった。これは加齢に伴い腎機能が低下するため、臨床症状によるものではなく、血中クレアチニン増加（脱水状態を原因とした臨床検査値異常）に基づくものと考えられた。それ以外に腎関連パラメータ（臨床検査項目又は顕著な臨床検査値異常）で全集団と結果が異なったものはなかった。65歳以上の高齢者で、腎関連のリスクが増加することはなかった。

65歳以上の高齢者で報告された腎関連の有害事象の重症度は、ダパグリフロジン10mg群の1例で報告された重度の有害事象2件（血清クレアチニン増加及び腎不全）を除いてすべて軽度から中等度であった。65歳以上の高齢者で、腎障害の進行に関連するリスクの増加はみられなかった。

体液量減少に関連する有害事象、主として低血圧も65歳以上の高齢者で全般的にやや多くみられた。骨折、感染、顕著な臨床検査値異常又は心血管系事象の発現率は、65歳以上の高齢者群と全集団で同程度であった。

海外の30-MU短期プラセボ対照試験併合集団及び30-MU長期プラセボ対照試験併合集団における年齢別サブグループ安全性解析結果は、2010年米国及び欧州承認申請時のデータと一致するものであった。

2.5.5.4.1.3 高齢者に関する結論

以上のように、海外における2型糖尿病患者も含めて、年齢によって全般的な安全性プロファイルが異なることを示唆するデータは得られていない。海外の臨床開発プログラムにおいて、腎関連の有害事象及び体液量減少に関連する有害事象の発現率が全集団に比べて65歳以上の高齢者で高かったが、国内試験ではそのような傾向はみられなかった。

2.5.5.4.2 腎障害患者

本剤の作用機序上、重度の腎障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）のある2型糖尿病患者は血糖降下作用が期待できないことから、臨床試験の対象から除外した。

2.5.5.4.2.1 国内試験

ダパグリフロジン群における有害事象発現率は、ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が 45 以上 60 未満で 74.6%、60 以上 90 未満で 67.5%、90 以上で 63.0%と、腎機能が低い被験者群でより高くなる傾向がみられた。プラセボ群でも同様に腎機能が低い被験者群でより高くなる傾向がみられた (同 65.4%、45.2%、31.8%)。ダパグリフロジン群において、腎機能が低い被験者群でより高い発現率を示した器官別大分類は、「筋骨格系および結合組織障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「腎および尿路障害」、「眼障害」及び「臨床検査」であった。プラセボ群においても、これら器官別大分類の発現率は同様の傾向を示した。その他の器官別大分類に臨床的に意味のある発現率の差はみられなかった。

ダパグリフロジン群において、腎機能が低い被験者群でより高い発現率を示した有害事象は、腎機能障害であった (ベースラインの eGFR [mL/min/1.73 m²] が 45 以上 60 未満 8.5%、60 以上 90 未満 0.6%、90 以上 0%)。骨折に関連した事象 (手骨折、足骨折、肋骨骨折、足関節部骨折、脊椎圧迫骨折) を合計した発現率は、ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が 45 以上 60 未満 0.5%、60 以上 90 未満 1.6%、90 以上 3.3%と、腎機能が低い被験者群で高くなる傾向はみられなかった。その他、発現率がベースラインの eGFR と関連を示す有害事象はなかった。

2.5.5.4.2.2 海外の第 2b 相／第 3 相プログラム

海外のプラセボ対照試験併合集団では、全体で 51%の被験者に軽度腎障害 (eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満) があった。軽度腎障害のある被験者集団におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルは、全集団でのプロファイルと同様であった。中等度腎障害のある被験者は 684 例 (11%) であり、そのうち 252 例が中等度腎障害患者を対象として実施された MB102029 試験の被験者であった。

海外のプラセボ対照試験併合集団において、中等度腎障害患者の大部分 (88%) は eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上 (ステージ 3A の慢性腎臓病、Archibald et al 2007) であった。ステージ 3A の慢性腎臓病の患者集団におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルは全集団でのプロファイルと同様であったが、腎障害関連の有害事象の発現率はダパグリフロジン群でプラセボ群より高かった。腎障害関連の有害事象で最も高頻度に報告されたのはクレアチニン上昇であった。骨折の発現率は、ダパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。最長 102 週間の短期＋長期投与期間併合集団においても、ダパグリフロジンの安全性プロファイルは同様であった。

中等度腎障害患者を対象とした海外試験 (MB102029 試験) では、eGFR が 30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者が組み入れられ、半数強 (52.4%) がステージ 3B の慢性腎臓病 (ベースラインの eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73 m² 未満) であった。ダパグリフロジン群で 13/168 例に骨折が発現したのに対し、プラセボ群では 0/84 例であった。ダパグリフロジン群で骨折が報告された 8/13 例 (10 mg 群で骨折が報告された 6/8 例、5 mg 群で骨折が報告された 2/5 例) はステージ 3B の慢性腎臓病患者であった。腎障害関連の有害事象及び体液量減少 (低血圧／脱水／血液量減少) 関連の有害事象の発現率も、全集団と比較してダパグリフロジン群で高く、またプラセボ群と比較しても高かった。以上のことから、軽度腎障害患者、並びに中等度腎障害患者のうちステージ 3A の慢性腎臓病 (eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満) の患者に対しては、ダパグリフロジンに対する忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容できるものと考えられた。

ステージ 3A の慢性腎臓病患者 (ベースライン時の eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満) におけるダパグリフロジン 10 mg の安全性プロファイルを探索するため、海外 30-MU 短期プラ

セボ対照試験併合集団で発現した有害事象を腎機能の程度別（ベースライン時の eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満、60 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満、及び 90 mL/min/1.73 m² 以上）に評価した。予測されたとおり、ダパグリフロジン群及びプラセボ群のいずれにおいても、腎機能が悪化するにつれて全体の有害事象発現率が高くなる傾向がみられた。ベースライン時の eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者における有害事象、死亡、及び重篤な有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 10 mg 群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ、有害事象：67.6% vs 67.5%、死亡：0.9% vs 0.8%、重篤な有害事象：6.8% vs 7.6%）。ベースライン時の eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者で最も頻度が高かった有害事象は、腎クレアチニン・クリアランス減少であり（ダパグリフロジン 10 mg 群 6.3%、プラセボ群 3.6%）、全集団における発現傾向と同様であった（ダパグリフロジン 10 mg 群 3.2%、プラセボ群 1.8%）。全般的に、中等度腎障害患者でみられた所見は、本患者集団の健康状態から予測されるものであり、中等度腎障害患者においてもダパグリフロジン 10 mg の安全性プロファイルは許容できるものと考えられる。

2.5.5.4.2.3 腎障害患者に関する結論

以上のように、海外における 2 型糖尿病患者も含めて、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上であれば、ダパグリフロジンは忍容であり、安全性プロファイルは許容できるものと考えられた。eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者に対しては、ダパグリフロジンは臨床的に有効でなく安全性に関する潜在的な問題も多いので投与は推奨されない。

2.5.5.4.3 重度肝障害患者

海外の第 1 相試験の MB102027 試験において、Child-Pugh クラス A、B 及び C の肝障害がある糖尿病でない被験者にダパグリフロジン 10 mg を単回投与し、肝障害が薬物動態に及ぼす影響を評価した。その結果、肝障害がダパグリフロジンの薬物動態に及ぼす影響は大きなものでないことが確認された。重度肝障害（Child-Pugh クラス C）があっても、ダパグリフロジンの曝露量の増加は 2 倍未満であった。

2.5.5.4.4 妊婦及び授乳婦

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験及び幼若ラット毒性試験において、ヒトの妊娠第 2 期（妊娠 4～6 カ月）及び第 3 期（妊娠 7～9 カ月）以降に相当する期間のダパグリフロジン投与により腎盂と尿細管の拡張が認められた。発育中のラットの腎臓ではダパグリフロジンの作用による尿量の増加に対する適応能力が不足していることに起因する変化と考えられる。先天性腎性尿崩症のために多尿となっている小児でも腎盂と尿細管の拡張が認められている

（Parkhouse and Barratt 1988）。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人にはダパグリフロジンを投与しないことが望ましい。妊娠第 2 期（妊娠 4～6 カ月）及び第 3 期（妊娠 7～9 カ月）の妊婦にはダパグリフロジンを投与しないこと。

ダパグリフロジンやその代謝物がヒトの母乳に移行するかどうかはわかっていない。非臨床薬物動態及び毒性データは、ダパグリフロジンとその代謝物が乳汁に移行すること、また授乳された出生児に母乳を介した薬理学的影響がみられることを示している。授乳中の女性にはダパグリフロジンの投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。

2.5.5.5 過量投与及び乱用の可能性

ダパグリフロジンは、海外の試験で健康被験者に 500 mg（臨床最高推奨用量の 50 倍）まで単回経口投与されており、安全かつ忍容性が良好であることが確認されている。ダパグリフロジンの用量に依存して投与後一定期間（500 mg 投与では 5 日間以上）尿糖が検出されたが、脱水、低血圧又は電解質異常の報告はなく、QTc 間隔にも臨床的に意味のある影響は認められなかった。ダパグリフロジン 500 mg 単回投与時における低血糖症の発現率は、プラセボ群と同程度であった。海外の健康被験者及び 2 型糖尿病患者を対象にダパグリフロジンを 100 mg（ヒトでの最大推奨用量の 10 倍）までの用量で 1 日 1 回 2 週間投与した試験では、低血糖症の発現率がプラセボ群に比べやや高かったが、用量依存性は認められなかった。脱水又は低血圧などの有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であり、血清電解質及び腎機能検査値などの臨床検査値にも臨床的に意味のある用量依存的な変化はみられなかった。

過量投与の場合には、患者の臨床状態に応じて適切な支持療法を開始することが必要である。血液透析によるダパグリフロジンの除去については検討していない。

ダパグリフロジンの薬物乱用の可能性についての評価は実施していない。乱用又は依存性が生じるリスクを示唆する確証は得られていない。

2.5.5.6 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象はこれまでに報告されていない。ダパグリフロジンはその作用機序から考えて離脱症状又は反跳現象をもたらす可能性はないと考えられる。

2.5.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響に関する試験は実施していない。

2.5.5.8 市販後安全性報告

ダパグリフロジンは 2012 年 10 月 5 日にオーストラリアで初めて承認され、2012 年 11 月 19 日に英国で初めて市販された。ダパグリフロジン 10 mg を平均 6 カ月間服用したと仮定した場合の承認から 2013 年 10 月 4 日までの推定患者数は [] 名であった。2013 年 10 月 4 日までに申請者に報告された市販後使用経験における副作用は計 638 件（うち重篤 125 件）であった。

市販後使用経験における副作用の分布は、臨床試験で認められたものと概ね同様で、最も多く報告された器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、基本語では尿路感染、性器感染、及び亀頭炎であった。

2.5.5.9 安全性に関する結論

十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者において、ダパグリフロジンは全般的に安全かつ忍容性が良好で、低血糖症のリスクは低かった。日本人 2 型糖尿病患者における有害事象の発現率及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、ダパグリフ

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

ロジン 10 mg 群で 5 mg 群と比較してやや高かったものの、10 mg までのいずれの用量でもダパグリフロジンは全般的に安全かつ忍容であった。日本人 2 型糖尿病患者にダパグリフロジンを投与したときの全体の安全性プロファイルは、海外の臨床開発プログラムでみられたものと同様で、予測されるものであった。日本人以外の患者の大半は白人であったが、入手可能なデータからは人種により安全性プロファイルが異なることを示唆する確証は得られていない。

ダパグリフロジンの心血管系プロファイルは許容できるものであり、心血管系疾患の既往歴のある患者も含め、ダパグリフロジンが重大な心血管系事象の発現リスクの増加をもたらす確証は得られていない。

海外の臨床開発プログラムで生殖器感染及び尿路感染の発現リスクの増加がみられたが、少なくとも一部は尿糖排泄作用による可能性が高い。国内試験では、生殖器感染及び尿路感染の発現率は低く、プラセボと同程度であった。国内試験及び海外試験ともに投与中止に至ることは稀で、標準治療で管理可能であり、治癒後の再発は稀であった。国内試験では腎感染の報告はなかった。

本剤の作用機序上、低血糖症の発現リスクは低いと考えられるが、国内及び海外試験において副作用として低血糖症をきたすことが知られている血糖降下薬とダパグリフロジンを併用したところ、程度は主に軽度ではあるが低血糖症の発現リスクが増加した。しかし、本リスクは管理可能であり、基礎療法薬の用量減量により対処可能と考えられた。

ダパグリフロジンの作用部位が腎であることから、腎障害又は腎不全は潜在的なリスクの 1 つである。全般的な集団において、国内試験及び海外試験ともに、ダパグリフロジン投与により腎関連の副作用が増加する確証は得られていない。

ダパグリフロジンは、利尿薬と同様に、体液量減少を引き起こしやすい患者での使用には注意が必要である。海外試験で、極めて稀ながら体液量減少に関連する重篤な有害事象が報告された。体液量減少を発現した患者では、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可能性があるため、ダパグリフロジンの投与中断を検討する必要がある。

ダパグリフロジンの投与により、国内試験及び海外試験ともにヘマトクリットのわずかで可逆的な上昇がみられた。ヘマトクリットの上昇は、ダパグリフロジンの利尿作用による軽度の体液量減少により生じた可能性が高い。海外の心血管系事象のメタアナリシスにおいて、全般的に、血栓塞栓事象の発現率はダパグリフロジン群と比較対照群と同程度であり、ダパグリフロジン投与による心血管系リスクの増加はみられなかった。

肝機能検査値異常の発現率は、国内試験及び海外試験ともにダパグリフロジン群とプラセボ群と同程度であった。薬剤誘発性肝炎と当初診断された被験者に関する新しい情報から、その臨床症状は自己免疫性肝炎のものと一致しており、薬剤誘発性肝炎ではないことが示された。入手可能なデータからは、いずれのダパグリフロジンの用量でも肝障害との関連性は示されず、重度の薬物誘導性肝障害をもたらす確証は得られていない。

国内試験及び海外の臨床開発プログラムともに骨折の発現率は低く、ダパグリフロジン群とプラセボ又は比較対照群とで同程度であった。65 歳以上の患者、軽度及び eGFR 45～60 mL/min/1.73 m² の中等度腎障害患者でもほぼ同様な傾向がみられた。骨密度及び骨代謝マーカーに対するダパグリフロジン（102 週間投与）の作用を検討した海外の D1690C00012 試験において、骨折のリスク増加、及び骨密度への悪影響はみられず、骨形成又は骨吸収マーカーにおいて臨床的に意味のある変化は認められなかった。

国内の臨床開発プログラムで認められた悪性及び詳細不明の新生物のごく少数であり、日本人集団において安全性の新たな懸念は認められていない。海外の臨床開発プログラムにおいて、悪性及び詳細不明の新生物の全体の発現率は、ダパグリフロジン群及びプラセボ又は比較対照群で

同程度であり、非臨床試験においてもがん原性及び変異原性の徴候は認められなかった。膀胱癌の発現率が比較対照群に比べてダパグリフロジン群で数値上高かったが、これまでに得られているすべてのダパグリフロジンの非臨床及び臨床データの評価に基づき、ダパグリフロジンと悪性及び詳細不明の新生物の発現リスクに因果関係はないと結論付けられた。

日本人 2 型糖尿病患者において、被験者の血糖コントロールの状態に応じて、ダパグリフロジンの用量を 5 mg から 10 mg へ増量したときのダパグリフロジンの安全性を検討した。有害事象、特に関心をもたれる事象、及び臨床検査値の評価に基づく安全性プロファイルは、全般的に非増量群と増量群で同様であった。唯一の例外は、生殖器感染事象の発現率が非増量群と比較して増量群で高く、この差は女性被験者で顕著にみられたことであった。しかし、増量群の女性被験者では、約半数の生殖器感染事象がダパグリフロジンの増量前に発現していた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ダパグリフロジンのベネフィット

ダパグリフロジンは、腎臓でのグルコース再吸収を阻害し、尿中排泄を促進することにより血漿中グルコース濃度を下げる新規の作用機序を有する化合物である。ダパグリフロジンは、腎臓での SGLT2 を特異的に阻害し、その作用はインスリンに依存しない。

ダパグリフロジンの尿糖排泄作用は投与後速やか（1 時間以内）に現れ、容易に定量化でき、HbA1c、FPG、及び食後血糖の臨床的に意味のある低下をもたらす。ダパグリフロジンの尿糖排泄作用は長期投与時も安定しており、HbA1c 及び FPG の持続的な低下が認められている。2 型糖尿病は進行性疾患であり、既存の経口血糖降下剤の中には長期投与に伴う膵臓のβ細胞機能の低下やインスリン抵抗性の悪化によって持続的な血糖降下作用が期待できないものもあるため、ダパグリフロジンが有する持続的な血糖降下作用はベネフィットの 1 つと考えられる。

ダパグリフロジンは、尿糖排泄に伴う摂取カロリーの減少による体重減少効果も期待できる。ダパグリフロジンの体重減少効果は持続的であり、筋肉や体液を減少させることなく主として体脂肪を減少させる。日本人 2 型糖尿病患者の多くが過体重又は肥満であることから、特に既存の経口血糖降下薬の副作用で体重が増加し、努力してもなかなか体重を減量できない患者では、ダパグリフロジンは新たな治療法の選択肢の 1 つになり得る。

ダパグリフロジンの血糖降下作用は腎臓でのグルコース濾過量に依存するため、eGFR 調整後の性別、人種、地域、BMI、2 型糖尿病罹患、年齢など一連の人口統計学的特性に関係なく発揮される。グルコース濾過量は血漿中グルコース濃度と eGFR に依存するため、ダパグリフロジンの投与により、血糖コントロールが不良な 2 型糖尿病患者ほど大きな血糖降下作用が一般に得られるが、本剤の作用機序上、腎障害が進行している 2 型糖尿病患者（特に eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者）では血糖降下作用が小さくなる。このため、ダパグリフロジンは eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者への投与は推奨されない。

2 型糖尿病患者は心血管系事象の発現リスクが高いため、心血管系に対するダパグリフロジンの安全性を評価することは特に重要である。ダパグリフロジンは近位尿細管でのナトリウム輸送及びグルコース輸送を阻害して軽度の利尿作用をもたらす、軽度の降圧作用を示すことが確認されている。ダパグリフロジンは、血清尿酸値の軽度の低下ももたらす。

2型糖尿病患者の多くは合併症を有しており、併用薬を使用している患者も多い。このため、幅広い併用薬と併用可能な2型糖尿病治療薬の開発が期待されている。ダパグリフロジンは薬物間相互作用をもたらす可能性が低く、2型糖尿病患者がよく併用しているほとんどの併用薬との間で、臨床的に問題となるような薬物間相互作用は認められていない。

ダパグリフロジンは服用方法が簡便である。ダパグリフロジンの用法・用量は1日1回5mg経口投与（効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量可能）であり、食事に関係なく1日のどの時間帯でも服用可能で利便性が高い。ダパグリフロジンは、腎機能が十分（eGFR 45 mL/min/1.73 m²以上）であれば、幅広い患者に適用可能である。eGFRが45 mL/min/1.73 m²未満の患者への投与は推奨されない。ダパグリフロジンは、併用薬との薬物間相互作用がないため、食事療法と運動療法だけでは十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者から、発症後長期間経過してインスリン療法を必要とする患者まで幅広く適用できる。ダパグリフロジンは、投与開始後1週間以内にその効果がFPGで確認でき、HbA1cに対する効果も既存の経口血糖降下薬と同程度である。さらに、ダパグリフロジンは、血糖コントロールを改善するだけでなく、2型糖尿病患者でよくみられる過体重や高血圧に対しても効果を発揮し、体重減少や血圧低下をももたらす。

日本人2型糖尿病患者において、ダパグリフロジンの用量を5mgから10mgへ増量したときのダパグリフロジンの有効性を、増量後のHbA1c及びFPGに対する効果を評価することにより検討した。ダパグリフロジン5mg投与で効果不十分な場合に10mgへ増量したところ、この増量により血糖コントロールはさらに改善された。

2.5.6.2 ダパグリフロジンのリスク

国内の臨床開発プログラム（日本人2型糖尿病患者1176例にダパグリフロジンを投与）において、ダパグリフロジンは全般的に安全かつ忍容性が良好であった。重篤な有害事象又は中止に至った有害事象の発現率は低かった。しかし、海外の臨床開発プログラムにおいて、本剤の作用機序である尿糖排泄作用に関連して、特定されたリスク（生殖器感染及び尿路感染）、及び潜在的なリスク（低血糖症や体液量減少）が明らかになっている。尿糖及びそれに伴うヘマトクリット上昇をもたらすダパグリフロジンの作用は投与中止後速やかに消失することから、関連する副作用や臨床検査値の変化も投与中止後速やかに回復すると期待される。

特定されたリスク及び潜在的なリスクについては、今後、医薬品安全性監視活動を通じて検討を重ねて行く予定である。

国内試験では生殖器感染事象の発現率は低く、プラセボ群と同程度であった。国内試験で報告された生殖器感染事象はいずれも軽度又は中等度で、重篤な事象は認められなかった。海外の臨床開発プログラムでは、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で生殖器感染事象の発現率が男女共に高かった。発現がみられた生殖器感染事象は初期症状の発見が容易で、大部分は重症度が軽度から中等度であり、投与中止に至ることは稀で、標準治療で管理可能であり、治癒後の再発は稀であった。

国内試験では、尿路感染事象の発現率は全般的に低く、プラセボ群と同程度であった。重篤な事象は認められず、いずれの事象も管理可能であった。腎感染の報告は国内試験ではなかった。海外の臨床開発プログラムにおいて、一部の第3相試験でプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で尿路感染事象の発現率が男女共に高かった。腎感染は極めて稀で、その発現率はダパグリフロジン群と比較対照群と同程度であった。発現がみられた尿路感染事象は初期症状の発見が容易で、大部分は重症度が軽度から中等度であり、投与中止に至ることは稀で、標準治療で管理可

能であり、治癒後の再発は稀であった。尿培養で検出された病原菌は一般に尿路感染の原因菌として確認されているものであり、ダパグリフロジンの投与を中断することなく標準治療で改善した。腎盂腎炎又は尿性敗血症の治療にあたる場合には、尿糖排泄の促進に伴って尿路感染のリスクが増加することから、ダパグリフロジンの投与中断を検討する必要がある。

ダパグリフロジンはその作用機序からも予想されるとおり、低血糖症の発現リスクは低いと考えられる。国内試験では重度の低血糖症の報告はなく、軽度の低血糖症の発現も稀であった。しかし、国内及び海外の臨床開発プログラムにおいて、副作用として低血糖症をきたすことが知られている薬剤とダパグリフロジンを併用すると、主に低血糖症の発現リスクが増加した。インスリンやSU等のインスリン分泌促進薬は低血糖を誘発するので、ダパグリフロジンと併用投与する場合、低血糖の発現リスクを最小限にするため、インスリン又はインスリン分泌促進薬の減量を必要とする場合がある。

ダパグリフロジンには利尿作用があるため、体液量減少が懸念される。国内試験では重篤な体液量減少又は治験薬の投与中止に至った体液量減少は認められなかった。マグネシウム、無機リン、及びカリウムに臨床的に意味のある変化はみられなかった。海外の臨床開発プログラムでは、体液量減少に関連する重篤な事象の報告は極めて稀で、そ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。

ダパグリフロジンの投与により、若干ではあるが一貫したヘマトクリット上昇が認められた。本事象は、ダパグリフロジンの利尿作用に伴う軽度の血漿量減少に関連している可能性が高い。ダパグリフロジン群と比較対照群で血栓塞栓事象の発現率は同程度あり、中央判定に基づく心血管系事象のメタアナリシスにおいても心血管系事象の発現リスクの増加は認められなかった。ヘマトクリット上昇が臨床的にどのような影響をもたらすかについては不明である。

ダパグリフロジンの作用部位が腎の近位尿細管であることから、ダパグリフロジンの投与による腎障害又は腎不全は潜在的なリスクの1つである。腎関連の有害事象の発現率はダパグリフロジン群と比較対照群で同程度であり、腎障害の進行もみられなかった。

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再吸収、ビタミンDの代謝に影響を及ぼす可能性があるため、骨代謝について検討した。国内試験では、骨折の発現率は低く、ダパグリフロジン群とプラセボ群とで同程度であった。海外の臨床開発プログラムにおいて、最長2年間の追跡調査期間まで、ダパグリフロジン群と比較対照群で骨折の発現率は同程度であった。骨密度及び骨代謝マーカーに対するダパグリフロジン（102週間投与）の作用を検討した海外のD1690C00012試験において、骨折のリスク増加、及び骨密度への悪影響はみられず、骨形成又は骨吸収マーカーにおいて臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ALT、AST、総ビリルビン、及びアルカリホスファターゼの上昇がみられた被験者の割合は、国内試験及び海外試験ともにダパグリフロジン群と比較対照群で同程度であり、ダパグリフロジン群間でも同程度であった。海外試験において、ダパグリフロジン投与例で薬物誘発性の肝炎と診断され、後に自己免疫性肝炎と診断された患者が1例いたことから、肝障害も潜在的なリスクの1つと考えられる。入手可能なデータからは、いずれのダパグリフロジンの用量でも肝障害との関連性は示されず、重度の薬物誘導性肝障害をもたらす確証は得られていない。

ダパグリフロジンは、eGFRが45 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満のステージ3Aの慢性腎臓病患者では安全性の懸念はなく、腎機能が正常な患者とほぼ同程度の血糖降下作用が得られる。一方、eGFRが30 mL/min/1.73 m²以上45 mL/min/1.73 m²未満のステージ3Bの慢性腎臓病患者では、腎関連の有害事象、高リン酸塩血症、及び骨折の潜在的リスク増加が懸念され、臨床的に意味のある血糖降下作用は得られない。重度腎臓病患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）

及び末期腎疾患の患者は、ダパグリフロジンの効果が期待できないため臨床開発プログラムから除外した。このため、ダパグリフロジンは、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者への投与は推奨されない。

国内の臨床開発プログラムで認められた悪性及び詳細不明の新生物はごく少数であり、日本人集団において安全性の懸念は認められていない。海外の臨床開発プログラムにおいて、悪性及び詳細不明の新生物の発現率は投与群間で同程度であった。器管別では、比較対照群よりダパグリフロジン群で、悪性及び詳細不明の新生物の発現率の低い器官が多くみられた。包括的な非臨床データから、ダパグリフロジンに発癌の可能性はなく、癌を発現又は促進するものではないこと、並びに前癌病変の進行を促進するものではないことが示された。膀胱癌の発現率が比較対照群に比べてダパグリフロジン群で数値上高かったが、これまでに得られているすべてのダパグリフロジンの非臨床及び臨床データの評価に基づき、膀胱癌の発現率の数値的な差と、比較対照群に対するダパグリフロジン群の発現率比の予想外の結果は、投与前に存在していた腫瘍が原因で生じた偶発的なものであると考えられた。

以上のように、ダパグリフロジン投与に伴う特定されたリスク及び潜在的なリスクは、主としてその作用機序に関係するものであり、一般的にダパグリフロジンの投与を中断することなく標準的な臨床診療で対処可能である。日本人 2 型糖尿病患者におけるダパグリフロジンの安全性データは限られたものであることから、日本人 2 型糖尿病患者におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルについては、通常の医薬品安全性監視活動だけでなく、より強化した監視活動を通じて、さらに詳しく評価して行く予定である。

日本人 2 型糖尿病患者において、被験者の血糖コントロールの状態に応じて、ダパグリフロジンの用量を 5 mg から 10 mg へ増量したときのダパグリフロジンの安全性を検討した。有害事象、特に関心がもたれる事象、及び臨床検査値の評価に基づく安全性プロファイルは、全般的に非増量群と増量群と同様であった。

2.5.6.3 ベネフィット-リスク評価

ダパグリフロジンは、特に肥満や高血圧症を合併している 2 型糖尿病患者にとって、インスリンに依存しない新たな治療法の選択肢の 1 つになり得る。2 型糖尿病患者は治療の選択肢が多数あるにもかかわらず、多くの患者が十分な血糖コントロールが得られていない。国内外におけるダパグリフロジンの臨床開発プログラムによって、本剤の有効性及び安全性プロファイルが明らかにされている。

これまでに得られているすべてのデータに基づき、ダパグリフロジンは好ましいベネフィット-リスク・プロファイルを示すと考えられた。

予測された通り、ダパグリフロジンの有効性プロファイルと安全性及び忍容性プロファイルは、日本人被験者と海外の臨床開発プログラムで検討された被験者集団とで全般的に同様であった。これは、ダパグリフロジンの薬剤特性（ダパグリフロジンは SGLT1 へほとんど作用せず、高い選択性で SGLT2 を阻害し、SGLT2 の発現は腎臓にほぼ限定され、また遺伝子多型の影響を受け難い）に基づくものであった。これまでに得られている日本人、白人、及び中国人データから、ダパグリフロジンの薬物動態と薬力学作用において人種間で臨床的に意味のある差を示唆する確証はなく、また、安全性所見は概して用量依存性のものでないことが確認されている。

ダパグリフロジンの血糖降下作用は投与開始後速やかに現れる。ダパグリフロジンは、2 型糖尿病患者がよく併用している経口糖尿病治療薬（メトホルミン及び SU）と血糖コントロール改

善能が同程度である上に、尿糖排泄に伴う摂取カロリーの減少による体重減少効果もあり、血圧、特に収縮期血圧に対して軽度の降圧作用も発揮すると考えられる。ダパグリフロジンは服用方法が簡便で、既存の糖尿病治療薬との併用時にも有効かつ安全である。ダパグリフロジンは低血糖症の発現リスクは低い。ダパグリフロジン投与例では尿糖排泄に関連して生殖器感染及び尿路感染がみられるが、それらの徴候・症状は2型糖尿病患者の日常診療において一般的にみられる感染と類似している。標準治療で管理可能であり、重篤な後遺症や投与中止に至ることは稀である。ダパグリフロジンの投与により重大な心血管系事象の発現リスクが増加することはない。ダパグリフロジンと2型糖尿病やその合併症の治療によく使用される薬剤との間で薬物間相互作用が生じるリスクは低い。

通常、2型糖尿病患者にダパグリフロジン5 mgを1日1回投与する。ダパグリフロジン5 mg 1日1回で効果が不十分で、かつ安全性の懸念が認められない場合には、10 mg 1日1回へと増量可能である。ダパグリフロジン5 mg投与で効果不十分な場合に10 mgへ増量したところ、この増量により、新たな安全性の懸念がみられることなく、血糖コントロールはさらに改善された。

ダパグリフロジンは利尿作用を有するため、体液量減少のリスクが高い患者に対して処方する際は注意を払う必要がある。合併症や併用薬によって体液量減少のリスクが高くなっている患者では、ダパグリフロジン投与中に体液量を監視することが望まれる。

国内外におけるダパグリフロジンの臨床開発プログラムにより、ダパグリフロジンの投与に伴うリスク及び潜在的なリスクが明らかにされているが、未知のリスクが潜んでいる可能性も否定できない。また、日本人2型糖尿病患者におけるダパグリフロジンの安全性データは限られたものであることから、進行中の試験や今後実施する試験において新たな安全性の懸念がないか監視する予定である。乳癌の発現に偏りがみられた点について経時的に追跡調査することは重要な課題の1つであり、ベネフィット-リスク評価を継続して行って行く予定である。

2.5.6.3.1 様々な臨床場面でのベネフィット-リスク

ダパグリフロジンは服用方法が簡便で、有効かつ安全である。インスリンに依存しないその作用機序は、他の糖尿病治療薬との大きな相違点であり、またそれらの治療法を補完するものとなる。ダパグリフロジン5又は10 mg 1日1回投与は、幅広い患者に安全かつ有効である。ダパグリフロジンは、HbA1c、FPG、及び食後血糖の臨床的に意味のある低下をもたらすだけでなく、体重減少効果もあり、血圧に対して軽度の降圧作用も発揮すると期待される。ダパグリフロジンは単独療法、又は糖尿病治療薬（SU、グリニド、メトホルミン、 α -GI、TZD、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬及びインスリン）への追加併用療法のいずれも適用可能である。以下に述べる様々な臨床場面でのダパグリフロジンの安全性プロファイルは、特記のない限り全集団における安全性プロファイルと同様である。

ダパグリフロジンは、十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者における単独療法として有効で、安全かつ忍容性が良好である。ダパグリフロジンの単独療法では、低血糖症の発現リスクは低い。

本邦においてSU及びグリニドは、インスリン分泌能が比較的保たれているが、食事療法及び運動療法で十分な血糖コントロールが得られないインスリン非依存状態の患者によく用いられる糖尿病治療薬である。SU又はグリニドで十分な血糖コントロールが得られない患者にとって、ダパグリフロジンはインスリンに依存しない補完的作用機序を持ち、低血糖症の発現リスクが低く、体重増加の懸念もないことから、特に有益な代替薬となり得る。ダパグリフロジンとSU又はグリニドを併用する場合には、SU又はグリニド単独投与時と比べ低血糖症の発現リスクが増

加することが予想されるので、必要に応じたSU又はグリニドの用量減量が必要となる場合がある。

メトホルミンは、肝での糖新生の抑制を主として血糖降下作用を示す糖尿病治療薬である。本邦においてメトホルミンは、SUの効果不十分例やインスリン治療例に併用されている糖尿病治療薬である。メトホルミンは単独使用では低血糖症をきたす可能性は極めて低いとされている。ダパグリフロジンもその作用機序から低血糖症の発現リスクは低いと考えられることから、メトホルミン単独療法で十分な血糖コントロールが得られない患者にダパグリフロジンを併用しても、著しい低血糖症を発現する可能性は低いと考えられる。

α -GIは、FPGはさほど高くないが、食後に高血糖になるようなインスリン非依存状態を示す患者によく用いられる糖尿病治療薬である。ダパグリフロジン単独療法例で、食後著しい高血糖がみられる場合には、 α -GIを併用投与すると効果的であると考えられる。

TZD単独療法で十分な血糖コントロールが得られない患者にダパグリフロジンを併用すると、TZD投与に伴う体重増加が緩和される可能性がある。ダパグリフロジンは作用機序として軽度の利尿作用を有するため、TZD投与に伴う末梢浮腫の発現リスクを減少させるのに寄与する可能性も考えられる。

DPP-4阻害薬及びGLP-1受容体作動薬は、血糖依存的にインスリン分泌を促進して血糖降下作用を示す糖尿病治療薬であり、単独投与では低血糖症の発現リスクは極めて低いとされている。ダパグリフロジンもその作用機序から低血糖症の発現リスクは低いと考えられることから、DPP-4阻害薬又はGLP-1受容体作動薬単独療法で十分な血糖コントロールが得られない患者にダパグリフロジンを併用しても、著しい低血糖症を発現する可能性は低いと考えられる。さらに、ダパグリフロジンの薬理作用である尿糖排泄及びそれに伴う摂取カロリーの減少を反映して、GLP-1受容体作動薬との併用療法では最も大きな体重の減少効果が得られたことから、体重減少を要する患者にとっては特に有益な併用療法になり得ると考えられる。

インスリン療法は、経口血糖降下薬療法で十分な血糖コントロールが得られない患者（経口血糖降下薬療法の一次無効例、二次無効例など）によく用いられる糖尿病治療薬である。海外の臨床開発プログラムで、インスリン療法と併用したとき低血糖症の発現リスクが増加し、主に軽度の低血糖症の発現の増加がみられた。このため、インスリン療法とダパグリフロジンを併用する場合には、低血糖症の発現リスクを最小限にするため、インスリンの減量を必要とする場合がある。

2.5.6.3.2 特別な集団への投与

- 軽度腎障害（eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上 90 mL/min/1.73 m²未満）：
軽度腎障害患者におけるHbA1cの平均変化量は、腎機能が正常な患者と同程度であった。軽度腎障害患者でのダパグリフロジンの安全性プロファイルは、全集団の安全性プロファイルと同様であった。
- 中等度腎障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満）：
中等度腎障害患者は、ステージ3Aの慢性腎臓病（eGFR 45 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満）とステージ3Bの慢性腎臓病（eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 45 mL/min/1.73 m²未満）とに二分でき、後者のほうが腎疾患進行のリスクがより大きい（Archibald et al 2007）。ステージ3Aの慢性腎臓病患者では腎機能が正常な患者と比べてHbA1cの平均変化量が小さかったが、臨床的に意味のある血糖降下作用は得られた。腎障害関連の有害事象の発現率が高かった点を除けば、安全性プロファイルは全集団と同様で

あった。海外のステージ3Bの慢性腎臓病患者では、ダパグリフロジン群で骨折がより多くみられ、腎障害関連の有害事象や体液量関連の有害事象（低血圧/脱水/血液量減少）の発現率もダパグリフロジン群で全集団に比べて高かった。以上のことから、中等度腎障害患者のうちeGFRが30 mL/min/1.73 m²以上45 mL/min/1.73 m²未満（ステージ3Bの慢性腎臓病）の患者に対しては、ダパグリフロジンは臨床的に有効でなく安全性に関する懸念が増加するので投与は推奨されない。

- 重度腎障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）：
本剤の作用機序上、重度腎障害患者又は末期腎疾患の患者では血糖降下作用が期待できないことから、第2b相及び第3相試験の対象から除外した。重度腎障害患者にはダパグリフロジンを投与すべきでない。
- 高齢者：
年齢がダパグリフロジンの有効性に影響を及ぼす独立因子であることを示唆する確証は得られていない。海外の臨床開発プログラムで、腎関連の有害事象及び体液量減少に関連する有害事象の発現率が全集団に比べて65歳以上の患者で高かったが、重篤なものではなく、治験薬の投与中止を要するものはほとんどなかった。
- 妊婦：
非臨床毒性試験において、ダパグリフロジンの利尿作用によってもたらされる尿量増加によると考えられる腎の解剖学的変異のリスクが認められていることから、妊娠第2期及び第3期の妊婦にはダパグリフロジンを投与しないこと。妊娠が判明した場合はダパグリフロジンの投与を中止し、妊娠中はインスリン療法を用いる。ラットでダパグリフロジンの乳汁への移行が認められ、また授乳期仔動物に薬理作用が認められた。ダパグリフロジンやその代謝物がヒトの母乳に移行するかどうかはわかっていないので、授乳中の女性にはダパグリフロジンの投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。
- 肝障害：
肝障害患者において、ダパグリフロジンの用量を調節する必要はない。重度肝障害患者を特に対象とした安全性及び有効性の検討は行っていないので、重度肝障害患者でのベネフィット-リスクは個々の状況で判断すべきである。
- 18歳未満の患者：
18歳未満の患者は臨床試験の対象集団から除外したため、18歳未満の患者におけるダパグリフロジンの有効性及び安全性は確立されていない。

2.5.6.4 全般的な結論

ダパグリフロジンは尿中へのグルコース排泄促進というインスリン作用を介さない新規の作用機序を有することから、2型糖尿病の新たな治療戦略に寄与することが期待される。ダパグリフロジンの作用は膵臓のβ細胞機能やインスリン感受性に直接作用しないため、低血糖症のリスクは低い。さらに、インスリンと無関係な作用機序であることから、幅広い2型糖尿病患者で血糖降下作用を発揮すると考えられる。腎からのグルコース排泄が促進されることに伴い、摂取カロリーの減少による体重減少効果も期待でき、特に過体重を伴う2型糖尿病患者ではより理想的な糖尿病治療薬になり得ると考えられる。ダパグリフロジンは近位尿細管でのナトリウム輸送及びグルコース輸送を阻害して軽度の利尿作用をもたらすため、血圧にも良い影響をもたらす可能性がある。また、単独療法はもとより、既存の糖尿病治療薬で効果が不十分な場合には、その作用機序からそれらの薬剤との併用療法においても新たな安全性の懸念がみられることなく更なる血糖降下作用が期待される。また、ダパグリフロジンの投与を5 mgで開始し、被験者の血糖コン

トロールの状態に応じて 10 mg に増量することで、単独療法及び併用療法のいずれにおいても、安全性の懸念がみられることなく更なる血糖降下作用が期待できると考えられる。

ダパグリフロジンは、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上の患者においては好ましいベネフィット・リスク・プロファイルを示し、安全かつ有効である。本剤の作用機序上、腎障害が進行している 2 型糖尿病患者（eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者）では血糖降下作用が小さくなる。一般的な 2 型糖尿病患者集団で確認されたリスクは本剤の作用機序に関係するものであり、重篤な有害事象やダパグリフロジンの投与中止に至ることは稀で、標準治療で管理可能で、治癒後の再発は稀であった。腎機能が低下している患者で理論上考えられる特別なリスク（高リン血症、骨折の潜在的リスクの増加）は、ダパグリフロジンの投与を eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上の患者に限定することにより回避できるものと考えられる。

以上のように、ダパグリフロジンは 2 型糖尿病患者の病期や重症度に関係なく血糖降下作用をもたらし、幅広い 2 型糖尿病患者で好ましいベネフィット・リスク・プロファイルを示す安全かつ有効な 2 型糖尿病治療薬であると考えられる。

2.5.7 参考文献

ADA 2009

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. Diabetes Care 2009;32 (Suppl 1):S13-61.

Archibald et al 2007

Archibald G, Bartlett W, Brown A, Christie B, Elliott A, Griffith K, et al. UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease-6 and 7 February 2007. Nephrol Dial Transplant 2007;22:2455-7.

Bloomgarden et al 2006

Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, Holmboe ES, Inzucchi SE. Lower baseline glycaemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy. Diabetes Care 2006;29:2137-9.

CPMP 2002

Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 30 May 2002. CPMP/EWP/1080/00.

DeFronzo et al 2010

DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, Wintle ME. Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabet Med 2010;27:309-17.

FDA 2008a

US Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (draft guidance). February 2008:1-30.

FDA 2008b

US Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008:1-5.

FDA 2009

US Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury - Premarketing Clinical Evaluation. July 2009:1-25.

IDF 2011

International Diabetes Federation. The 5th edition of the IDF Diabetes Atlas 2011. Available online: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/regional-overviews>.

Parkhouse and Barratt 1988

Parkhouse HF, Barratt TM. Investigation of the dilated urinary tract. *Pediatr Nephrol* 1988;2:43-7.

Phung et al 2010

Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8.

Skeith et al 1970

Skeith MD, Healey LA, Cutler RE. Effect of phloridzin on uric acid excretion in man. *Am J Physiol* 1970;219:1080-2.

UKPDS 1998

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.

Vega et al 2006

Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett DW, Shah B, Grundy SM. Influence of Body Fat Content and Distribution on Variation of Metabolic Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4459-66.

Yusuf et al 2004

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

厚生労働省 2007

平成 19 年 国民健康・栄養調査結果の概要

厚生労働省 2010a

平成 22 年 人口動態統計（確定数）の概況

厚生労働省 2010b

経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン

日本糖尿病学会 2012

日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 2012 年. 文光堂