
第2部 CTD の概要

一般名：ダバ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[®]錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	5
2.5.1 製品開発の根拠	6
2.5.1.1 緒言	6
2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ	6
2.5.1.2.1 T1DM の背景	6
2.5.1.2.2 現行の治療選択肢	7
2.5.1.3 科学的背景	8
2.5.1.3.1 ダパグリフロジンの開発の経緯	8
2.5.1.3.2 T1DM 治療のためのダパグリフロジン開発の成功基準	8
2.5.1.4 ダパグリフロジン臨床開発プログラムの概括評価	9
2.5.1.4.1 ダパグリフロジンの T2DM 開発プログラム	9
2.5.1.4.2 T1DM の申請適応症に関する臨床試験	9
2.5.1.5 規制当局のガイダンスの遵守	11
2.5.1.5.1 考慮すべき治療ガイダンス及び規制当局のガイダンス	11
2.5.1.5.2 本申請に関連して過去に実施された規制当局との相談	11
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守	12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	12
2.5.3.1 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの母集団薬物動態解析	13
2.5.3.2 T1DM 患者と T2DM 患者におけるダパグリフロジンの尿糖排泄作用 の比較	13
2.5.3.3 日本人 T1DM 患者と非日本人 T1DM 患者の尿糖排泄に対するダパグ リフロジンの効果の比較	13
2.5.3.4 T1DM 患者における HbA1c に対するダパグリフロジンの作用	14
2.5.3.5 臨床薬理的評価の結論	14
2.5.4 有効性の概括評価	14
2.5.4.1 MB102229 試験及び MB102230 試験のデザイン	15
2.5.4.1.1 全般的な試験デザイン	15
2.5.4.1.2 試験対象集団	15
2.5.4.1.3 用量及び対照薬	15
2.5.4.1.4 有効性評価項目	16
2.5.4.1.5 統計学的手法	16
2.5.4.1.6 試験開始後の試験デザインの変更	17

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

2.5.4.2	MB102229 試験及び MB102230 試験の患者集団	17
2.5.4.3	MB102229 試験及び MB102230 試験の有効性評価の結果	18
2.5.4.3.1	有効性の主要評価項目：HbA1c の変化量	18
2.5.4.3.2	有効性の副次評価項目	21
2.5.4.3.2.1	インスリンの 1 日投与量の変化率	21
2.5.4.3.2.2	体重の変化率	21
2.5.4.3.2.3	CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化量	22
2.5.4.3.2.4	CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）の変化量	22
2.5.4.3.2.5	CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量	22
2.5.4.3.2.6	重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合	22
2.5.4.3.3	投与 52 週時の有効性評価項目	23
2.5.4.3.4	患者報告アウトカム	24
2.5.4.4	有効性に関する結論	24
2.5.5	安全性の概括評価	24
2.5.5.1	安全性データの評価及び解析	25
2.5.5.1.1	有害事象及び中央判定	25
2.5.5.1.2	解析方法	25
2.5.5.2	曝露状況	25
2.5.5.3	人口統計学的特性	26
2.5.5.4	有害事象の解析	26
2.5.5.4.1	全般的な有害事象	26
2.5.5.4.2	重篤な有害事象	27
2.5.5.4.3	投与中止に至った有害事象	27
2.5.5.4.4	死亡	27
2.5.5.4.5	注目すべき有害事象	27
2.5.5.4.6	副作用	29
2.5.5.5	市販後安全性報告	29
2.5.5.6	安全性に関する結論	29
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	30
2.5.6.1	緒言	30
2.5.6.2	治療背景	30
2.5.6.3	ベネフィット	30
2.5.6.3.1	重要なベネフィットの定義	30
2.5.6.3.2	ベネフィットの概略	31
2.5.6.4	リスク	31
2.5.6.4.1	重要なリスクの定義	31
2.5.6.4.2	重要でないリスクの定義	32
2.5.6.4.3	リスクの概略	32

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

2.5.6.4.4	特定の患者サブグループにおけるリスク	34
2.5.6.5	ベネフィット - リスク評価.....	34
2.5.6.5.1	ベネフィット - リスク・プロファイルに関する結論.....	35
2.5.7	参考文献.....	35

表目次

表 1	T1DM の申請適応症に関する臨床試験.....	10
表 2	MB102229 試験／MB102230 試験における有効性の主要評価項目： 投与 24 週時の HbA1c（最大の解析対象集団）	20

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
AUC	Area under the plasma concentration time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
BRAT	Benefit Risk Action Team：ベネフィット-リスク評価法検討チーム
CGM	Continuous glucose monitoring：持続血糖測定
CI	Confidence interval：信頼区間
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion：持続皮下インスリン注入
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
CTD	Common Technical Document：コモン・テクニカル・ドキュメント
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病性ケトアシドーシス
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire：糖尿病治療満足度質問表
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過率
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EU	European Union：欧州連合
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FPG	Fasting plasma glucose：空腹時血糖
HbA1c	Hemoglobin A1c (glycated hemoglobin)：ヘモグロビン A1c (糖化ヘモグロビン)
ICH	International Council on Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IVRS	Interactive Voice Response System：自動音声応答装置
MAGE	Mean amplitude of glucose excursion：平均血糖変動幅
MDI	Multiple daily injections, defined as 3 or more injections per day：インスリン頻回注射（1日につき3回以上の注射を実施）
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット-リスク評価報告
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America：米国研究製薬工業協会
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	Preferred term：基本語
QoL	Quality of life：生活の質
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter type 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
SMBG	Self-monitoring of blood glucose：血糖自己測定
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2型糖尿病
UGE	Urinary glucose excretion：尿糖排泄

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

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主要な輸送体であるヒト腎臓のナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) を高い選択性で強力に阻害するように設計された経口阻害薬である。ダパグリフロジン (5 mg/10 mg) は、2 型糖尿病 (T2DM) 患者の血糖コントロール改善に用いる製剤として、本申請時現在 90 カ国以上の国で承認を取得している。ダパグリフロジンは、2012 年 11 月に欧州連合 (EU) において (フォシーガ®受付番号: EMEA/H/C/002322、EDISTRIDE®受付番号: EMEA/H/C/004161)、また 2014 年 1 月には米国において (FARXIGA™、NDA #202293)、それぞれ承認を取得している。

アストラゼネカ社は現在、1 型糖尿病 (T1DM) 成人患者へのダパグリフロジンの使用を目的とする製造販売承認の取得を目指している。本申請は、第 I/II 相薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) 試験及び第 III 相安全性/有効性試験を含む T1DM を対象としたダパグリフロジン開発プログラムに基づくものである。上記試験から、T1DM の治療において、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg 1 日 1 回投与が良好なベネフィット・リスク・プロファイルを有することが実証され、以下の申請適応症の根拠となっている。

フォシーガは、インスリンへの補助療法として、インスリン投与では十分な血糖コントロールが得られない成人 T1DM 患者への使用を適応とする。

T1DM 患者におけるダパグリフロジンの申請用量は、10 mg 1 日 1 回投与である。日本における効能・効果 (案) 及び用法・用量 (案) については、補遺 2.5.1.1 項の表 1 を参照されたい。

本資料の目的は、臨床概要に記載した臨床データに基づく T1DM 患者に対するダパグリフロジン投与時のベネフィット・リスク・プロファイルの評価により、本医療用医薬品の添付文書の記載事項の根拠を示すことである。

2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ

日本におけるアンメットメディカルニーズについては、補遺 2.5.1.2 項を参照されたい。

2.5.1.2.1 T1DM の背景

T1DM は、慢性高血糖を特徴とする深刻な疾患であり、その主な原因はインスリンを産生する膵β細胞が自己免疫反応で破壊されることである。T1DM は全世界で糖尿病患者の約 5%~10% を占める (Daneman 2006)。T1DM の発症率は地域間で大きく異なる (IDF 2015) が、世界的に上昇しており、年間発症率は前年と比較して欧州では 3.4%、米国の若年者では 1.4% の上昇となっている (Daneman 2006、EURODIAB ACE Study Group 2000、Mayer-Davis et al 2017)。T1DM 患者の約 5 分の 4 は小児期に診断される (Beck et al 2012)。このため、多くの T1DM 患者は、生涯にわたって血糖を調節し、良好な生活の質 (QoL) を達成するために絶えず対処していく必要がある。

過去 100 年間で T1DM 患者の平均余命は著しく改善したが、非糖尿病集団と比較すると、平均余命は依然として短い。近年、20 歳に達してからの T1DM 患者の平均余命は、一般人口と比較して 10 年以上短いと推定されたが、その主な原因は虚血性心疾患リスクの上昇によるとされる (Livingstone et al 2015)。血糖コントロールは、心血管疾患の発症率及び死亡率の低下を実現する上で重要な要素である (Distiller 2014)。ヘモグロビン A1c (HbA1c；糖化ヘモグロビン) は、過去 3 カ月間の平均血糖を反映するバイオマーカーであり、T1DM 及び T2DM の両方で、血糖治療の目標値を設定するために用いられ、患者の血糖コントロールを評価するための適切な基準とされている。

しかし、HbA1c 値から血糖が良好にコントロールされていると考えられる患者であっても、T1DM では一般集団と比較すると心血管疾患の発症率及び死亡率の上昇との関連が依然として認められる (Lind et al 2014) ことから、HbA1c 単独では患者の全体像を十分に把握できていないと考えられる。血圧や体重、脂質などの他の細小血管障害及び大血管障害のリスク因子の影響を低下させることも、このような患者集団の長期転帰にとっては重要である。そのため、多くの T1DM 患者は、脂質降下薬、降圧薬、及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬・アンジオテンシン II 受容体拮抗薬による併用療法を受けているが、上記のリスク因子の一部にも作用する新規の T1DM 糖尿病薬が有益である可能性がある。さらに、HbA1c の平均値が同一の患者であっても、血糖には大きな差（血糖の日内変動）がみられる場合がある (Kilpatrick et al 2007)。血糖変動自体が、糖尿病における血管合併症の発症機序に影響を及ぼす一因となり得ることが報告されている (Hirsch 2015)。血糖変動は、T1DM 患者の QoL にも大きな影響を及ぼしている (Vanstone et al 2015)。

今日では、影響力のある多くの糖尿病学会が、T1DM に対する新規治療の評価の際、HbA1c に加えて複数の指標を用いることの重要性をコンセンサスレポートにて強調している。それらによると、低血糖症及び高血糖症、血糖値が正常範囲内に維持されている時間、糖尿病性ケトアシドーシス (DKA)、並びに患者報告アウトカムの評価が提案されている (Agiostatidou et al 2017)。近年、欧州医薬品庁 (EMA) 及び米国食品医薬品局 (FDA) でも、研究部会やガイドラインを通じて、血糖変動の把握が可能で HbA1c 値による血糖管理を補完できる持続血糖測定 (CGM) 等を用いた血糖モニタリングに基づく血糖コントロールの必要性や、患者報告アウトカムの重要性について検討が続けられている (CHMP 2016)。現時点では、患者の QoL を把握する上で最適な患者報告アウトカム質問票に関するコンセンサスは得られていないが、CGM による評価の標準化は比較的容易と考えられる。

2.5.1.2.2 現行の治療選択肢

T1DM 患者は内因性のインスリンを十分に産生できないことから、生涯にわたってインスリン療法が必要となる。しかし、多くの T1DM 患者は、インスリン単独使用では推奨される血糖値を達成することができていない (ADA 2017、Soedamah-Muthu et al 2008)。本申請時現在、EU では T1DM 患者に対するインスリン療法の補助療法として利用できる治療法は存在せず、また米国では 1 種類のみ (pramlintide) が補助療法として利用可能であるものの、適応は限られている。また、pramlintide 治療はインスリンとの併用で頻回に注射を行う必要があり、悪心を伴うことが多い。

T1DM 患者にとってインスリン療法は生命を救う治療ではあるものの、ほとんどの患者で低血糖事象が認められる。低血糖事象は患者の日常生活に悪影響を及ぼし、治療の目的とは逆に患者の生命を脅かす場合もある。最近の研究によると、T1DM 患者の 11.8%において、過去 12 カ月間

に発作又は意識消失に至る重度の低血糖症事象が 1 回以上認められたと報告されている (Weinstock et al 2013)。

インスリン療法に伴う血糖変動も患者の QoL に悪影響を及ぼす (Vanstone et al 2015)。インスリン注射量が過多の場合、高血糖状態が過剰に補正されて低血糖状態となる。そのため、高血糖状態に戻らない程度の適切な量の炭水化物の摂取が必要となる。このような状況の繰り返しにより、血糖値の大幅な上下変動が生じることがある。HbA1c に加えて、血糖変動も多くの低血糖事象にみられる独立リスク因子である (Kilpatrick et al 2007) ことから、血糖変動幅を小さくすることは、インスリン誘発性の低血糖症／高血糖症を予防するためだけでなく、T1DM 患者の QoL を良好に保つためにも重要である。

このほか、DKA もインスリンの不十分な使用に伴うリスクである。臨床試験及びレジストリ試験において、DKA の年間発現率は約 5%～7%であることが報告されている (Weinstock et al 2013, Maahs et al 2015)。米国 T1D Exchange Clinic Registry の自己報告データに基づく研究によると、T1DM 患者の DKA 事象の発現率は、3～12 カ月の期間にわたって 1000 人あたり 50～100 件であることが報告されている (Farsani et al 2017)。インスリンポンプを使用して速効型インスリン治療を受ける T1DM 患者は、基礎インスリンの分泌がないため、ポンプが故障した場合、DKA 発現リスクが高まる (Phillip et al 2007)。但し、メタアナリシスでは、適切な指導及び適正な診療を行っている場合、インスリン頻回注射を使用する患者とインスリンポンプを使用する患者の DKA 発現率は同程度であることが報告されている (Weissberg-Benchell et al 2003, Farsani et al 2017)。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 ダパグリフロジンの開発の経緯

ダパグリフロジンは、ヒト腎臓 SGLT2 阻害薬であり、腎臓でのグルコース再吸収を阻害し、グルコースを尿中に排出することによって、インスリン非依存的に血漿中血糖値を低下させる。排出されるグルコースの量は、腎臓で濾過されるグルコースの量に応じて異なるが、腎臓でのグルコース濾過量は血漿グルコース濃度及び糸球体濾過率 (GFR) に依存する。

T2DM 患者において、ダパグリフロジンは血糖コントロールを改善し、体重減少を促進する。ダパグリフロジン投与後に排出されるグルコースの量は血漿グルコース濃度に依存し、インスリンには依存しないことから、T1DM 患者においてはダパグリフロジンによる SGLT2 の阻害によって同様の血糖降下作用を得られるだけでなく、体重及び血圧の若干の低下が得られることや、血糖変動の抑制効果も期待できると考えられた (DeFronzo et al 2013)。また、上記のように、グルコース排泄量は血漿グルコース濃度に依存するため、T1DM に対するダパグリフロジン治療によって低血糖症が発生するリスクは比較的低いことが期待された。

2.5.1.3.2 T1DM 治療のためのダパグリフロジン開発の成功基準

T1DM に対するインスリン療法への追加併用療法として、患者にとって利用価値の高い治療法とするには、インスリン療法単独時と比較した場合、低血糖症のリスクを上昇させず、かつ DKA に関して管理可能な安全性プロファイルを有し、臨床的に重要な HbA1c の低下を実現する必要があると考えられた。このため、主として、T1DM 患者における HbA1c の低下、重度の低血糖事象の発現、及び DKA に着目し、ダパグリフロジンのベネフィット - リスク評価を行うこ

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

ととした。体重増加の抑制及び血糖変動の抑制等の付加的な治療効果が得られれば、インスリン療法への追加併用療法としての価値がさらに高まると考えられた。

2.5.1.4 ダパグリフロジン臨床開発プログラムの概括評価

2.5.1.4.1 ダパグリフロジンの T2DM 開発プログラム

成人 T2DM 患者の治療を目的とするダパグリフロジンの海外における初回承認は、経口糖尿病治療薬又はインスリンなどによる前治療では十分な血糖コントロールが得られず追加治療を必要とする疾患後期の患者を含めた幅広い T2DM 患者を対象として、ダパグリフロジンの安全性及び有効性を検討した臨床開発プログラムに基づき取得した。上記プログラムには、プラセボ対照試験及び標準治療を用いた実薬対照薬試験が含まれており、現時点では、既に終了している 30 以上の臨床薬理試験及び 20 以上の第 II 相～第 IV 相試験が含まれる。なお、3 つのダパグリフロジンの大規模アウトカム試験（D1693C00001 試験、D1699C00001 試験、及び D169AC00001 試験）が、本申請時現在実施中である。

2.5.1.4.2 T1DM の申請適応症に関する臨床試験

本資料に含まれる申請適応症の根拠となる試験を [表 1](#) に示す。

海外の患者集団を対象として有効性及び安全性を検証した主要試験は、欧州、北米、中米、南米、及びアジアの患者を組み入れた MB102229 試験及び MB102230 試験である。上記 2 試験には、24 週間の短期二重盲検投与期間を設定し、主にこの期間のデータに基づいて有効性解析を実施し、28 週間の長期継続期間も設定した。

T1DM 患者における PK/PD データ及び追加の安全性データには、D1695C00001 試験及び MB102072 試験のデータを用いた。T1DM 患者におけるダパグリフロジンの PK/PD の評価には、統合解析及び T2DM 患者を対象とする試験から得られた PK/PD データとの比較も行った。

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

表 1 T1DM の申請適応症に関する臨床試験

試験番号	試験の相	試験の種類	例数	対象患者	治験薬
MB102072 試験	IIa	薬物動態及び薬力学	70	インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な米国人 T1DM 患者	ダパグリフロジン 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、及びプラセボ（いずれも 1 日 1 回、インスリン治療に追加併用投与）
MB102229 試験 （短期＋長期継続投与期）	III	有効性及び安全性	833 ^a	インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な T1DM 患者	ダパグリフロジン 5 mg、10 mg、及びプラセボ（いずれも 1 日 1 回、インスリン治療に追加併用投与）
MB102230 試験 （短期＋長期継続投与期）	III	有効性及び安全性	813	インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な T1DM 患者	ダパグリフロジン 5 mg、10 mg、及びプラセボ（いずれも 1 日 1 回、インスリン治療に追加併用投与）
D1695C00001 （Part A 及び Part B）試験	I（Part A）、 III（Part B）	薬物動態及び薬力学（Part A）、 有効性及び安全性（Part B）	42（Part A）、 151（Part B）	インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な日本人 T1DM 患者	ダパグリフロジン 5 mg、10 mg、及びプラセボ（プラセボは Part A のみ）（いずれも 1 日 1 回、インスリン治療に追加併用投与）

^a IVRS を用いた無作為割付システムのエラーによって、最初の 55 例に対する無作為割付に影響が生じた。該当する被験者は最大の解析対象集団（有効性の主要解析対象集団）から除外し、最大の解析対象集団には 778 例を含めた。安全性解析対象集団には無作為割付けされた全 833 例を含めた。

IVRS：自動音声応答装置、T1DM：1 型糖尿病

2.5.1.5 規制当局のガイダンスの遵守

2.5.1.5.1 考慮すべき治療ガイダンス及び規制当局のガイダンス

MB102229 試験及び MB102230 試験の計画及び実施にあたり、以下のガイダンスを考慮した。

- Standards of medical care in diabetes 2014 ([ADA 2014](#))
- Notes for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus ([CPMP 2002](#)、[CHMP 2012](#))
- Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention - draft guidance for industry ([FDA 2008](#))

MB102229 試験及び MB102230 試験では、上記ガイドラインの推奨を遵守し、統計手法、有効性評価項目の選択、安全性評価、及び対照薬の選択などの試験デザインを決定した。

2.5.1.5.2 本申請に関連して過去に実施された規制当局との相談

T1DM 開発プログラムは当初、アストラゼネカ社及びブリストル・マイヤーズ社が共同の治験依頼者であったが、本申請時現在はアストラゼネカ社が本プログラムの単独の治験依頼者である。MB102229 試験及び MB102230 試験の試験デザインに関しては、アストラゼネカ社及びブリストル・マイヤーズ社が EMA 及び FDA に助言を求めた。規制当局から得られた助言／議事録の写しを記載する（コモン・テクニカル・ドキュメント [CTD] Module 1 参照）。

FDA からの助言

20 年 月 日に、アストラゼネカ社、ブリストル・マイヤーズ社、及び FDA による 会議が開催された。本会議にて、以下の内容についての合意が得られた。

-
-
-

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言については補遺 2.5.1.4.2 項を参照されたい。

EMA からの助言

プログラムのデザインに関する EMA の主な助言は以下の通りであった。

-
-

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

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

科学的助言に従い、当初、

[REDACTED] しかし、この基準を適用した場合、被験者の約 80%が Lead-in 期終了後の無作為割付け時に適格基準を満たさなかったため、アストラゼネカ社は EMA に新たな助言を求め、

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

ダパグリフロジン臨床試験プログラムは、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）に記載されているとおり、アストラゼネカ社の手順、内部品質管理措置及び監査プログラムに基づき、医薬品の臨床試験の実施に関する基準を遵守して実施されたことを保証する。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

アストラゼネカ社は、T1DM の治療を適応とするダパグリフロジン 5 mg 錠及び 10 mg 錠の製造販売承認取得を目指している。上記ダパグリフロジンの用量及び剤型は、T2DM の治療を適応として既に上市している。これらの錠剤に関する生物薬剤学試験については、ダパグリフロジン 5 mg 錠及び 10 mg 錠の初回承認申請時に既提出の Module 2.7.1 及び試験報告書に詳細が記載されている。上記の試験報告書は、今般申請する適応症でも適用される根拠となる。申請適応症において、既に販売されている製剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすバイオアベイラビリティ関連の問題はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ダパグリフロジンの臨床薬理学的特性の詳細は、T2DM を対象としたダパグリフロジンの初回申請資料に概要が記載されている。T2DM 患者で得られたダパグリフロジンの PK 特性、並びに内因性及び外因性要因の影響に基づいて、T2DM 患者と T1DM 患者におけるダパグリフロジンの臨床薬理学的特性は類似していることが予想された。T1DM 患者におけるダパグリフロジンの臨床薬理プロファイルは、T1DM 患者を対象に実施したダパグリフロジンの 4 試験（MB102072 試験、D1695C00001 [Part A] 試験、MB102229 試験、及び MB102230 試験）、並びに 4 つの追加解析報告書に含まれるモデルに基づいた解析に基づいて記載されている。

2.5.3.1 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの母集団薬物動態解析

T1DM 患者におけるダパグリフロジンの PK 特性を詳細に示し、その特性を T2DM 患者の PK プロファイルと比較するため、母集団薬物動態報告書を作成した（報告書については CTD Module 5.3.3.5.1 を、方法及び結果の概要については臨床薬理試験の 3.1 項を参照）。本報告書は、MB102072 試験、MB102229 試験及び MB102230 試験で得られたデータの解析に基づき作成した。T1DM 患者におけるダパグリフロジンの AUC を推定し、先行実施した T2DM を対象とする臨床開発プログラムで得られた T2DM 患者におけるダパグリフロジンの AUC と比較した。

T1DM 患者におけるダパグリフロジンの薬物動態の特徴は、構築された母集団薬物動態モデルによって適切に説明されており、臨床的に重要な共変量は特定されなかった。T1DM 患者で特定された共変量は、T2DM 患者で認められたものと同様であった。ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 投与後のダパグリフロジンの全身曝露量は用量に比例し、成人 T1DM 患者と T2DM 患者で同程度であった。

2.5.3.2 T1DM 患者と T2DM 患者におけるダパグリフロジンの尿糖排泄作用の比較

T1DM 患者におけるダパグリフロジンの曝露量と尿糖排泄（UGE）との関係の特徴を明らかにし、T2DM 患者のデータと比較するため、モデルに基づく解析を実施した（報告書については CTD Module 5.3.4.2.2 を、方法及び結果の詳細な概要については臨床薬理試験の 3.2 項を参照）。モデルは、T1DM 患者を対象とした 1 試験（MB102072 試験）及び T2DM 患者を対象とした 3 試験（MB102003 試験、MB102007 試験、及び MB102025 試験）のデータを用いて作成した。

本解析において評価したベースラインの共変量は、UGE、空腹時血糖（FPG）、及び推定糸球体濾過率（eGFR）であった。共変量を考慮しない場合のダパグリフロジンの効力は、T2DM と比較して T1DM では高値であるように見えたが、ベースラインの共変量を考慮したモデルにおいては、ダパグリフロジンの効力は T1DM 集団と T2DM 集団で極めて高い類似性がみられた。このことから曝露量－反応関係は T1DM 患者と T2DM 患者とで基本的には同様であり、当初認められた差異は、ベースライン時の UGE、FPG 及び eGFR が T1DM 患者と T2DM 患者で異なっていたことから生じたものであると考えられた。

2.5.3.3 日本人 T1DM 患者と非日本人 T1DM 患者の尿糖排泄に対するダパグリフロジンの効果の比較

日本人 T1DM 患者と非日本人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの AUC と UGE との関係の特徴を明らかにし、共変量がこの関係に及ぼす影響を評価するため、モデルを構築した（報告書については CTD Module 5.3.4.2.1 を、方法及び結果の詳細な概要については臨床薬理試験の 3.3 項を参照）。本モデルの構築には、日本人 T1DM 患者を対象とした 1 試験（D1695C00001 [Part A] 試験）及び非日本人 T1DM 患者を対象とした 1 試験（MB102072 試験）の臨床試験 2 試験の併合データを用いた。

本モデルを用いたシミュレーション結果から、UGE に関して日本人患者と非日本人患者の用量－反応関係は異なり、その相違は、日本人患者ではインスリン減量率が高く、その結果平均血糖

値が高くなったことに起因する可能性が示唆された。インスリンの減量が同程度であれば、日本人患者及び非日本人患者の用量－反応関係は同様であると考えられた。

2.5.3.4 T1DM 患者における HbA1c に対するダパグリフロジンの作用

ダパグリフロジンの用量又は曝露量と HbA1c の経時的変化の関係、及び用量又は曝露量と投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量との関係を示し、その関係に及ぼす共変量の影響を検討するための解析を実施した（報告書については CTD Module 5.3.4.2.3 を、方法及び結果の詳細な概要については臨床薬理試験の 3.4 項を参照）。本解析において、T1DM 患者を対象とした第 III 相試験 2 試験（MB102229 試験及び MB102230 試験）の短期投与期における個々の HbA1c 時系列データの併合データに基づくグラフによる評価及びモデルによる解析を行った。

用量－反応関係及び曝露量－反応関係のモデルによって、T1DM 患者の HbA1c データを詳細に示すことができた。モデルを用いて予測したダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 投与時の HbA1c の低下は、実測値と整合していた。評価した共変量（ベースライン HbA1c、推定 eGFR、総インスリン量の減量、年齢、性別、人種、及びインスリン投与方法）のうち、HbA1c の用量－反応関係に臨床的に重要な影響を及ぼす因子であると特定されたものはなかった。

T1DM と T2DM の開発プログラムでは試験デザインが異なるため、T1DM 患者と T2DM 患者における曝露量－反応（HbA1c）関係及び用量－反応（HbA1c）関係について、厳密な比較は不可能であった（臨床薬理試験の 3.4 項参照）。

2.5.3.5 臨床薬理的評価の結論

T1DM 患者における臨床薬理試験及び解析から、以下の結果が示された。

- T1DM 患者におけるダパグリフロジンの薬物動態は、T2DM 患者における薬物動態と同様であり、臨床的に重要な共変量は特定されなかった。このため、T2DM を対象とする開発プログラムで得られた薬物動態解析から得られた知見は T1DM 集団に適用可能である。
- ダパグリフロジンの曝露量－反応関係（UGE）は、ベースラインの共変量を考慮した場合、T1DM 患者と T2DM 患者で同様である。
- 用量－反応関係（UGE）は、投与期間中におけるインスリンの減量の差及び血糖値の差を考慮した場合、日本人 T1DM 患者と非日本人 T1DM 患者で同様である。
- T1DM 患者における HbA1c の用量－反応関係及び曝露量－反応関係は、モデルに基づく解析によって適切に説明することができる。

2.5.4 有効性の概括評価

T1DM 患者における申請適応症の根拠とした有効性データには、MB102229 試験及び MB102230 試験のデータを用いた。本項では、2 試験のデータの有効性及び限界、並びに添付文書案の適切性について記載する。

なお、MB102230 試験の日本人集団、及び国内 D1695C00001 (Part B) 試験の有効性の概括評価については、補遺 2.5.4 項の記載を参照されたい。

2.5.4.1 MB102229 試験及び MB102230 試験のデザイン

2.5.4.1.1 全般的な試験デザイン

MB102229 試験及び MB102230 試験のデザインは類似しており、いずれも T1DM 患者を対象としてインスリン療法にダパグリフロジンを追加投与した場合の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 III 相試験であった。

上記試験には 8 週間の Lead-in 期、24 週間の短期投与期と、28 週間の長期継続投与期を設定した。有効性に関する主解析と副次解析は 24 週間の投与期間の結果に基づいて実施し、52 週間の結果については、長期投与の有効性に関する探索的解析として、所定の解析を行った。

2.5.4.1.2 試験対象集団

いずれの試験においても、試験対象集団は、インスリン療法を 12 カ月以上継続しているものの、中央検査に基づく投与-1 週時の来院時の HbA1c 値が 7.5%以上 10.5%以下であり、十分な血糖コントロールが得られていない 18 歳以上 75 歳以下の T1DM 患者とした。

スクリーニング来院前の 1 カ月間に、高血糖症又は低血糖症による入院歴がある患者、又は内科的介入を要する DKA を発症した患者は試験から除外した。また、過去 6 カ月以内に発現した心血管事象、過去 5 年以内の悪性腫瘍（治療済みの基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く）、又は腎機能不全／肝機能不全などの重大な併存疾患の既往がある患者も試験から除外した。選択基準及び除外基準の全リストについては MB102229 試験及び MB102230 試験の治験総括報告書（CSR）5.3 項を参照されたい。

2.5.4.1.3 用量及び対照薬

いずれの試験においても、ダパグリフロジン 5 mg 若しくは 10 mg 1 日 1 回投与、又はプラセボをインスリン療法に対する追加併用投与として用いた。T1DM を対象とする第 II 相試験（MB102072 試験）において、UGE に基づく曝露-反応関係が T1DM 患者と T2DM 患者で類似していることが示されたことから、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 1 日 1 回投与を、検討用法・用量として選択した。なお、ダパグリフロジン 5 mg は、T2DM 患者に対する最小有効用量として確立されている。T2DM 患者では、ダパグリフロジン 2.5 mg 投与時の UGE は有意に低く、HbA1c に対する効果が不十分であった。ダパグリフロジン 10 mg は、全ての販売国で承認されている用量であり、ダパグリフロジン 5 mg は一部の国で承認されている。

インスリンでは十分な血糖コントロールが得られない T1DM 患者を対象として、ダパグリフロジン療法の有効性及び安全性を評価するには、プラセボとの比較が最適な手法であると考えられた。血糖自己測定（SMBG）値、各施設の指針、及び各患者の状況に応じて行われる通常の医療と同様に、必要と考えられる場合は、被験者のインスリン用量の増量又は減量を可とした。したがって、インスリン療法にプラセボを追加併用投与するプラセボ群の設定は、倫理的観点からも妥当であると判断した。治験責任医師等は各来院時に血糖コントロールを確認し、SMBG 値、各治験実施施設の指針、及び各患者の状況に応じて行われる通常の医療と同様に、インスリンの投与量を調節することと、治験実施計画書で規定した。

試験に組み入れられた被験者には、8 週間 Lead-in 期でインスリン治療を最適化し、その後適格性を確認したうえで、無作為割付けした。治験実施計画書では、低血糖症のリスクを軽減するために、無作為化割付け後 1 日目の治験薬の初回投与後にインスリンの 1 日投与量（基礎インスリンと追加インスリン）を最大で 20%減量することを治験責任医師等に推奨した。減量の時期と程度は、治験責任医師等の判断で決定した。インスリン投与量の初回減量後、患者の状態を考慮してインスリン投与量をベースラインレベルまで可能な限り戻すようにした。DKA のリスクを軽減するため、試験期間中はインスリン量をベースライン用量から 20%を上回って減量すべきではないとする推奨事項を、MB102229 試験の治験実施計画書 Amendment 05 及び MB102230 試験の治験実施計画書 Amendment 05 に追加した。

2.5.4.1.4 有効性評価項目

MB102229 試験及び MB102230 試験の主要評価項目は、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の変化量とした。HbA1c の変化量は客観的かつ確実な評価が可能であり、ガイドラインでも推奨され、かつ細小血管及び大血管合併症の発症との臨床的な関連が認められることから、本評価項目を主要評価項目とした。

副次評価項目は、ベースラインから投与 24 週時までのインスリンの 1 日投与量の変化率、ベースラインから投与 24 週時までの体重の変化率、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化量、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）の変化量、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量、及び投与 24 週時まで重度の低血糖症が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合とした。血糖コントロール指標の HbA1c を補完することから、血糖に関連する評価項目を選択した。また、T1DM 患者では過体重であることが問題となるが、インスリン療法は体重増加の一因となり、ひいては体重増加によってインスリン必要量が増加して悪循環に陥ることから、体重を評価項目に選択した。過体重であることは、糖尿病性大血管合併症の臨床的に重要なリスク因子である。

2.5.4.1.5 統計学的手法

MB102229 試験及び MB102230 試験において、両側有意水準 0.0262（Dunnett and Tamhane のステップアップ法に基づく）で、投与 24 週時における HbA1c の平均値のダバグリフロジン各用量群とプラセボ群の差として 0.35%を検出力約 90%で検出するためには、標準偏差を 1.1%と仮定した場合、各投与群に 243 例の被験者が必要であった。投与後の評価が得られない被験者を 5%と仮定し、いずれの試験も合計 768 例の被験者（各群 256 例）を 1 : 1 : 1 の比で各投与群に無作為割付けする計画とした。

MB102229 試験では、自動音声応答装置（IVRS）を用いた無作為割付システムのエラーによって、最初の 55 例に対する無作為割付に影響が生じた（ダバグリフロジン 5 mg、ダバグリフロジン 10 mg 及びプラセボに対して、1 : 1 : 1 ではなく、1 : 2 : 0 に無作為割付けした）。該当する被験者は安全性解析対象集団に含めたものの、データベース固定前に最大の解析対象集団からは除外することとした。システムエラーの判明後、主要評価項目の検出力を維持するため、無作為割付けの目標被験者数を 55 例増やした。このため、MB102229 試験における無作為割付けの計画被験者数は合計 823 例となった。

有効性解析には、最大の解析対象集団を用いた。主解析及び副解析には、24 週（短期投与期）の結果を用いた。ダバグリフロジン各用量群とプラセボ群との対比較を実施して治療効果を検討

した。当該評価項目に関する全体の第 1 種の過誤率を 5%に維持するため、Dunnett and Tamhane のステップアップ法を用い、各比較の標準正規偏差間の 0.5 の相関を考慮できるようにした。ダパグリフロジン各用量群とプラセボ群との対比較で算出した両側 P 値がいずれも 5%未満となった場合、両用量群とも両側水準 5%で統計的有意であると判断した。また、2 つの対比較のうち、値の大きい P 値が 5%超かつ値の小さい P 値が 2.62%未満である場合、小さい方の P 値が得られた用量群の対比較において統計的有意であると判断することとした。統計学的手法の詳細については、MB102229 試験及び MB102230 試験の CSR の 5.7 項を参照されたい。

ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の変化量の主解析は、経時的繰り返し測定データの解析に基づいて実施した。主解析の頑健性を評価するため、有効性の主要評価項目について感度分析を実施した。感度分析には、有効性の主要評価項目に関する de facto (intention-to-treat) estimand の評価を含めたが、これは米国 FDA の要請に応じた対応であり、MB102229 試験では事後解析として、MB102230 試験では事前に規定した解析として実施した。MB102229 試験及び MB102230 試験では、tipping point analysis も行い、ランダムな欠測の仮定がどの程度シフトすれば主解析の結論が覆るかを評価した。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析は、2.5.4.1.4項に記載した順序で階層的に解析し、統計的な検定を行った。有効性の副次評価項目に関する統計的検定は、先行する評価項目の対比較の検定結果が両用量群とともに有意であった場合にのみ実施した。探索的評価項目の P 値は算出しなかった。投与 52 週時における有効性評価項目の解析は全て探索的なものとみなした。

MB102229 試験と MB102230 試験のデータを併合し、有効性の主要評価項目についてサブグループ解析を行った。解析されたサブグループは、主な人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、及び 3 つのベースライン層別因子の組み合わせであった。米国集団では、MB102229 試験と MB102230 試験の有効性の副次評価項目についてもサブグループ解析を行った。

2.5.4.1.6 試験開始後の試験デザインの変更

MB102229 試験では当初、登録から無作為割付けまでの期間における HbA1c の変化量が 0.5% 以上であった被験者を除外する適格基準が含まれていた。本基準への抵触が、Lead-in 期終了後の無作為割付け不適格となった被験者の約 80%を占めており、当該基準は臨床診療にそぐわなかったことから、アストラゼネカ社は治験実施計画書を改訂し、この基準を削除した。

MB102229 試験（治験実施計画書 Amendment 05）及び MB102230 試験（治験実施計画書 Amendment 05）では、DKA のリスクを低減するため、試験実施期間中のいかなる時点においても、ベースライン用量に対して 20%を上回るインスリンの減量を行うべきではないとする推奨事項を、治験実施計画書に追加した。MB102229 試験では、833 例中 772 例が治験実施計画書 Amendment 05 改訂前に無作為割付けされ、MB102230 試験では、815 例中 500 例が治験実施計画書 Amendment 05 改訂前に無作為割付けされた。

投与 24 週時のデータの盲検解除後は、MB102229 試験又は MB102230 試験の試験デザインの変更はなかった。

2.5.4.2 MB102229 試験及び MB102230 試験の患者集団

MB102229 試験及び MB102230 試験の試験対象集団は、ベースラインにおける人口統計学的特性及び糖尿病関連のベースラインの特性から、インスリン療法では十分な血糖コントロールが得られない T1DM 患者を代表する集団と考えられた。

ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群間の人口統計学的特性及びベースライン特性は、概ね同様であった（MB102229 試験 24w CSR の表 9～11 及び MB102230 試験 24w CSR の表 9～11 を参照）。MB102229 試験では、被験者の 95.6%が白人で、欧州の治験実施施設で無作為割付けされた被験者が 59.3%であったのに対し、MB102230 試験では、被験者の 78.4%が白人、19.7%がアジア人であり、多くの被験者が北米又は欧州の治験実施施設において無作為割付けされていた（北米：34.6%、欧州：33.5%）ことを除き、MB102229 試験及び MB102230 試験の患者集団の特性は、概ね同様であった。各投与群の平均年齢は 41.9～43.0 歳であった。MB102229 試験の被験者の男女比は、ダパグリフロジン 5 mg 群で女性被験者の割合が高かったことを除き、投与群間で同様でありバランスが取れていた。MB102230 試験では、全ての投与群で女性被験者の割合が若干高かった。

Body mass index (BMI)、T1DM 罹病期間、HbA1c、及びインスリンの 1 日投与量などの糖尿病関連のベースライン特性は、投与群間で概ね同様であった。いずれの投与群でも、ベースラインにおける被験者の BMI 平均値は 27.3～28.6 kg/m²、HbA1c 平均値は 8.43%～8.53%、T1DM 罹病期間の平均値は 19.0～21.2 年であった。BMI は、T1DM 患者集団の約 80%が過体重又は肥満である米国の T1DM 患者集団 (Bae et al 2016) に予想される値であったが、欧州諸国の T1DM 患者における標準値 (約 25 kg/m² [Stadler et al 2017]) と比較して若干高かった。主な糖尿病合併症は、この T1DM 罹病期間を有する被験者で予想されたものであった。

2.5.4.3 MB102229 試験及び MB102230 試験の有効性評価の結果

2.5.4.3.1 有効性の主要評価項目：HbA1c の変化量

主解析では、MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれの試験においても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量に統計的に有意かつ臨床的に重要な低下が認められた (表 2)。

MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.42% (95%信頼区間 [CI] : -0.56～-0.28、 $p<0.0001$)、10 mg 群では-0.45% (95% CI : -0.58～-0.31、 $p<0.0001$) であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.37% (95% CI : -0.49～-0.26、 $p<0.0001$)、10 mg 群では-0.42% (95% CI : -0.53～-0.30、 $p<0.0001$) であった。

いずれの試験においても、感度分析として、有効性の主要評価項目の de facto (intention-to-treat) estimand を算出した (2.5.4.1.5項、並びに MB102229 試験 24w CSR 及び MB102230 試験 24w CSR の 7.1.1.1 項参照)。MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までのプラセボ群と比較した HbA1c の調整済み平均変化量の de facto estimand は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.41% (95% CI : -0.55～-0.28)、10 mg 群では-0.39% (95% CI : -0.53～-0.26) であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差の de facto estimand は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.32% (95% CI : -0.45～-0.19)、10 mg 群では-0.39% (95% CI : -0.52～-0.25) であった。

主要評価項目の他の感度解析からも、HbA1c 変化量の主解析の頑健性が示された (MB102229 及び MB102230 試験 24w CSR の 7.1.1.1 項参照)。いずれの試験においても、tipping point analysis

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

の結果は、主解析の結果を支持するものであった（MB102229 試験及び MB102230 試験 24w CSR の Appendix 12.1.9.6 参照）。

主要評価項目のサブグループ解析では、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c に対するダパグリフロジンの効果は、全てのサブグループで試験対象集団全体と同様であった。サブグループは性別、年齢、地域（北米及び米国のみを含む）及び BMI 等であった（併合サブグループ解析については臨床的有効性の 3.3 項を、個々の試験のサブグループ解析については MB102229 試験 24w CSR 及び MB102230 試験 24w CSR の 7.1.1.2 項を参照）。

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 MB102229 試験／MB102230 試験における有効性の主要評価項目：投与 24 週時の HbA1c（最大の解析対象集団）

	Study MB102229			Study MB102230		
	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
HbA1c (%) at Week 24 ^a						
N ^b	254	254	257	266	267	267
Baseline mean (SD)	8.52 (0.716)	8.50 (0.622)	8.50 (0.666)	8.45 (0.685)	8.39 (0.670)	8.40 (0.630)
Week 24 mean (SD)	8.04 (0.902)	8.04 (0.826)	8.43 (0.924)	8.09 (0.843)	7.99 (0.762)	8.43 (0.858)
Mean change from baseline (SD)	-0.48 (0.790)	-0.46 (0.753)	-0.06 (0.831)	-0.36 (0.634)	-0.40 (0.710)	0.03 (0.668)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-0.45 (0.0537)	-0.47 (0.0538)	-0.03 (0.0540)	-0.34 (0.0452)	-0.39 (0.0450)	0.03 (0.0453)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-0.55, -0.34)	(-0.58, -0.37)	(-0.13, 0.08)	(-0.43, -0.25)	(-0.48, -0.30)	(-0.06, 0.12)
Difference from placebo (SE)	-0.42 (0.0697)	-0.45 (0.0696)		-0.37 (0.0579)	-0.42 (0.0578)	
95% CI for difference from placebo	(-0.56, -0.28)	(-0.58, -0.31)		(-0.49, -0.26)	(-0.53, -0.30)	
P-value vs. placebo ^c	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001	

MB102229 24w CSR の表 11.2.1.1 及び MB102230 24w CSR の表 11.2.1.1 から引用

^a Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline

^b Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

^c Nominal p-value.

Adj Adjusted; CI Confidence interval; CSR clinical study report; DAPA Dapagliflozin; HbA1c glycated hemoglobin; INS Insulin; PLA Placebo; SD Standard deviation; SE Standard error

2.5.4.3.2 有効性の副次評価項目

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて、副次評価項目の解析全てで統計的に有意なベネフィットが認められた。有効性の副次評価項目に関する詳細については、臨床的有效性の 3.2 項、及び MB102229 試験 24w CSR の 7.1.2 項並びに MB102230 試験 24w CSR の 7.1.2 項を参照されたい。

2.5.4.3.2.1 インスリンの 1 日投与量の変化率

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて、投与 24 週時のインスリンの 1 日投与量の変化率における統計的に有意な低下が認められた。MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までのインスリンの 1 日投与量の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-8.80%、10 mg 群では-13.17%であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 24 週時までのインスリンの 1 日投与量の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-10.78%、10 mg 群では-11.08%であった。

いずれの試験でも、ダパグリフロジン各用量群のインスリンの 1 日投与量は投与開始 2 週間で減少し、その効果は短期投与期間にわたって持続した。

基礎インスリン、追加インスリン及び全インスリンの 1 日投与量の補助解析：

両試験とも、ベースラインから投与 24 週時までの全インスリンの 1 日投与量の変化量の平均値及び中央値は、ダパグリフロジン各用量群でプラセボ群と比較して減少した。全インスリン投与量の減少は、基礎及び追加インスリンの 1 日投与量がいずれも減少したためであり、両インスリンの減少量はおおむね同程度であった。基礎インスリン、追加インスリン及び全インスリンの 1 日投与量の中央値及び平均値の解析は、ad hoc で行った。

2.5.4.3.2.2 体重の変化率

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて、投与 24 週時における体重に統計的に有意な減少が認められた。MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの体重の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-3.05%、10 mg 群では-3.72%であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの体重の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-3.21%、10 mg 群では-3.74%であった。

上記 2 試験のダパグリフロジン各用量群では、24 週間の短期投与期間にわたり、体重は持続的に減少した。

体重の変化量 (kg) の補助解析：

MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの体重の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-2.56 kg、10 mg 群では-3.17 kg であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの体重の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-2.56 kg、10 mg 群では-2.90 kg であった。体重の変化量 (kg) の解析は、ad hoc で行った。

2.5.4.3.2.3 CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化量

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて、投与 24 週時の CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値に統計的に有意な低下が認められた。MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間平均血糖値の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では -15.34 mg/dL、10 mg 群では -18.03 mg/dL であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間平均血糖値の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では -15.66 mg/dL、10 mg 群では -19.74 mg/dL であった。いずれの試験においても、CGM に基づく 24 時間平均血糖値の結果は投与 12 週時及び投与 24 週時で同様であった。

2.5.4.3.2.4 CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）の変化量

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて、投与 24 週時の MAGE に統計的に有意な減少が認められた。MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの MAGE の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では -17.30 mg/dL、10 mg 群では -18.93 mg/dL であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの MAGE の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では -9.85 mg/dL、10 mg 群では -9.36 mg/dL であった。

2.5.4.3.2.5 CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて、投与 24 週時の CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の統計的に有意な上昇が認められた。

MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では 9.11%、10 mg 群では 10.65% であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では 9.02%、10 mg 群では 10.70% であった。

ダパグリフロジン投与により、投与 24 週時に CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合は上昇したが、70 mg/dL 以下であった割合には、臨床的に重要な上昇は認められなかった（MB102229 試験 24w CSR の表 11.2.5.8 及び MB102230 試験 24w CSR の表 11.2.5.8 参照）。

2.5.4.3.2.6 重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、投与 24 週時までに重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg

群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった。いずれの試験においても、重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者は、ダパグリフロジン各用量群ともにプラセボ群の約 2 倍であった。

MB102229 試験では、重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 49.6%、10 mg 群で 50.8%であったのに対し、プラセボ群では 25.3%であった。MB102230 試験では、重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 39.5%及び 10 mg 群で 41.6%であったのに対し、プラセボ群では 20.1%であった。

2.5.4.3.3 投与 52 週時の有効性評価項目

MB102229 試験及び MB102230 試験では、24 週間の短期投与期及び 28 週間の長期継続投与期を設定し、治療期間を最長 52 週間の短期+長期継続投与期とした。主要目的及び副次目的並びに事前に規定した階層的検定手順には投与 24 週時の評価項目を用いた。投与 52 週時における有効性解析は探索的解析であるため、投与 52 週時の比較では P 値を算出しなかった。投与 52 週時における全ての有効性解析の詳細については、MB102229 試験及び MB102230 試験 52w CSR の 7 項を参照されたい。

いずれの試験においても、有効性は、投与 52 週時の探索的解析でも維持されていた。MB102229 試験では、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.33% (95% CI : -0.49~-0.17)、ダパグリフロジン 10 mg 群では-0.36% (95% CI : -0.52~-0.20) であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.20% (95% CI : -0.34~-0.06)、ダパグリフロジン 10 mg 群では-0.25% (95% CI : -0.38~-0.11) であった。

いずれの試験においても、投与 24 週時におけるダパグリフロジンの体重に対する効果及び重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合に対する効果は、投与 52 週時でも持続していた。MB102229 試験では、ベースラインから投与 52 週時までの体重の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-2.95% (95% CI : -3.83~-2.06)、ダパグリフロジン 10 mg 群では-4.54% (95% CI : -5.40~-3.66) であった。体重の調整済み平均変化量 (kg) のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-2.56 kg (95% CI : -3.31~-1.82)、10 mg 群では-3.90 kg (95% CI : -4.64~-3.15) であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 52 週時までの体重の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-4.42% (95% CI : -5.19~-3.64)、ダパグリフロジン 10 mg 群では-4.86% (95% CI : -5.63~-4.08) であった。体重の調整済み平均変化量 (kg) のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-3.50 kg (95% CI : -4.15~-2.86)、10 mg 群では-3.75 kg (95% CI : -4.40~-3.11) であった。

MB102229 試験では、ベースラインから投与 52 週時までの重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合の調整済み平均変化量は、プラセボ群の 23.7%と比較して、ダパグリフロジン 5 mg 群では 40.2%、ダパグリフロジン 10 mg 群では 42.1%であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 52 週時までの重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合の調整済み平均変化量は、プラセボ群の 20.8%と比較して、ダパグリフロジン 5 mg 群では 32.7%、ダパグリフロジン 10 mg 群では 32.2%であった。

いずれの試験においても、長期継続投与期間中に週単位で記録されたインスリン用量に基づく、投与 24 週時に認められたインスリン 1 日投与量の減少は投与 52 週時でも同様に認められると考えられた。

2.5.4.3.4 患者報告アウトカム

患者の治療満足度は、糖尿病治療満足度質問表（DTSQ）（DTSQ 全体スコア、並びに低血糖事象及び高血糖事象の発現頻度を記録する各構成要素のスコア）を用いて測定した。MB102229 試験及び MB102230 試験の結果から、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群では、低血糖に対する不安が増大することなく治療満足度の改善が示唆された（MB102229 試験 52w CSR の 7.1.10 項及び MB102230 試験 52w CSR の 7.1.10 項参照）。

2.5.4.4 有効性に関する結論

MB102229 試験及び MB102230 試験において、インスリン療法単独では十分な血糖コントロールが得られない T1DM 患者に対し、用量調節可能なインスリン療法に、ダパグリフロジンを 24 週間追加投与したとき、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に重要な血糖コントロールの改善が得られた。いずれのサブグループにおいても同様の HbA1c の改善が認められた。両試験とも、副次評価項目（体重、インスリンの 1 日投与量、血糖変動幅、血糖値が目標値範囲内であった時間）の解析全てで、ダパグリフロジン各用量群ではプラセボ群と比較して統計的に有意なベネフィットが認められ、各用量群ともに重度の低血糖事象の発現率が上昇することはなかった。血糖変動幅の低下及び体重の減少といった臨床的に重要なベネフィットも認められた。治療満足度の項目でも改善が示唆された。

ダパグリフロジン 10 mg では、ダパグリフロジン 5 mg と比較して、主要評価項目及び副次評価項目において、一貫して高い有効性が認められた。有効性は、投与 52 週時の探索的解析でも持続していた。

上記 2 試験の被験者は、米国の T1DM 患者に予想される BMI 平均値を有し、欧州諸国の T1DM 患者の標準的な BMI 平均値と比較すると若干高いものの、T1DM 患者を代表する患者とみなすことができると考えられた（[Stadler et al 2017](#)）。

2.5.5 安全性の概括評価

T1DM 患者におけるダパグリフロジンの安全性は、主に MB102229 試験及び MB102230 試験から得られたデータに基づいて評価した。上記 2 試験の 52 週間の安全性データを併合した（以下、「短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団」という）。短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団は、T1DM 患者におけるダパグリフロジンの安全性評価の根拠となる主要集団である。

また、T1DM 患者に対するダパグリフロジンの長期安全性の根拠とするための追加データとして、52 週間の国内第 III 相試験である D1695C00001（Part B）試験の結果を用いた。D1695C00001（Part B）試験ではプラセボ対照を設定していなかったことから、同試験のデータは短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団には含めなかった。米国で実施された第 IIa 相パイロット試験である MB102072 試験及び国内第 I 相試験から得られたデータは、投与期間が短く、

被験者数も少数であったことから、これらは短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団には含めなかった。

ダパグリフロジンの安全性及び忍容性については、T2DM を適応症としたダパグリフロジンの初回承認申請資料に詳細に記載されており、安全性及び忍容性に関する最新情報で経時的に補完されている。これらのデータは、世界各国で市販されているダパグリフロジンの添付文書に要約されており、本書では、総称して「既知の安全性プロファイル」とする。

なお、MB102230 試験の日本人集団における安全性の概括評価については、補遺 2.5.5 項の記載を参照されたい。

2.5.5.1 安全性データの評価及び解析

T1DM 臨床開発プログラムでは、安全性データを広範に収集し評価した。DKA、心血管系事象、及び肝臓関連事象に該当する可能性がある事象は、盲検下独立事象判定の対象とした。また、安全性評価は、有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、及び身体的所見の標準的な医学的評価に基づいて実施した。

2.5.5.1.1 有害事象及び中央判定

MB102229 試験及び MB102230 試験では、注目すべき有害事象として、低血糖、DKA、心血管系事象、肝臓関連事象、性器感染、尿路感染、体液量減少症、骨折、腎機能の悪化、及び過敏症を事前に規定した。DKA 事象の評価は中央判定の結果に基づいて行った。このほかの注目すべき有害事象については、主に事前に規定した MedDRA の基本語 (PT) のリストに基づき評価した。

2.5.5.1.2 解析方法

全ての安全性解析は、規定した投与期間中の全データを用いて実施し、安全性評価項目を記述的に要約し、また Kaplan-Meier を用いて要約した。検出力が不足していたこと、また統計的検定を繰り返した場合にファミリーワイズの第一種の過誤率が高くなり、誤って解釈する可能性があることから、有害事象発現率の投与群間の比較では統計的検定を実施しなかった。

T1DM を対象としたダパグリフロジンの各試験における安全性解析対象集団は、無作為割付け後に治験薬を 1 回以上投与した全ての被験者とした。誤った治験薬を治験期間全体にわたって投与した被験者については、実際に投与した治験薬の投与群に含めて解析した。

2.5.5.2 曝露状況

T1DM を対象とした第 III 相試験では、計 1797 例を無作為割付けし、うち 1265 例にダパグリフロジンを投与した。計 1082 例がダパグリフロジンの 52 週間投与を完了し、997 例が 360 日を超えてダパグリフロジンを投与された。ダパグリフロジンの累積曝露は 1159.0 人・年であった。

ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルを考慮すると、無作為割付けした治験薬の曝露は、T1DM 患者におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルを評価する上で適切であった。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における治験薬の累積曝露は、ダパグリフロジン 5 mg で 498.1 人・年、10 mg で 518.9 人・年、プラセボで 472.0 人・年であった。

MB102229 試験では、治験薬の累積曝露は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン各用量群で大きかったが、これは主に、IVRS による無作為化システムのエラー¹によってダパグリフロジン群の被験者数が多くなったことが原因であった。治験薬の曝露期間の平均値は全ての投与群で同様であった（臨床的安全性の表 2 参照）。

2.5.5.3 人口統計学的特性

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）では、人口統計学的特性、疾患特性、及びベースライン特性は、投与群間で概ね同様であった。被験者の平均年齢は 42.7 歳であり、35 歳未満の被験者は 30.6%（503 例）であり、65 歳以上の被験者は少数 [82 例（5.0%）] であった。被験者の男女比は、ダパグリフロジン 10 mg 群及びプラセボ群では同様であったが、ダパグリフロジン 5 mg 群では女性被験者が多かった。被験者の 87.0%は白人であり、9.9%はアジア人であった。被験者の平均体重は 81.2 kg であり、被験者の多くが過体重で、平均 BMI は 28.0 kg/m²であった。T1DM 罹病期間の平均値は 19.95 年、ベースライン時のインスリン使用量の中央値は 0.681 単位/kg、HbA1c 平均値は 8.47%であった。持続皮下インスリン注入（CSII）を用いてインスリン投与を受けている被験者は 35.7%であり、インスリン値の管理に CGM を用いている被験者は 31.8%であった。

被験者の人口統計学的特性については、MB102072 試験、D1695C00001（Part A）試験及び D1695C00001（Part B）試験の CSR をそれぞれ参照されたい。

2.5.5.4 有害事象の解析

本項では、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団のデータについて記載する。ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルを踏まえて、上記データを考察し、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルとの相違を詳細に記載する。D1695C00001（Part B）試験の長期継続投与期のデータについても要約する。有害事象の解析に関する詳細については臨床的安全性の 2.1 項を、MB102072 試験及び D1695C00001 試験（Part A）の安全性データについては臨床的安全性の 1.1.4 項を参照されたい。

2.5.5.4.1 全般的な有害事象

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった（ダパグリフロジン 5 mg 群：79.9%、10 mg 群：77.9%、プラセボ群：74.1%）。ダパグリフロジン群において有害事象発現率が高かったのは、性器感染及び頻尿／尿量増加などのダパグリフロジンの既知の副作用が多かったことが主な原因であった。ケトン関連事象の発現率も、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった（臨床的安全性の 2.1.5.2 項参照）。

¹ MB102229 試験で無作為割付けされた 1～55 例目の被験者は、無作為化システムのエラーが原因で、IVRS により無作為化されていない誤った状態で割り付けられた。ダパグリフロジン 5 mg、ダパグリフロジン 10 mg、又はプラセボのいずれかに 1：1：1 の比率で無作為割付けすべきところを、1：2：0 の比率で無作為割付けされていた。当該被験者の試験への参加は継続し、安全性評価の対象とした（このため、安全性解析の対象とした被験者数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群が多くなった）。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における器官別大分類別及び PT 別の有害事象の発現状況は、T2DM 患者と比較して T1DM 患者で性器感染の発現率が高いなど、両集団間で特定の有害事象の発現率が異なるとする報告（[de Leon et al 2002](#)）を考慮すると、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であると考えられる。

D1695C00001（Part B）試験における有害事象の解析結果から、安全性上の懸念事項は特定されなかった。

2.5.5.4.2 重篤な有害事象

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 12.6%、10 mg 群で 10.4%、プラセボ群で 8.6%であった。短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における重篤な有害事象の発現状況は、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であったが、ケトン関連の重篤な有害事象は、T1DM 試験併合集団で T2DM 試験と比較して多く認められた。

D1695C00001（Part B）試験の重篤な有害事象のデータは、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団と同様であった。

2.5.5.4.3 投与中止に至った有害事象

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相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が発現した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 6.4%、10 mg 群で 5.3%、プラセボ群で 5.1%であった。

D1695C00001（Part B）試験における治験薬の投与中止に至った有害事象のデータは、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団と同様であり、安全性上の懸念事項は特定されなかった。

2.5.5.4.4 死亡

MB102072 試験及び D1695C00001 試験では、死亡例は報告されなかった。MB102230 試験で 1 例が試験組み入れ後、Lead-in 期開始前に死亡した。短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、死亡例が 2 例報告された。

MB102229 試験で、治験薬の投与を中止していたプラセボ群の 1 例が低血糖の疑いで夜間に死亡した。死亡した被験者の叙述については、MB102229 試験 24w CSR の 11.4.1 項を参照されたい。MB102230 試験で、ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例が、麻薬及びアルコールの摂取下での運転による自動車事故で受けた重度の脳損傷のために死亡した。死亡した被験者の叙述については、MB102230 試験 24w CSR の 11.4.1 項を参照されたい。

2.5.5.4.5 注目すべき有害事象

MB102229 試験及び MB102230 試験では、注目すべき有害事象として、低血糖、DKA、心血管系事象、肝臓関連事象、性器感染、尿路感染、体液量減少症、骨折、腎機能の悪化、及び過敏症を事前に規定した。DKA 事象、心血管系事象及び肝臓関連事象に該当する可能性のある事象を中央判定の対象とした。

低血糖及びDKAに関するデータを以下に要約し、詳細を臨床的安全性の2.1.5.1項及び2.1.5.2項に記載した。

短期プラセボ対照第III相試験併合集団において認められた心血管系事象、肝臓関連事象、性器感染、尿路感染、体液量減少症、骨折、腎機能の悪化、及び過敏症の可能性のある有害事象に関するT1DMのデータでは、T2DM患者で得られたダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと比較して、新たな安全性上の懸念事項は認められなかった。上記有害事象の安全性データについては、臨床的安全性の2.1.5.3～2.1.5.10項を参照されたい。

低血糖

低血糖事象の記録、定義、及び分類の方法の詳細については、臨床的安全性の2.1.5.1項を参照されたい。

短期+長期継続投与期プラセボ対照第III相試験併合集団において、低血糖事象全体及び重度の低血糖事象の発現率は、投与群間で同様であった。重度の低血糖事象が発現した被験者は、ダパグリフロジン5mg群で53例(9.7%)、10mg群で51例(9.0%)、プラセボ群で53例(10.0%)であり、投与52週時におけるKaplan-Meier推定値はそれぞれ9.8%、9.4%、及び10.5%であった。低血糖事象の発現率は、時間とともに低下した。低血糖症の重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は6例のみであり、その内訳はダパグリフロジン5mg群で3例、ダパグリフロジン10mg群で1例、プラセボ群で2例であった。T1DMにおける低血糖事象のデータでは、T2DM患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと比較して、新たな安全性上の懸念事項は特定されなかった。

糖尿病性ケトアシドーシス (DKA)

DKAに該当する可能性のある有害事象については、独立判定委員会が個別に判定した。DKA関連のデータの収集及び評価に関する詳細については、臨床的安全性の2.1.5.2項を参照されたい。

短期+長期継続投与期プラセボ対照第III相試験併合集団において、DKAであることが「確実」と中央判定された有害事象が発現した被験者は、ダパグリフロジン5mg群で22例(4.0%)、10mg群で20例(3.5%)、プラセボ群で6例(1.1%)であった。ダパグリフロジン5mg群の1例で、DKAであることが「確実」と中央判定された事象が2件発現した以外は、全て1件のみの発現であった。DKAであることが「確実」と中央判定された49件中38件は、軽度又は中等度であった。49件中35件は標準診療（すなわちインスリン及び静脈内補液）により処置され、残りの多くはインスリンの追加投与による処置が行われ、全ての被験者で回復が確認された。D1695C00001 (Part B) 試験では、DKA事象はほとんど認められなかった。

最終的にDKAであることが「確実」と中央判定された事象の主な原因は、インスリンの打ち忘れ及びインスリンポンプの故障であり、49件中25件に発生した。短期+長期継続投与期プラセボ対照第III相試験併合集団において、当該事象のうち29件はインスリンポンプを使用する被験者で発現しており、20件はインスリン頻回注射(MDI)を使用する被験者で発現した。DKAであることが「確実」と中央判定された事象49件中14件(ダパグリフロジン5mg群：6件、10mg群：7件、プラセボ群：1件)では、血糖値が正常血糖DKAと判断される範囲内(血漿中グルコース値が250mg/dL [13.875mmol/L] 未満)であった。

長期継続投与期でDKAであることが「確実」と中央判定された有害事象の特徴は、短期投与期と同様であった。DKA事象の発現は経時的に均等に分布していた。開発プログラム全体を通じて、全投与群の大部分の事象はインスリンの一時的な不足により引き起こされたもので、偶発的要因(例：インスリンの打ち忘れ又はインスリンポンプの故障)、あるいはインスリン必要量

の増加（例：感染症又は他の重篤な疾患の徴候、又は DKA 事象と関連したアルコール摂取）によるものであった。

ダパグリフロジン投与に伴って生じる DKA の潜在的リスク因子に注目し、MB102229 試験及び MB102230 試験における個々の事象を詳細に検討したものの、DKA 発現リスクが高い被験者を予測しうる明確な因子は特定されなかった。DKA リスクに関する詳細な考察は2.5.6.4.3項及び2.5.6.4.4項を参照されたい。

DKA であることが「確実」と中央判定された事象は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して多かった。DKA 事象の特徴（誘発因子を含む）は、血糖値が正常血糖 DKA と判断される範囲内であった被験者を除いて、T1DM 患者において予想されたものと同様であった。DKA であることが「確実」と中央判定された事象が発現した被験者は、DKA の処置を受け、全例が回復した。

2.5.5.4.6 副作用

アストラゼネカ社は、ダパグリフロジンの T2DM 臨床開発プログラムで特定された副作用のほか、T1DM 患者へのダパグリフロジンの投与で発現する DKA を副作用として特定している。

2.5.5.5 市販後安全性報告

ダパグリフロジンは T2DM 患者の治療薬として 2012 年 10 月 5 日にオーストラリアで初めて承認され、本申請時現在 90 カ国以上で承認されている。承認適応症の T2DM における市販後使用実績の概要は、各国の規制当局に提出される定期的ベネフィット-リスク評価報告（PBRER）に記載されている。2017 年 10 月 4 日にデータロックした最新の PBRER（約 2,995,081 人・年の市販後曝露実績を含む）では、臨床試験及び市販後使用実績を包括的に検討した結果、承認適応症にダパグリフロジンを使用したときに認められた全般的に良好なベネフィット-リスクプロファイルの変更を要するような新たな情報はなかったと結論づけられている。

2.5.5.6 安全性に関する結論

血糖コントロールが不十分な T1DM 患者に対して、用量調節可能なインスリン療法への追加併用療法としてダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg を投与したところ、52 週間にわたって良好な忍容性が認められた。安全性プロファイルは、ダパグリフロジン 5 mg 投与被験者とダパグリフロジン 10 mg 投与被験者で同様であった。

重度の低血糖事象を含む低血糖事象は、全ての投与群で同程度の発現頻度であった。DKA であることが「確実」と中央判定された事象の発現件数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多く、そのほとんどが標準診療による処置を受け、全例が回復した。DKA 事象の再発はごくわずかであり、報告された誘発因子は T1DM 患者で予想される因子と同様であった。

T1DM 患者にダパグリフロジンを投与した場合の全般的な安全性プロファイルは、T1DM 試験患者集団においてプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で DKA 事象発現件数が多かった点を除き、T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 緒言

過去数十年にわたって、製薬業界及び規制当局が主導する複数の取組みによって体系的なベネフィット・リスク評価手法が開発されてきた（EMA による B-R Methodology プロジェクト、IMI の PROTECT プロジェクト、FDA による CDER B:R Framework、ICH の PBRER に関する E2C [R2] ガイドライン）。2006 年には、ベネフィット・リスク評価の方法、透明性、一貫性及び情報交換の改善の必要性を提唱する米国医学研究所（Institute of Medicine）及び CHMP の声明を受けて、米国研究製薬工業協会（PhRMA）が組織したベネフィット・リスク評価法検討チーム（BRAT）によるフレームワークが始動した。アストラゼネカ社は PhRMA の BRAT フレームワークを完全に採用しており、以下に示した T1DM のダパグリフロジン開発プログラムの評価は、その原則と一致する。

2.5.6.2 治療背景

T1DM の慢性の高血糖状態は重大な合併症（例：腎症、網膜症、心筋梗塞、及び脳卒中）及び死亡のリスクの上昇と関連がある。

T1DM 患者は生涯にわたってインスリン療法を必要とするが、補助療法は限られている。インスリンは T1DM 患者の生命を救う治療である一方、低血糖事象を生じる原因となるなど血糖変動を来し、推奨血糖値の達成を困難にする。低血糖事象は生命に関わる事象であり、低血糖状態に陥るという不安でさえも患者の QoL に多大な悪影響を及ぼす。また、血糖変動は血管合併症の独立リスク因子であることが示唆されている。

さらに、インスリンは体重増加の一因となり、ひいてはインスリン必要量が増加し悪循環に陥る。このような体重増加とインスリン用量の増加が悪循環を生じるほか、過体重は糖尿病性大血管合併症のリスク因子であることから、過体重の予防は T1DM 患者にとって重要である。

インスリンへの補助療法として用いた場合、ダパグリフロジンはインスリンの 1 日投与量を減少させるとともに血糖値の変動を抑え、低血糖事象の発現リスクを増大させることなく血糖コントロールを改善する可能性があり、それによって T1DM 患者は血糖を自己管理し、QoL を高めることができるようになる。ダパグリフロジンによる治療はインスリンの使用に伴う体重増加を抑制する可能性もある。

2.5.6.3 ベネフィット

2.5.6.3.1 重要なベネフィットの定義

HbA1c の低下は、多くのガイドライン（[ADA 2017](#)、[ESC/EASD 2013](#)）で推奨する血糖コントロールの指標として信頼性の高い指標であり、かつ広く用いられていることから、ベネフィット・リスク・プロファイルの評価におけるベネフィットの重要な指標として選択した。HbA1c 値が低下すると、T1DM 患者における細小血管合併症及び大血管合併症のリスクが低減する（[DCCT 1993](#)、[Lind et al 2014](#)）。ベネフィットの補助的指標として体重減少、血糖変動、及びインスリン

の1日投与量が挙げられ、いずれもQoLの改善や罹患率・死亡率の低下に寄与するだけでなく、低血糖事象の懸念を増加させることなく全体の治療満足度を改善する一助となる可能性がある。

2.5.6.3.2 ベネフィットの概略

MB102229 試験及び MB102230 試験における有効性の主解析及び副次解析によって、T1DM 患者に対し、インスリンへの補助療法としてダパグリフロジンを投与した場合、HbA1c 及びその他の血糖コントロール指標（例：血糖の変動）、体重、並びにインスリンの1日投与量に有益な効果をもたらすことが示された。

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg の投与により、プラセボと比較して投与 24 週時における HbA1c（主要評価項目）が低下した（2.5.4.3.1項参照）。HbA1c の低下は、いずれの試験でもダパグリフロジン 10 mg 群で最も大きく、事前に規定した全てのサブグループに一貫して認められた。有効性は、投与 52 週時の探索的解析でも持続していた。

上記のほか、血糖コントロールに関する他の指標についても、ダパグリフロジンの有益な効果が示された（2.5.4.3.2.3～2.5.4.3.2.6項参照）。ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg の投与により、プラセボと比較して、CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値及び MAGE が低下し、24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合及び重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合が上昇した。細小血管及び大血管において血糖コントロールが改善されるベネフィットに加え、血糖値変動を抑制することによって、低血糖事象に対する患者の不安を軽減し、患者の QoL を高める可能性がある（[Vanstone et al 2015](#)）。

ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg の投与により、プラセボと比較した投与 24 週時の体重及びインスリンの1日投与量は減少した。インスリンの1日投与量の減少は適度な量であったが、T1DM 患者集団においては臨床的に重要である。MB102229 試験と MB102230 試験の長期継続投与期において、体重及びインスリンの1日投与量に対する効果は投与 52 週時まで持続しており、ダパグリフロジン 10 mg ではダパグリフロジン 5 mg と比較して、体重に対する有効性はより高かった。

MB102229 試験及び MB102230 試験は、臨床的及び科学的に頑健で、かつ成人 T1DM 患者にダパグリフロジンが適用可能なエビデンスを示す目的でデザインした。上記 2 試験は、被験者の通常診療（例：MDI 又はインスリンポンプを使用した CSII）、すなわち T1DM 患者に対する現行の標準治療に従って投与する用量調節可能なインスリン療法に追加併用したプラセボを対照薬としており、対照薬に対する優越性を示すための検出力を備えていた。適格基準及び治験実施施設の地理的分布を適切に設定し、T1DM 患者の標的集団を代表する試験対象集団を確保した。

2.5.6.4 リスク

2.5.6.4.1 重要なリスクの定義

重度の低血糖事象は生命を脅かす恐れがあることから、重要なリスクとして選択した。また、低血糖事象（全体及び重度）は T1DM 患者に多く認められ、血糖コントロールを維持する上で最大の障害であり、ひいては罹患率／死亡率の上昇をもたらす、QoL に重要な影響を与える。T1DM 開発プログラムでは、低血糖事象のリスクを増大させることなく臨床的に有意な HbA1c の低下をもたらすと実証することを、開発プログラムの成功とした。

さらに、DKA は生命を脅かす恐れがあり、T1DM 患者に比較的多く認められる事象であることから、DKA を重要なリスクとして選択した。このため、最近のコンセンサスレポートでは、T1DM に対する新規治療を評価する際のアウトカム指標として、DKA の使用が推奨されている (Agiostatridou et al 2017)。臨床試験及びレジストリ試験では、T1DM 患者における DKA の年間発現率は約 5%~7%であることが示されている (Weinstock et al 2013、Maahs et al 2015)。さらに、SGLT2 阻害薬による治療歴を有する糖尿病患者に認められた DKA 発現に関する市販後報告もある (Burke et al 2017、FDA 2015、Peters et al 2015)。

2.5.6.4.2 重要でないリスクの定義

低血糖及びDKAのほか、アストラゼネカ社の core risk management planに含まれるリスクには、性器感染、尿路感染、過敏症反応、体液量減少症、ヘマトクリット値上昇の臨床的影響、腎機能障害／腎不全、骨折、肝障害、膀胱癌、及び乳癌がある。上記のリスクをベネフィット-リスク評価の対象として検討したものの、T1DM 患者におけるダパグリフロジンのベネフィット-リスク・プロファイルを著しく変化させることはないと予想されたため、評価には含めなかった。

性器感染及び尿路感染は、ダパグリフロジン治療の既知の副作用である。T2DM の臨床開発プログラムにおいて、これらの事象の多くは非重篤で、軽度～中等度の事象であり、概して従来の治療で治癒し、治験薬の投与中止に至ることは稀であった。さらに、性器感染及び尿路感染はT1DM 患者に多く認められる事象であり (de Leon et al 2002)、ダパグリフロジンの忍容性には影響を及ぼすことはないと考えられた。

過敏症はダパグリフロジンの潜在的リスクと考えられるが、過敏症の可能性のある報告事象は全般的に軽度の皮膚関連の反応 (例：発疹及び皮膚炎) であった。

体液量減少症、心血管事象 (ヘマトクリット値上昇の臨床的影響)、腎機能障害／腎不全、骨折、肝障害及び癌は、T2DM の開発プログラムでは稀な事象であり、T1DM の開発プログラムでのデータを用いて検討しても T1DM 患者集団で臨床的に重要な評価が得られるとは考えられなかった。

2.5.6.4.3 リスクの概略

T1DM 患者におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルは、T1DM 試験のダパグリフロジン投与被験者で DKA 事象発現件数が多かった点を除き、T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。

短期+長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で有害事象発現率が高かったのは、性器感染及び頻尿／尿量増加などのダパグリフロジンの既知の副作用が多かったことが主な原因であった。ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群では、重篤な有害事象、有害事象又は全般的な安全性プロファイルに意味のある差は認められなかった。

低血糖事象 (全体及び重度) の発現率は、全ての投与群で同様であった。用量調節可能なインスリン療法にダパグリフロジンを追加併用しても低血糖事象のリスクは増大しなかった。

臨床診療における DKA の年間発症率は、T1DM 患者では約 5%~7%である (Weinstock et al 2013、Maahs et al 2015)。米国の T1DM 患者における自己報告データに基づく本申請時現在の推定値は、DKA 事象の発現は 3~12 カ月の期間にわたって 1000 人あたり 50~100 件であることが

報告されている (Farsani et al 2017)。T1DM 臨床開発プログラムにおいて、MB102229 試験及び MB102230 試験の 52 週にわたる投与期間全体を通して、DKA であることが「確実」と中央判定された事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 22 例 (4.0%)、ダパグリフロジン 10 mg 群で 20 例 (3.5%)、プラセボ群で 6 例 (1.1%) であった。臨床の場合におけるデータはすべての T1DM 患者を含む一方、臨床開発プログラムでは適格基準を満たした患者のみが含まれていることから、MB102229 試験及び MB102230 試験における DKA 発現率を臨床の場合における発現率と直接比較することは困難である。例えば、Farsani et al 2017 は、様々な試験を通じて、若年患者により多くの DKA 事象が発現する傾向があり、中には DKA の統計に小児患者が含まれている可能性がある」と報告している (Maahs et al 2015 [reporting pediatric DKA rates] など)。MB102229 試験及び MB102230 試験においては、18 歳から 75 歳の患者のみが適格とされ、平均年齢は約 42 歳であった。

開発プログラム全体を通じて、いずれの投与群においても DKA 事象の多くは、偶発的要因 (例：インスリンの打ち忘れ又はインスリンポンプの故障) 又は状況に応じたインスリン必要量の増加 (例：感染症又は他の重篤な疾患の徴候、あるいは DKA 事象に関連したアルコール摂取) といった一時的なインスリン不足により引き起こされたものであった。MB102229 試験及び MB102230 試験における個々の事象を検討したものの、ダパグリフロジン投与患者において、前述した因子以外に DKA 発現リスクを上昇させるような明確なリスク因子又は被験者特性は特定されなかった。解析データは、体重 (kg) あたりのベースラインの総インスリン投与量が少ない、又は低体重 (BMI が低い) 患者が DKA を発症しやすくなる可能性があることを示唆されたが、それらの関連性が明確に示された訳ではない。

ダパグリフロジン投与被験者で、DKA であることが「確実」と中央判定された事象の発現件数が多かった原因については不明である。近年、SGLT2 阻害薬がケトン生成速度を加速させないことが報告されているが、これは、SGLT2 阻害薬が DKA 事象発現の時間的経過に影響を及ぼさないものの、明らかな高血糖条件下にない場合でも DKA 発現の可能性があるため、DKA 事象の発見が遅れる可能性があることを示唆している (Patel et al 2017)。そのような DKA 事象の臨床症状が、DKA 事象の患者の自覚と重症化を防ぐ対応の遅れにつながっているかは不明である。T1DM の開発プログラムで報告された DKA 事象の精細なレビューにより特定された異常所見は、唯一、ダパグリフロジン投与被験者で認められた正常血糖性 DKA 事象であった。DKA は通常、高血糖下で発現するが、SGLT2 阻害薬による治療中に正常血糖性 DKA を発現する例がこれまでに報告されている (Burke et al 2017)。

アストラゼネカ社では、ダパグリフロジンの添付文書や医療従事者向け・患者向け資材に以下のように具体的な情報及び助言を提示して、T1DM における DKA 発現のリスク低減を図れるものと考えている。

- 本剤投与前に DKA のリスク因子を考慮し、患者を選定すること。
- 患者には、DKA の徴候及び症状、並びに血糖値が 250 mg/dL 未満であっても DKA が発現する場合があることを説明し、DKA の症状を感じたら直ちに医療機関に連絡するよう伝えること。
- DKA の症状を認めた場合は、血糖値に関わらず尿中又は血中ケトン体を測定すること (正確な診断には血中ケトン体の測定が必要であること)。

- インスリン減量の必要性を考慮し、常に最適なインスリン治療を継続すること。ただし、20%を超えるインスリンの減量は推奨されないこと（終了済みのダパグリフロジン第 III 相試験デザイン及びこれまでのデータに基づく推奨 [Henry et al 2017]）。

アストラゼネカ社では、T1DM 患者に対するダパグリフロジン投与は DKA 発現リスクを伴うものの管理可能であると考えている。

2.5.6.4.4 特定の患者サブグループにおけるリスク

ダパグリフロジン投与時に、重度の低血糖症又は DKA であることが「確実」と中央判定された有害事象を含め、臨床的に重要な有害事象が発現するリスクが、プラセボと比較して高い患者サブグループは特定されなかった。

インスリンポンプを使用する患者に関して、DKA 事象とインスリン投与方法との間に明確な関係はないとされている (Farsani et al 2017)。MB102229 試験及び MB102230 試験において、インスリンポンプを使用している被験者の割合に対し、インスリンポンプを使用している被験者で「確実」と中央判定された DKA 事象が多く認められた。しかし、プラセボ群において、1 件の「確実」と中央判定された DKA を除いてすべてがインスリンポンプ使用例で認められていることから、ダパグリフロジン投与により、インスリンポンプ使用被験者でのリスクが高くなるとは必ずしも言えない。アストラゼネカ社は、インスリンポンプを使用する患者へのダパグリフロジン処方に関して、標準診療の一部となっている留意事項のほかに特段の推奨事項を記載する必要はないと考える。

2.5.6.5 ベネフィット - リスク評価

本資料で示したダパグリフロジンのベネフィット - リスク・プロファイルは、T1DM を対象としたダパグリフロジン開発プログラムに含まれる主要な有効性及び安全性に関する試験である MB102229 試験及び MB102230 試験を根拠とする。

MB102229 試験及び MB102230 試験により、T1DM 患者に対するダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg のベネフィット - リスク・プロファイルは良好であるとのエビデンスが示された。ダパグリフロジン治療によって、プラセボと比較して HbA1c の値に改善がみられた一方で、重度の低血糖事象は増加しなかった。副次評価項目とした体重、血糖変動、インスリンの 1 日投与量、及び治療満足度などの解析結果においても、ダパグリフロジンによる治療のベネフィットが示されている。有効性は、投与 52 週時の探索的解析でも持続していた。

T1DM におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルは、T1DM 試験のダパグリフロジン投与被験者で DKA 事象発現件数が多かった点を除き、T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。長期試験の安全性データは短期試験のデータと同様であり、長期投与期間中に安全性上の懸念事項は特定されなかった。重度の低血糖事象及び DKA 事象の累積発現件数は経時的に漸増しており、重度の低血糖事象又は DKA の発現リスクが特に増大する時点は特定されなかった。

ダパグリフロジン 10 mg は、ダパグリフロジン 5 mg と比較して、HbA1c 及び有効性の副次評価項目のいずれにおいても一貫して高い有効性が認められた。ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg の安全性プロファイルについては、有害事象全体、DKA 事象及び重度の低血糖事象のいずれにも臨床的に重要な差はみられなかった。

2.5.6.5.1 ベネフィット - リスク・プロファイルに関する結論

以上より、T1DM 患者に対するダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg のベネフィット - リスク・プロファイルは良好であるとのエビデンスが示され、安全性プロファイルは両用量とも同様であり、有効性についてはダパグリフロジン 10 mg の方がより高い効果が認められた。さらに、ダパグリフロジンは、低血糖事象のリスクを高めることなく、DKA については管理可能な安全性プロファイルを維持しながら、T1DM 患者の血糖コントロールを改善することが示された。これらのデータから、T1DM 患者に対するインスリン療法への新たな補助的経口療法として、ダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与を承認申請するに至った。

2.5.7 参考文献

ADA 2014

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. Diabetes Care 2014;37(Suppl. 1):S14-80.

ADA 2017

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S1-135.

Agiostratidou et al 2017

Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. Diabetes Care. 2017 Dec;40(12):1622-30.

Bae et al 2016

Bae JP, Lage MJ, Mo D, Nelson DR, Hoogwerf BJ. Obesity and glycemic control in patients with diabetes mellitus: Analysis of physician electronic health records in the US from 2009-2011. J Diabetes Complications. 2016;30(2):212-20.

Beck et al 2012

Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA; the T1D Exchange Clinic Network. The T1D exchange clinic registry. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4383-9.

Burke et al 2017

Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. Pharmacotherapy. 2017;37(2):187-94.

CHMP 2012

Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14 May 2012. CPMP/EWP/1080/00 Rev.1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

CHMP 2016

Committee for Medicinal Products for Human Use. Concept paper on the need for revision of the guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 23 June 2016. EMA/317855/2016.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211234.pdf

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. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003262.pdf.

Daneman 2006

Daneman D. Type 1 Diabetes. Lancet. 2006;367:847-58.

DCCT 1993

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.

DeFronzo et al 2013

DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36:3169-76.

de Leon et al 2002

de Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. BMC Infect Dis 2002;2:1-6.

Distiller 2014

Distiller LA. Why do some patients with type 1 diabetes live so long? World J Diabetes. 2014;5(3):282-7.

ESC/EASD 2013

Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and

developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34(39):3035-87.

EURODIAB ACE Study Group 2000

EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. Lancet. 2000;355(9207):873-6. Erratum in: Lancet 2000;356(9242):1690

Farsani et al 2017

Farsani SF, Brodoviz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. BMJ Open 2017;e016587.

FDA 2008

U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry - diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Draft guidance.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071624.pdf>.

FDA 2015

Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. 5-15-2015.
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm446954.pdf>. Accessed 06 December 2017.

Henry et al 2017

Henry RR, Dandona P, Pettus J, Mudaliar S, Xu J, Hansen L. Dapagliflozin in patients with type 1 diabetes: A post hoc analysis of the effect of insulin dose adjustments on 24-hour continuously monitored mean glucose and fasting β -hydroxybutyrate levels in a phase IIa pilot study. Diabetes Obes Metab. 2017;19(6):814-21.

Hirsch 2015

Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! Diabetes Care. 2015;38(8):1610-4.

IDF 2015

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>

Kilpatrick et al 2007

Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. Diabetologia 2007;50(12):2553-61.

Lind et al 2014

Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371;1972-82.

Livingstone et al 2015

Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015;313(1):37-44.

Maahs et al 2015

Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1876-82.

Mayer-Davis et al 2017

Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419-29.

Patel et al 2017

Patel NS, Van Name MA, Cengiz E, Carria LR, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Altered Patterns of Early Metabolic Decompensation in Type 1 Diabetes During Treatment with a SGLT2 Inhibitor: An Insulin Pump Suspension Study. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(11):618-22.

Peters et al 2015

Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-93.

Phillip et al 2007

Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(6):1653-62.

Soedamah-Muthu et al 2008

Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care*. 2008;31(7):1360-6.

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

Stadler et al 2017

Stadler M, Bollow E, Fritsch M, Kerner W, Schuetz-Fuhrmann I, Krakow D, et al. Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: A multicentre analysis of the German/Austrian DPV database. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(8):1171-8.

Vanstone et al 2015

Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M. Patient Perspectives on Quality of Life With Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2015;15(17):1-29.

Weinstock et al 2013

Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, Michels A, Rickels MR, Peters AL, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3411-9.

Weissberg-Benchell et al 2003

Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1079-87.

第2部 CTDの概要

一般名：ダバ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 補遺

フォシーガ[®]錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	5
本概括評価の位置づけ	5
2.5.1 製品開発の根拠	7
2.5.1.1 緒言	7
2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ	7
2.5.1.3 科学的背景	8
2.5.1.3.1 申請適応症に関するダパグリフロジンの本邦での開発	8
2.5.1.4 規制当局のガイダンスの遵守	8
2.5.1.4.1 考慮すべき治療ガイダンス及び規制当局のガイダンス	8
2.5.1.4.2 本申請に関連して過去に実施された規制当局との相談	8
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守	9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	9
2.5.4 有効性の概括評価	9
2.5.4.1 MB102230 試験及び D1695C00001 試験 Part B の試験デザイン	10
2.5.4.1.1 全般的な試験デザイン	10
2.5.4.1.2 試験対象集団	10
2.5.4.1.3 用量及び対照薬	10
2.5.4.1.4 有効性評価項目	10
2.5.4.1.5 統計学的手法	11
2.5.4.1.6 試験開始後の試験デザインの変更	12
2.5.4.2 MB102230 試験及び D1695C00001 試験 Part B の患者集団	12
2.5.4.3 MB102230 試験及び D1695C00001 試験 Part B の有効性評価の結果	13
2.5.4.3.1 有効性の主要評価項目：HbA1c の変化量	13
2.5.4.3.2 有効性の副次評価項目	14
2.5.4.3.2.1 インスリンの 1 日投与量の変化率	14
2.5.4.3.2.2 体重の変化率	14
2.5.4.3.2.3 CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化量	15
2.5.4.3.2.4 CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）の変化量	15
2.5.4.3.2.5 CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量	15
2.5.4.3.2.6 重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5% 以上低下した被験者の割合	16
2.5.4.3.3 投与 52 週時の有効性評価項目	16

2.5.4.4	有効性に関する結論.....	17
2.5.5	安全性の概括評価	17
2.5.5.1	安全性データの評価及び解析	18
2.5.5.1.1	有害事象及び中央判定	18
2.5.5.1.2	解析方法	18
2.5.5.2	曝露状況	18
2.5.5.3	人口統計学的特性	18
2.5.5.4	有害事象の解析	18
2.5.5.4.1	全般的な有害事象	18
2.5.5.4.2	重篤な有害事象	19
2.5.5.4.3	投与中止に至った有害事象.....	19
2.5.5.4.4	死亡	19
2.5.5.4.5	注目すべき有害事象.....	19
2.5.5.5	市販後安全性報告	20
2.5.5.6	安全性に関する結論.....	20
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	20
2.5.6.1	緒言	20
2.5.6.2	治療背景	20
2.5.6.3	ベネフィット	21
2.5.6.3.1	重要なベネフィットの定義.....	21
2.5.6.3.2	ベネフィットの概略.....	21
2.5.6.4	リスク	21
2.5.6.4.1	重要なリスクの定義.....	21
2.5.6.4.2	重要でないリスクの定義	21
2.5.6.4.3	リスクの概略.....	21
2.5.6.4.4	特定の患者サブグループにおけるリスク	22
2.5.6.5	ベネフィット-リスク評価	22
2.5.6.5.1	ベネフィット-リスク・プロファイルに関する結論	23
2.5.7	参考文献	23

表目次

表 1	日本の医薬品承認事項一部変更承認申請における効能・効果及び用法・用量.....	7
表 2	投与 24 週時における HbA1c : MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団）	13

2.5 臨床に関する概括評価 補遺

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3	投与 24 週時における HbA1c : D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団 - Part B）	14
-----	--	----

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
ADA	American Diabetes Association：米国糖尿病学会
α -GI	α -glucosidase inhibitor： α -グルコシダーゼ阻害薬
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
CGM	Continuous glucose monitoring：持続血糖測定
CI	Confidence interval：信頼区間
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion：持続皮下インスリン注入
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
DBP	Diastolic blood pressure：拡張期血圧
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病性ケトアシドーシス
GA	Glycoalbumin：グリコアルブミン
HbA1c	Haemoglobin A1c (glycated haemoglobin)：ヘモグロビン A1c（糖化ヘモグロビン）
JDDM	Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group：糖尿病データマネジメント研究会
MAGE	Mean amplitude of glucose excursion：平均血糖変動幅
MDI	Multiple daily injection：インスリン頻回注射
MMRM	Mixed Model with Repeated Measures：反復測定データについての混合モデル
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	Preferred term：基本語
SBP	Systolic blood pressure：収縮期血圧
SMBG	Self-monitoring of blood glucose：血糖自己測定
SOC	System organ class：器官別大分類
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2型糖尿病
UN	Unstructured covariance matrix：無構造の共分散構造

本概括評価の位置づけ

本書（臨床に関する概括評価 補遺）は、MB102230 試験の日本人集団及び国内 D1695C00001 試験 Part B における臨床に関する概括評価を記載し、2.5.1.1項の表 1に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（販売名：フォシー

2.5 臨床に関する概括評価 補遺

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

ガ[®]錠、以下、ダパグリフロジン) の日本における医薬品承認事項一部変更承認申請を補足するものである。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

ダパグリフロジンは、本邦においては 2014 年 3 月に 2 型糖尿病（T2DM）の効能効果で承認を取得し、臨床使用されている。T2DM での用法・用量は「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。」である。

今回の医薬品承認事項一部変更承認申請における効能・効果及び用法・用量（案）は表 1 に示すとおりである。

表 1 日本の医薬品承認事項一部変更承認申請における効能・効果及び用法・用量

効能・効果（案）	1 型糖尿病（ただしインスリン製剤による治療で十分な効果が得られない場合の補助療法に限る）
用法・用量（案）	通常、成人にはダパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ

日本では 1 型糖尿病（T1DM）の患者数は 7 万人～8 万人と推定されている（[日本 IDDM ネットワーク 2011](#)）。

T1DM 患者は内因性のインスリンを十分に産生できないことから、生涯にわたってインスリン療法が必要となる。インスリン療法は進歩してきており、T1DM 患者においては、超速攻型インスリンと超持続型インスリンを用いた強化インスリン療法又は持続皮下インスリン注入（CSII）療法が用いられている。しかし、多くの T1DM 患者はインスリン単独使用では推奨される血糖値を達成することができていない（[ADA 2017](#)、[Soedamah-Muthu et al 2008](#)）。本邦においても、糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）の統計（[糖尿病データマネジメント研究会 2016](#)）によると、T1DM の平均ヘモグロビン A1c（HbA1c）値（長期血糖コントロールの指標）は 7.80% であり、改善の傾向は認められるものの、T2DM の平均 HbA1c 値 7.00% より高く、糖尿病治療目標 7.0% 未満（[日本糖尿病学会 2016](#)）に達していない。T1DM 患者にとってインスリン療法は生命を救う治療ではあるものの、インスリン治療に伴う低血糖がほとんどの T1DM 患者で認められ、患者の日常生活に悪影響を及ぼし、特に重症低血糖は逆に患者の生命を脅かすリスクとなっている。また、インスリン治療の長期的リスクとして、体重増加が挙げられる（[日本糖尿病学会 2016](#)）。JDDM の統計（[糖尿病データマネジメント研究会 2016](#)）によると、T1DM の平均 body mass index（BMI）値は 22.98 と徐々に上昇してきている。体重増加は、動脈硬化のリスクの一因であり、T1DM 患者では一般集団と比較すると心血管疾患罹患率及び死亡率の上昇との関連が依然として認められる（[Lind et al 2014](#)）ことから、体重管理は長期的な予後の重要な因子である。さらに、インスリン療法に伴う血糖変動幅の増大も患者の生活の質に悪影響を及ぼす（[Vanstone et al 2015](#)）。血糖変動幅は、多くの低血糖事象における独立リスク因子である（[Kilpatrick et al](#)

2007)。血糖変動幅を小さくすることは、インスリン誘発性の低血糖症／高血糖症を予防するためだけでなく、T1DM 患者の生活の質を向上させると考えられる。

本申請時現在、本邦において T1DM 患者に対するインスリン療法の補助療法として利用できる薬物療法は、 α -グルコシダーゼ阻害薬（ α -GI）のみであるが、その有効性は限られている。また、 α -GI 治療はインスリンとの併用で毎食直前に服用する必要があるため、1 日 3 回食前投与と、服薬回数が多い。服薬回数が多いと服薬コンプライアンスが低くなるリスクを伴うこと、また、消化器症状を伴うといった短所もある。

以上のことから、日本の T1DM 患者において、インスリン療法に伴うリスク（低血糖、体重増加、大きな血糖変動幅）を増大させずに血糖を改善させる新たなインスリン補助療法に対するアンメットニーズは高いと考えられる。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 申請適応症に関するダパグリフロジンの本邦での開発

国際共同第 III 相試験（MB102230 試験）に日本人 T1DM 患者が組み入れられ、また、日本人 T1DM 患者を対象に薬物動態（PK）/薬力学（PD）＋長期投与試験（D1695C00001 試験）を実施した。

2.5.1.4 規制当局のガイダンスの遵守

2.5.1.4.1 考慮すべき治療ガイダンス及び規制当局のガイダンス

本概括評価の本体の 2.5.1.5.1 項を参照。

2.5.1.4.2 本申請に関連して過去に実施された規制当局との相談

申請者は、[redacted] 及び [redacted] などについて本試験開始前の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と [redacted] 相談を行い、助言を得た。治験相談記録の写しを第 1 部 13.2.1 項に添付した。

PMDA からの助言

- [redacted]
 - [redacted] の安全性に大きな影響を及ぼさないとの相談者の説明は受入れ可能と考えられることから、被験者の安全性を確保する方策を講じるのであれば、安全性の観点から [redacted] に特段の問題はない。
- [redacted]
 - [redacted]

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

[illegible]

本概括評価の本体の 2.5.1.6 項を参照。

本概括評価の本体の 2.5.2 項を参照。

本概括評価の本体の 2.5.3 項を参照。

日本人 T1DM 患者に関する申請適応症の根拠となる有効性データは、MB102230 試験の日本人集団及び国内 D1695C00001 試験 Part B から得られている。

2.5.4.1 MB102230 試験及び D1695C00001 試験 Part B の試験デザイン

2.5.4.1.1 全般的な試験デザイン

MB102230 試験については本概括評価の本体の 2.5.4.1.1 項を参照。

D1695C00001 試験 Part B は、多施設共同、無作為化、非盲検、2 投与群、並行群間、第 III 相試験であった。ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg を 52 週間にわたってインスリン療法の追加補助治療として投与したときの長期安全性を評価した。

2.5.4.1.2 試験対象集団

MB102230 試験については本概括評価の本体の 2.5.4.1.2 項を参照。

D1695C00001 試験 Part B は、年齢 18 歳以上 75 歳以下で、インスリン治療が 12 カ月以上継続されており、十分な血糖コントロールが得られていない T1DM 患者を対象とした。血清 C ペプチドが 0.7 ng/mL 未満、スクリーニング来院時の HbA1c 値が 7.5%以上 10.5%以下と中央測定機関にて確認された患者を組入れ対象とした。

登録前の 1 カ月以内に、高血糖症又は低血糖症による入院履歴がある、又は内科的介入を要する糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）を発症した患者は試験から除外した。心血管事象（過去 6 カ月以内に発現）、癌、又は腎機能障害／肝機能障害などの重大な併存疾患の既往があった患者も試験から除外した。選択基準及び除外基準の詳細については D1695C00001 試験 Part B の試験総括報告書（CSR）の 5.3 項を参照されたい。

2.5.4.1.3 用量及び対照薬

MB102230 試験については本概括評価の本体の 2.5.4.1.3 項を参照。

D1695C00001 試験 Part B では、被験者にダパグリフロジン 5 mg 1 日 1 回又は 10 mg 1 日 1 回を 52 週間投与し、その後 4 週間の追跡調査を行った。試験薬投与に加えて、被験者はインスリン頻回注射（MDI：基礎インスリン及び追加インスリンとして 1 日 3 回以上の注射）又は CSII による治療を継続した。

2.5.4.1.4 有効性評価項目

MB102230 試験の日本人集団におけるサブグループ解析

MB102230 試験の日本人集団におけるサブグループ解析で全体集団との一貫性の評価に用いた評価項目は以下のとおりであった。

主要評価項目：

- HbA1c のベースラインから投与 24 週時までの変化量

副次評価項目：

- インスリンの 1 日投与量のベースラインから投与 24 週時までの変化率
- 体重のベースラインから投与 24 週時までの変化率

- 持続血糖測定（CGM）に基づく 24 時間血糖値の平均値のベースラインから投与 24 週時までの変化量
- CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）のベースラインから投与 24 週時までの変化量
- CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合のベースラインから投与 24 週時までの変化量
- ベースラインから投与 24 週時まで重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合

探索的評価項目：

- ベースラインから投与 52 週時までの全有効性評価項目

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B の有効性の評価項目は以下のとおりであった。なお、以下に示す全ての有効性の評価項目の結果の詳細については、個々の試験のまとめ 2.7.6.2.3.3 項及び D1695C00001 試験 Part B の CSR の 7.1 項を参照されたい。

有効性の評価項目（副次評価項目）：

- 投与 24 週及び 52 週時の HbA1c のベースラインからの変化量
- 投与 24 週及び 52 週時のグリコアルブミン（GA）値のベースラインからの変化量
- 投与 24 週及び 52 週時の血糖自己測定（SMBG）6 点測定値の平均値のベースラインからの変化量
- 投与 24 週及び 52 週時の SMBG 6 点測定値の食後血糖値のベースラインからの変化量
- 投与 24 週及び 52 週時のインスリンの 1 日投与量のベースラインからの変化率
- 投与 24 週及び 52 週時の体重のベースラインからの変化率
- ベースラインから投与 24 週及び 52 週時まで重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合
- 投与 24 週及び 52 週時の HbA1c がベースラインから 0.5%以上低下した被験者の割合
- 投与 24 週及び 52 週時の HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合
- ベースライン時に、座位収縮期血圧（SBP）が 140 mmHg 以上及び／又は座位拡張期血圧（DBP）が 90 mmHg 以上の高血圧がみられた被験者における、投与 24 週及び 52 週時の座位 SBP のベースラインからの変化量

2.5.4.1.5 統計学的手法

MB102230 試験では、有効性の各評価項目について日本人集団の解析を実施した。全体集団における解析と同様の方法で実施し、各比較の名目の P 値を示した。多重性の調整はしておらず、したがって検証的な結果とはみなされない。

D1695C00001 試験 Part B では、HbA1c、GA、SMBG 6 点測定値の平均値／食後血糖値及び SBP の変化量に関する有効性の解析は反復測定データについての混合モデル（MMRM）を用いて解析した。モデルから得られた各群の点推定値及び 95%信頼区間（CI）を時点ごとに示した。モデルには、ベースラインからの変化量を応答変数、投与群、層別因子及び来院時点をカテゴリカルな固定効果、ベースラインを共変量、並びに投与群×来院時点及びベースライン×来院時点

の交互作用項を含めた。被験者内相関に関しては非構造化共分散行列を仮定した。インスリン 1 日投与量、体重の変化率に関する有効性の解析は、自然対数変換した値を用いて同様のモデルにより解析した。モデルから得られた推定値を指数変換し各群の変化率の点推定値及び 95% CI を時点ごとに示した。統計学的手法の詳細については、D1695C00001 試験 Part B の CSR の 5.7 項を参照されたい。

2.5.4.1.6 試験開始後の試験デザインの変更

本概括評価の本体の 2.5.4.1.6 項を参照。

2.5.4.2 MB102230 試験及び D1695C00001 試験 Part B の患者集団

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群間の人口統計学的特性に概ね偏りはみられなかった（臨床的有效性 補遺の表 3）。各投与群の平均年齢は 46.2～47.3 歳であった。投与群間の性別の割合に概ね偏りはみられなかったが、プラセボ群では女性被験者の方がわずかに多かった。

BMI、T1DM 罹病期間、HbA1c 及びインスリンの 1 日投与量といった糖尿病関連のベースライン特性に投与群間で概ね偏りはみられなかった。各投与群の被験者の平均ベースライン BMI は 24.03～25.38 kg/m²、平均ベースライン HbA1c は 8.41%～8.46%、平均 T1DM 罹病期間は 13.06～17.30 年であった。

日本人集団の人口統計学的特性は全体集団と類似していたが、全体集団と比較して日本人集団では平均年齢及び MDI の使用割合がわずかに高く、BMI 及び CSII の使用割合がわずかに低かった（臨床的有效性の本体の表 3 及び表 4）。

当該試験における日本人集団は、本邦におけるインスリン療法で十分な血糖コントロールが得られない T1DM 患者を概ね代表する集団と考えられた。

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群間の人口統計学的特性に概ね偏りはみられなかった（臨床的有效性 補遺の表 5）。ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群の被験者の平均年齢は 47.7 歳及び 48.9 歳であった。ダパグリフロジン 10 mg 群では女性がわずかに多く、ダパグリフロジン 5 mg 群では男性がわずかに多かった。

BMI、T1DM 罹病期間、HbA1c 及びインスリンの 1 日投与量といった糖尿病関連のベースライン特性に投与群間で概ね偏りはみられなかった。ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群の被験者の平均ベースライン BMI は 25.28 kg/m² 及び 24.66 kg/m²、平均ベースライン HbA1c は 8.43% 及び 8.40%、平均 T1DM 罹病期間は 14.60 年及び 15.94 年であった。

当該試験対象集団は、本邦におけるインスリン療法で十分な血糖コントロールが得られない T1DM 患者集団を概ね代表する集団と考えられた。

2.5.4.3 MB102230 試験及び D1695C00001 試験 Part B の有効性評価の結果

2.5.4.3.1 有効性の主要評価項目：HbA1c の変化量

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量に低下が認められた（表 2）。

ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で-0.58%（95% CI：-0.83～-0.33）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-0.81%（95% CI：-1.07～-0.54）であり、全体集団の結果と一貫していた（臨床的有効性の本体の 2.7.3.3.2.1 項）。

表 2 投与 24 週時における HbA1c：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
HbA1c (%) at Week 24 ^a			
N ^b	55	41	56
Baseline mean (SD)	8.40 (0.610)	8.43 (0.616)	8.45 (0.646)
Week 24 mean (SD)	7.98 (0.809)	7.78 (0.770)	8.60 (0.769)
Mean change from baseline (SD)	-0.43 (0.606)	-0.64 (0.744)	0.15 (0.626)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-0.46 (0.1188)	-0.69 (0.1324)	0.12 (0.1215)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-0.69, -0.22)	(-0.95, -0.43)	(-0.12, 0.36)
Difference from placebo (SE)	-0.58 (0.1259)	-0.81 (0.1342)	
95% CI for difference from placebo	(-0.83, -0.33)	(-1.07, -0.54)	

MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.2.1.1 から引用

a Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline

b The number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

D1695C00001 試験 Part B

ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の変化量は、D1695C00001 試験 Part B では副次評価項目であった。

D1695C00001 試験 Part Bにおいて、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量はダパグリフロジン 5 mg 群で-0.52%（95% CI：-0.66～-0.38）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-0.66%（95% CI：-0.80～-0.53）であった（表 3）。

表 3 投与 24 週時における HbA1c : D1695C00001 試験 Part B (最大の解析対象集団 - Part B)

	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)
HbA1c (%) at Week 24 ^a		
Baseline N ^b	74	74
Baseline mean (SD)	8.44 (0.719)	8.39 (0.711)
Week 24 N ^b	72	72
Week 24 mean (SD)	7.89 (0.833)	7.73 (0.699)
Mean change from baseline (SD)	-0.55 (0.637)	-0.67 (0.534)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-0.52 (0.0696)	-0.66 (0.0696)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-0.66, -0.38)	(-0.80, -0.53)

D1695C00001 Part B CSR の表 11.2.1.1.1 から引用

a MIXED model: post-baseline - baseline = baseline treatment week stratum treatment*week baseline*week

b At baseline, N corresponds to the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline value and at least one post-baseline value. Otherwise N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and week t value.

2.5.4.3.2 有効性の副次評価項目

2.5.4.3.2.1 インスリンの 1 日投与量の変化率

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時におけるインスリンの 1 日投与量の減少が認められた。

ベースラインから投与 24 週時までのインスリンの 1 日投与量の調整済み平均変化率のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で-11.00% (95% CI : -15.28~-6.50) 、10 mg 群で-13.43% (95% CI : -17.82~-8.81) であり、全体集団の結果と一貫していた (臨床的有効性の本体の 2.7.3.3.2.2 項)。

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B において、ベースラインから投与 24 週時までのインスリンの 1 日投与量の調整済み平均変化率はダパグリフロジン 5 mg 群で-15.30% (95% CI : -18.55~-11.92) 、10 mg 群で-15.14% (95% CI : -18.43~-11.73) であった。

2.5.4.3.2.2 体重の変化率

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における体重の減少が認められた。

ベースラインから投与 24 週時までの体重の調整済み平均変化率のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で-3.74% (95% CI : -4.91~-2.56) 、10 mg 群で-4.97% (95% CI : -6.21~-3.72) であり、全体集団の結果と一貫していた (臨床的有効性の本体の 2.7.3.3.2.3 項)。

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B において、ベースラインから投与 24 週時までの体重の調整済み平均変化率はダパグリフロジン 5 mg 群で-3.88% (95% CI : -4.74~-3.02)、10 mg 群で-5.26% (95% CI : -6.11~-4.41) であった。

2.5.4.3.2.3 CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化量

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の低下が認められた。

ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間平均血糖値の調整済み平均変化量のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で-15.95 mg/dL (95% CI : -25.88~-6.02)、10 mg 群で-27.69 mg/dL (95% CI : -38.07~-17.30) であり、全体集団の結果と一貫していた（臨床的有効性の本体の 2.7.3.3.2.4 項）。

D1695C00001 試験 Part B

該当せず。

2.5.4.3.2.4 CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）の変化量

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における MAGE の減少が認められた。

ベースラインから投与 24 週時までの MAGE の調整済み平均変化量のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で-6.37 mg/dL (95% CI : -16.87~4.12)、10 mg 群で-7.67 mg/dL (95% CI : -18.60~3.27) であり、全体集団の結果と同様の傾向が示された（臨床的有効性の本体の 2.7.3.3.2.5 項）。

D1695C00001 試験 Part B

該当せず。

2.5.4.3.2.5 CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べてベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の上昇が認められた。

ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の調整済み平均変化量のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で 10.02% (95% CI : 5.38~14.66)、10 mg 群で 13.05% (95% CI : 8.23~17.87) であり、全体集団の結果と一貫していた（臨床的有効性の本体の 2.7.3.3.2.6 項）。

D1695C00001 試験 Part B

該当せず。

2.5.4.3.2.6 重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時までに重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合の上昇が認められた。

重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合はダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 45.5%及び 61.0%であったのに対し、プラセボ群では 17.2%であり、全体集団の結果と一貫していた（臨床的有効性の本体の 2.7.3.3.2.7 項）。

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B において、重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合はダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 60.8%及び 61.3%であった。

2.5.4.3.3 投与 52 週時の有効性評価項目

MB102230 試験には 24 週間の短期投与期間及びその後引続き投与される 28 週間の長期継続投与期間が設定された。主要目的及び副次目的並びに事前に規定した階層検定手順には投与 24 週時の評価項目を用いた。投与 52 週時における有効性解析は探索的解析であるため、投与 52 週時の比較では P 値を算出しなかった。投与 52 週時に行われた全ての有効性解析の詳細な内容については、個々の試験のまとめ 2.7.6.2.5.3 項及び MB102230 52w CSR の 7.1 項を参照されたい。

D1695C00001 試験 Part B には 52 週間の投与期間が設定された。投与 52 週時に行われた全ての有効性解析の詳細な内容については、個々の試験のまとめ 2.7.6.2.3.3 項及び D1695C00001 試験 Part B の CSR の 7.1 項を参照されたい。

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験では、合計 141 例の被験者を本試験の長期継続投与期間に組み入れた（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.1.1.3 参照）。52 週間の短期+長期継続投与期間を完了した被験者の割合は高く、ダパグリフロジン 5 mg 群で 85.5%、10 mg 群で 97.6%、プラセボ群で 89.7%であり、投与群間で明らかな差は認められなかった。投与 52 週時におけるダパグリフロジン 5 mg、10 mg、又はプラセボの曝露日数の中央値はいずれも 365.0 日であった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.1.1 参照）。

ダパグリフロジンの効果は、投与 52 週時でも持続していた。ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.22%（95% CI：-0.50～0.06）、10 mg 群では-0.33%（95% CI：-0.63～-0.04）であった。ベースラインから投与 52 週時までの体重の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-4.66%（95% CI：-6.06～-3.25）、10 mg 群では-6.30%（95% CI：-7.75～-4.82）であった。

ベースラインから投与 52 週時までの重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 34.5%、10 mg 群で 41.5%、プラセボ群で 24.1%であった。

投与 24 週時に認められたインスリン 1 日投与量の減少は投与 52 週時でも同様に認められたと考えられた（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 図 11.2.3.2 参照）。なお、CGM は投与 24 週時以降は検討しなかったため、投与 52 週時の解析では、24 時間平均血糖値、MAGE、及び 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の追加の解析は行わなかった。

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B には、計 151 例（ダパグリフロジン 5 mg 群 76 例及び 10 mg 群 75 例）が無作為割付けされた。ほとんどの被験者が 52 週間の投与期間を完了し、その割合は両投与群間で類似していた（ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 88.2% [67 例] 及び 90.7% [68 例]）。投与 52 週時における累積曝露量は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 71.2 人年、10 mg 群で 70.8 人年であった。

ダパグリフロジン群で投与 24 週時に認められた HbA1c の低下作用は、投与 52 週時まで持続していた。ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量はダパグリフロジン 5 mg 群で -0.33% (95% CI : -0.50~-0.15)、10 mg 群で -0.36% (95% CI : -0.53~-0.18) であった。

ダパグリフロジン群で投与 24 週時に認められたその他の有効性評価項目の体重、インスリンの 1 日投与量、及び重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合に関しても、投与 52 週時まで効果が持続していた。

2.5.4.4 有効性に関する結論

MB102230 試験の全体集団と日本人集団の間で有効性の結果に一貫性が認められたことから、全体集団の結果をもって日本人における有効性を推定することは妥当であると考えられた。

MB102230 試験の全体集団と同様に日本人集団においても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時において血糖コントロールの改善が認められた。ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で認められた有益な効果は、副次評価項目においても示された。また、ダパグリフロジン 5 mg 群と比較して 10 mg 群では、重度の低血糖事象の発現率が上昇することなく、高い効果が認められた。ダパグリフロジンの有効性は、投与 52 週時の探索的解析でも持続していた。

さらに、D1695C00001 試験 Part B では、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で投与 24 週時に認められた効果（HbA1c、体重、インスリンの 1 日投与量、及び重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合のベースラインからの改善傾向）は投与 52 週時まで持続し、ダパグリフロジン 5 mg 群と比較して 10 mg 群では高い効果（効果の持続）が認められた。

2.5.5 安全性の概括評価

MB102230 試験はプラセボ対照無作為化試験であることから、制御不能な交絡バイアスを最小限に抑えられ、T1DM 患者における安全性評価をより正確かつ厳密に行うことができる。日本人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの安全性の評価は、主に MB102230 試験の日本人集団から

得られた 24 週間の短期投与期間及び 28 週間の長期継続投与期間中の 52 週までの安全性データ、及び国内 D1695C00001 試験 Part B の 52 週投与の長期安全性データに基づいている。

本項では、MB102230 試験の日本人集団における投与 52 週までの安全性及び忍容性に関するデータについて記載する。D1695C00001 試験 Part B の長期安全性データについては、本概括評価の本体の 2.5.5 項を参照されたい。より詳細な内容については、個々の試験のまとめ 2.7.6.2.3.4 項及び D1695C00001 試験 Part B の CSR の 8 項を参照されたい。

2.5.5.1 安全性データの評価及び解析

本概括評価の本体の 2.5.5.1 項を参照。

2.5.5.1.1 有害事象及び中央判定

本概括評価の本体の 2.5.5.1.1 項を参照。

2.5.5.1.2 解析方法

本概括評価の本体の 2.5.5.1.2 項を参照。

2.5.5.2 曝露状況

MB102230 試験の日本人集団における治験薬への平均曝露はダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群間で同程度であった（臨床的安全性 補遺の表 1）。累積曝露量も投与群間で類似していた。日本人集団における投与期間は、全体集団と概ね同様であった（臨床的安全性の本体の表 1）。

2.5.5.3 人口統計学的特性

MB102230 試験の日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性は 2.5.4.2 項を参照。

2.5.5.4 有害事象の解析

2.5.5.4.1 全般的な有害事象

MB102230 試験の日本人集団における全般的な有害事象の要約は、全体集団と概ね類似していた（臨床的安全性 補遺の 2.7.4.2.1.1 項、臨床的安全性の本体の 2.7.4.2.1.1 項）。

日本人集団で報告された器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の有害事象の発現状況は、全体集団と概ね同様であった。

日本人集団においても、有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン群で若干高かった（ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 87.3%、87.8%及び 82.8%）。発現率がプラセボ群に比べていずれかのダパグリフロジン群で高かった有害事象は、SOC 別では腎および尿路障害、臨床検査、一般・全身障害および投与部位の状態、代謝および栄養障害、並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害であり、PT 別では頻尿、口渇、体重減

少、発疹、及び便秘であった。治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師等により判断された有害事象の発現率は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン群で高かった（ダパグリフロジン 5 mg、10 mg 及びプラセボ群でそれぞれ 41.8%、53.7%及び 20.7%）。重篤な有害事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 3、4、1 例に発現し、その内訳は脳梗塞、低血糖昏睡、低血糖性痙攣、糖尿病性ケトアシドーシス、小腸炎、胃腸炎、心停止、糖尿病性高血糖昏睡、甲状腺新生物、及び組織球性壊死性リンパ節炎であった。重篤な有害事象として報告された低血糖はダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例に認められ、投与中止に至った。重篤な有害事象として報告された糖尿病性ケトアシドーシスはダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群の各 1 例に認められ、ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例は投与中止に至った。

2.5.5.4.2 重篤な有害事象

MB102230 試験の日本人集団における重篤な有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 5.5%（3 例：脳梗塞 1 例、低血糖昏睡及び低血糖性痙攣が同一の 1 例、糖尿病性ケトアシドーシス及び胃腸炎が同一の 1 例の被験者に発現）、10 mg 群で 9.8%（4 例：小腸炎 1 例、心停止及び糖尿病性高血糖昏睡が同一の 1 例、糖尿病性ケトアシドーシスが 1 例、甲状腺新生物が 1 例の被験者に発現）及びプラセボ群で 1.7%（1 例：組織球性壊死性リンパ節炎が 1 例の被験者に発現）であった。

PT 別では、2 例以上に報告された重篤な有害事象はなかった。

2.5.5.4.3 投与中止に至った有害事象

MB102230 試験の日本人集団における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 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 7.3%、2.4%及び 5.2%であった。

2.5.5.4.4 死亡

MB102230 試験の日本人集団では死亡例は報告されなかった。

2.5.5.4.5 注目すべき有害事象

低血糖

MB102230 試験の日本人集団で発現した低血糖事象（米国糖尿病学会 [ADA] のカテゴリに基づく）の発現率は、重度の低血糖事象を含め、全てのカテゴリの低血糖事象に関してダパグリフロジン群とプラセボ群間で同程度であった。重度の低血糖事象を発現した被験者はダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（3.6%）、1 例（2.4%）及び 0 例（0%）であり、何らかの低血糖事象が発現した被験者はそれぞれ 46 例（83.6%）、34 例（82.9%）及び 50 例（86.2%）であった。

糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）

MB102230 試験の日本人集団では、ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例（1 件）及びダパグリフロジン 10 mg 群の 2 例（2 件）に発現した 3 件の DKA 事象が「確実（definite）」と判定された。ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例に発現した DKA 事象は、正常血糖 DKA で、中等度であった。治験責任医師等により判断されたその主要な原因は、重症疾患（severe illness）であった。ダパグリフロジン 10 mg 群の 1 例に発現した DKA 事象は、正常血糖 DKA ではなかった（グルコース

値：12.0435 mmol/L）。当該事象は、重度の DKA であり、治験責任医師等により判断されたその主要な原因はアルコール及びストレスであった。当該被験者は、併発した高血糖性昏睡及び心停止により、治験薬の投与中止に至った。ダパグリフロジン 10 mg 群の別の 1 例に発現した DKA 事象は、正常血糖 DKA ではなかった（グルコース値：15.651 mmol/L）。当該事象は、中等度の DKA であり、治験責任医師等により判断されたその主要な原因はインスリンポンプの故障であった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.4.3、MB102230 24w 及び 52w CSR の付録 12.2.7.3）。

2.5.5.5 市販後安全性報告

国内においては、2014 年 3 月 24 日に T2DM の適応症で承認されている。国内市販後に実施した製造販売後調査及び国内市販後における副作用のまとめは、第 6 回安全性定期報告書（調査単位期間：2016 年 10 月 5 日～2017 年 10 月 4 日、2017 年 12 月 26 日提出）に記載のとおり。

2.5.5.6 安全性に関する結論

MB102230 試験の日本人集団における安全性プロファイルは、全体集団と概ね一貫しており、日本人集団においても同様の結果が示された。

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン群での有害事象の発現率は、プラセボ群に比べて若干高かった。ダパグリフロジン群で有害事象の発現率が高かったのは、主に頻尿／尿量増加に関連する有害事象が多かったことが原因であり、ダパグリフロジンの既知の作用機序と関連するものであった。ダパグリフロジン 10 mg 群及び 5 mg 群間では重篤な有害事象、有害事象又は全般的な安全性プロファイルに臨床的に重要な違いは認められなかった。DKA 又は重度の低血糖事象の発現リスクはいずれの投与群も低かった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本項は日本人 T1DM 患者におけるベネフィットとリスク評価に焦点を当てて記述した。

2.5.6.1 緒言

本概括評価の本体の [2.5.6.1](#) 項を参照。

2.5.6.2 治療背景

[2.5.1.2](#)項を参照。

2.5.6.3 ベネフィット

2.5.6.3.1 重要なベネフィットの定義

本概括評価の本体の [2.5.6.3.1](#) 項を参照。

2.5.6.3.2 ベネフィットの概略

MB102230 試験の日本人集団における有効性の結果は、全体集団における結果と一貫していた。

MB102230 試験の全体集団と同様に日本人集団においても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量に低下が認められ、その効果は 52 週まで持続していた。

さらに、D1695C00001 試験 Part B では、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で投与 24 週時において HbA1c のベースラインからの低下が認められ、その効果は投与 52 週時まで持続していた。

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の低下、MAGE の減少、24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の上昇、並びに重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合の上昇が認められた。また、D1695C00001 試験 Part B では、重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合は 60%以上であった。

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時の体重及びインスリンの 1 日投与量のベースラインからの減少が認められた。また、D1695C00001 試験 Part B においても、投与 24 週時の体重及びインスリンの 1 日投与量の減少が認められ、体重及びインスリンの 1 日投与量に対する効果は投与 52 週時まで持続していた。

2.5.6.4 リスク

2.5.6.4.1 重要なリスクの定義

本概括評価の本体の [2.5.6.4.1](#) 項を参照。

2.5.6.4.2 重要でないリスクの定義

本概括評価の本体の [2.5.6.4.2](#) 項を参照。

2.5.6.4.3 リスクの概略

MB102230 試験の日本人集団における安全性プロファイルは、全体集団と概ね一貫しており、日本人集団においても同様の結果が示された。

有害事象の発現率は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン群で若干高かった（ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 87.3%、87.8%及び 82.8%）。発現率がプラセボ群に比べていずれかのダパグリフロジン群で高かった有害事象は、PT 別では頻尿、口渇、体

重減少、発疹、及び便秘であった。治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師等により判断された有害事象の発現率は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン群で高かった（ダパグリフロジン 5 mg、10 mg 及びプラセボ群でそれぞれ 41.8%、53.7%及び 20.7%）。全体集団と同様に、頻尿／尿量増加に関連する有害事象の発現率が高く、PT 別では頻尿、口渇及び体重減少の発現率が高かった。

MB102230 試験の日本人集団で発現した低血糖事象の発現率は、重度の低血糖事象を含め、ADA カテゴリのいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg、10 mg 及びプラセボ群間で同程度であった。重度の低血糖事象を発現した被験者はダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（3.6%）、1 例（2.4%）及び 0 例（0%）であり、何らかの低血糖事象が発現した被験者はそれぞれ 46 例（83.6%）、34 例（82.9%）及び 50 例（86.2%）であった。

MB102230 試験の日本人集団では、ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例（1.8%）及びダパグリフロジン 10 mg 群の 2 例（4.9%）に「確実（definite）」と判定された DKA 事象が発現した。治験責任医師等により判断された主要な原因は、ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例では重症疾患（severe illness）、ダパグリフロジン 10 mg 群の 1 例ではアルコール及びストレス、ダパグリフロジン 10 mg 群の別の 1 例ではインスリンポンプの故障であった。MB102230 試験における個々の事象を検討したものの、ダパグリフロジン投与患者において、DKA 発現リスクを上昇させる明確なリスク因子又は被験者固有の特性は特定されなかった。解析データでは、ベースラインの体重当たりのインスリン投与量が低いこと、又は低体重（BMI が低い）が DKA を発症しやすくする因子である可能性が示唆されたが、それらの関連性が明確に示された訳ではない。

D1695C00001 試験 Part B において、血糖コントロールが不十分な T1DM 患者に用量調節可能なインスリン療法の追加補助治療として、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg を 52 週間投与したときの忍容性は良好であった。D1695C00001 試験 Part B における安全性データの全般的な評価で、安全性上の懸念事項は特定されなかった（本概括評価の本体の 2.5.5 項を参照）。

2.5.6.4.4 特定の患者サブグループにおけるリスク

本概括評価の本体の 2.5.6.4.4 項を参照。

2.5.6.5 ベネフィット-リスク評価

日本人におけるダパグリフロジンのベネフィット-リスク・プロファイルの評価は、MB102230 試験の日本人集団及び D1695C00001 試験 Part B のデータを用いて行い、また、MB102230 試験の全集団と日本人集団との一貫性についても評価した。ベネフィット-リスク評価は、T1DM 患者集団において臨床的重要性が最も高いと考えられる指標及び事象である HbA1c の低下、重度の低血糖事象及び DKA 事象の結果に基づいて行った。以下にその概略を示す。

ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg による治療は、MB102230 試験の日本人集団において投与 24 週時の HbA1c（主要評価項目）をプラセボに比べて低下させ、D1695C00001 試験 Part B でも投与 24 週時の HbA1c（副次評価項目）を低下させた。HbA1c の低下の程度は、ダパグリフロジン 5 mg 群と比較してダパグリフロジン 10 mg 群で数値上大きい傾向が認められた。また、両試験において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で投与 24 週時に認められた HbA1c の低下は投与 52 週時まで持続していた。

MB102230 試験の日本人集団において、重度の低血糖事象及び DKA 事象の発現リスクはいずれの投与群も低かった。また、D1695C00001 試験 Part B においても、重度の低血糖事象及び DKA 事象の評価で、安全性上の懸念事項は特定されなかった。

2.5.6.5.1 ベネフィット-リスク・プロファイルに関する結論

MB102230 試験の日本人集団における有効性及び安全性の結果は全体集団における結果と一貫しており、日本人 T1DM 患者においてダパグリフロジンが良好なベネフィット-リスク・プロファイルを有することを支持するものである。結論として、日本人 T1DM 患者に対するダパグリフロジンの臨床推奨用法・用量は、海外と同様に 10 mg の 1 日 1 回投与が適切であると考えられた。一方、5 mg 1 日 1 回投与でもベネフィットが得られる T1DM 患者が存在すること、及び T2DM 患者に対する承認用法・用量との一貫性を考慮し、本邦においては 5 mg 1 日 1 回投与とし、効果不十分な場合に 10 mg 1 日 1 回に増量することが可能な用法・用量とすることが妥当であると結論した。

2.5.7 参考文献

ADA 2017

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S1-135.

Kilpatrick et al 2007

Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. Diabetologia 2007;50(12):2553-61.

Lind et al 2014

Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2014;371:1972-82.

Soedamah-Muthu et al 2008

Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). Diabetes Care 2008;31(7):1360-6.

Vanstone et al 2015

Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M. Patient perspectives on quality of life with uncontrolled type 1 diabetes mellitus: A systematic review and qualitative meta-synthesis. Ontario Health Technology Assessment Series 2015;15:17 (1-29).

糖尿病データマネジメント研究会 2016

糖尿病データマネジメント研究会 [internet]. [cited 5 March 2018].

Available from: <http://jddm.jp/data/index-2016.html>.

日本 IDDM ネットワーク 2011

日本 IDDM ネットワーク. 1 型糖尿病 [IDDM] レポート 2011[internet]. [cited 16 February 2018].

Available from: http://japan-iddm.net/data/pdf/iddmhakusho2011_01_06.pdf.

日本糖尿病学会 2016

日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2016 [internet]. [cited 9 January 2018].

Available from: http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4.