

審議結果報告書

令和 2 年 11 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] フォシーガ錠5 mg、同錠10 mg
[一般名] ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
[申請者名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 1 月 16 日

[審議結果]

令和 2 年 10 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg
[一般名] ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和2年1月16日

令和2年10月12日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
19*1	表 8	全体集団：非虚血性：主要複合エンド ポイント：プラセボ群： 21.0 (<u>2</u> 13/1013)	全体集団：非虚血性：主要複合エンド ポイント：プラセボ群： 21.0 (13/1013)
43*2	18	前治療、左室駆出率等	前治療、左室駆出率、 <u>収縮期血圧</u> 等

*1 審査報告 (1)、*2 審査報告 (2)

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和2年10月12日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg
[一般名] ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和2年1月16日
[剤形・含量] 1錠中にダパグリフロジンプロピレングリコール水和物をダパグリフロジンとして 5 mg 又は 10 mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性心不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、体液量減少、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス、低血糖、腎障害の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

2 型糖尿病

1 型糖尿病

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

(下線部追加)

[用法及び用量]

2 型糖尿病

通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg1 日 1 回に増量することができる。

1 型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg1 日 1 回に増量することができる。

慢性心不全

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。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年8月21日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg
[一般名] ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和2年1月16日
[剤形・含量] 1錠中にダパグリフロジンプロピレングリコール水和物をダパグリフロジンとして 5 mg 又は 10 mg 含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

- 2 型糖尿病
1 型糖尿病
慢性心不全

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

2 型糖尿病

通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。

1 型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。

慢性心不全

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。

(下線部追加)

[目次]

- | | |
|---------------------------------------|---|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 3 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 5 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 5 |

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	40
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	40

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国ブリストルマイヤーズスクイブ社により創製された SGLT2 阻害薬であり、腎近位尿細管においては SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することによって血糖降下作用を発現する。本邦において、本薬は、2014 年 3 月に「2 型糖尿病」、2019 年 3 月に「1 型糖尿病」の効能・効果で承認されている。

SGLT2 阻害薬では、心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験で心血管アウトカムの発現抑制効果が認められ (N Engl J Med 2015; 373: 2117-28、N Engl J Med 2017; 377: 644-57、N Engl J Med 2019; 380: 347-57)、SGLT2 阻害作用による体液量調節作用を介した血行動態への影響等により、2 型糖尿病患者において血糖降下作用に依存しない心保護作用を示す可能性が示唆された (Diabetologia 2018; 61: 2108-17)。

海外において本薬は、2012 年以降 2 型糖尿病に係る効能・効果で欧米を含む 100 カ国以上、1 型糖尿病にかかる効能・効果で欧州を含む 30 カ国以上で承認されており、慢性心不全に係る効能・効果について 2019 年 11 月に米国及び欧州に承認申請を行い、米国では 2020 年 5 月に承認され、欧州では 2020 年 8 月時点で承認審査中である。

今般、申請者は、HF_rEF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験を主要な根拠として、慢性心不全の効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 糖尿病モデル動物での検討 (CTD 4.2.1.1.1~2)

雄性 ob/ob⁺マウス (10 週齢、各群 18 例) に、ダパグリフロジン 1.5、4.0 mg/kg/日又は溶媒 (飲料水) が 10 週間飲水投与され、投与開始 5 及び 10 週後に採血及び心エコー検査等が実施された。その結果、微小血管機能の指標である冠動脈血流速度予備能¹⁾ (CFVR) は、投与開始 5 及び 10 週後のダパグリフロジン群で用量依存的に高値を示し、ダパグリフロジン 4.0 mg/kg/日群では対照群と比較して有意に高かった。また、左室収縮機能の指標である左室面積変化率²⁾ (FAC) は、投与開始 10 週後のダパグリフロジン 1.5 及び 4.0 mg/kg/日群で対照群と比較して有意に高かった。

雄性 BTBR ob/ob⁺マウス (8 週齢、各群 8 例) 又は雄性 C57BL/6J 野生型マウス (8 週齢、各群 8 例) に、ダパグリフロジン 1.0 mg/kg/日又は媒体 (標準飼料) が 8 週間混餌投与され、採血及び心エコー検査等が実施された。また、投与開始 8 週後に心筋組織が採取され、RT-PCR 法により NLRP3 インフラマソーム関連遺伝子の mRNA 発現量、マッソン・トリクローム染色により組織線維化、TUNEL 染色により細胞のアポトーシスが評価された。その結果、左心室の構造及び収縮機能について、LVESV、LVEDV、IVSs 及び IVSd は、ob/ob⁺マウスの対照群で野生型マウスの対照群と比較して有意に高く、ob/ob⁺マウスのダパグリフロジン群で対照群と比較して有意に低かった。また、FS 及び LVEF は、ob/ob⁺マウスの対照群で野生型マウスの対照群と比較して有意に低く、ob/ob⁺マウスのダパグリフロジン群で対照群と比較して有意に高かった。心筋線維化について、コラーゲン-I 及びコラーゲン-II の mRNA 発現量並び

¹⁾ 最大冠拡張時の平均冠血流速度/ベースライン時 (最大冠拡張前) の平均冠血流速度

²⁾ 拡張期の左室内腔面積/収縮期の左室内腔面積

に組織染色による線維化の程度は、ob/ob^{-/-}マウスの対照群で野生型マウスの対照群と比較して有意に高く、ob/ob^{-/-}マウスのダパグリフロジン群で対照群と比較して有意に低かった。組織染色による心筋細胞のアポトーシスの割合について、ob/ob^{-/-}マウスの対照群で野生型マウスの対照群と比較して有意に高く、ob/ob^{-/-}マウスのダパグリフロジン群で対照群と比較して有意に低かった。NLRP3 インフラマソーム関連遺伝子発現について、ASC、NALP3、IL-1β、IL-6 及びカスパーゼ-I の mRNA 発現量は、ob/ob^{-/-}マウスの対照群で野生型マウスの対照群と比較して有意に高く、ob/ob^{-/-}マウスのダパグリフロジン群で対照群と比較して有意に低かった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の心不全に対する作用機序及び薬理作用について

機構は、心不全治療に寄与する本薬の作用機序を説明した上で、糖尿病の合併の有無及び血糖降下の有無に関わらず本薬の心不全に対する効果が期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。糖尿病モデル動物を用いた非臨床薬理試験において、ダパグリフロジン投与により、血糖降下作用とともに心室の構造的障害及び収縮機能不全の進行抑制が認められ、左室の心筋線維化及びアポトーシスの軽減を介して心室リモデリングを抑制する可能性並びに NLRP3 インフラマソーム活性化の抑制が関与する可能性が示唆された。非糖尿病心不全モデル動物における本薬の薬理作用は検討していないが、高脂肪食負荷肥満インスリン抵抗性ラットに本薬 (1 mg/kg/日) を 28 日間反復経口投与した後、虚血・再灌流処置を施した結果、LAD 虚血再灌流後の梗塞領域が縮小し、心機能障害が抑制されたことが報告されている (J endocrinol 2018; 236: 69-84)。また、大動脈縮窄術マウスモデルにおいて、本薬 (1 mg/kg/日) の 4 週間反復経口投与により、高血圧誘発性心肥大の軽減、心筋における線維化の減少、収縮機能の改善が認められたことが報告されている (Am J Hypertens 2019; 32: 452-9)。

本薬の心保護作用に関する作用機序は明らかではないが、血糖降下作用に加え、以下①～③に示す作用が寄与している可能性があると考ええる。

① 体液量調節を介した血行動態に対する作用

心不全では、間質に体液が貯留して末梢浮腫及び肺水腫を生じ、これらのうっ血を軽減することが治療目標の一つとなる。本薬は SGLT2 を阻害することにより、近位尿細管におけるグルコースと Na の再吸収を阻害し、浸透圧利尿及び Na 利尿を引き起こす結果、心臓の前負荷を軽減すると考える。糖尿病及び非糖尿病モデル動物のいずれにおいても本薬による尿量の増加が示されている (Diabetes 2008; 57: 1723-9、Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2012; 302: R75-83 等)。心不全では過剰血液の大部分は静脈系にうっ血し、低心拍出量による動脈循環量の相対的な低下が起こる。心不全治療薬の一つとして使用されている利尿薬は間質液量とともに動脈循環量も低下させる一方で、SGLT2 阻害薬では浸透圧利尿により、電解質を含まない水をより多く排泄し、循環血中よりも間質からの体液の消失を促進する可能性があるとの報告がある (CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2017; 6: 393-400、Diabetes Obes Metab 2018; 20: 479-87)。また、2 型糖尿病患者に本薬を投与したとき、血漿量の減少と相関した血圧低下が認められており、本薬による利尿が後負荷も軽減することが示唆されている (Diabetes Obes Metab 2013; 15: 853-62)。なお、現時点で非糖尿病患者における体液量減少に関連する指標に対する本薬の影響については検討されていない。

② 末梢血管系 (動脈圧及び血管内皮機能) に対する作用

心不全の発症や進展には血管内皮機能異常による末梢血管抵抗の上昇が関連すると考えられている (J Am Coll Cardiol 2012; 16; 60: 1455-69)。複数の SGLT2 阻害薬で血管内皮機能の改善及び動脈壁硬化の改善が報告されており (Diabetes Obes Metab 2015; 17: 1180-93、Circulation 2017; 136: 1167-9)、本薬についても 2 型糖尿病患者において血流介在血管拡張反応の上昇及び脈波伝播速度の低下 (Cardiovasc Diabetol 2017; 16: 138)、反応性充血指標の上昇 (Interm Med 2018; 57: 2147-56) が認められたとの報告がある。なお、現時点で非糖尿病患者における血管内皮機能に対する本薬の影響については検討されていない。

③ 心筋ナトリウム/水素交換輸送体 (NHE) -1 に対する作用

NHE-1 は全身の組織における細胞膜上に発現し、心筋細胞においては細胞内 pH を調整する。NHE-1 の過剰活性化は細胞内 pH の上昇と関連しており、これと一致して細胞内 Na⁺濃度が上昇し、Na⁺/Ca²⁺交換体を介して Ca²⁺過負荷に至り、心筋細胞においては心筋細胞の損傷及びアポトーシスを誘発すると考えられている (Nat Med 2004; 10: 1193-9)。糖尿病及び非糖尿病ラット由来の心筋細胞において、本薬 (1~10 µmol/L) は細胞短縮率及び L 型 Ca²⁺チャンネル電流の振幅を抑制すること (Mol Cell Biochem 2015; 400: 57-68)、本薬 (1 µmol/L) によりマウス心筋細胞における細胞内 Na⁺濃度及び NHE-1 活性が低下すること、本薬を含む SGLT2 阻害薬が NHE の細胞外 Na⁺結合部位と高い結合親和性を有すること (Diabetologia 2018; 61: 722-726) 等の報告を踏まえると、本薬が NHE-1 活性を低下させ心筋細胞の生存能を改善して心不全の要因となる肥大及びリモデリング並びにその結果生じる心筋線維化を抑制する可能性があると考えられるが、上記報告はいずれも本薬 10 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態の C_{max} (191 ng/mL) よりも高濃度での検討であり、ヒトにおいて当該作用が寄与しうるかは不明である。

以上のように、本薬は心不全の病態改善に寄与しうる複数の機序が想定されており、糖尿病患者においてより効果の大きい可能性はあるものの、非糖尿病患者においても心不全に対する効果は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。本薬の心不全改善に関与する作用機序は明らかではないものの、申請者の説明によると、体液量調節を介した血行動態に対する作用等、血糖降下作用とは別の本薬の作用機序が心不全の改善に寄与する可能性が示唆されていると判断する。一方で、本薬による慢性心不全治療の可能性が示唆される *in vivo* での検討結果は糖尿病モデル動物において示されているのみで、糖尿病を合併しない心不全モデル動物を用いた検討は実施されていないことから、糖尿病の合併の有無と本薬の心不全に対する有効性の関係については、臨床試験成績を踏まえて評価する必要がある (「7.R.4 2 型糖尿病合併又は非合併患者における本薬の有効性及び安全性について」の項参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は既承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は既承認時に評価済みである。本申請において、追加の毒性試験として実施されたがん原性試験の成績が提出された。

5.1 がん原性試験

BBN の投与により誘発された膀胱癌の発現頻度及び重症度に対するダパグリフロジン投与の影響を評価することを目的に、ダパグリフロジンのラットを用いた6カ月間膀胱癌プロモーション試験が実施された。当該試験は本薬の早期臨床試験において膀胱癌の発現が認められた（「フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg」の初回承認時申請資料）ことから、FDA との Post-approval commitment の一環として実施された。BBN の投与により尿路上皮の乳頭腫及び過形成、並びに移行上皮癌の発現頻度及び重症度の増加が認められた。表 1 に示すように、ダパグリフロジンの投与により尿路上皮の過形成の発現頻度の増加が認められた。移行上皮癌の発現頻度及び重症度には影響が認められなかったことから、ダパグリフロジンは膀胱癌のプロモーター又はプログレッサーとして作用しないと申請者は判断した（5.R.1 「ダパグリフロジンによる膀胱癌の発現リスクについて」の項参照）。

表 1：がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量	BBN (mg/kg)	100	100	400	400	発がんプロモーション作用	添付資料 CTD
					ダパグリフロジン (mg/kg)	0 ^a	0.5	0 ^a	0.5		
					匹	50	50	50	50		
雄ラット (SD)	経口	BBN を 6 週間投与 (2 回/週) 後、2 週間休薬し、ダパグリフロジンを 26 週間投与 (1 回/日)	過形成及び腫瘍性病変							なし	4.2.3.4.2.1
			尿路上皮の乳頭腫	16	19	42	44				
			尿路上皮の過形成								
			軽微	30	36	30	31				
			軽度	0	2	19	14				
			中等度	0	0	1	5				
			移行上皮癌								
			浸潤なし	0	0	4	4				
			軽微な浸潤	0	0	2	2				
			顕著な浸潤	0	0	1	2				
非腫瘍性病変			なし								

a : 90%ポリエチレングリコール 400 水溶液

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の内容から、毒性試験において、臨床使用上問題となるような所見等は認められないと判断した。

5.R.1 ダパグリフロジンによる膀胱癌の発現リスクについて

申請者は、ダパグリフロジンによる膀胱癌の発現リスクについて以下のように説明した。ラットを用いた6カ月間膀胱癌プロモーション試験の結果から、ダパグリフロジンが膀胱癌のプロモーター又はプログレッサーとして作用しないことが示された。なお、当該試験ではダパグリフロジンの投与により尿路上皮の過形成の発現頻度の増加傾向が示唆されたが、げっ歯類では尿路感染に対する反応として尿路上皮の過形成が発現することが知られており（Infect Agents Cancer 2012; 7: 19）、本薬の初回承認時に提出された非臨床試験で認められた移行上皮の過形成（「フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg」初回承認時申請資料）と同様に、尿中グルコース濃度の増加による尿路感染に対する反応が関連していると考えられる。また、本薬の早期臨床試験で膀胱癌の発現が認められたものの、本薬が心血管イベントに及ぼす影響を評価した大規模臨床試験（DECLARE-TIMI58 試験）ではプラセボ群よりも本薬群での膀胱癌の発現率は低かった（N Engl J Med 2019; 380: 347-57）。マウス及びラットを用いた2年間がん原性試験において膀胱

膀胱癌が認められなかったこと（「フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg」初回承認時申請資料）等も踏まえると、本薬による膀胱癌の発現リスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の初回承認時に提出された非臨床試験の結果からは、本薬による膀胱癌の発生リスクは示されていないことが確認されており、ラットを用いた 6 カ月間膀胱癌プロモーション試験で認められた尿路上皮の過形成の発現頻度の増加についての申請者の考察も踏まえると、新たに提出された試験の結果は、本薬初回承認時の膀胱癌の発生リスクに関する判断に影響するものではないと判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は既承認時に評価済みであると判断できるため、新たな臨床試験成績は提出されていない。

国際共同第Ⅲ相試験（DAPA-HF 試験）で用いられた製剤と本邦の市販製剤は、処方変更 BE ガイドラインに従い、溶出試験により生物学的同等性が既承認申請時に示されている。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 慢性心不全患者における薬物動態の国内外差について

申請者は、慢性心不全患者に本薬を投与したときの薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。

HFrEF 患者を対象とした臨床試験（DAPA-HF 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験（MB102003、MB102013、D1690C00006、MB102032、MB102091 試験）及び健康成人を対象とした臨床試験（MB102002 試験）から得られた本薬の血漿中濃度データ（計 3192 例、11571 点）を用いて PPK 解析を実施した。当該 PPK 解析の最終モデルでは CL/F に対して eGFR 及び性別、V2/F に対して体重を共変量に選択した。

当該モデルを用いて推定された、HFrEF 患者に本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与したときの AUC の中央値は、日本人で 567 ng・h/mL、白人で 534 ng・h/mL、黒人で 513 ng・h/mL、アジア人（日本人以外）で 484 ng・h/mL であり、これらの人種間で大きな違いは認められなかった。なお、健康成人を対象とした MB102010 試験及び MB102001 試験での外国人に対する日本人の本薬の C_{max} 及び AUC の比は、それぞれ 0.871～1.209 及び 0.994～1.267、2 型糖尿病患者を対象とした MB102025 試験及び MB102003 試験での投与量で補正した外国人に対する日本人の本薬の定常状態における C_{max} 及び AUC の比は、それぞれ 0.940～1.653 及び 0.976～1.294 であり、いずれの集団における本薬の薬物動態にも大きな違いは認められず、さらに、上記モデルを用いて推定された、本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与したときの AUC の中央値は、HFrEF 患者（2 型糖尿病の合併あり：517 ng・h/mL、なし：539 ng・h/mL）と 2 型糖尿病患者（454 ng・h/mL）で大きな違いは認められなかった。

以上の結果より、慢性心不全患者における本薬の薬物動態に大きな国内外差はないと考える。

機構は、提示された PPK モデルを用いて推定された本薬の曝露量の国内外での比較結果等から、日本人と外国人の慢性心不全患者で本薬の薬物動態に大きな違いが認められないとの申請者の説明は妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 2 に示す 1 試験が提出された。

表 2：有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	無作為化例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	D1699C00001 (DAPA-HF)	III	HFrEF 患者	4744 例	プラセボ又は本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性

7.1 国際共同第Ⅲ相試験 (D1699C00001 試験 (DAPA-HF 試験)、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2017 年 2 月～2019 年 7 月)

心不全の標準治療を受けている HFrEF 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検並行群間比較試験が欧米を含む国内外 410 施設で実施された (目標被験者数：4500 例、主要評価項目 (心血管死、心不全による入院又は心不全による緊急受診 (初回)) の必要イベント数は 844 件)。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。また、体液量減少を示唆する有害事象、低血圧及び/又は予期せぬ腎機能の悪化が認められた場合は、治験担当医師の判断で治験薬の減量 (本薬 5 mg 又は対応するプラセボ) 又は中断が可能とされたが、その後症状が安定した場合には本薬 10 mg での再投与が可能とされた。併用治療について、心不全の標準治療を実施することとされ、必要に応じて、心血管リスク因子に対する治療及び糖尿病に対する標準治療が許容されたが、SGLT2 阻害薬の併用は禁止することとされた。なお、利尿薬を除き、併用する慢性心不全の標準治療薬の用量は原則として一定とすることとされた。治験薬の曝露期間 (中央値 (範囲)) は、プラセボ群で 17.6 (0～28.3) カ月間、本薬群で 17.8 (0～28.0) カ月間であった。

主な組入れ基準は、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF が 40%以下、NT-proBNP が 600 pg/mL 以上若しくは過去 12 カ月以内に心不全による入院歴がある場合は 400 pg/mL 以上、又は心不全による入院歴に関わらず心房細動若しくは心房粗動を併発している場合は 900 pg/mL 以上の 18 歳以上の慢性心不全患者とされた。また、禁忌又は忍容性が不良な場合を除き、①ACE 阻害薬、ARB 又はサクビト rilルバルサルタンナトリウム水和物、②β 遮断薬及び③MRA (医師が適切と判断した場合) が登録前 4 週間以上一定の用量で投与されている患者とされた。1 型糖尿病を有する患者、症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者等は除外された。

組み入れられた被験者は、2 型糖尿病³⁾ 合併の有無を因子とした層別割付けにより、プラセボ群又は本薬群に 1:1 の割合で無作為に割り付けられた。割り付けられた 4744 例 (プラセボ群 2371 例 (うち日本人 179 例)、本薬群 2373 例 (うち日本人 164 例)) 全例が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬が投与されなかった 8 例 (プラセボ群 3 例、本薬群 5 例 (うち日本人 1 例)) を除く 4736 例 (プラセボ群 2368 例 (うち日本人 179 例)、本薬群 2368 例 (うち日本人 163 例)) が安全性解析対象集団とされた。中止例は 516 例 (プラセボ群 262 例 (うち日本人 23 例)、本薬群 254 例 (うち日本人 17 例)) であり、中止理由の内訳は被験者の希望 238 例 (プラセボ群 123 例 (うち日本人 12 例)、本薬群 115 例 (うち日本人 6 例))、有害事象 221 例 (プラセボ群 112 例 (うち日本人 8 例)、本薬群 109 例 (うち日本人 9 例))、プロトコル不遵守 9 例 (プラセボ群 3 例、本薬群 6 例)、同意撤回 9 例 (プラセボ群 4 例 (うち日本人 2 例)、本薬群 5 例)、中止基準に該当 2 例 (プラセボ群 0 例、

³⁾ 診療録に 2 型糖尿病と診断された記録のある患者、又は、スクリーニング時と無作為割付け時の 2 回の HbA1c の値がいずれも 6.5% 以上である患者

本薬群 2 例)、その他 37 例(プラセボ群 20 例(うち日本人 1 例)、本薬 17 例(うち日本人 2 例))であった。

有効性について、主要評価項目は、心血管死、心不全による入院又は心不全による緊急受診⁴⁾の初回発現までの期間とされた。有効性の主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡等に関する結果は表 3 のとおりであり、本薬群でプラセボ群と比較して有意に主要評価項目のイベント発現が少なかった(無作為割付け時の 2 型糖尿病の合併の有無で層別し、投与群、心不全による入院歴を因子とした Cox 比例ハザードモデル、 $p < 0.0001$ ⁵⁾)。心血管死、心不全による入院又は心不全による緊急受診までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は、図 1 (全体集団) 及び図 2 (日本人集団) のとおりであった。

表 3 有効性イベントの発現状況 (FAS)

全体集団の結果	プラセボ群 (2371 例)	本薬群 (2373 例)	ハザード比 ^a [95%CI]
心血管死、心不全による入院又は心不全による緊急受診(初回)	21.2 (502)	16.3 (386)	0.74 [0.65, 0.85]
心血管死	11.5 (273)	9.6 (227)	0.82 [0.69, 0.98]
心不全による入院(初回)	13.4 (318)	9.7 (231)	0.70 [0.59, 0.83]
心不全による緊急受診(初回)	1.0 (23)	0.4 (10)	0.43 [0.20, 0.90]
心血管死又は心不全による入院(初回)	20.9 (495)	16.1 (382)	0.75 [0.65, 0.85]
全死亡	13.9 (329)	11.6 (276)	0.83 [0.71, 0.97]
日本人集団の結果	プラセボ群 (179 例)	本薬群 (164 例)	ハザード比 ^a [95%CI]
心血管死、心不全による入院又は心不全による緊急受診(初回)	21.8 (39)	14.6 (24)	0.63 [0.38, 1.05]
心血管死	8.4 (15)	7.3 (12)	0.85 [0.40, 1.82]
心不全による入院(初回)	16.8 (30)	9.1 (15)	0.52 [0.28, 0.97]
心不全による緊急受診(初回)	2.2 (4)	0.6 (1)	—
心血管死又は心不全による入院(初回)	21.8 (39)	14.6 (24)	0.63 [0.38, 1.05]
全死亡	10.6 (19)	7.9 (13)	0.73 [0.36, 1.48]

発現割合%(発現例数)、—:算出していない。

a: 無作為割付け時の 2 型糖尿病の合併の有無で層別し、投与群、心不全による入院歴を因子とした Cox 比例ハザードモデルにより推定した。なお、全死亡については、当該モデルから心不全による入院歴の因子を除いたモデルが適用された。

4) 各被験者の死亡、入院又は緊急受診が心血管事象に関連するかについては、独立判定委員会 (Clinical Event Adjudication Committee) により盲検下で判定された。

5) 最終解析の有意水準は、中間解析の実施を考慮して両側 0.04992 とされた。

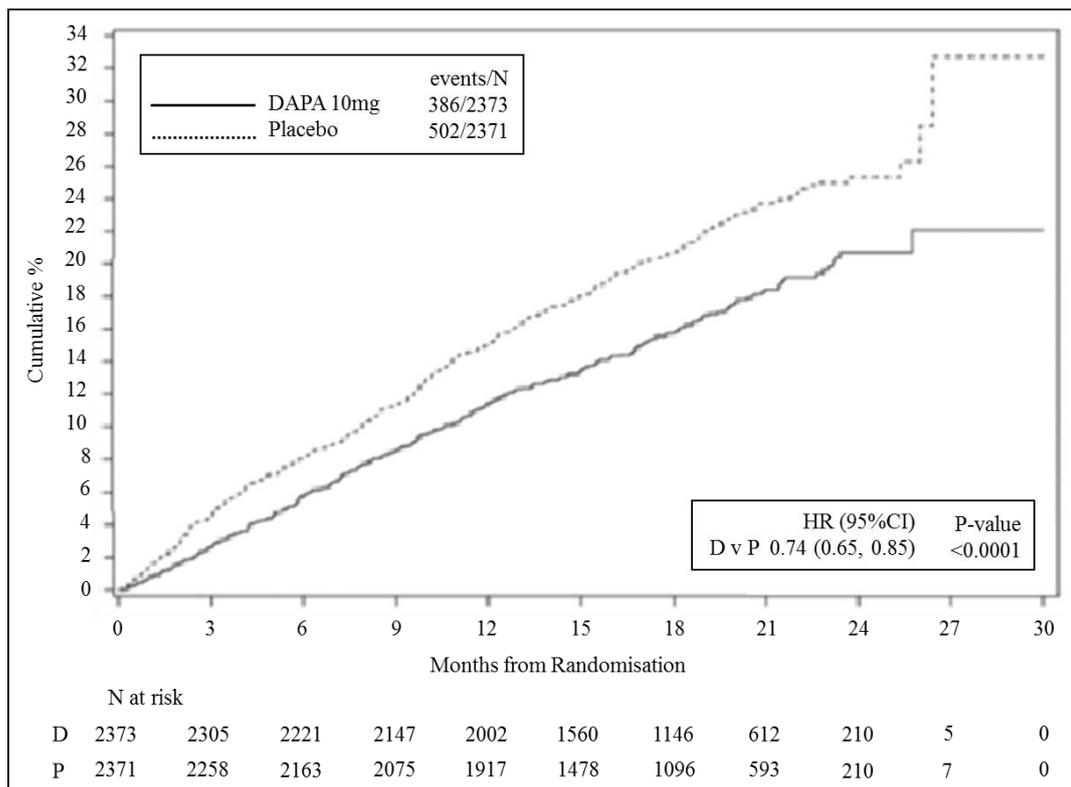


図1 心血管死、心不全による入院又は心不全による緊急受診までの期間 (Kaplan-Meier 曲線 : FAS (全体集団))

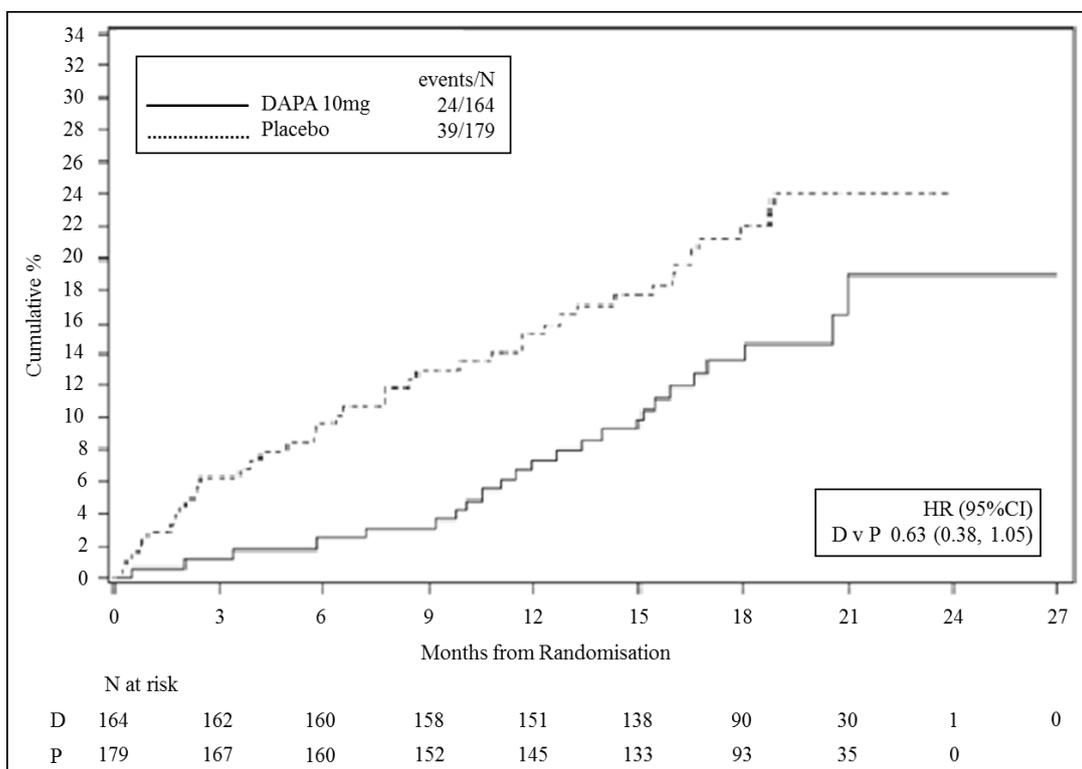


図2 心血管死、心不全による入院又は心不全による緊急受診までの期間 (Kaplan-Meier 曲線 : FAS (日本人集団))

安全性⁶⁾について、死亡に至った有害事象⁷⁾は、全体集団のプラセボ群で14.1% (333/2368例)、本薬群で12.1% (286/2368例)に認められ、いずれかの群で1%以上に発現した事象は、心不全(プラセボ群3.2%、本薬群2.2%、以下同順)、死亡(2.0%、2.0%)、心突然死(1.1%、0.8%)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の0.2% (5/2368例:肺塞栓症、心不全、播種性結核、腎新生物、死亡各1例)、本薬群の0.3% (6/2368例:突然死2例、うっ血性心不全、敗血症、急性心筋梗塞、腎不全各1例)に認められた。日本人集団では、死亡に至った有害事象は、プラセボ群で11.2% (20/179例)、本薬群で8.0% (13/163例)に認められ、いずれかの群で1%以上に発現した事象は、慢性心不全(1.1%、1.8%)、突然死(0.6%、1.8%)、心不全(1.7%、0%)、肺の悪性新生物(1.1%、0%)、死亡(1.1%、1.2%)、心突然死(1.1%、1.2%)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の0.6% (1/179例:腎新生物)、本薬群の1.8% (3/163例:突然死2例、急性心筋梗塞1例)に認められた。

重篤な有害事象は、全体集団のプラセボ群で40.2% (951/2368例)、本薬群で35.7% (846/2368例)に認められ、いずれかの群で1%以上に発現した事象は、心不全(13.7%、10.1%)、肺炎(3.1%、3.0%)、うっ血性心不全(2.7%、2.4%)、急性心不全(2.2%、1.5%)、死亡(1.6%、1.4%)、急性心筋梗塞(1.4%、1.4%)、心室性頻脈(2.2%、1.4%)、慢性心不全(1.1%、1.0%)、虚血性脳卒中(1.0%、1.0%)、心房細動(1.6%、1.0%)、不安定狭心症(1.2%、0.9%)、急性腎障害(1.7%、0.8%)、心突然死(1.1%、0.7%)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の2.1% (50/2368例)、本薬群の1.9% (45/2368例)に認められ、主な事象は心不全(0.3%、0.3%)、尿路感染(0.2%、0.3%)、うっ血性心不全(0.2%、0.1%)、急性腎障害(0.2%、0.1%)等であった。日本人集団では、重篤な有害事象は、プラセボ群で43.6% (78/179例)、本薬群で36.2% (59/163例)に認められ、いずれかの群で3%以上に発現した事象は、肺炎(5.6%、3.1%)、心不全(11.2%、6.1%)、慢性心不全(5.0%、3.1%)、急性心不全(3.4%、1.2%)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の3.4% (6/179例:急性心不全、心室性頻脈、脳梗塞、心不全、薬物性肝障害、腎新生物各1例)、本薬群の3.1% (5/163例:脳梗塞、突然死各2例、急性心筋梗塞1例)に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群で4.9% (116/2368例)、本薬群で4.7% (111/2368例)に認められ、いずれかの群で0.2%以上に発現した事象は、心不全(0.6%、0.7%)、浮動性めまい(0.2%、0.2%)、低血圧(0.2%、0.2%)、尿路感染(0.1%、0.2%)、腎機能障害(0.2%、0.1%)、うっ血性心不全(0.3%、0%)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の1.6% (39/2368例)、本薬群の1.7% (40/2368例)に認められ、主な事象は低血圧(0.2%、0.1%)、尿路感染(0%、0.2%)、そう痒症(0%、0.2%)等であった。日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で5.6% (10/179例)、本薬群で6.1% (10/163例)に認められ、いずれかの群で1%以上に発現した事象は、心不全(1.1%、0%)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の1.7% (3/179例:便意切迫、動悸、薬物性肝障害各1例)、本薬群の1.2% (2/163例:そう痒症・発疹、血圧低下各1例)に認められた。

⁶⁾ 本試験では、有害事象の情報は、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、注目すべき有害事象(体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象、重度の低血糖事象、骨折、糖尿病性ケトアシドーシス、切断に至った有害事象、下肢切断のリスクとなる有害事象[前兆事象])等に限定して収集された。また、重篤な有害事象は同意取得時から最終来院時まで、非重篤な有害事象は無作為割付け時から最終来院時までを収集期間とした。なお、日本人集団においては、すべての有害事象が収集された。

⁷⁾ 死亡に至った有害事象、骨折、切断に至った有害事象、下肢切断のリスクとなる有害事象は on and off treatment 期(無作為割付けされた治験薬の初回投与日及びそれ以降。当該事象発現時に患者が治験薬を投与中か投与中止しているかは問わない。)、それ以外は on treatment 期(無作為割付けされた治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後30日目まで。)の集計とした。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本邦の慢性心不全の治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」では、症候性心不全（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）のうちHFrEFに対する薬物療法として、まずACE阻害薬を導入（ACE阻害薬に忍容性がない/禁忌の場合はARBを使用）し、可能な限り最大量まで増量を試みることとされている。また、投与禁忌となる合併症がない限り、β遮断薬を少量で開始し、忍容性をみながら慎重に漸増することが推奨されている。加えて、ループ利尿薬、ACE阻害薬が既に投与されている有症状の患者に対しては、禁忌がない限りMRAの投与が推奨されている。これらの治療法はいずれも、推奨クラスⅠ⁸⁾/エビデンスレベルA⁹⁾である。一方で、β遮断薬、ACE阻害薬及びARBは増量困難な症例も少なくなく、実際にガイドラインの推奨用量で各薬剤が投与されている症例は少ないことが報告されており（Lancet 2018; 6: e1008-18）、各患者で最適化された現在の標準治療に加えて、臨床推奨用量で継続投与が可能な安全性プロファイルを有し、さらなるベネフィットが得られる新たな治療薬の開発が望まれている。

本薬は、選択的かつ可逆的なSGLT2阻害薬であり、慢性心不全の治療で既存の薬剤とは異なる作用機序を介して、併用する薬剤の種類に関わらず有効性を発現することが期待される（「3.R.1 本薬の心不全に対する作用機序及び薬理作用について」の項参照）。本薬の有効性及び安全性は、2型糖尿病の合併の有無に関わらず、最善の既存治療下で症状が安定しており、NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度でLVEF40%未満の慢性心不全患者を対象としたDAPA-HF試験において示された。当該試験において、併用する慢性心不全の標準治療薬の用量は原則として一定とすることとされ、本薬投与後も試験期間を通じて各種の慢性心不全治療薬の使用割合は概ね一定で推移した。また、日本人集団における有効性及び安全性の結果は、概して全体集団の結果と一貫していた。以上より、本薬は2型糖尿病の合併の有無に関わらず、HFrEF患者に対して最善の既存治療を実施した上で、症状が安定している患者に追加投与する新たな治療選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。慢性心不全に対する標準治療を実施しているHFrEF患者を対象としたDAPA-HF試験では、有効性の主要評価項目（心血管死、心不全による入院又は心不全による緊急受診（初回）からなる主要複合エンドポイント）の発現抑制効果について本薬群のプラセボ群に対する優越性が示され、臨床的に許容可能な安全性が示された（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。また、本薬の有効性及び安全性は2型糖尿病の合併の有無別で同様であり、全体集団と日本人集団で一貫していた（「7.R.2.2 DAPA-HF試験における日本人集団の有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 2型糖尿病合併又は非合併患者における本薬の有効性及び安全性について」の項参照）。以上より、本薬は、2型糖尿病の合併の有無に関わらず、慢性心不全の標準治療が行われている日本人HFrEF患者において、意義のある有効性と許容可能な安全性を示すことが示唆されており、当該患者で既存治療薬に追加投与する新たな治療選択肢として、本邦の臨床現場に提供する意義はあると判断する。

⁸⁾ 治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している

⁹⁾ 複数の無作為介入臨床試験、又はメタ解析で実証されたもの

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 有効性の評価結果について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。DAPA-HF 試験の結果、「心血管死、心不全による入院又は心不全による緊急受診（初回）」からなる主要複合エンドポイントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.74 [0.65, 0.85] であり、主要複合エンドポイントの発現抑制効果について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。また、主要複合エンドポイントの構成要素別のプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、心血管死では 0.82 [0.69, 0.98]、心不全による入院では 0.70 [0.59, 0.83]、心不全による緊急受診では 0.43 [0.20, 0.90] であった。さらに、副次評価項目とされた全死亡のプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.83 [0.71, 0.97] であった。これらのイベント毎の結果についても、いずれもハザード比が 1 を下回り、本薬の一貫した有効性が認められた（表 3）。以上より、HFrEF 患者における本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、主要複合エンドポイントの構成要素に心不全による緊急受診を含めたことの妥当性について、当該イベントの臨床的意義及びその国内外差等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。DAPA-HF 試験では、心不全患者の入院を避け、救急センターで治療するという近年の米国の医療事情を踏まえ、心不全による緊急受診を主要複合エンドポイントに含めることとした。また、心不全による緊急受診は、複数の国際共同臨床試験（N Engl J Med 2013; 368: 1585-93、N Engl J Med 2001; 345: 1667-75 等）において、主要評価項目の構成要素の一つとされており、心不全による緊急受診と心不全による入院の、その後の死亡リスクが同様であることが報告されていることから（Eur J Heart Fail 2014; 16: 560-5）、心不全による緊急受診の発現抑制には臨床的に意義があると考ええる。

心不全による緊急受診を客観的に評価するために、試験計画時において、心不全による緊急受診を CDISC の定義を用いて事前に定義し、その該当性を独立判定委員会により盲検下で判定することとした。具体的には、①患者が心不全の主診断により緊急かつ予定外の受診又は緊急外来受診をしたが、心不全による入院の基準（患者の病院滞在期間が 24 時間以上（又は入退院時間が不明の場合、入退院日が異なっている））を満たさない場合で、②心不全による入院のすべての徴候及び症状（来院時、患者に心不全症状（呼吸困難、運動耐容能の低下、疲労）の新規発現又は悪化が認められた記録があり、かつ心不全の新規発現又は悪化を示す客観的所見（身体所見、臨床検査所見））を有し、③心不全治療の開始又は強化（利尿薬若しくは血管作動薬の静脈内投与、又は機械的若しくは外科的介入）がなされた場合と定義した。よって心不全による緊急受診の基準は明確で、客観的な指標に基づくものであることから、判定された心不全による緊急受診の内容に国内外で違いはないと考える。DAPA-HF 試験の結果からも、主要複合エンドポイントの構成要素とされた心不全による入院及び心不全による緊急受診の、アジア、ヨーロッパ、北米、南米の 4 つの地域に分けたときのプラセボ群での発現割合及び本薬群のプラセボ群に対するハザード比は、全体集団の結果と概ね一致しており、地域間で大きな違いはないことが確認された（表 4）。

表 4 地域別の心不全による入院・緊急受診の発現状況 (FAS)

地域	プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^a [95%CI]
心不全による入院 (初回)			
全地域	13.4 (318/2371)	9.7 (231/2373)	0.70 [0.59, 0.83]
日本	16.8 (30/179)	9.1 (15/164)	0.52 [0.28, 0.97]
アジア (日本を含む)	13.4 (74/553)	7.6 (41/543)	0.54 [0.37, 0.79]
欧州	12.8 (136/1060)	10.7 (117/1094)	0.81 [0.63, 1.04]
北米	16.7 (57/342)	11.6 (39/335)	0.67 [0.45, 1.01]
南米	12.3 (51/416)	8.5 (34/401)	0.67 [0.43, 1.03]
心不全による緊急受診 (初回)			
全地域	1.0 (23/2371)	0.4 (10/2373)	0.43 [0.20, 0.90]
日本	2.2 (4/179)	0.6 (1/164)	—
アジア (日本を含む)	1.4 (8/553)	0.6 (3/543)	—
欧州	0.7 (7/1060)	0.2 (2/1094)	—
北米	1.2 (4/342)	1.2 (4/335)	—
南米	1.0 (4/416)	0.2 (1/401)	—

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出していない。

a: 無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無で層別し、心不全による入院歴、投与群、サブグループ変数、投与群とサブグループ変数の交互作用項を因子としたCox比例ハザードモデルにより推定した。

以上より、適切な定義及び判定方法に基づく心不全による緊急受診を含めた主要複合エンドポイントを用いて、本薬の有効性を評価したことは妥当であったと考える。なお、結果としてDAPA-HF試験で認められた心不全による緊急受診のイベント数は少数であり、主要評価項目の結果に対する影響は大きくないと考える。

機構は、以下のように考える。DAPA-HF試験の全体集団では、主要複合エンドポイントの発現抑制効果についてプラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。心不全による緊急受診を主要複合エンドポイントに含めたことについて、心不全による緊急受診には心不全による入院よりも臨床的な重要性が低いイベントが含まれる可能性、及び国内外の医療環境の違いによりその臨床的意義に国内外差がある可能性が否定できない。しかしながら、DAPA-HF試験においては事前に設定された定義に基づき独立判定委員会によって判定されたことにより、主要複合エンドポイントとして判定される心不全による緊急受診の内容や臨床的意義のばらつきは可能な限り抑える方策がとられていたと判断できる。その上で、心不全による緊急受診の発現状況が地域間で大きく異なる結果が得られたこと、副次評価項目とされた心血管死又は心不全による入院 (初回) (表 3) 及び主要複合エンドポイントの各構成要素についても主要評価項目で示された本薬の有効性を支持する結果が示されていること等から、当該主要評価項目に基づき本薬の有効性を評価したことは妥当であり、当該試験でHFrEF患者における本薬の有効性が示されたものと判断する。

7.R.2.2 DAPA-HF試験における日本人集団の有効性について

機構は、DAPA-HF試験に日本人が参加したことの妥当性について、内因性及び外因性民族的要因に関する検討を含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。内因性民族的要因について、国内外の慢性心不全患者を対象とした大規模観察研究における患者背景からは、海外と比較して国内で男性の割合が多く、BMIが低く、基礎疾患に占める虚血性心疾患の割合が低い傾向が認められているが (Circ J 2011; 75: 823-33、Circ J 2009;

73:2365)、これらの患者背景の違いが本薬の有効性及び安全性に臨床的意義のある違いを及ぼす可能性は低いと考えた。また、慢性心不全患者に本薬を投与したときの PK には、日本人と外国人で大きな差異は認められなかった（「6.R.1 慢性心不全患者における薬物動態の国内外差について」の項参照）。DAPA-HF 試験における全体集団及び日本人集団における患者背景を比較したところ、表 5 に示す患者背景について集団間で差異が認められたが、その他の患者背景（LVEF（中央値）：全体集団で 32%、日本人集団で 31%、2 型糖尿病合併例の割合：全体集団で 41.8%、日本人集団で 43.4%、eGFR（中央値）：全体集団で 64.0 mL/min/1.73 m²、日本人集団で 65.0 mL/min/1.73 m²）は、集団間で概ね類似していた。

表 5 DAPA-HF 試験の全体集団及び日本人集団における患者背景の違い（FAS）

		全体集団 (4744 例)	日本人集団 (343 例)
年齢 (歳)		66.3±10.9	70.0±9.6
65 歳超の被験者割合		57.2 (2714)	75.5 (259)
75 歳超の被験者割合		21.1 (1003)	29.7 (102)
性別	男性	76.6 (3635)	84.8 (291)
	女性	23.4 (1109)	15.2 (52)
BMI (kg/m ²)		28.2±6.0	23.8±4.2
心不全の罹病期間 5 年超の被験者割合		39.1 (1855)	51.6 (177)
心不全の入院歴がある患者の割合		47.4 (2251)	66.8 (229)
基礎疾患に占める虚血性心疾患の割合		56.4 (2674)	46.6 (160)
NYHA 心機能分類	II 度	67.5 (3203)	86.9 (298)
	III 度	31.6 (1498)	12.5 (43)
	IV 度	0.9 (43)	0.6 (2)

平均値±標準偏差、被験者割合%（被験者数）

集団間で差異が認められた要因の影響について、基礎疾患に占める虚血性心疾患の割合及び NYHA 心機能分類の違いが本薬の有効性に大きく影響することはなかった（「7.R.2.3 心不全の重症度別の有効性について」、「7.R.2.4 心不全の基礎疾患別の有効性について」の項参照）。また、これらの集団間で違いの認められた患者背景別の部分集団解析の結果、いずれの集団でも主要複合エンドポイントの発現状況の群間差に明らかな違いは認められず、集団間で認められた患者背景の違いが本薬の有効性の評価に大きく影響することはないと考える。また、DAPA-HF 試験の日本人集団における有効性について、全体集団と一貫性が認められたことから、慢性心不全患者の患者背景について国内外で差異が認められる項目はあるものの、これらの患者背景の差異が本薬の有効性評価に大きく影響することはなく、DAPA-HF 試験の成績に基づき日本人慢性心不全患者における本薬の有効性を評価することは妥当と考える。

外因性民族的要因について、慢性心不全の定義及び診断は、国内外のガイドラインでほぼ共通した内容となっている。また、慢性心不全の治療について、国内外のガイドラインを踏まえると、一部の薬剤の承認状況が国内外で異なることを除き、入院加療を要するか否かの判断を含む治療アルゴリズムは先進国間で大きな違いはないと考える。DAPA-HF 試験の全体集団及び日本人集団における慢性心不全に対する治療薬及びデバイスの使用割合は表 6 のとおりであり、本邦では DAPA-HF 試験実施時にサクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物及びイバブラジン塩酸塩は未承認であったこと、日本人集団で MRA 投与患者及び ICD 使用患者の割合が低かったことを除き、大きな違いはなかった。

表6 慢性心不全に対する治療薬及びデバイスの使用状況 (FAS)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (2371 例)	本薬群 (2373 例)	合計 (4744 例)	プラセボ群 (179 例)	本薬群 (164 例)	合計 (343 例)
ACE 阻害薬	56.1 (1329)	56.1 (1332)	56.1 (2661)	43.0 (77)	50.6 (83)	46.6 (160)
ARB	26.7 (632)	28.4 (675)	27.6 (1307)	41.9 (75)	38.4 (63)	40.2 (138)
サクビト rilバルサルタン	10.9 (258)	10.5 (250)	10.7 (508)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ACE 阻害薬、ARB 又はサクビト rilバルサルタン	93.1 (2207)	94.2 (2235)	93.6 (4442)	83.8 (150)	88.4 (145)	86.0 (295)
β 遮断薬	96.2 (2280)	96.0 (2278)	96.1 (4558)	96.1 (172)	93.3 (153)	94.8 (325)
MRA	70.6 (1674)	71.5 (1696)	71.0 (3370)	51.4 (92)	54.3 (89)	52.8 (181)
利尿薬	93.5 (2217)	93.4 (2216)	93.4 (4433)	89.4 (160)	84.1 (138)	86.9 (298)
ジギタリス製剤	18.6 (442)	18.8 (445)	18.7 (887)	7.3 (13)	9.1 (15)	8.2 (28)
血管拡張薬	15.3 (362)	17.0 (404)	16.1 (766)	12.8 (23)	11.6 (19)	12.2 (42)
イバブラジン	4.6 (109)	5.0 (119)	4.8 (228)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ICD	20.5 (486)	19.7 (467)	20.1 (953)	5.6 (10)	7.9 (13)	6.7 (23)
CRT-D 又は CRT-P	6.9 (164)	8.0 (190)	7.5 (354)	7.3 (13)	12.2 (20)	9.6 (33)

割合% (例数)

集団間で差異が認められた要因の影響について、サクビト rilバルサルタンナトリウム水和物、イバブラジン塩酸塩、MRA 又は ICD の使用の有無別の部分集団解析の結果、いずれの集団でも主要複合エンドポイントの発現状況の群間差に明らかな違いは認められず、集団間で認められた患者背景の違いが本薬の有効性の評価に大きく影響することはないと考える。

以上より、DAPA-HF 試験に日本人が参加したことには、内因性及び外因性民族的要因の観点から大きな問題はないと考える。

日本人集団における有効性について、主要複合エンドポイントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.63 [0.38, 1.05] であり、本薬群ではプラセボ群に比し主要複合エンドポイントの発現が少なかった (表 3 参照)。主要複合エンドポイントの各構成要素について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、心血管死では 0.85 [0.40, 1.82]、心不全による入院では 0.52 [0.28, 0.97]、心不全による緊急受診の発現割合は、本薬群で 0.6% (1/164 例)、プラセボ群で 2.2% (4/179 例) であり、いずれも本薬群でプラセボ群と比較して発現が少なかった。全死亡についても、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.73 [0.36, 1.48] であり、本薬群でプラセボ群と比較して発現が少なく、日本人集団における本薬の有効性は、全体集団における結果と一貫していると考えた。

機構は、以下のように考える。申請者の説明から、試験参加にあたっての内因性及び外因性民族的要因に関する事前検討で本薬の有効性に影響を及ぼす可能性がある要因等に大きな国内外差は認められず、国際共同試験である DAPA-HF 試験に日本人が参加したことは妥当であると判断する。また、DAPA-HF 試験に組み入れられた全体集団と日本人集団では、慢性心不全の治療薬の使用割合や患者背景の差異が認められたが、これらの背景別の部分集団解析の結果からは、集団間で認められた患者背景の違いは本薬の有効性の評価に大きな影響を及ぼすものではないと判断する。その上で、DAPA-HF 試験の全体集団では主要複合エンドポイントの発現抑制効果について本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証されており、主要複合エンドポイントの構成要素及び全死亡についても一貫して本薬の有効性が示されていること、日本人集団においても、主要複合エンドポイント及びその構成要素並びに全死亡について、本薬群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値が 1 を下回る等、全体集団と一貫した成績が得られてい

るといえることを踏まえると、DAPA-HF 試験の全体集団で認められた有効性が日本人 HFrEF 患者においても期待できると判断する。

7.R.2.3 心不全の重症度別の有効性について

申請者は、慢性心不全の重症度が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。DAPA-HF 試験における主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡の NYHA 心機能分類別の成績は、表 7 のとおりであった。

表 7 NYHA 心機能分類別の有効性イベントの発現状況 (FAS)

NYHA 心機能分類	エンドポイント	プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団				
II	主要複合エンドポイント	18.1 (289/1597)	11.8 (190/1606)	0.63 [0.52, 0.75]
	心血管死	9.7 (155/1597)	6.2 (100/1606)	0.63 [0.49, 0.81]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	11.5 (184/1597)	7.3 (117/1606)	0.61 [0.48, 0.77]
	全死亡	12.0 (192/1597)	7.8 (125/1606)	0.64 [0.51, 0.80]
III	主要複合エンドポイント	26.6 (200/751)	25.6 (191/747)	0.93 [0.76, 1.14]
	心血管死	14.8 (111/751)	16.3 (122/747)	1.11 [0.86, 1.44]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	18.0 (135/751)	15.5 (116/747)	0.83 [0.65, 1.07]
	全死亡	17.3 (130/751)	19.5 (146/747)	1.14 [0.90, 1.45]
IV	主要複合エンドポイント	56.5 (13/23)	25.0 (5/20)	0.41 [0.14, 1.21]
	心血管死	30.4 (7/23)	25.0 (5/20)	—
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	30.4 (7/23)	20.0 (4/20)	—
	全死亡	30.4 (7/23)	25.0 (5/20)	—
日本人集団				
II	主要複合エンドポイント	19.2 (30/156)	13.4 (19/142)	0.66 [0.37, 1.18]
	心血管死	7.7 (12/156)	5.6 (8/142)	0.69 [0.28, 1.70]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	14.7 (23/156)	9.2 (13/142)	0.61 [0.31, 1.20]
	全死亡	9.6 (15/156)	6.3 (9/142)	0.63 [0.27, 1.45]
III	主要複合エンドポイント	36.4 (8/22)	23.8 (5/21)	—
	心血管死	9.1 (2/22)	19.0 (4/21)	—
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	31.8 (7/22)	9.5 (2/21)	—
	全死亡	13.6 (3/22)	19.0 (4/21)	—
IV	主要複合エンドポイント	100 (1/1)	0 (0/1)	—
	心血管死	100 (1/1)	0 (0/1)	—
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	0 (0/1)	0 (0/1)	—
	全死亡	100 (1/1)	0 (0/1)	—

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出していない。

a: 無作為割付け時の 2 型糖尿病の合併の有無で層別し、心不全による入院歴、投与群、サブグループ変数、投与群とサブグループ変数の交互作用項を因子とした Cox 比例ハザードモデルにより推定した。なお、全死亡については、当該モデルから心不全による入院歴の因子を除いたモデルが適用された。

NYHA 心機能分類 II 度の部分集団と比較して NYHA 心機能分類 III 度の部分集団では主要複合エンドポイントの発現に関する本薬群とプラセボ群の差が小さい傾向が示されたが、ハザード比の点推定値は 1 を下回り、NYHA 心機能分類 III 度の患者に対しても本薬の有効性が期待できると判断した。全死亡については、NYHA 心機能分類 III 度の部分集団でハザード比の点推定値が 1 を上回ったが、発現割合の群間差は小さい上に、NYHA 心機能分類 IV 度の部分集団では本薬群でプラセボ群よりも主要複合エンドポイント及び全死亡の発現割合が低く、重症度による一貫した傾向は認められていない。さらに、ベースラインの NT-proBNP 別 (中央値以下、中央値超) 及び LVEF 別 (中央値以下、中央値超) の部分集団解

析の結果、いずれの部分集団においても主要複合エンドポイントの本薬群のプラセボ群に対するハザード比の95%CIの上限は1を下回っており、心不全の重症度に関する他の指標からも、本薬の治療効果に心不全の重症度による違いはないと考える。

なお、安全性について、DAPA-HF試験における重篤な有害事象の発現割合は、いずれのNYHA心機能分類別の部分集団においても投与群間で大きな違いはなかった。

以上より、本薬はNYHA心機能分類Ⅲ度及びⅣ度のHFrEF患者に対しても有効性が期待でき、それらの患者において特段の安全性の懸念も特定されていないことから、NYHA心機能分類に基づく特段の注意喚起を行う必要はないと判断した。ただし、DAPA-HF試験で本薬が投与されたNYHA心機能分類Ⅲ度及びⅣ度の日本人被験者は22例と少数であることから、製造販売後に当該患者集団における情報を可能な限り集積する。

機構は、以下のように考える。DAPA-HF試験の全体集団において、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団では、主要複合エンドポイントの発現に関するハザード比の点推定値はいずれの集団においても1を下回っていたが、NYHA心機能分類Ⅱ度の集団と比較して本薬群とプラセボ群の差が小さい傾向が認められた。また、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団における心血管死及び全死亡に関する本薬群のプラセボ群に対するハザード比は1を上回った。しかしながら、より重症度の高いNYHA心機能分類Ⅳ度の集団では少数例の検討結果ではあるものの、主要複合エンドポイント及び全死亡の発現割合は本薬群でプラセボ群よりも少なく、重症度の悪化に伴い有効性が減弱する傾向は認められていない。さらに、ベースラインのNT-proBNP及びLVEF等の他の心不全の重症度に関する指標に基づく部分集団解析結果からは本薬の有効性に心不全の重症度が影響することは示唆されていないことも踏まえると、NYHA心機能分類による重症度によらず本薬の有効性は期待できるものと判断した。日本人集団においては、NYHA心機能分類Ⅲ度及びⅣ度の被験者数が少数であり、十分な評価はできないものの、確認できる範囲では、全体集団のNYHA心機能分類別の部分集団解析と同様、重症度により有効性が明らかに減弱する傾向は示されていない。以上より、日本人HFrEF患者においても、心不全の重症度に関わらず本薬の有効性が期待できると判断する。ただし、NYHA心機能分類Ⅲ度以上の日本人HFrEF患者への本薬の投与経験は限られていることから、製造販売後にNYHA心機能分類Ⅲ度及びⅣ度の患者における本薬投与時の情報を収集する必要がある。

7.R.2.4 心不全の基礎疾患別の有効性について

申請者は、心不全の基礎疾患が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。DAPA-HF試験における主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡の慢性心不全の基礎疾患別の成績は、表8のとおりであった。

表 8 慢性心不全の基礎疾患別の有効性イベントの発現状況 (FAS)

基礎疾患分類	エンドポイント	プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団				
虚血性	主要複合エンドポイント	21.3 (289/1358)	16.9 (223/1316)	0.77 [0.65, 0.92]
	心血管死	12.5 (170/1358)	11.6 (152/1316)	0.92 [0.74, 1.14]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	13.2 (179/1358)	9.2 (121/1316)	0.67 [0.53, 0.85]
	全死亡	15.2 (206/1358)	14.1 (185/1316)	0.92 [0.76, 1.12]
非虚血性	主要複合エンドポイント	21.0 (13/1013)	15.4 (163/1057)	0.71 (0.58, 0.87)
	心血管死	10.2 (103/1013)	7.1 (75/1057)	0.69 [0.51, 0.93]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	14.5 (147/1013)	11.0 (116/1057)	0.73 [0.57, 0.93]
	全死亡	12.1 (123/1013)	8.6 (91/1057)	0.70 [0.53, 0.92]
日本人集団				
虚血性	主要複合エンドポイント	21.4 (18/84)	14.5 (11/76)	0.62 [0.29, 1.32]
	心血管死	9.5 (8/84)	11.8 (9/76)	1.17 [0.45, 3.08]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	14.3 (12/84)	6.6 (5/76)	0.41 [0.15, 1.18]
	全死亡	11.9 (10/84)	13.2 (10/76)	1.04 [0.43, 2.52]
非虚血性	主要複合エンドポイント	22.1 (21/95)	14.8 (13/88)	0.65 [0.32, 1.30]
	心血管死	7.4 (7/95)	3.4 (3/88)	—
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	18.9 (18/95)	11.4 (10/88)	0.61 [0.28, 1.32]
	全死亡	9.5 (9/95)	3.4 (3/88)	—

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出していない。

a: 無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無で層別し、心不全による入院歴、投与群、サブグループ変数、投与群とサブグループ変数の交互作用項を因子としたCox比例ハザードモデルにより推定した。なお、全死亡については、当該モデルから心不全による入院歴の因子を除いたモデルが適用された。

心不全の基礎疾患別のいずれの部分集団においても、主要複合エンドポイント及び全死亡の発現割合は本薬群でプラセボ群と比較して低く、心不全の基礎疾患による違いは認められず、日本人集団でも概ね同様の傾向が認められた。以上より、本薬は心不全の基礎疾患に関わらず有効性が期待できると考えられた。

なお、安全性について、DAPA-HF試験における重篤な有害事象の発現状況は、いずれの心不全の基礎疾患別の部分集団においても投与群間で大きな違いはなかった。

機構は、以下のように考える。DAPA-HF試験の全体集団における心不全の基礎疾患別の部分集団解析の結果、基礎疾患の違いにより本薬の有効性が異なる傾向は認められなかった。日本人集団においては、虚血性心疾患の部分集団の心血管死及び全死亡に関するハザード比の点推定値は1を超えていたが、解析対象例数及び発現イベント数が少なく結果の解釈には限界があり、主要複合エンドポイントを含むその他の評価項目については、確認できる範囲では日本人集団においても全体集団の心不全の基礎疾患別の部分集団解析と明らかに異なる傾向は示されていない。以上より、日本人HFrEF患者においても心不全の基礎疾患によらず本薬の有効性が期待できると判断する。

7.R.2.5 LVEFが本薬の有効性に及ぼす影響について

申請者は、LVEFが本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。HFrEF患者を対象にしたDAPA-HF試験における主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡とのLVEF別の成績は、表9のとおりであった。

表 9 LVEF 別の有効性イベントの発現状況 (FAS)

LVEF	エンドポイント	プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団				
30%以下	主要複合エンドポイント	25.0 (275/1099)	19.2 (204/1062)	0.74 [0.62, 0.89]
	心血管死	14.0 (154/1099)	11.9 (126/1062)	0.85 [0.67, 1.07]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	16.7 (184/1099)	11.4 (121/1062)	0.65 [0.52, 0.82]
	全死亡	15.7 (172/1099)	13.7 (145/1062)	0.87 [0.70, 1.09]
30%超 35%以下	主要複合エンドポイント	19.4 (113/581)	13.9 (84/606)	0.67 [0.51, 0.89]
	心血管死	10.2 (59/581)	8.1 (49/606)	0.77 [0.53, 1.13]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	13.1 (76/581)	8.4 (51/606)	0.61 [0.43, 0.87]
	全死亡	12.9 (75/581)	9.7 (59/606)	0.73 [0.52, 1.03]
35%超 40%以下	主要複合エンドポイント	16.5 (114/691)	13.9 (98/704)	0.83 [0.63, 1.09]
	心血管死	8.7 (60/691)	7.4 (52/704)	0.85 [0.59, 1.24]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	9.6 (66/691)	9.2 (65/704)	0.95 [0.67, 1.34]
	全死亡	11.9 (82/691)	10.2 (72/704)	0.86 [0.62, 1.18]
日本人集団				
30%以下	主要複合エンドポイント	29.1 (23/79)	21.5 (17/79)	0.71 [0.38, 1.33]
	心血管死	11.4 (9/79)	12.7 (10/79)	1.07 [0.43, 2.65]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	22.8 (18/79)	12.7 (10/79)	0.54 [0.25, 1.18]
	全死亡	12.7 (10/79)	12.7 (10/79)	0.99 [0.41, 2.40]
30%超 35%以下	主要複合エンドポイント	15.9 (7/44)	2.5 (1/40)	—
	心血管死	6.8 (3/44)	2.5 (1/40)	—
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	11.4 (5/44)	0 (0/40)	—
	全死亡	9.1 (4/44)	2.5 (1/40)	—
35%超 40%以下	主要複合エンドポイント	16.1 (9/56)	13.3 (6/45)	—
	心血管死	5.4 (3/56)	2.2 (1/45)	—
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	12.5 (7/56)	11.1 (5/45)	—
	全死亡	8.9 (5/56)	4.4 (2/45)	—

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出していない。

a: 無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無で層別し、心不全による入院歴、投与群、サブグループ変数、投与群とサブグループ変数の交互作用項を因子としたCox比例ハザードモデルにより推定した。なお、全死亡については、当該モデルから心不全による入院歴の因子を除いたモデルが適用された。

LVEF 別のいずれの部分集団においても、主要複合エンドポイント及び全死亡の発現割合は本薬群でプラセボ群と比較して低く、日本人集団でも概ね同様の傾向が認められた。日本人集団における LVEF 30%以下の部分集団の全死亡のハザード比は1を超えていたが、解析対象例数及び発現イベント数が少なく、結果の解釈には限界がある。以上より、LVEF に関わらず本薬の有効性が期待できると考える。

なお、安全性について、DAPA-HF 試験における重篤な有害事象の発現状況は、いずれの LVEF の部分集団においても投与群間で大きな違いはなかった。

機構は、以下のように考える。DAPA-HF 試験の全体集団において、いずれの LVEF 別の部分集団でも本薬の有効性は期待できる結果が示されている。日本人集団においては、LVEF 30%以下の部分集団で、主要複合エンドポイントの構成要素の一つである心血管死のハザード比の点推定値は1を超えていたものの、主要複合エンドポイントを含むその他の評価項目については、確認できる範囲で日本人集団においても全体集団の LVEF 別の部分集団解析と明らかに異なる傾向は示されていない。以上より、日本人 HFrEF 患者においても、LVEF の程度に関わらず本薬の有効性が期待できると判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、現時点までに既承認効能・効果での製造販売後にフルニエ壊疽に関する注意喚起がなされたことを除き、国内外の製造販売後に得られた安全性情報において新たな懸念は示されていないと判断する。また、DAPA-HF 試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、「7.R.2 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、慢性心不全患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.3.1 注目すべき有害事象について

申請者は、以下のように説明した。DAPA-HF 試験における有害事象の発現状況は、表 10 のとおりである。なお、DAPA-HF 試験では、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象に加え、本薬の薬理作用及び既承認時の情報に基づき、注目すべき有害事象として、体液量減少を示唆する有害事象¹⁰⁾、腎関連事象¹¹⁾、糖尿病性ケトアシドーシス¹²⁾、重度の低血糖事象¹³⁾、骨折¹⁴⁾、切断に至った有害事象¹⁵⁾、下肢切断のリスクとなる有害事象¹⁶⁾ について情報収集することとした。

表 10 DAPA-HF 試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (2368 例)	本薬群 (2368 例)	プラセボ群 (179 例)	本薬群 (163 例)
死亡に至った有害事象 ^{a)}	14.1 (333)	12.1 (286)	11.2 (20)	8.0 (13)
重篤な有害事象	40.2 (951)	35.7 (846)	43.6 (78)	36.2 (59)
投与中止に至った有害事象	4.9 (116)	4.7 (111)	5.6 (10)	6.1 (10)
投与中断に至った有害事象	14.7 (349)	12.0 (284)	10.1 (18)	8.0 (13)
減量に至った有害事象	1.1 (25)	1.8 (43)	0.6 (1)	0 (0)
体液量減少を示唆する有害事象	6.5 (153)	7.2 (170)	8.9 (16)	13.5 (22)
腎関連事象	6.7 (158)	6.0 (141)	10.1 (18)	1.8 (3)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0)	0.1 (3)	0 (0)	0 (0)
重度の低血糖事象	0.2 (4)	0.2 (4)	0.6 (1)	0 (0)
骨折 ^{a)}	2.1 (50)	2.1 (49)	5.6 (10)	3.7 (6)
切断に至った有害事象 ^{a)}	0.5 (12)	0.5 (13)	0 (0)	0 (0)
下肢切断のリスクとなる有害事象 ^{a)}	5.1 (120)	6.5 (155)	10.6 (19)	12.9 (21)

発現割合%（発現例数）

a) on and off treatment 期（無作為割付けされた治験薬の初回投与日及びそれ以降。当該事象発現時に患者が治験薬を投与中か投与中止しているかは問わない。）の集計とした。注のないものは on treatment 期（無作為割付けされた治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 30 日目まで。）の集計とした。

¹⁰⁾ MedDRA PT 「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「循環虚脱」「血液量減少性ショック」等

¹¹⁾ MedDRA SMQ 「急性腎不全」

¹²⁾ 独立した糖尿病性ケトアシドーシスの判定委員会で「確実」又は「可能性が高い」と判定されたもの

¹³⁾ 治験担当医師により、①～④のいずれかに該当する低血糖事象と判断されたもの ①意識又は行動における重度の障害の兆候を認める、②介助を必要とする、③低血糖の治療のために介入を必要とする、④治療介入による急性症状からの急速な回復を認める

¹⁴⁾ MedDRA PT 「足関節部骨折」「股関節部骨折」「大腿骨頸部骨折」「上肢骨折」「肋骨骨折」「足骨折」「腓骨骨折」等

¹⁵⁾ 外科的又は自発的/非外科的切断（事故を除く）に至った有害事象

¹⁶⁾ MedDRA PT 「蜂巣炎」「糖尿病性足病変」「皮膚潰瘍」「骨髄炎」「壊疽」「末梢動脈閉塞性疾患」「末梢性虚血」「血液量減少症」「脱水」「創傷感染」等

7.R.3.1.1 体液量減少を示唆する有害事象について

体液量減少を示唆する有害事象の発現割合は表 11 のとおりであり、全体集団の投与群間で同程度であった。このうち、重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.6% (38/2368 例)、本薬群 1.0% (23/2368 例) と本薬群で低く、死亡に至った事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.3% (8/2368 例)、本薬群 0.4% (9/2368 例) であり、投与群間で同程度であった。減量に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.7% (17/2368 例)、本薬群 1.1% (25/2368 例) と本薬群が高かった。

表 11 DAPA-HF 試験における体液量減少を示唆する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (2368 例)	本薬群 (2368 例)	プラセボ群 (179 例)	本薬群 (163 例)
低血圧	3.4 (80)	3.9 (92)	1.1 (2)	4.3 (7)
血液量減少症	0.9 (21)	1.4 (34)	1.1 (2)	1.8 (3)
脱水	1.2 (28)	1.3 (30)	5.6 (10)	6.1 (10)
失神	0.9 (21)	0.5 (12)	0.6 (1)	0 (0)
起立性低血圧	0.3 (8)	0.5 (11)	1.1 (2)	1.2 (2)
血圧低下	0.0 (1)	0.2 (4)	0 (0)	1.8 (3)
循環虚脱	0.2 (4)	0.0 (1)	0 (0)	0 (0)
血液量減少性ショック	0.2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

また、体液量減少を示唆する有害事象の要因として重要と考えられる、利尿薬の併用有無について検討したところ、体液量減少を示唆する有害事象の発現割合は、利尿薬併用例で、プラセボ群 6.2% (138/2214 例)、本薬群 7.5% (167/2213 例)、利尿薬非併用例で、プラセボ群 9.7% (15/154 例)、本薬群 1.9% (3/155 例) と、利尿薬併用例において投与群間で大きな違いはなかった。なお、DAPA-HF 試験では、本薬の利尿作用により増強される体液量減少の発現を最小限に抑えるために、臨床所見、体重等に基づき個々の被験者の体液量の状態を評価し、治験薬投与開始前に利尿薬の用量調節を行うこととされていたが、具体的な減量状況については情報収集していない。また、本薬投与開始後は試験期間を通じて用量を一定にして継続することとされ、脱水や血圧低下が認められた場合は、治験薬の用量調節よりも利尿薬や降圧薬の減量を優先することが推奨されていたが、追跡期間を通じてベースライン時の用量が維持された被験者割合は投与群間で同程度で推移した。試験成績からは利尿薬併用時に明らかなリスク上昇は認められておらず、利尿薬との併用に関しては、添付文書で既に注意喚起していることから、追加の注意喚起は不要と考える。

重篤な血栓塞栓性事象¹⁷⁾の発現割合は、全体集団のプラセボ群で 5.6% (133/2368 例)、本薬群で 5.0% (118/2368 例) と投与群間で同程度であり、主な事象は急性心筋梗塞 (プラセボ群 1.4%、本薬群 1.4%)、虚血性脳卒中 (プラセボ群 1.0%、本薬群 1.0%) であった。このうち、死亡に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.1% (27/2368 例)、本薬群で 1.2% (29/2368 例) と同程度であった。また、体液量減少を示唆する有害事象と血栓塞栓性事象の両方を発現した被験者割合は、プラセボ群で 0.8% (18/2368 例)、本薬群で 0.6% (14/2368 例) であった。以上より、本薬が慢性心不全患者において体液量減少を示唆する有害事象の発現に関連して血栓塞栓性事象の発現リスクを高める傾向は認められなかった。

¹⁷⁾ MedDRA SMQ 「血栓塞栓性事象」 (狭義)

本薬の既承認効能・効果においては、糖尿病における高血糖状態において浸透圧利尿に伴う多尿・頻尿を来し体液量の減少が認められる場合があることから、高血糖改善の目的で本薬を使用する場合に脱水状態を助長しない目的で適度な水分補給を行う旨を添付文書で注意喚起している。一方で、慢性心不全患者においても体液量の観察を十分に行う必要があるものの、慢性的に体液量が増加した病態から厳格な水分制限が必要となる場合もあり、個々の患者の体液量に応じた水分補給及び利尿薬の調整が必要となることから、慢性心不全患者に対して本薬を使用する場合は添付文書において既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うことは適切ではないと考える。慢性心不全患者においては、個々の患者における体液量の状態を十分に観察し、水分補給に関して医師の指導に従うことが重要であることから、患者向け資材においてその旨を適切に注意喚起することとする。

以上より、慢性心不全患者に本薬を投与する際の体液量減少リスクについて、添付文書で追加の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。利尿作用を有する本薬を用いる慢性心不全患者の治療では、下記に示すような慢性心不全患者と糖尿病患者との患者背景の違いから、既承認効能・効果の対象患者と比較して体液量減少リスクがより高い可能性がある。

- ・ 慢性心不全患者では、多くが利尿薬を服用していること
- ・ 糖尿病患者では本薬投与による体液量減少リスクに対して適度な水分補給が推奨されているのに対し、慢性心不全患者では厳格な水分制限を行っている場合があり、一概に水分補給が推奨されないこと
- ・ 糖尿病患者で本薬の投与が推奨されておらず、本薬の曝露量が上昇するおそれのある eGFR 45 mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害患者も本薬の投与対象となり得ること（「7.R.5 腎機能障害患者における本薬の有効性及び安全性について」の項参照）
- ・ 慢性心不全患者では心機能低下による血流のうっ滞によって血栓をきたしやすいこと

しかしながら、本邦の「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」において、心不全の管理のために日々の体重管理や症例によっては飲水管理が推奨されており、体液量に関連するリスクは実臨床において十分に管理されている状況と想定される。また、実臨床に即した標準的な慢性心不全の管理が行われていた DAPA-HF 試験において、体液量減少を示唆する有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いが認められなかったこと等も踏まえると、慢性心不全患者においても体液量減少に関連する本薬のリスクは実臨床において一定の管理が可能と判断する。さらに、添付文書では既に本薬投与時の脱水に関連する注意喚起が行われていることも踏まえると、慢性心不全に係る効能・効果を追加するにあたって、添付文書では体液量減少リスクについて追加の注意喚起を行う必要はないとした申請者の対応は妥当と考える。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1.2 その他の注目すべき有害事象について

腎関連事象の発現割合は、投与群間で同程度であった。このうち、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 2.4% (58/2368 例)、本薬群 1.4% (34/2368 例) と本薬群で低く、プラセボ群の 1 例（急性腎障害）及び本薬群の 4 例（急性腎障害、腎不全各 2 例）が死亡に至ったが、腎不全の 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.4% (9/2368 例)、本薬群 0.3% (8/2368 例) であり、投与群間で差はなかった。

糖尿病性ケトアシドーシスは、本薬群の3例に認められ、いずれも2型糖尿病合併患者で、試験期間中に糖尿病治療薬（1例ではインスリン治療）を投与されており、感染、疾患、飲食物の摂取不足及び脱水等のリスク因子が報告されていた。死亡に至った有害事象が1例（7歳女性）に認められ、当該患者にはメトホルミン及びグリクラジドが投与されており、治験薬投与399日に自宅で意識不明で発見された後、入院8日後に糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡により死亡した。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重度の低血糖事象の発現割合は、プラセボ群及び本薬群ともに各0.2%（4/2368例）であり、投与群間で同程度であった。いずれも糖尿病合併患者であり、プラセボ群の1例を除き、いずれの患者も低血糖事象発現時にスルホニルウレア剤又はインスリンを単独又は併用投与されていた。

骨折及び切断に至った有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった。下肢切断のリスクとなる有害事象の発現割合は、本薬群で6.5%（155/2368例）、プラセボ群で5.1%（120/2368例）であり、その後切断に至った被験者は本薬群で8例、プラセボ群で3例であった。

また、本薬の重要な特定されたリスクである尿路感染¹⁸⁾及び性器感染¹⁹⁾並びに多尿・頻尿²⁰⁾のDAPA-HF試験における発現状況を確認した。

尿路感染の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群0.7%（17/2368例）、本薬群0.6%（14/2368例）であり、投与群間で大きな違いはなく、死亡に至った有害事象はプラセボ群の1例のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群及び本薬群ともに各0.2%（5/2368例）であり、投与群間で同程度であった。性器感染の重篤な有害事象はプラセボ群の1例のみに認められ、死亡に至った事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本薬群の7例に認められたが、いずれも非重篤で7例中5例は軽快又は回復していた。また、フルニエ壊疽²¹⁾と判断された事象はなかった。

多尿・頻尿の重篤な有害事象の発現は認められなかった。

本薬の重要な潜在的リスクである肝障害²²⁾の重篤な有害事象及び悪性腫瘍²³⁾（骨悪性腫瘍、膀胱癌及び乳癌を含む）の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。

上記検討に加え、日本人集団では、事象の種類、重症度によらずすべての有害事象を収集しており、その発現状況は表12のとおりであった。すべての有害事象の発現割合は、プラセボ群89.9%（161/179例）、本薬群85.9%（140/163例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群12.3%（22/179例）、本薬群14.7%（24/163例）であり、本薬群で新たな安全性の懸念は特定されなかった。

¹⁸⁾ MedDRA PT「尿路感染」「急性腎盂腎炎」「腎盂膀胱炎」「腎盂腎炎」「膀胱炎」「腎膿瘍」「腎嚢胞感染」等

¹⁹⁾ MedDRA PT「細菌性膣症」「陰茎感染」「性器膿瘍」等

²⁰⁾ MedDRA PT「多尿」「頻尿」

²¹⁾ 性器感染（脚注19）として特定された事象について、担当医師による診断、フルニエ壊疽を示唆する症状、壊死性筋膜炎と一致する外科的介入等の記録、抗生物質の静脈内投与の記録、フルニエ壊疽と推測される解剖学的な記録の有無等に基づき、盲検下でアストラゼネカ社により判断された。

²²⁾ MedDRA SOC「肝胆道系障害」

²³⁾ MedDRA SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物」（嚢胞及びポリープを含む）

表 12 日本人集団において本薬群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (179 例)	本薬群 (163 例)
上咽頭炎	30.7 (55)	27.6 (45)
心不全	20.1 (36)	11.7 (19)
肺炎	10.1 (18)	6.7 (11)
脱水	5.6 (10)	6.1 (10)
浮動性めまい	0.6 (1)	5.5 (9)
発現割合% (発現例数)		

HFrEF 患者では、高齢者や冠動脈疾患の既往を有する患者が多いこと、心不全の原因となる高血圧、糖尿病及び動脈硬化疾患の合併やこれらの疾患に対する治療薬が投与されている患者の割合も高いこと、浮腫等の症状軽減のために利尿薬等の併用が高頻度で行われていること、心不全による臓器還流障害、加齢、動脈硬化疾患の合併から腎機能が低下している患者の割合も高いと想定されることから（Eur J Heart Fail 2019; 21: 1402-11）、一般的に体液量減少や腎関連事象等の副作用を発現しやすい集団と考えられる。DAPA-HF 試験においては、糖尿病患者を対象とした臨床試験と比較して概して有害事象の発現割合は高かったが、プラセボ群でも同様の傾向であり、プラセボ群との比較においては既知のリスクの発現状況に糖尿病患者と異なる傾向は認められず、また検討された範囲で本薬群で未知のリスクは特定されなかった。

機構は、以下のように考える。DAPA-HF 試験において、本薬投与時に、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象等について検討された範囲で、既承認時と比較して新たな安全性の懸念事項は認められておらず、本試験で定めた注目すべき有害事象についても、慢性心不全患者においてプラセボ群との比較で本薬群での明らかなリスク上昇は認められなかった。以上より、体液量減少以外の注目すべき有害事象についても、現時点で添付文書で追加の注意喚起を行う必要はないと考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.2 高齢者における安全性について

DAPA-HF 試験における年齢別の主な有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであった。

表 13 年齢別の主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

全体集団				
年齢別	65歳以下		65歳超	
有害事象	プラセボ群 (997例)	本薬群 (1029例)	プラセボ群 (1371例)	本薬群 (1339例)
死亡に至った有害事象 ^{a)}	12.2 (122)	10.9 (112)	15.4 (211)	13.0 (174)
重篤な有害事象	36.7 (366)	33.2 (342)	42.7 (585)	37.6 (504)
投与中止に至った有害事象	3.7 (37)	3.5 (36)	5.8 (79)	5.6 (75)
投与中断に至った有害事象	11.5 (115)	10.9 (112)	17.1 (234)	12.8 (172)
減量に至った有害事象	1.1 (11)	1.6 (16)	1.0 (14)	2.0 (27)
体液量減少を示唆する有害事象	5.1 (51)	5.8 (60)	7.4 (102)	8.2 (110)
腎関連事象	4.4 (44)	5.7 (59)	8.3 (114)	6.1 (82)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)	0.1 (1)
重度の低血糖事象	0 (0)	0.1 (1)	0.3 (4)	0.2 (3)
骨折 ^{a)}	1.2 (12)	1.3 (13)	2.8 (38)	2.7 (36)
切断に至った有害事象 ^{a)}	0.3 (3)	0.6 (6)	0.7 (9)	0.5 (7)
下肢切断のリスクとなる有害事象 ^{a)}	4.2 (42)	4.8 (49)	5.7 (78)	7.9 (106)
日本人集団				
年齢別	65歳以下		65歳超	
有害事象	プラセボ群 (48例)	本薬群 (36例)	プラセボ群 (131例)	本薬群 (127例)
死亡に至った有害事象 ^{a)}	12.5 (6)	2.8 (1)	4.6 (6)	5.5 (7)
重篤な有害事象	43.8 (21)	22.2 (8)	43.5 (57)	40.2 (51)
投与中止に至った有害事象	4.2 (2)	0 (0)	6.1 (8)	7.9 (10)
投与中断に至った有害事象	6.3 (3)	11.1 (4)	11.5 (15)	7.1 (9)
減量に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
体液量減少を示唆する有害事象	6.3 (3)	19.4 (7)	9.9 (13)	11.8 (15)
腎関連事象	6.3 (3)	0 (0)	11.5 (15)	2.4 (3)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重度の低血糖事象	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
骨折 ^{a)}	4.2 (2)	5.6 (2)	6.1 (8)	3.1 (4)
切断に至った有害事象 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下肢切断のリスクとなる有害事象 ^{a)}	12.5 (6)	16.7 (6)	9.9 (13)	11.8 (15)

発現割合%（発現例数）

a) on and off treatment 期（無作為割付けされた治験薬の初回投与日及びそれ以降。当該事象発現時に患者が治験薬を投与中か投与中止しているかは問わない。）の集計とした。注のないものは on treatment 期（無作為割付けされた治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 30 日目まで。）の集計とした。

全体集団において、65歳超の患者で65歳以下の患者と比較して減量に至った有害事象、体液量減少を示唆する有害事象、下肢切断のリスクとなる有害事象の発現割合が高い傾向が見られたが、プラセボ群でも同様の傾向であった。日本人集団において、65歳以下の患者の例数が少なく比較には限界があるが、年齢別の有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

以上より、65歳超の患者において65歳以下の患者と比較して本薬群で発現割合が高まるような事象は認められておらず、高齢者における本薬投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

機構は、以下のように考える。DAPA-HF 試験の全体集団における年齢別の有害事象の発現状況から、高齢者において既承認時と異なる安全性の懸念はないことを確認したが、本薬の作用機序も踏まえて高齢者への投与について既承認効能・効果と同様の注意喚起をすることが妥当と判断する。

7.R.4 2型糖尿病合併又は非合併患者における本薬の有効性及び安全性について

申請者は、2型糖尿病合併例を、診療録に2型糖尿病と診断された記録がある者、又はスクリーニング時と無作為割付時の2回のHbA1cがいずれも6.5%以上である者と定義し、2型糖尿病合併の有無別の本薬の有効性について、以下のように説明した。なお、DAPA-HF試験において、1型糖尿病の患者は除外された。DAPA-HF試験における2型糖尿病の合併の有無別の主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡の成績は表14のとおりであった。

表14 2型糖尿病合併の有無別の有効性イベントの発現状況 (FAS)

2型糖尿病	エンドポイント	プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団				
合併例	主要複合エンドポイント	25.5 (271/1064)	20.0 (215/1075)	0.75 [0.63, 0.90]
	心血管死	13.9 (148/1064)	11.3 (121/1075)	0.79 [0.63, 1.01]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	16.5 (176/1064)	13.2 (142/1075)	0.77 [0.61, 0.95]
	全死亡	16.7 (178/1064)	13.3 (143/1075)	0.78 [0.63, 0.97]
非合併例	主要複合エンドポイント	17.7 (231/1307)	13.2 (171/1298)	0.73 [0.60, 0.88]
	心血管死	9.6 (125/1307)	8.2 (106/1298)	0.85 [0.66, 1.10]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	11.5 (150/1307)	7.3 (95/1298)	0.62 [0.48, 0.80]
	全死亡	11.6 (151/1307)	10.2 (133/1298)	0.88 [0.70, 1.12]
日本人集団				
合併例	主要複合エンドポイント	23.4 (18/77)	15.1 (11/73)	0.60 [0.28, 1.29]
	心血管死	7.8 (6/77)	6.8 (5/73)	—
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	18.2 (14/77)	12.3 (9/73)	0.63 [0.27, 1.47]
	全死亡	10.4 (8/77)	6.8 (5/73)	—
非合併例	主要複合エンドポイント	20.6 (21/102)	14.3 (13/91)	0.64 [0.32, 1.28]
	心血管死	8.8 (9/102)	7.7 (7/91)	0.90 [0.33, 2.42]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	15.7 (16/102)	6.6 (6/91)	0.38 [0.15, 0.98]
	全死亡	10.8 (11/102)	8.8 (8/91)	0.85 [0.34, 2.10]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出していない

a: 心不全による入院歴、投与群、サブグループ変数、投与群とサブグループ変数の交互作用項を因子としたCox比例ハザードモデルにより推定した。なお、全死亡については、当該モデルから心不全による入院歴の因子を除いたモデルが適用された

全体集団では、2型糖尿病の合併の有無別のいずれの部分集団においても、主要複合エンドポイント及び全死亡の発現割合は本薬群でプラセボ群と比較して低く、2型糖尿病の合併の有無に関わらず、慢性心不全に対する本薬の有効性が期待できると考えた。また、日本人集団においても、同様の傾向が認められた。なお、2型糖尿病非合併例を「血糖境界例 (糖尿病合併例に該当せず、スクリーニング時と無作為割付時の2回のHbA1c値がいずれも5.7%以上)」と「血糖正常例 (糖尿病合併例及び血糖境界例に該当しない)」に分け、糖尿病合併例と血糖正常例を比較した場合にも同様の傾向が認められた。

また、ベースラインのHbA1c別の主要評価項目のハザード比は、図3のとおりであった。

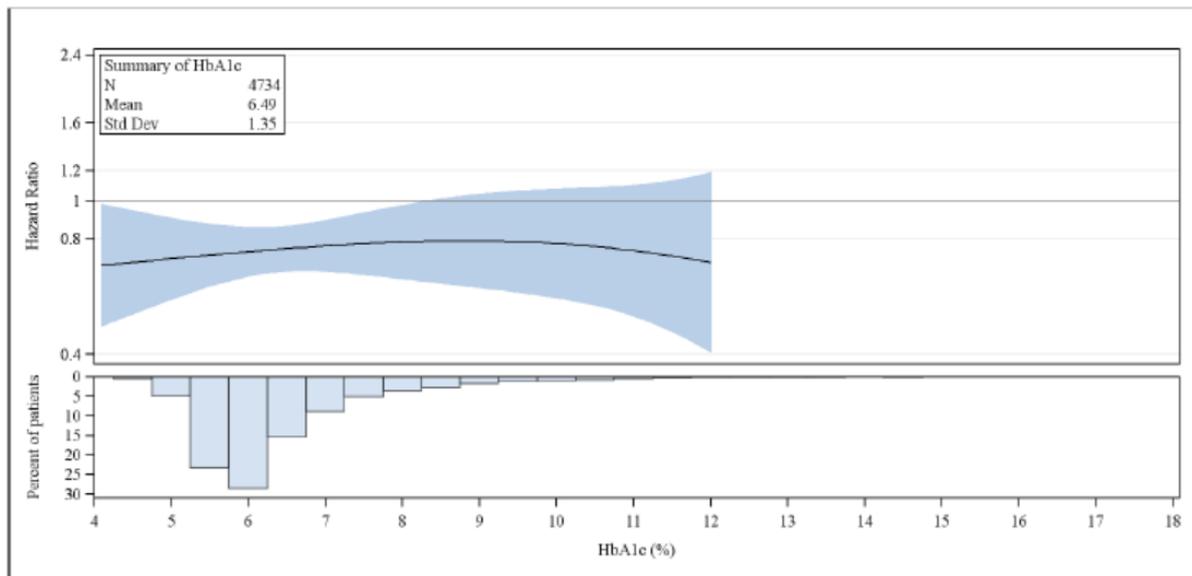


図3 ベースラインのHbA1c別の主要評価項目のハザード比（FAS）

DAPA-HF試験の2型糖尿病合併例における糖尿病治療薬の使用割合は表15のとおりであり、試験期間を通じて概ね一定の割合で推移し、投与群間で大きな違いはなかった。また、2型糖尿病の合併の有無別のHbA1c変化量は表16のとおりであり、2型糖尿病合併例においては、プラセボ群と比較して本薬群でHbA1cの低下が認められ、2型糖尿病非合併例においては本薬群とプラセボ群ともにHbA1cはベースライン値からの変動は認められなかった。

表15 2型糖尿病合併例における糖尿病治療薬の使用状況（FAS）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (1064例)	本薬群 (1075例)	プラセボ群 (77例)	本薬群 (73例)
インスリン	25.0 (266)	25.5 (274)	15.6 (12)	11.0 (8)
ビッグアナイド	48.4 (515)	47.0 (505)	18.2 (14)	19.2 (14)
スルホニルウレア	19.8 (211)	21.3 (229)	7.8 (6)	12.3 (9)
α-グルコシダーゼ阻害薬	4.5 (48)	4.0 (43)	11.7 (9)	11.0 (8)
チアゾリジン	0.5 (5)	0.7 (7)	3.9 (3)	2.7 (2)
DPP-4阻害薬	14.0 (149)	15.0 (161)	55.8 (43)	58.9 (43)
GLP-1	0.9 (10)	1.0 (11)	1.3 (1)	1.4 (1)
その他	1.6 (17)	1.3 (14)	6.5 (5)	2.7 (2)

割合% (例数)

表 16 2型糖尿病の合併の有無別のベースラインからのHbA1c (%) 変化量 (FAS)

2型 糖尿病	合併例			非合併例		
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群 - 本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群 - 本薬群
ベース ライン	7.38±1.56 1061 例	7.41±1.51 1074 例	—	5.77±0.39 1305 例	5.74±0.40 1294 例	—
14 日	-0.01±0.35 1027 例	-0.08±0.40 1044 例	-0.08±0.016	0.01±0.21 1281 例	0.01±0.19 1252 例	-0.00±0.008
2 カ月	-0.03±0.85 1015 例	-0.32±0.85 1004 例	-0.30±0.036	0.02±0.37 1242 例	-0.03±0.33 1225 例	-0.06±0.013
4 カ月	-0.02±1.17 987 例	-0.29±1.05 1007 例	-0.26±.047	-0.01±0.35 1211 例	0.00±0.32 1208 例	0.00±0.013
8 カ月	0.04±1.29 942 例	-0.21±1.14 971 例	-0.24±0.053	0.01±0.44 1165 例	-0.02±0.34 1158 例	-0.04±0.016
12 カ月	0.15±1.35 868 例	-0.19±1.16 918 例	-0.32±0.056	0.02±0.38 1120 例	-0.01±0.34 1130 例	-0.03±0.014
16 カ月	0.15±1.39 724 例	-0.17±1.23 758 例	-0.30±0.062	0.05±0.53 942 例	0.02±0.35 937 例	-0.03±0.020
20 カ月	0.20±1.52 487 例	-0.08±1.23 519 例	-0.26±0.079	0.04±0.36 652 例	0.04±0.37 648 例	-0.01±0.018
24 カ月	0.14±1.47 224 例	-0.09±1.39 226 例	-0.22±0.103	0.08±0.40 289 例	0.05±0.37 284 例	-0.05±0.027

平均値±標準偏差、群間差については最小二乗平均±標準誤差

—：該当せず

以上より、本薬は2型糖尿病の合併の有無に関わらず、血糖コントロールのみに依存せずに、心血管死や心不全イベントのリスクを低下させると考える。

安全性について、2型糖尿病の合併の有無別の有害事象の発現状況は、表 17 のとおりであった。

表 17 2 型糖尿病合併の有無別の主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

全体集団				
2 型糖尿病	合併例		非合併例	
有害事象	プラセボ群 (1063 例)	本薬群 (1073 例)	プラセボ群 (1305 例)	本薬群 (1295 例)
死亡に至った有害事象 ^{a)}	16.8 (179)	13.7 (147)	11.8 (154)	10.7 (139)
重篤な有害事象	46.7 (496)	39.7 (426)	34.9 (455)	32.4 (420)
投与中止に至った有害事象	5.4 (57)	4.0 (43)	4.5 (59)	5.3 (68)
投与中断に至った有害事象	16.1 (171)	13.0 (139)	13.6 (178)	11.2 (145)
減量に至った有害事象	0.9 (10)	1.7 (18)	1.1 (15)	1.9 (25)
体液量減少を示唆する有害事象	7.5 (80)	7.4 (79)	5.6 (73)	7.0 (91)
腎関連事象	8.2 (87)	7.8 (84)	5.4 (71)	4.4 (57)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0)	0.3 (3)	0 (0)	0 (0)
重度の低血糖事象	0.4 (4)	0.4 (4)	0 (0)	0 (0)
骨折 ^{a)}	2.4 (25)	2.1 (22)	1.9 (25)	2.1 (27)
切断に至った有害事象 ^{a)}	0.8 (9)	1.1 (12)	0.2 (3)	0.1 (1)
下肢切断のリスクとなる有害事象 ^{a)}	6.0 (64)	8.1 (87)	4.3 (56)	5.3 (68)
日本人集団				
2 型糖尿病	合併例		非合併例	
有害事象	プラセボ群 (77 例)	本薬群 (72 例)	プラセボ群 (102 例)	本薬群 (91 例)
死亡に至った有害事象 ^{a)}	10.4 (8)	6.9 (5)	11.8 (12)	8.8 (8)
重篤な有害事象	51.9 (40)	38.9 (28)	37.3 (38)	34.1 (31)
投与中止に至った有害事象	5.2 (4)	8.3 (6)	5.9 (6)	4.4 (4)
投与中断に至った有害事象	7.8 (6)	6.9 (5)	11.8 (12)	8.8 (8)
減量に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)
体液量減少を示唆する有害事象	9.1 (7)	13.9 (10)	8.8 (9)	13.2 (12)
腎関連事象	11.7 (9)	2.8 (2)	8.8 (9)	1.1 (1)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重度の低血糖事象	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨折 ^{a)}	9.1 (7)	4.2 (3)	2.9 (3)	3.3 (3)
切断に至った有害事象 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下肢切断のリスクとなる有害事象 ^{a)}	10.4 (8)	13.9 (10)	10.8 (11)	12.1 (11)

発現割合%（発現例数）

a) on and off treatment 期（無作為割付けされた治験薬の初回投与日及びそれ以降。当該事象発現時に患者が治験薬を投与中か投与中止しているかは問わない。）の集計とした。注のないものは on treatment 期（無作為割付けされた治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 30 日目まで。）の集計とした。

全体集団において、2 型糖尿病非合併例では、本薬群でプラセボ群と比較して投与中止に至った有害事象及び体液量減少を示唆する有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められた。

投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合はプラセボ群 1.8% (23/1305 例)、本薬群 2.1% (27/1295 例) と同程度であった。また、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 2.7% (35/1305 例)、本薬群 2.1% (27/1295 例) と本薬群で低く、死亡例もプラセボ群で 4 例、本薬群 2 例と本薬群で少なかった。

体液量減少を示唆する有害事象について、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.4% (31/1305 例)、本薬群 3.0% (39/1295 例) と本薬群でやや高かった。重篤な有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなく（プラセボ群 0.9% (12/1305 例)、本薬群 1.1% (14/1295 例)）、死亡例は認められなかった。減量に至った事象は本薬群でプラセボ群と比較して多かった（プラセボ群 0.8% (10/1305 例)、本薬群 1.2% (15/1295 例)）が、投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなく、2 型糖尿病非合併例で体液量減少を示唆

する有害事象の発現リスクが高まる可能性は低いと考える。なお、重篤な血栓塞栓性事象の発現割合は、2型糖尿病合併例のプラセボ群で7.1% (76/1063例)、本薬群で5.7% (61/1073例)、非合併例のプラセボ群で4.4% (57/1305例)、本薬群で4.4% (57/1295例)であり、2型糖尿病の合併の有無にかかわらず、投与群間で大きな違いはなかった。

日本人集団のすべての有害事象について、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者割合は、2型糖尿病合併例では、プラセボ群で89.6% (69/77例)、本薬群で87.5% (63/72例)、非合併例では、プラセボ群で90.2% (92/102例)、本薬群で84.6% (77/91例)であり、2型糖尿病合併例と比較して非合併例において臨床上問題となるような発現割合の高い有害事象は特定されなかった。

以上より、2型糖尿病非合併例に本薬を投与したときに特有のリスク上昇は認められず、追加の注意喚起を行う必要はないと考える。

一方で、重度の低血糖事象及び糖尿病性ケトアシドーシスは、2型糖尿病合併例でのみ認められ、以下の点も踏まえると、糖尿病非合併例においては、本薬による低血糖及びケトアシドーシスの発現リスクは高まらないと考えられることから、糖尿病を有さない慢性心不全患者に対する低血糖及びケトアシドーシスに関する注意喚起は不要と考えた。

低血糖について

- 本薬の作用機序（腎臓での尿糖排泄閾値を低下させ、血糖依存的に尿糖排泄量を増加させる）及び既承認時の臨床試験成績を踏まえると、本薬投与による低血糖リスクは血糖値が正常値を超える場合や他の血糖降下薬との併用時に高まると考えており、それらの要因がない非糖尿病患者では過剰な血糖降下作用が生じる可能性は低いと考える。
- 本薬 0.001～500 mg の単回投与又は 2.5～100 mg の反復投与が行われた健康被験者を対象とした国内外臨床試験（計 515 例）において、低血糖が認められたのは 2 例（20 mg 単回投与、10 mg 反復投与）のみであった。

糖尿病性ケトアシドーシスについて

- 2型及び1型糖尿病では、本薬投与により糖尿病性ケトアシドーシス及び明らかな高血糖を伴わない正常血糖アシドーシスの頻度が高まることが報告されている（Diabetes Care 2015; 38: 1638-42、N Engl J Med 2019; 380: 347-57 等）。本薬には尿糖排泄促進作用により血中ケトン体を軽度上昇させる作用があるが、このケトアシドーシスが直ちに代謝性アシドーシスに進展するわけではなく、代謝性アシドーシスの誘発因子（シックデイ、脱水、過度の運動、手術前後、アルコール多飲）に加えて、インスリンの作用不足が不可欠である。糖尿病を有さない患者においては、内因性インスリン分泌能は保たれており、糖尿病を有する患者と比較して本薬による尿糖排泄量が低いため、それに伴う血中ケトン体産生リスクは低いと考える。
- 健康被験者を対象とした臨床薬理試験（MB102001 試験、MB102002 試験）において、尿中ケトン体の測定を行った結果、ケトアシドーシスの徴候は認められなかった。

機構は、以下のように考える。DAPA-HF 試験の全体集団で2型糖尿病合併の有無別の本薬の有効性に差はなく、日本人集団においても同様の傾向であったことから、日本人慢性心不全患者においても糖尿病合併の有無によらず本薬の有効性は期待できる。本薬の既承認時に特定された注目すべき有害事象は、慢性心不全患者の2型糖尿病非合併例で、2型糖尿病合併例と比較して特段増加する傾向は認められなかった。全体集団においてはすべての有害事象の情報は得られていないが、日本人集団におけるすべての有害事象でも、本薬投与により、2型糖尿病非合併例で特有の有害事象は認められなかった。以

上より、2型糖尿病の合併の有無にかかわらず、慢性心不全患者に本薬を投与するにあたり既承認効能・効果での注意喚起に追加して注意喚起を要する事項はないとの申請者の対応は妥当である。一方で、低血糖及びケトアシドーシスの発現リスクについては、糖尿病患者でより発現の可能性が高いとの申請者の説明に一定の妥当性はあると考えるものの、いずれも本薬の作用機序により糖尿病合併の有無によらず想定されるリスクであることに加えて、以下の点を踏まえると、糖尿病を有さない慢性心不全患者に対しても糖尿病患者と同様に注意喚起が必要と判断する。

- ・ 糖尿病合併の有無によらず、栄養不良状態、不規則な食事摂取、過度のアルコール摂取、過度の運動等の低血糖やケトアシドーシスの誘発因子のある状態が想定されること
- ・ 本薬の浸透圧利尿作用により脱水を起こすおそれがあることに加え、多くの慢性心不全患者では利尿薬の併用が想定されること、慢性心不全患者では水分制限を行っている場合があること等から、ケトアシドーシスの誘発因子のある状態が想定されること

以上の機構の判断の妥当性は、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 腎機能障害患者における本薬の有効性及び安全性について

申請者は、腎機能障害患者における本薬の有効性について、以下のように説明した。DAPA-HF 試験における腎機能別の主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡の成績は、表 18 のとおりであった。なお、DAPA-HF 試験において組入れ時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外されていた。

表 18 腎機能別の有効性イベントの発現状況 (FAS)

組入れ時 eGFR (mL/min/1.73 m ²)	エンドポイント	プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団				
45 未満	主要複合エンドポイント	32.8 (117/357)	20.7 (75/362)	0.59 [0.44, 0.78]
	心血管死	17.4 (62/357)	14.4 (52/362)	0.81 [0.56, 1.18]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	22.4 (80/357)	12.4 (45/362)	0.51 [0.36, 0.74]
	全死亡	21.0 (75/357)	16.9 (61/362)	0.80 [0.57, 1.12]
45 以上 60 未満	主要複合エンドポイント	22.6 (137/607)	19.3 (116/600)	0.83 [0.65, 1.06]
	心血管死	11.9 (72/607)	11.2 (67/600)	0.94 [0.67, 1.31]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	15.3 (93/607)	12.5 (75/600)	0.78 [0.58, 1.06]
	全死亡	15.3 (93/607)	13.7 (82/600)	0.89 [0.66, 1.20]
60 以上	主要複合エンドポイント	17.6 (248/1406)	13.8 (195/1410)	0.76 [0.63, 0.92]
	心血管死	9.9 (139/1406)	7.7 (108/1410)	0.76 [0.59, 0.98]
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	10.9 (153/1406)	8.3 (117/1410)	0.75 [0.59, 0.95]
	全死亡	11.5 (161/1406)	9.4 (133/1410)	0.81 [0.64, 1.02]
日本人集団				
45 未満	主要複合エンドポイント	30.0 (9/30)	15.4 (4/26)	—
	心血管死	10.0 (3/30)	11.5 (3/26)	—
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	30.0 (9/30)	3.8 (1/26)	—
	全死亡	10.0 (3/30)	11.5 (3/26)	—
45 以上 60 未満	主要複合エンドポイント	17.1 (7/41)	35.9 (14/39)	2.20 [0.87, 5.52]
	心血管死	0 (0/41)	15.4 (6/39)	—
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	17.1 (7/41)	25.6 (10/39)	1.49 [0.55, 4.00]
	全死亡	2.4 (1/41)	15.4 (6/39)	—
60 以上	主要複合エンドポイント	21.3 (23/108)	6.1 (6/99)	0.26 [0.10, 0.63]
	心血管死	11.1 (12/108)	3.0 (3/99)	—
	心不全による入院・緊急受診 (初回)	13.0 (14/108)	4.0 (4/99)	0.28 [0.09, 0.85]
	全死亡	13.9 (15/108)	4.0 (4/99)	0.27 [0.09, 0.83]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出していない。

a: 無作為割付け時の 2 型糖尿病の合併の有無で層別し、心不全による入院歴、投与群、サブグループ変数、投与群とサブグループ変数の交互作用項を因子とした Cox 比例ハザードモデルにより推定した。なお、全死亡については、当該モデルから心不全による入院歴の因子を除いたモデルが適用された

全体集団では、腎機能別のいずれの部分集団においても、主要複合エンドポイント及び全死亡の発現割合は本薬群でプラセボ群と比較して低く、組入れ時の eGFR に関わらず、慢性心不全に対する本薬の有効性が期待できると考えられた。日本人集団では eGFR (mL/min/1.73 m²) が 45 以上 60 未満の部分集団において、本薬群のプラセボ群に対する主要複合エンドポイントのハザード比 [95%CI] は 2.20 [0.87, 5.52] と、全体集団と一貫性がみられなかったが、当該部分集団は少数例で結果の解釈には限界があること、eGFR が 45 未満の部分集団における主要複合エンドポイントの発現割合は本薬群でプラセボ群と比較して低く、腎機能の低下と効果の大きさに一定の傾向は認められなかったことから、偶発的な結果と考えた。

また、組入れ時の eGFR 別の主要評価項目のハザード比は、図 4 のとおりであった。

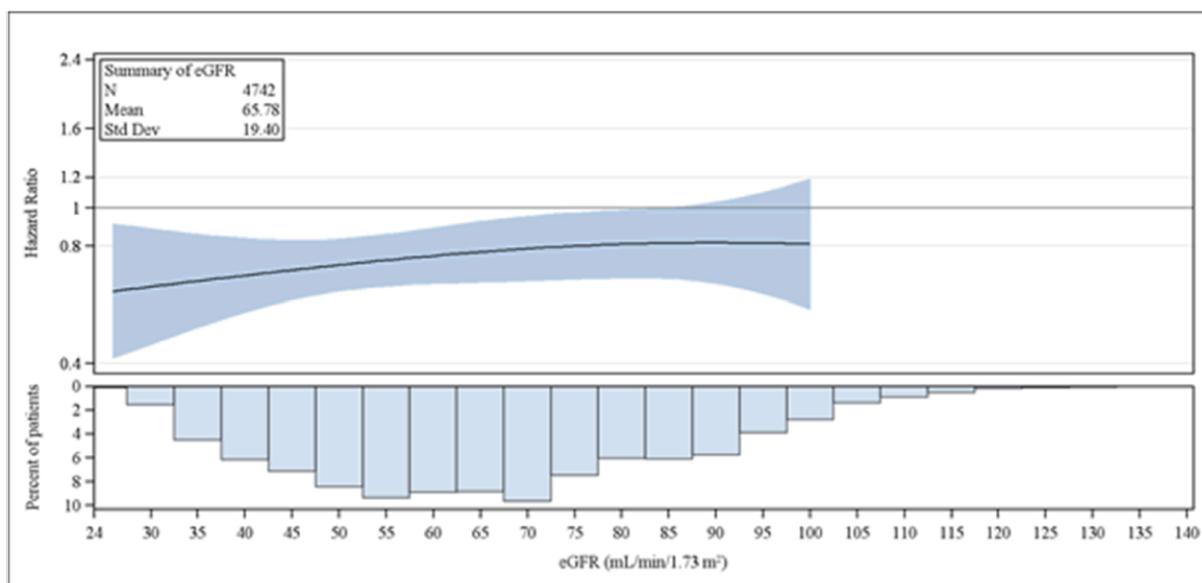


図4 組入れ時の eGFR 別の主要評価項目のハザード比 (FAS)

以上より、本薬は腎機能によらず、HFrEFにおける心血管死や心不全イベントのリスクを低下させると考える。

安全性について、腎機能別の有害事象の発現状況は、表 19 のとおりであった。なお、腎機能障害者における本薬の薬物動態について、DAPA-HF 試験、2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験及びその他の被験者を対象とした臨床試験の結果を用いて PPK 解析を実施した結果、正常な腎機能 (eGFR > 90 mL/min/1.73 m²) を有する患者と比べ、中等度の腎機能障害 (eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² 又は 30-44 mL/min/1.73 m²) 又は重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) を有する患者では、本薬の AUC がそれぞれ 1.50、1.79 及び 1.86 倍になると推定された。

表 19 腎機能別の主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

全体集団						
組入れ時 eGFR (mL/min/1.73 m ²)	45 未満		45 以上 60 未満		60 以上	
	プラセボ群 (357 例)	本薬群 (362 例)	プラセボ群 (605 例)	本薬群 (598 例)	プラセボ群 (1405 例)	本薬群 (1407 例)
死亡に至った有害事象 ^{a)}	21.3 (76)	17.7 (64)	15.9 (96)	13.9 (83)	11.5 (161)	9.9 (139)
重篤な有害事象	52.9 (189)	42.3 (153)	44.6 (270)	39.5 (236)	35.0 (492)	32.5 (457)
投与中止に至った有害事象	6.7 (24)	5.0 (18)	5.8 (35)	6.4 (38)	4.1 (57)	3.9 (55)
投与中断に至った有害事象	22.4 (80)	13.8 (50)	15.9 (96)	14.7 (88)	12.3 (173)	10.4 (146)
減量に至った有害事象	1.4 (5)	2.8 (10)	0.8 (5)	1.8 (11)	1.1 (15)	1.6 (22)
体液量減少を示唆する有害事象	10.4 (37)	10.8 (39)	7.1 (43)	8.4 (50)	5.2 (73)	5.8 (81)
腎関連事象	16.2 (58)	12.7 (46)	8.9 (54)	7.0 (42)	3.3 (46)	3.8 (53)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (3)
重度の低血糖事象	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0.3 (2)	0.3 (4)	0.1 (1)
骨折 ^{a)}	2.8 (10)	4.1 (15)	2.5 (15)	2.2 (13)	1.8 (25)	1.5 (21)
切断に至った有害事象 ^{a)}	1.4 (5)	0.8 (3)	0.7 (4)	0.8 (5)	0.2 (3)	0.4 (5)
下肢切断のリスクとなる有害事象 ^{a)}	9.5 (34)	9.7 (35)	5.5 (33)	8.2 (49)	3.8 (53)	5.0 (71)
日本人集団						
ベースライン eGFR (mL/min/1.73 m ²)	45 未満		45 以上 60 未満		60 以上	
	プラセボ群 (30 例)	本薬群 (26 例)	プラセボ群 (41 例)	本薬群 (38 例)	プラセボ群 (108 例)	本薬群 (99 例)
死亡に至った有害事象 ^{a)}	10.0 (3)	11.5 (3)	4.9 (2)	15.8 (6)	13.9 (15)	4.0 (4)
重篤な有害事象	43.3 (13)	38.5 (10)	46.3 (19)	50.0 (19)	42.6 (46)	30.3 (30)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	3.8 (1)	4.9 (2)	10.5 (4)	7.4 (8)	5.1 (5)
投与中断に至った有害事象	10.0 (3)	11.5 (3)	12.2 (5)	7.9 (3)	9.3 (10)	7.1 (7)
減量に至った有害事象	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体液量減少を示唆する有害事象	16.7 (5)	19.2 (5)	9.8 (4)	15.8 (6)	6.5 (7)	11.1 (11)
腎関連事象	13.3 (4)	3.8 (1)	12.2 (5)	2.6 (1)	8.3 (9)	1.0 (1)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重度の低血糖事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
骨折 ^{a)}	6.7 (2)	3.8 (1)	2.4 (1)	2.6 (1)	6.5 (7)	4.0 (4)
切断に至った有害事象 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下肢切断のリスクとなる有害事象 ^{a)}	16.7 (5)	11.5 (3)	14.6 (6)	15.8 (6)	7.4 (8)	12.1 (12)

発現割合%（発現例数）

a) on and off treatment 期（無作為割付けされた治験薬の初回投与日及びそれ以降。当該事象発現時に患者が治験薬を投与中か投与中止しているかは問わない。）の集計とした。注のないものは on treatment 期（無作為割付けされた治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 30 日目まで。）の集計とした。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、腎機能に関わらず投与群間で有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

なお、ベースライン時（組入れ時と無作為化時の平均値）の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者がプラセボ群で 11 例、本薬群で 13 例組み入れられたため、当該患者における有効性及び安全性について確認した。有効性について、主要複合エンドポイントの発現割合は、プラセボ群で 54.5%（6/11 例）、本薬群で 38.5%（5/13 例）、心血管死の発現割合は、プラセボ群で 36.4%（4/11 例）、本薬群で 23.1%（3/13 例）、心不全による入院・緊急受診（初回）の発現割合は、プラセボ群で 36.4%（4/11 例）、本薬群で 23.1%（3/13 例）、全死亡の発現割合は、プラセボ群で 36.4%（4/11 例）、本薬群で 30.8%（4/13

例) と、いずれのイベントも本薬群でプラセボ群と比較して発現が少なかった。安全性について、死亡に至った有害事象(プラセボ群 36.4% (4/11 例)、本薬群 30.8% (4/13 例)、以下同順)及び重篤な有害事象(81.8% (9/11 例)、69.2% (9/13 例))の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。投与中止に至った有害事象(9.1% (1/11 例)、23.1% (3/13 例))、体液量減少を示唆する有害事象(18.2% (2/11 例)、30.8% (4/13 例))、腎関連事象(18.2% (2/11 例)、30.8% (4/13 例))、下肢切断のリスクとなる有害事象(9.1% (1/11 例)、30.8% (4/13 例))は本薬群で多く認められたが、このうち重篤かつ治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群の血液量減少症 1 例、本薬群の腎障害 1 例のみであり、本薬群で認められた腎障害は治験薬の用量を変更せずに回復していた。重度の低血糖事象、糖尿病性ケトアシドーシス、骨折及び切断に至った有害事象は認められなかった。

以上より、既承認効能・効果では十分な有効性(血糖降下作用)が得られない可能性がある旨注意喚起されている中等度腎機能障害患者においても慢性心不全に対する有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えることから、中等度腎機能障害患者に関する注意喚起は不要と考える。また、既承認効能・効果では有効性(血糖降下作用)が期待できないため投与しないこととされている重度腎機能障害患者については、少数例の投与経験に基づき適切に評価することは困難であるが、DAPA-HF 試験で他の患者集団と比較して安全性が異なる傾向は示されておらず、慢性心不全においては本薬の投与対象とすることは可能と考える。ただし、重度腎機能障害患者での投与経験が限られている旨を添付文書で注意喚起するとともに、製造販売後調査において eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者における情報を収集する予定である。

機構は、腎機能障害を有する慢性心不全患者に対する本薬の投与について、以下のように考える。

有効性について、慢性心不全治療に関する本薬の作用機序は明らかではなく、作用機序の観点から腎機能と有効性の関係を検討することはできないが、DAPA-HF 試験の全体集団における組入れ時の eGFR 別の部分集団解析では、腎機能障害の程度により本薬の有効性が異なる傾向は認められず、検討された範囲でいずれの部分集団においても本薬の有効性は期待できると判断する。

安全性について、DAPA-HF 試験の全体集団では、本薬群において腎機能障害の悪化に伴い大部分の有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、プラセボ群と比較して発現割合は大きく異ならなかったことから、臨床的に許容されるものと考ええる。なお、日本人集団では、中等度以上の腎機能障害を有する被験者数が少なく、結果の解釈に限界があるが、全体集団と明らかに異なる傾向は認められなかった。

以上より、eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満を含む中等度の腎機能障害患者について、DAPA-HF 試験結果より慢性心不全に対する本薬の有効性が期待でき、安全性は許容可能と考えることから、本薬の投与対象とすることは可能であり、追加の注意喚起は不要とする申請者の対応は妥当と判断する。

重度腎機能障害患者について、DAPA-HF 試験の成績からは臨床上許容できないリスクは示されていない。しかしながら、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることに加え、当該患者においては本薬の AUC が正常な腎機能を有する患者の 1.86 倍に上昇すると予測されること、腎機能障害は本薬の既知のリスクである体液量減少やケトアシドーシスのリスク因子となりうることを考えること、DAPA-HF 試験では eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の被験者においてプラセボ群に比べ本薬群で体液量減少を示唆する有害事象及び腎関連事象の発現割合が増加する傾向が認められていることから、添付文書において本薬投与可否を慎重に判断する旨を注意喚起する必要がある。また、製造販売後に eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者における本薬の情報を収集する

必要がある。腎機能障害患者に関する添付文書の注意喚起の妥当性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について以下のように説明した。本薬の慢性心不全に対する有効性及び安全性の主たる根拠となる DAPA-HF 試験での対象は、慢性心不全の標準治療が投与されている HFrEF 患者であった。また、DAPA-HF 試験で認められた本薬の有効性及び安全性は、2 型糖尿病の合併の有無に関わらず同様であった（「7.R.4 2 型糖尿病合併又は非合併患者における本薬の有効性及び安全性について」の項参照）。本申請において、LVEF が保たれた心不全患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討したデータは得られていないことから、本薬の投与対象は、DAPA-HF 試験と同様の慢性心不全患者とすることが適切と考える。以上より、本薬の申請効能・効果は「慢性心不全」とした上で、推奨する投与対象を明確にするため、効能・効果に関連する注意において、臨床試験に組み入れられた患者の背景（左室駆出率）を十分に理解した上で、適応患者を選択する旨注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。本申請で本薬の有効性及び安全性の主たる根拠とされた DAPA-HF 試験において、慢性心不全の標準治療を受けている HFrEF 患者において、2 型糖尿病の合併の有無に関わらず本薬の追加投与による有効性が示され、安全性についても既承認効能・効果と比較して新たな懸念はみられなかった（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 2 型糖尿病合併又は非合併患者における本薬の有効性及び安全性について」の項参照）。また、日本人集団における本薬の有効性は全体集団と一貫していると評価でき、安全性については全体集団におけるすべての有害事象の情報は得られていないが、検討された範囲で国内外で臨床的に問題となる違いは認められなかった（「7.R.2.2 DAPA-HF 試験における日本人集団の有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）。本薬の投与対象は、基本的に有効性及び安全性が確認された DAPA-HF 試験の対象者と同様とすべきと考える。

以上より、本薬は、慢性心不全の標準治療がなされた HFrEF 患者に追加投与する治療選択肢の一つとして用いることが適切であり、本薬の投与対象集団を明確にするため、効能・効果は以下のようにした上で、効能・効果に関連する注意において現時点で本薬の投与が推奨される患者の背景（左室駆出率等）に関して情報提供することが適切と判断する。なお、左室駆出率が維持された慢性心不全（HFpEF）患者を対象とした本薬の臨床試験は実施中であり、HFpEF 患者における本薬の有効性及び安全性は明らかではないことから、適切な情報提供を行う必要がある。本薬の適切な投与対象、効能・効果、効能・効果に関連する注意等の具体的な記載内容については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

[効能・効果]（下線部は申請者案からの変更箇所）

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

7.R.7 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。本薬の慢性心不全の適応取得を目指した開発において、用量設定試験は実施していない。本薬は、本邦において 2 型及び 1 型糖

尿病の効能・効果に対し、通常成人には 5 mg を 1 日 1 回、効果不十分な場合には 10 mg を 1 日 1 回投与の用法・用量で承認されており、本薬 10 mg 1 日 1 回投与時の安全性は、2 型及び 1 型糖尿病患者を対象とした臨床試験及び実臨床において確認されている。健康成人及び 2 型糖尿病患者を対象とした尿糖排泄量を指標とする用量反応試験の結果から、腎臓における SGLT2 阻害作用は、本薬 10 mg 投与時にほぼ最大となると考えられた。慢性心不全は進行性の疾患であり、重篤化すると死亡率も高いことから、薬物治療では安全性上の問題がない限り有効性が確実に期待できる用量を選択すべきと考えた。したがって、DAPA-HF 試験では、安全性が担保され、SGLT2 の最大阻害が期待できる用量として 10 mg を選択した。その結果、期待される有効性及び許容可能な安全性が示されたことから、当該設定用法・用量を申請用法・用量とすることが妥当と考えた。また、DAPA-HF 試験では、体液量減少を示唆する有害事象、低血圧及び/又は予期せぬ腎機能の悪化が認められた場合に治験薬の減量が可能な規定とされていたが、無作為割付けされた患者のうち、少なくとも 1 回以上本薬又はそのプラセボを 5 mg (プラセボ群の場合は 5 mg に相当するプラセボ) に減量した被験者割合は、プラセボ群で 1.6% (39/2368 例)、本薬群で 1.9% (45/2368 例) であった。減量例のうちプラセボ群の 30/39 例及び本薬群の 37/45 例は 10 mg への再増量は行われなかった。減量の理由はプラセボ群で有害事象 28 例、重篤な有害事象 1 例、患者判断 7 例、不明 3 例、本薬群で有害事象 42 例、重篤な有害事象 3 例であった。減量に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.1% (25/2368 例)、本薬群 1.8% (43/2368 例) であり、主な事象は低血圧 (プラセボ群 0.5%、本薬群 0.8%、以下同順)、血液量減少症 (0.1%、0.2%)、腎不全 (0.1%、0.2%) 等であった。日本人集団における減量した被験者は、プラセボ群及び本薬群でいずれも 1 例に認められ、いずれも有害事象によるものであった。本薬群の 1 例では 10 mg への再増量は行われなかった。減量に至った有害事象は、プラセボ群の 1 例 (慢性腎臓病) に認められた。本薬 5 mg への減量を要した被験者割合はわずかであり、本薬 5 mg 投与時の慢性心不全に対する有効性は検討されていないことから、本薬 5 mg 投与時のベネフィット・リスクバランスについて結論付けることは困難である。以上より、実臨床においては本薬 10 mg 投与時に本薬と関連する有害事象により投与継続が困難となった場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこととし、用法・用量に 5 mg への減量を規定する必要はないと考えた。

機構は、1 型糖尿病を合併する慢性心不全患者に対し、推奨される用法・用量及び当該集団に対する注意喚起が必要ないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。DAPA-HF 試験では 1 型糖尿病患者は除外されていたが、本薬 10 mg の 1 日 1 回投与は 1 型糖尿病に対する既承認用量の範囲内であり、安全性は確認されているため、慢性心不全の適応で投与した場合でも新たな安全性上の懸念はないと考える。上記のとおり、本薬 5 mg では慢性心不全に対する有効性は確認されていないことを考慮すると、1 型糖尿病を合併する慢性心不全患者に対しても 10 mg の投与が必要と考える。一方で開始用量については、1 型糖尿病患者では本薬 5 mg で投与開始後に適切なインスリン量の調整を行い、重度低血糖や糖尿病性ケトアシドーシスの発現リスクを最小化するため、1 型糖尿病を合併する慢性心不全患者に対しても、開始用量を 1 型糖尿病と同様に 5 mg とすることが適切と考える。慢性心不全に対する治療効果を得るために 10 mg への増量を判断するタイミングと確認すべき事項については、1 型糖尿病患者を対象としてインスリン療法に本薬を追加投与したときの有効性及び安全性を検討した臨床試験 (MB102229 試験及び MB102230 試験) において、インスリンの 1 日投与量は投与開始 2 週間以降概ね安定して推移していたことから、インスリン投与量の安定化及び安全性を確認する上で、5 mg の投与開始 2~4 週間を目安として、インスリン減量率、重度の低血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスの発現状況、それらの有害事象に関連する徴候の有無、尿中及び血中ケトン体の検査値等から総合的に判断することが適切と考える。以上より、1 型

糖尿病を有する慢性心不全患者に対し本薬を投与する際には、糖尿病治療に精通する医師と連携した上で、本薬 5 mg 1 日 1 回から投与を開始し、経過を十分に観察しながらインスリン量を調整した後、本薬 10 mg 1 日 1 回に増量する旨を添付文書で注意喚起することとした。また、1 型糖尿病では特に糖尿病性ケトアシドーシスのリスク増加が認められ、添付文書並びに医療従事者及び患者向け情報提供資材における注意喚起がなされているが、循環器専門医師へもこれらのリスク最小化活動を行うとともに、製造販売後に 1 型糖尿病を合併する慢性心不全患者への本薬投与時の情報を収集する。

機構は、以下のように考える。DAPA-HF 試験計画時点で心不全に対する本薬の推奨用量に関する情報は限られていたものの、当該試験の結果からは申請用法・用量は慢性心不全治療における本薬の妥当な用法・用量であると判断できる。DAPA-HF 試験において本薬 5 mg への減量が可能な規定であったものの、実際に減量した症例はわずかであり、多くの患者は 10 mg に忍容であったこと、及び 5 mg で投与継続したときの心不全に対する有効性の情報が限られているとの申請者の説明を踏まえると、本薬 10 mg 投与時に忍容性が認められなかった場合には投与を中止する等の適切な対応をとる旨注意喚起を行った上で、推奨用法・用量を 10 mg 1 日 1 回投与とすることは妥当と考える。

1 型糖尿病を合併する慢性心不全患者については、重度低血糖やケトアシドーシス等のリスクを低減するために、5 mg 1 日 1 回から開始し、インスリン減量率、低血糖及びケトアシドーシスに関連する徴候や臨床検査値等を慎重に観察し、インスリン投与量の安定化及び安全性を確認した上で 10 mg 1 日 1 回に増量するとの申請者の説明は妥当と考える。また、1 型糖尿病を合併する慢性心不全患者に本薬を投与する際には、糖尿病治療に精通する医師と連携し、患者の状態を観察しながらインスリン量を調整した上で、10 mg へ増量して投与を継続することの可否を判断することが極めて重要であることから、添付文書並びに医療従事者及び患者向け情報提供資材における注意喚起を実施するとの申請者の対応も妥当と考える。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。DAPA-HF 試験では、既承認効能・効果の対象患者から得られている安全性プロファイル以上の新たな安全性の懸念は認められなかったが、慢性心不全患者では利尿薬との併用等の体液量減少のリスク因子が高頻度で想定されること、臨床試験では 1 型糖尿病合併例及び中等度以上の腎機能障害患者における検討が不十分であること等から、医薬品リスク管理計画（案）に設定されている本薬の安全性検討事項の中で、慢性心不全患者への本薬の投与に際して特に検討すべき懸念事項は、体液量減少、糖尿病合併慢性心不全患者におけるケトン体増加による影響・ケトアシドーシスであると考えられる。以上より、使用実態下で本薬を投与した慢性心不全患者における体液量減少及びケトン体増加による影響・ケトアシドーシスの発現状況を確認する一般使用成績調査（中央登録方式、観察期間：1 年、目標症例数：安全性解析対象集団として 1000 例）を実施する。目標症例数 1000 例において、体液量減少に関するリスク因子を探索すること、DAPA-HF 試験で除外されていた 1 型糖尿病を合併している慢性心不全患者における糖尿病性ケトアシドーシスのリスクを個別症例レベルで検討すること等が可能と考える。また、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の患者、腎機能障害患者等における情報についても、可能な範囲で情報を収集する。

機構は、以下のように考える。製造販売後調査では、申請者が提示した内容に加え、既承認時に重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに設定され、糖尿病非合併患者患者を含む慢性心不全患者

における本薬投与時にも注意が必要な低血糖、腎障害等の発現状況についても検討する必要があると考
える。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」に（平成 24 年 4 月 11
日付け 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分
類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最
最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添
付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査
を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添
付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料
に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の慢性心不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏ま
えると安全性は許容可能と考える。本品目は SGLT2 阻害薬であり、慢性心不全に対する新たな治療選択
肢として臨床現場に提供する意義があると考え。また、機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書
における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えない
と考える。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 10 月 12 日

申請品目

[販 売 名] フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名] ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 1 月 16 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

本薬の有効性について、DAPA-HF 試験において主要複合エンドポイントの発現抑制効果についてプラセボ群に対する本薬群の優越性が示されていること、日本人集団において全体集団と一貫した成績が得られていること等から、日本人 HFrEF 患者における本薬の有効性は示されているとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

本薬の既承認時に特定された注目すべき有害事象について、慢性心不全では既承認効能・効果と比較してより注意が必要と考えられる体液量減少を示唆する有害事象を含め、いずれの有害事象に関しても DAPA-HF 試験で検討された範囲で既承認時と比較して新たな安全性の懸念事項は認められていないこと、添付文書において各事象に対し適切な注意喚起が既になされていることから、現時点で追加の注意喚起を行う必要はないとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 2 型糖尿病合併又は非合併患者における本薬の有効性及び安全性について

DAPA-HF 試験で 2 型糖尿病合併の有無別の本薬の有効性に差はなく、日本人集団においても同様の傾向であったことから、日本人慢性心不全患者においても 2 型糖尿病合併の有無によらず本薬の有効性は期待できるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

本薬の既承認時に特定された注目すべき有害事象の発現について、DAPA-HF 試験の 2 型糖尿病非合併例で合併例と比較して特段増加する傾向は認められなかったこと、日本人集団のみで収集されたすべての有害事象においても、2 型糖尿病非合併例で特有の有害事象は認められなかったことから、慢性心不全患者に本薬を投与するにあたり既承認効能・効果での注意喚起に追加して注意喚起を要する事項はないとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、低血糖及びケトアシドーシスについて、いずれ

も本薬の作用機序により糖尿病合併の有無によらず想定されるリスクであること、糖尿病合併の有無によらず低血糖やケトアシドーシスの誘発因子のある状態が想定されること等から、糖尿病を合併していない慢性心不全患者に対しても糖尿病患者と同様に注意喚起が必要であるとの機構の判断も、専門委員に支持された。

1.4 腎機能障害患者における本薬の有効性及び安全性について

DAPA-HF 試験において、組入れ時の eGFR 別の有効性及び安全性が異なる傾向は認められず、日本人集団でも明らかに異なる傾向は認められていないことから、中等度の腎機能障害患者を本薬の投与対象とすることは可能であり、追加の注意喚起は不要とする機構の判断は、専門委員に支持された。

重度腎機能障害患者について、専門委員より、本薬の慢性心不全治療に寄与する作用機序は明らかではないものの、腎機能低下に伴い近位尿細管における SGLT2 阻害作用を介した浸透圧利尿作用が減弱することで心不全治療効果も減弱する可能性があるため、当該患者集団において本薬の曝露量の上昇が予測されること及び DAPA-HF 試験における投与経験は極めて限られていることも踏まえると、当該患者集団を投与対象とすべきか慎重に検討するべきとの意見が出された。機構は、本薬の心不全治療効果に関連する作用が利尿作用のみとは判断できず、また DAPA-HF 試験で検討された範囲で腎機能障害の程度により本薬の有効性が異なる傾向は認められていないこと、また限られたデータではあるものの安全性の観点から臨床的に許容できない懸念が示されているとまでは判断できないことから、重度腎機能障害患者についても投与対象から除外せず、本薬投与可否を慎重に判断する旨を注意喚起した上で、製造販売後に eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者における本薬投与時の情報を収集することが適切と判断し、当該判断は最終的に専門委員に支持された。

1.5 臨床的位置付け、効能・効果について

本薬は、HFrEF 患者において慢性心不全の標準的な既存治療に追加して投与する新たな治療選択肢として、本邦の臨床現場に提供する意義はあるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

また、本薬の投与対象集団を明確にする上で、効能・効果を「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」とした上で、添付文書の効能・効果に関連する注意において現時点で本薬の投与が推奨される患者の背景（左室駆出率等）に関して情報提供することが適切との機構の判断について、専門委員より、以下の意見が出された。

- ・ 左室駆出率に基づく病態概念が浸透してきている現行の科学的知見とエビデンスに基づく投与対象を、効能・効果又は効能・効果に関連する注意としてより明確に反映するべきである。
- ・ HFpEF 患者では併存症として糖尿病を有する患者が多く、本薬が既に糖尿病に対する適応を有することを踏まえると、慢性心不全を合併する糖尿病患者の治療に際して必ずしも心不全診療に精通していない循環器を専門としない医師により左室駆出率が考慮されずに慢性心不全への治療効果も期待して本薬が選択される状況が想定され、既存の慢性心不全治療薬よりも HFpEF に対して使用され易い可能性が懸念されることから、添付文書で左室駆出率に基づく投与対象についてより明確化すべきである。
- ・ HFpEF に対して現時点で本薬の有効性が明らかに期待できない、又は安全性に懸念があると考えられる根拠は乏しく、本薬の浸透圧利尿作用が有効である可能性もあることから、投与対象から除外すべき集団とまでは考えられないため、HFpEF については有効性及び安全性が確立していない旨を効能・効果に関連する注意で情報提供することが適切である。

機構は、上記の専門委員の意見に加え、本薬が心不全治療としては新規の薬理作用による効果が期待される薬剤であること、本薬の HFpEF 患者を対象とした臨床試験は実施中であり、現時点で HFpEF 患者における本薬の有効性及び安全性に関するデータはないことを踏まえて再検討した結果、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおりとした上で、添付文書の臨床成績の項で臨床試験における対象患者の左室駆出率等について具体的に情報提供することが妥当と判断した。また、医療従事者向け資材において、必要に応じて各適応症に関する診療に精通した医師と連携し、適切な投与対象の選択等が可能となるよう周知することが妥当と判断した。なお、HFpEF 患者を対象とした臨床試験成績が得られた際には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。機構は申請者に対応を求め、適切に対応されたことを確認した。

[効能・効果]

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

[効能・効果に関連する注意]

<慢性心不全>

- ・ 左室駆出率が保持された慢性心不全における本薬の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

1.6 用法・用量について

本薬の慢性心不全における用法・用量について、本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与とする機構の判断は、専門委員に支持された。

また、1 型糖尿病の合併患者は DAPA-HF 試験では除外されていたが、重度低血糖やケトアシドーシス等のリスクを低減するために、糖尿病治療に精通する医師あるいはその指導のもとで、1 型糖尿病に対する開始用法・用量及び注意喚起に準じて患者の状態を観察しながら使用することを、添付文書並びに医療従事者及び患者向け情報提供資材で注意喚起する必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

[用法・用量]

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。

[用法・用量に関連する注意]

<慢性心不全>

- 1型糖尿病を合併する患者では、糖尿病治療に精通した医師あるいはその指導のもとで、適切な対応が行える管理下で5 mg 1日1回から投与を開始すること。また、経過を十分に観察しながらインスリン量を調整した後、10 mg 1日1回に増量すること。5 mg 1日1回では慢性心不全に対する有効性は確認されていない。

1.7 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項等について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表20に示す安全性検討事項を設定すること、表21に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表22に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 性器感染 尿路感染 低血糖 多尿・頻尿 体液量減少に関連する事象 ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス 	<ul style="list-style-type: none"> 体重減少の安全性への影響 腎障害 肝障害 骨折 悪性腫瘍 下肢切断 	<ul style="list-style-type: none"> 高齢者への投与時の安全性 腎機能障害患者への投与時の安全性 肝機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 慢性心不全患者を対象とした市販直後調査 1型糖尿病患者を対象とした製造販売後データベース調査（ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス） 慢性心不全患者を対象とした一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 慢性心不全患者を対象とした市販直後調査による情報提供 患者向け資材の作成と提供（フォシーガ錠を服用される患者さん・ご家族の方へ【<u>効能共通</u>】） 患者向け資材の作成と提供（フォシーガ錠を服用される1型糖尿病患者の患者さん・ご家族の方へ【1型糖尿病】、フォシーガ錠 1型糖尿病患者向けガイド（携帯カード）【1型糖尿病】） 医療従事者向け資材の作成と提供（適正使用のしおり【<u>効能共通</u>】） 医療従事者向け資材の作成と提供（フォシーガ錠医療従事者向けガイド【1型糖尿病】）

下線部：本申請効能・効果に関連する活動

表22 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬を初めて使用した慢性心不全患者
観察期間	1年
予定症例数	安全性解析対象症例として1000例
主な調査項目	低血糖、体液量減少に関連する事象、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス、腎障害の発現状況、患者背景（年齢、NYHA 心機能分類、腎機能、合併症等）、併用薬剤の使用状況、心不全イベント（全死亡、心血管死、心不全による入院）等

2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
28	1	図3 ベースラインのHbA1c別の主要評価項目のハザード比(FAS)	図3 ベースラインのHbA1c別の主要評価項目のハザード比 ^{a)} (FAS) <u>a) ベースラインのHbA1cの範囲の5%点、50%点、95%点を節点とした制限付き3次スプラインを組み込んだCox比例ハザードモデルにより推定されたハザード比とその95%CI</u>
34	1	図4 組入れ時のeGFR別の主要評価項目のハザード比(FAS)	図4 組入れ時のeGFR別の主要評価項目のハザード比 ^{a)} (FAS) <u>a) 組入れ時のeGFRの範囲の5%点、50%点、95%点を節点とした制限付き3次スプラインを組み込んだCox比例ハザードモデルにより推定されたハザード比とその95%CI</u>

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

2型糖尿病

1型糖尿病

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

[用法及び用量]

2型糖尿病

通常、成人にはダパグリフロジンとして5mg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10mg1日1回に増量することができる。

1型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして5mg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10mg1日1回に増量することができる。

慢性心不全

通常、成人にはダパグリフロジンとして10mgを1日1回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
ASC	Apoptosis-associated speck-like protein	アポトーシス関連スペック様タンパク質
BBN	N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine	N-ブチル-N-(4-ヒドロキシブチル) ニトロソアミン
BMI	Body mass index	体格指数
BTBR	Black and tan brachyury	—
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CKD 分類	—	推算糸球体ろ過量に基づく腎機能の分類
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy defibrillator	両室ペーシング機能付き植込み型除細動器
CRT-P	Cardiac resynchronization therapy pacemaker	ペーシング機能のみの両心室ペースメーカ
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
D1699C00001 試験	—	DAPA-HF 試験
EC ₅₀	Effective concentration resulting in 50%	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E _{max}	Maximum effect	最大効果
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
FS	Fractional shortening	内径短縮率
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Glycosylated haemoglobin Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率の低下した心不全
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
IL-1β	Interleukin-1β	インターロイキン-1β
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
IVSd	Interventricular septum thickness at end-diastole	拡張末期での心室中隔壁厚
IVSs	Interventricular septum thickness at end-systole	収縮末期での心室中隔壁厚
LAD	Left anterior descending artery	左前下行枝
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVESV	Left ventricular end-systolic volume	左室収縮末期容積

LVEDV	Left ventricular end-diastolic volume	左室拡張末期容積
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NHE-1	Sodium-hydrogen antiporter-1	—
NLRP3	NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3	—
NT-proBNP	N-terminal pro-B type natriuretic peptide	N 末端プロ脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PT	Preferred terms	基本語
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
RT-PCR	Reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SGLT2	Sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体 2
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
V2/F	—	中央コンパートメントの見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
処方変更 BE ガイドライ ン	—	経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験 ガイドライン (平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬 審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査 発 0229 第 10 号により一部改正)
本剤	—	フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg
本薬	—	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物