第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

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

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
用語の説明 6
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 緒言 7
2.5.1.2 医療上のアンメットニーズ 7
2.5.1.3 科学的背景 8
2.5.1.4 臨床開発プログラム 9
2.5.1.5 規制当局からの助言、ガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守 9
2.5.1.5.1 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守 9
2.5.1.5.2 考慮すべき治療ガイダンス及び規制当局のガイダンス 9
2.5.1.5.3 規制当局からの助言と試験デザイン変更 10
2.5.1.5.3.1 FDA からの主な助言 10
2.5.1.5.3.2 EMA からの主な助言 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.4 有効性の概括評価 12
2.5.4.1 心血管死及び心不全イベントの評価における DAPA-HF 試験のデザイン 12
2.5.4.1.1 全般的な試験デザイン 12
2.5.4.1.2 試験対象集団 12
2.5.4.1.3 試験期間 12
2.5.4.1.4 用量及び対照薬 12
2.5.4.1.5 併用薬 13
2.5.4.1.6 試験の評価項目及び統計学的手法 13
2.5.4.2 DAPA-HF 試験結果 15
2.5.4.2.1 患者集団 15
2.5.4.2.2 試験実施 15
2.5.4.2.3 駆出率の低下した心不全患者の治療におけるダパグリフロジンの有効性 15
2.5.4.2.3.1 心血管死及び心不全イベント 16
2.5.4.2.3.2 サブグループ別の治療効果 19
2.5.4.2.3.3 症状アウトカム（KCCQ の症状合計スコア） 26
2.5.4.2.3.4 腎複合エンドポイント 28
2.5.4.2.3.5 全死亡（死因を問わない） 28
2.5.4.2.3.6 有効性データの利点と限界 29
2.5.4.3 有効性に関する結論 30
2.5.5 安全性の概括評価 30

2.5.5.1 安全性データの評価及び解析 30
2.5.5.2 曝露状況及び人口統計学的特性 30
2.5.5.3 有害事象の解析 31
2.5.5.3.1 死亡 31
2.5.5.3.2 重篤な有害事象 31
2.5.5.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 31
2.5.5.3.4 注目すべき有害事象 31
2.5.5.3.5 サブグループにおける安全性 32
2.5.5.3.5.1 糖尿病合併の有無別の安全性 32
2.5.5.3.5.2 年齢別・腎機能別の安全性 32
2.5.5.4 添付文書情報に対する DAPA-HF 試験安全性データの影響 32
2.5.5.5 市販後安全性報告 33
2.5.5.6 安全性データの利点と潜在的限界 34
2.5.5.7 安全性に関する結論 34
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 34
2.5.6.1 ダパグリフロジンの治療状況 34
2.5.6.1.1 医療上のアンメットニーズ 34
2.5.6.2 ベネフィット 35
2.5.6.3 リスク 35
2.5.6.4 ベネフィット - リスク評価 36
2.5.7 参考文献 37

表目次

表 1 主要評価項目及び副次的評価項目の検証的解析の概要（FAS） 16
表 2 8 カ月時で KCCQ の症状合計スコアに臨床的に意味のある改善又は悪化が認められた患者の割合 27

図目次

図 1 心血管死又は心不全イベントからなる主要複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線（FAS） 17
図 2 主要複合エンドポイント及び各要素のフォレストプロット（FAS） 18
図 3 主要複合エンドポイント（心血管死又は心不全イベント）のサブグループ別フォレストプロット（FAS） 20
図 4 T2DM の有無別の主要複合エンドポイント及び各要素のフォレストプロット（FAS） 22
図 5 ベースライン時の HbA1c（%）別の主要評価項目のハザード比（FAS） 23

図 6 ベースライン時の eGFR（mL/min/1.73 m^2）別の主要評価項目のハザード比（FAS） 24
図 7 ベースライン時の LVEF（%）別の主要評価項目のハザード比（FAS） 25
図 8 ベースライン時の NT-proBNP 濃度（pmol/L）別の主要評価項目のハザード比（FAS） 26
図 9 全死亡（死因を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（FAS） 29

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
ACC	American College of Cardiology：米国心臓病学会
ACCF	American College of Cardiology Foundation：米国心臓病学会財団
AHA	American Heart Association：米国心臓協会
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ARNI	ARB/Neprilysin inhibitor：ARB／ネプリライシン阻害薬
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：ヒト医薬品委員会
CKD	Chronic kidney disease：慢性腎臓病
CSR	Clinical study report：治験総括報告書
CV	Cardiovascular：心血管
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病ケトアシドーシス
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過値
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
HF	Heart failure：心不全
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction：左室駆出率の低下した心不全
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire：カンザスシティ心筋症についての質問票
LVEF	Left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
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
PRO	Patient Reported Outcomes：患者報告アウトカム
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone axis：レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
TSS	Total symptom score：症状合計スコア

用語の説明

用語	説明
標準治療	DAPA-HF に組み入れられた患者は、各国の HFrEF の治療ガイドラインに従った標準治療を受けた。
治験薬	本概括評価中で治験薬とは、無作為割付けされた治療（すなわち、ダパグリフロジン 10 mg 又はプラセボ）を指す。図表では IP という略号を用いている。
心不全イベント	主要評価項目に含まれる「心不全による入院」又は「心不全による緊急受診」という 2 つの要素を併せて「心不全イベント」と表記する。
DECLARE 試験	DECLARE-TIMI 58 試験（D1693C00001 試験）を指す。
心不全による入院（再発）	心不全による入院（初回及び再発）を指す。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

ダパグリフロジン（Forxiga™/Farxiga®/Edistride™[1]）はナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害剤である。ダパグリフロジンは現在、成人の 2 型糖尿病（T2DM）の治療における食事及び運動療法の補助療法として、90 カ国以上の国で承認を取得している。2012 年 11 月（フォシーガ受付番号：EMEA/H/C/002322、Edistride 受付番号：EMEA/H/C/004161）に欧州連合において、2014 年 1 月（Forxiga 受付番号：NDA 202293）には米国において、それぞれ承認を取得した。ダパグリフロジンは、単独療法として、又は T2DM の治療薬と併用して投与できる。また、欧州連合及び日本では 1 型糖尿病の治療薬として承認を取得している。アストラゼネカ社は、DECLARE TIMI 58 試験（以後、DECLARE 試験）の結果に基づいて、各国で添付文書を改訂中である。DECLARE 試験は、心血管（CV）疾患の有無を問わず、T2DM 患者で実施された長期心血管アウトカム試験であった。2019 年 10 月現在、添付文書の改訂は欧州連合、米国及びブラジルで承認済である。

本申請により、アストラゼネカ社は、成人におけるダパグリフロジンの下記の新たな適応症取得を目指している（適応症は国によって異なる可能性がある）。日本における効能・効果（案）については、本概括評価の補遺 2.5.1.1 項の表 1 を参照されたい。

- 駆出率の低下した心不全の治療

なお、現在、心不全治療薬として承認されている SGLT2 阻害剤はない。

本申請は、最近終了した第 III 相 D1699C00001 試験（以下、DAPA-HF 試験）に基づく。当第 III 相試験は、規制当局の助言を踏まえた、適切な検出力を持つ新たな適応症を取得するに値する試験であった。DAPA-HF 試験では、左室駆出率（LVEF）が低下し、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類が II～IV の慢性心不全患者において、標準治療に加えてダパグリフロジン 10 mg を 1 日 1 回投与したときの心血管死、心不全による入院及び心不全による緊急受診（以下、心血管死及び心不全イベント）に対する作用をプラセボと比較検討した。

本臨床に関する概括評価は、DAPA-HF 試験結果を客観的に評価することにより、申請適応症の根拠を示すものである。臨床試験データは本申請資料の「臨床的有効性」及び「臨床的安全性」に要約する。

2.5.1.2 医療上のアンメットニーズ

世界で心不全に罹患している患者の推定数は 6340 万人である（GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017）。西洋諸国における全入院の 1～4%は心不全によるものであり（Ponikowski et al 2016）、米国及び欧州では年間 100 万人をはるかに超える患者が心不全により入院を余儀なくされている（Ambrosy et al 2014）。心不全の有病率及び発症率は世界的に増加し続けており、欧米における心不全の有病率は推定 1～2%、米国だけで患者数は 620 万人にのぼる（Benjamin et al 2019、GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017）。2012 年の世界における年間医療経済的負担は 1080 億ドルと推定され（Cook et al 2014）、人口の高齢化に伴い増加すると予測されている。

米国のコミュニティベースのサンプルからの最近の報告では、左室駆出率の低下した心不全（HFrEF）患者の 5 年死亡率は 66%であり、20 年間の調査期間にわたり変化はみられなかった

[1] Forxiga™/Farxiga®/Edistride™（ダパグリフロジン）はアストラゼネカグループの商標である。

（Tsao et al 2018）。HFrEF は、代償不全による頻回の入院及び緊急受診を伴う進行性の悪化と関連しており、これは著しく不良な予後と関連することが示唆されている（Ambrosy et al 2014、Okumura et al 2016、Rame et al 2001、Skali et al 2014）。

HFrEF 患者は、日常機能及び生活の質に大きく影響する衰弱性症状を呈する。心不全の主要症状には、息切れ、疲労及び脚、足、足首の腫脹がある（Zambroski et al 2005）。

HFrEF の死亡及び心不全イベントの改善に有効な最新の薬物療法には、1）レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）拮抗薬、2）β 遮断薬、及び 3）ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）（適切と判断された場合）などがあり、複数経路を同時に標的とする（Ponikowski et al 2016、Yancy et al 2017、Yancy et al 2013）。これらの薬物療法に加えて、利尿薬は体液過剰による症状を軽減するために使用されるが、死亡率の低下は認められていない（Yancy et al 2013）。さらに近年、新しい治療選択肢としてネプリライシン阻害薬と RAAS 拮抗薬から成る化合物（sacubitril/valsartan）が登場したが、当該有効性にもかかわらず、PARADIGM-HF 試験（sacubitril/valsartan）では心血管死又は心不全による入院の割合は依然として高いままであった（年間約 20%）（McMurray et al 2014、Sacks et al 2014）。植込み型除細動器及び心臓再同期療法（除細動機能の有無を問わない）を含む医療機器については、一部の HFrEF 患者の心不全イベントによる入院及び死亡の減少が期待できる（Epstein et al 2013、Ponikowski et al 2016）。

既存の HFrEF 治療は、低血圧（すべての治療薬）、徐脈（β 遮断薬）、腎機能障害及び高カリウム血症（RAAS 阻害薬及び MRA）などの安全性上の問題により使用が制限されることが多い（Yancy et al 2013）。このため、治療の選択肢が狭まり、目標用量での治療が困難となる（Greene et al 2018）。

SGLT2 阻害剤は、例えば DECLARE 試験（Wiviott et al 2019、Zelniker et al 2019）において、T2DM 及び高い CV リスクを有する患者で有益な効果を示した。SGLT2 阻害剤による心不全予防は、心血管疾患の一次予防に関する米国心臓病学会／米国心臓協会ガイドラインの最新版（2019 年版）に記載されており、2018 年の欧州心臓病学会心不全部会（Arnett et al 2019、Seferović et al 2018）の見解表明でも述べられている。

さらに、DECLARE 試験の結果では、ダパグリフロジンを投与すると、ベースライン時の駆出率に関係なく T2DM 患者における心不全による入院が減少し、ベースライン時に HFrEF を併発していた患者では、心血管死及び全死亡（死因を問わず）が減少した（Kato et al 2019、Wiviott et al 2019）。

日本における医療上のアンメットニーズについては、本概括評価の補遺 2.5.1.2 項を参照されたい。

2.5.1.3 科学的背景

ダパグリフロジンは、非常に強力で、選択的かつ可逆的な SGLT2 阻害剤であり、糖尿病患者の血糖コントロールを改善するとともに、心血管保護作用及び腎保護作用を示す。

ダパグリフロジンによる SGLT2 の阻害により、近位尿細管における糸球体濾過液からのグルコースの再吸収が抑制されるとともに、ナトリウムの再吸収が同時に抑制され、尿中グルコース排泄及び浸透圧利尿をもたらす（Kasichayanula et al 2014）。また、SGLT2 阻害によりダパグリフロジンは遠位尿細管へのナトリウムイオンの送達を亢進させ、その結果、尿細管腎糸球体フィードバックを是正し、腎糸球体内圧を低下させると考えられている（Thomson et al 2012）。ダパグリフロジンによる SGLT2 阻害の二次作用には、血圧低下（Sjöström et al 2015）、体重減少

（Bolinder et al 2014）及びヘマトクリット値の増加（Lambers Heerspink et al 2013、List et al 2009）がある。

SGLT2 阻害剤の心腎保護作用は、SGLT2 阻害剤の心血管アウトカム試験で投与開始後早期から効果が認められたことから、代謝作用より血液循環系作用を通じて発現していると考えられており（McMurray et al 2019c、Neal et al 2017、Wiviott et al 2019、Zinman et al 2015）、SGLT2 阻害剤の血糖低下作用のみに依存するものでなく、T2DM 患者に限定されるものでもない。

SGLT2 阻害による浸透圧利尿作用及び関連する血行動態作用に加えて、心筋代謝、イオンチャネル、線維化、アディポカイン及び尿酸に対する潜在的な二次作用が、ダパグリフロジンの心腎保護作用の作用機序である可能性が考えられている（Verma et al 2018）。

2.5.1.4 臨床開発プログラム

ダパグリフロジンは、成人 T2DM 患者を対象にダパグリフロジンの安全性及び有効性を検討するために計画された臨床開発プログラムに基づいて、成人 T2DM の治療薬として最初の承認を取得した。ダパグリフロジンの T2DM 臨床試験プログラムは、プラセボ対照試験と標準治療の実薬対照試験の両方からなり、完了した臨床薬理試験は 30 試験以上、完了した第 IIb～第 IV 相試験は 20 試験以上である。近年、T2DM 患者における心血管安全性データの追加の規制要件に対応する大規模な心血管アウトカム試験である DECLARE 試験の結果が報告された。

最新の DAPA-HF 試験以外にも、心不全患者におけるダパグリフロジンの効果を評価するための追加試験として、左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）患者を対象とした大規模アウトカム試験である D169CC00001 試験（DELIVER 試験）、並びに HFpEF 患者及び HFrEF 患者を対象とした D169EC00001 試験（DETERMINE-preserved 試験）及び D169EC00002 試験（DETERMINE-reduced 試験）が進行中である。さらに、慢性腎臓病（CKD）患者を対象とした D169AC00001 試験（DAPA-CKD 試験）では、腎アウトカムに対するダパグリフロジンの効果が検討されている。これらの進行中の試験では、T2DM 患者及び非糖尿病患者を組み入れている。

本申請の評価資料である DAPA-HF 試験は、event-driven、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。本試験には、非糖尿病患者（55%）を含む HFrEF 患者 4744 例を組み入れ、追跡期間（中央値）は 18 カ月であった。DAPA-HF 試験の試験規模及び試験期間は、心血管死及び心不全イベントの減少の綿密な評価、並びに HFrEF の一般的集団を代表する HFrEF 患者における潜在的な安全上の懸念の評価が可能となるよう設計されていた。

2.5.1.5 規制当局からの助言、ガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

2.5.1.5.1 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

医薬品規制調和国際会議（ICH）に基づいて、アストラゼネカ社の手順書、内部品質管理及び監査体制は、本試験が GCP（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）に従って臨床試験が実施されたことを保証するものである。

2.5.1.5.2 考慮すべき治療ガイダンス及び規制当局のガイダンス

本申請の一部として、以下のガイドラインを考慮した。

- 欧州連合：ヒト医薬品委員会（CHMP）ガイドライン「Guideline on clinical investigational medicinal products for the treatment of chronic heart failure」（

CPMP/EWP/235/95、Rev.2; 2017 年 7 月 20 日）及び「Note for guidance on clinical investigational of medicinal products for the treatment of cardiac failure」（CPMP/EWP/235/95、Rev.1; 1999 年 12 月 16 日）。

- 米国：米国食品医薬品局（FDA）のドラフトガイダンス「Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development」（2019 年 6 月）。

第 III 相 DAPA-HF 試験 1 試験に基づく申請は、内的妥当性及び外的妥当性、臨床的重要性、統計的有意性、データ品質及び内部整合性に関する明白な結果により規制ガイドラインに定められた基準を満たしているというのがアストラゼネカ社の見解である。

2.5.1.5.3 規制当局からの助言と試験デザイン変更

2.5.1.5.3.1 FDA からの主な助言

[redacted] Meeting（20[redacted] 年 [redacted] 月） 及び[redacted]に関する [redacted] Meeting（20[redacted] 年 [redacted] 月）

[redacted]

- [redacted]（[redacted]）[redacted]を[redacted]し、[redacted]を行うこと（[redacted]に関する詳細は、DAPA-HF 試験の治験総括報告書（CSR）10.4 項を参照）。
- [redacted]ため、[redacted] をアストラゼネカ社が[redacted]した根拠及び提案が議論された。FDA は、[redacted]を推奨した。20[redacted] 年 [redacted] 月に FDA に提出された[redacted]（[redacted]）では、[redacted]は FDA から支持された[redacted]とし、ただし、[redacted]が[redacted]した場合は[redacted]を可とした。

[redacted]

- FDA からの助言により、[redacted]を[redacted]したとき、[redacted]、及び[redacted]となるように[redacted]した。これは、[redacted]場合であっても、[redacted]を意図したものであった。

[redacted]

- 当局の助言に沿って、[redacted]を[redacted]した。その後、[redacted]が[redacted]された。
- [redacted]と[redacted]における[redacted]について議論し、[redacted]が[redacted]とした。

[redacted]

- [redacted]ために、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を[redacted]した。

[redacted]

- [redacted] の代わりに[redacted]とした。

- FDA からの助言及び広範な文献レビューに基づき、[redacted]と[redacted]（[redacted]）を[redacted]した。[redacted]について議論した（第 5 部 3.5.4.1 項の PRO［患者報告アウトカム］資料を参照）。

2.5.1.5.3.2 EMA からの主な助言

CHMP Scientific Advice Procedure No.: EMEA/H/SA/1012/4/20[redacted]/II（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

[redacted]

- [redacted]について、[redacted]を検討し、[redacted]を裏付けること。

[redacted]

- [redacted]（[redacted]）[redacted]を[redacted]し、[redacted]を行うこと（DAPA-HF 試験 CSR 10.4 項を参照）。

[redacted]

- [redacted]は、20[redacted] 年の [redacted] [redacted]に従って[redacted]した。
- [redacted]は、[redacted]よう助言を受け、[redacted]した。また、[redacted]よう助言を受け、[redacted]。
- EMA ガイダンスに従い、[redacted]（[redacted]）を[redacted]した。

[redacted]

- [redacted]ために、[redacted]、[redacted]及び医薬品リスク管理計画書に記載されている[redacted]（20[redacted] 年 [redacted] 月の [redacted]）を[redacted]した。

[redacted]は、EMA/PRAC の要求に従って[redacted]に関する情報を含め、FDA から助言された [redacted] [redacted]を [redacted]するために、[redacted]された（20[redacted] 年 [redacted] 月）（詳細は DAPA-HF 試験 CSR 9.9 項を参照）。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言については補遺 2.5.1.5.3.1 項を参照されたい。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請には、生物薬剤学に関する新たな情報は含まれていない。関連する生物薬剤学の情報については、最新の添付文書及び既提出の「生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」を参照されたい。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請では、心不全に対する作用機序について「臨床薬理試験」に記載する。臨床薬理に関するその他の新たな情報は含まれていない。関連する臨床薬理試験の情報については、最新の添付文書及び既提出の「臨床薬理試験」を参照されたい。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 心血管死及び心不全イベントの評価における DAPA-HF 試験のデザイン

2.5.4.1.1 全般的な試験デザイン

DAPA-HF 試験は、event-driven、国際、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 相試験であり、HFrEF 患者を対象にダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与を標準治療に追加したときの心血管死及び心不全イベントに対する効果を、プラセボの 1 日 1 回投与と比較検討した。

DAPA-HF 試験の治験依頼者はアストラゼネカ社である。

2.5.4.1.2 試験対象集団

選択基準及び除外基準は、T2DM 患者及び非糖尿病患者を含む一般的な HFrEF 集団を代表する広範な集団を組み入れるために設定した（DAPA-HF 試験 CSR 9.3.1 項及び 9.3.2 項を参照）。

心不全の診断記録があり、NYHA 心機能分類 II 以上、LVEF が 40%以下、及び各国の標準治療に従って心不全に対する薬物療法又は医療機器による治療を受けている 18 歳以上の患者を試験に組み入れた。さらに、過去 12 カ月以内に心不全の入院歴がなければ N 末端プロ脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）濃度が 600 pg/mL 以上、過去 12 カ月以内に心不全により入院した場合は 400 pg/mL 以上とした。心房細動又は心房粗動を有する患者では、心不全の入院歴の有無にかかわらず 900 pg/mL 以上とした（DAPA-HF 試験 CSR を参照）。

主な除外基準として、症候性低血圧又は収縮期血圧が 95 mmHg 未満、直近の心不全の悪化、重大な心血管イベント、又は心血管処置（計画された処置を含む）、推算糸球体濾過値（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満（又は腎機能の急激な低下）、1 型糖尿病、及び試験への参加を困難にする又は余命を大きく制限する可能性のある状態を設定した（DAPA-HF 試験 CSR を参照）。

HFrEF 患者は一定の割合で腎機能障害を有する（Löfman et al 2017）。代表的な HFrEF 集団を組み入れるために、登録時に eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の患者を無作為割付けすることとし、試験期間中に eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以下となった場合も、治験薬の投与を継続することとした。

全体として、DAPA-HF 試験は、最近のレジストリにおけるベースラインの患者特性と比較して HFrEF の代表的な患者集団である症候性 HFrEF 患者 4744 例を 1 日 1 回のダパグリフロジン 10 mg 投与群又はプラセボ投与群に割り付けた（McMurray et al 2019a、McMurray et al 2019b）。

2.5.4.1.3 試験期間

主要複合エンドポイントのイベント発現が規定数の 844 例に達したと予測された時点で試験終了手順を開始した。追跡期間の最大値は 27.8 カ月、中央値は 18.2 カ月であった。

2.5.4.1.4 用量及び対照薬

HFrEF 患者を対象としたダパグリフロジンの用量設定試験は実施していない。市販用量 10 mg のダパグリフロジンは、広範な臨床開発プログラムにおいて T2DM の治療、並びに HFrEF を合併した患者を含む T2DM 患者における CV イベント及び腎イベントの予防において、良好なベネ

フィット-リスク・バランスを示した。薬物動態及び薬力学データは、10 mg のダパグリフロジンが腎臓の SGLT2 を最大限に阻害することを示していた。

HFrEF は重度であり、かつ進行性の特性を有していることを考慮して、DAPA-HF 試験では、最大の SGLT2 阻害をもたらす用量を用いて有効性を検討するため、ダパグリフロジン 10 mg を選択した。

ダパグリフロジン 10 mg 又は対応するプラセボの投与を可能な限り継続することとした。必須ではない併用薬の減量又は投与を中止しても症状が回復しなかった一部の患者では、治験実施計画書に従ってダパグリフロジン又は対応するプラセボを 5 mg に減量することを可とした（詳細は臨床的有効性 2.7.3.4.2 項を参照）。

すべての患者は、HFrEF に対する標準治療を受けることから、プラセボを対照薬とすることは適切であると考えられた。

2.5.4.1.5 併用薬

ベネフィット及び忍容性を考慮して、個々の患者に応じて最適な HFrEF の標準治療を選択した。治療には、通常 RAAS 阻害薬（ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬［ARB］又は sacubitril/valsartan）、β 遮断薬、MRA 及び植込み型医療機器（心臓再同期療法、植込み型除細動器）が用いられた。

非盲検下での SGLT2 阻害剤（ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン等）の併用及びこれらの薬剤を含む配合剤の併用は禁止した。

2.5.4.1.6 試験の評価項目及び統計学的手法

規制当局からの助言（2.5.1.5.3 項を参照）と一貫するよう、DAPA-HF 試験では、心血管死又は心不全イベントの複合エンドポイントを主要評価項目とした。

CDISC に則って最新の治療を記録するため、心不全イベントを心不全の悪化による入院又は同等に重度のイベント（すなわち、医師による計画外の診察につながる心不全による緊急受診及び経口利尿薬の増量以外の治療の強化）と定義した（詳細は DAPA-HF 試験 CSR 及び DAPA-HF 試験の治験実施計画書 Appendix C を参照されたい）。

副次的評価項目は、心血管死又は心不全による入院のいずれかの初回発現までの期間、心不全による入院（初発及び再発、以後再発）及び心血管死の総数、8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化、eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全移行又は腎臓死のうちいずれかの初回発現までの期間、全死亡（死因を問わず）までの期間であった。すべての死亡、心不全イベント及び腎複合エンドポイント（eGFR を除く）は、臨床イベント判定委員会にて中央判定された。

DAPA-HF 試験における評価項目の一覧は、DAPA-HF 試験 CSR 表 5 を参照されたい。

中央判定

以下の潜在的評価項目が報告され、中央判定のために原資料が提出された：全死亡（同意撤回後の死亡を除く）、全心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）、潜在的腎関連イベント、心虚血性イベント、脳血管イベント、糖尿病ケトアシドーシス（DKA）（詳細は DAPA-HF 試験 CSR 9.7.1 項を参照）。

検証的検定手順

主要評価項目と副次的評価項目は、階層的な順序で検定した。1 回の中間解析を Haybittle-Peto 関数で調整し、有意水準は 0.04992 とした。

主要な解析は、本試験で無作為に割り付けられたすべての患者を含む最大の解析対象集団（FAS）を対象に、中央判定で確定されたイベントについて行った。主要複合評価項目のイベントの初回発現までの期間及び 95%信頼区間を、無作為割付け時の T2DM の有無で層化し、心不全による入院歴で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いてダパグリフロジン群とプラセボ群を比較した。また、全体的な治療効果に対する、主要複合エンドポイントの各要素の寄与を検討した（DAPA-HF 試験 CSR 9.8.1 項を参照）。

KCCQ の評価方法

KCCQ は、健康状態を単独で測定するために開発された質問票であり、患者の視点で捉えた症状、身体活動制限、生活の質及び社会的制限のドメインで構成される。

KCCQ の症状合計スコアは、質問項目の一部に基づいており、「症状重症度スコア」及び「症状頻度スコア」の平均値として算出される。スコアは 0～100 点に換算される。スコアが高いほど健康状態は良好である。KCCQ の症状合計スコアは、心不全において明確に定義され（Green et al 2000）、信頼性が高く、反応性の高い PRO であり、対象患者集団の症状を測定するのに適したツールである。KCCQ の症状合計スコアは、外部の観察者の解釈に影響されることなく、心不全症状の種々の側面（疲労、末梢性浮腫、呼吸困難、起坐呼吸）について患者から直接収集する。詳細については、第 5 部 3.5.4.1 項の PRO 資料を参照されたい。

ベースラインから 8 カ月までの KCCQ の症状合計スコアの変化の群間比較を、順位を用いた共分散分析（ANCOVA）及び win ratio を用いて行った。臨床的な解釈は、KCCQ の症状合計スコアが 5 ポイント以上のスコアの変化を臨床的に意味がある変化と定義し、個人レベルのレスポンダー解析に基づいて行った。他の KCCQ summary score（clinical summary score［CSS］及び overall summary score［OSS］、症状合計スコアはこれらに内包されている）では、臨床的に意味のある変化の閾値は 5 ポイントと設定されて使用されており（Comin-Colet et al 2013）、5 ポイントの低下も予後不良と関連していた（Luo et al 2019）。KCCQ スコアの考案者 John A. Spertus 教授による未発表の研究では、5 ポイントの差は症状合計スコアについても臨床的に意味のある患者内変化と考えられる（第 5 部 3.5.4.1 項の PRO 資料を参照）。DAPA-HF 試験では、KCCQ の専門家と協力し、より大きな改善（心不全の症状の重症度に関する患者の全般的印象に基づく）又は悪化を反映する別のカットオフ値を、DAPA-HF 試験データの広範な盲検下レビュー（データ固定前）及び文献調査に基づいて定義した。規制当局の助言に従い、KCCQ の症状合計スコアのすべての解析において、死亡を適切に取り扱った。

レスポンダー解析では、ベースライン時の KCCQ の症状合計スコアが尺度の末端（0 又は 100）に近すぎて、事前に規定した変化を示せないことがある。例えば、ベースライン時のスコアが 97 の患者では 5 ポイントの増加は得られない。KCCQ の症状合計スコアが改善を示すには高すぎる状態が持続した場合、又は悪化の解析においては悪化を示すには低すぎる状態が持続した場合、このような患者をそれぞれレスポンダー（改善又は悪化あり）と定義した。これらの取扱いは、両投与群のレスポンダーの割合に影響を及ぼすが、投与群間の比較には影響しないと考えられる。詳細については、第 5 部 3.5.4.1 項の PRO 資料を参照されたい。

統計的手法の詳細は DAPA-HF 試験 CSR 9.8 項を参照されたい。

2.5.4.2 DAPA-HF 試験結果

2.5.4.2.1 患者集団

DAPA-HF 試験は、一般的な HFrEF 集団を代表する患者を対象とした

（McMurray et al 2019a）。詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.1.4 項を参照されたい。

DAPA-HF 試験の患者集団は、一般特性及び心不全関連特性を含むすべてのベースライン特性について、投与群間でバランスがとれていた。

全体で、患者の 42%はベースライン時に T2DM の既往歴があり、加えて患者の 3%は Visit 1 と Visit 2 の 2 回測定の両方でヘモグロビン A1c（HbA1c）が 6.5%以上との定義に基づいてベースライン時に T2DM であると分類された。

DAPA-HF 試験の患者集団における eGFR の平均値は 66 mL/min/1.73 m^2 であり、患者の 40%は eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満、15%は eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満であった。

適格性基準ではガイドラインに沿った標準治療を受けることが義務づけられており、そのため患者の 94%が RAAS 阻害薬（ACE 阻害薬、ARB 又は sacubitril/valsartan）を、96%がβ遮断薬を、71%が MRA を投与されていた。さらに、植込み型医療機器の使用割合は高く、26%の患者が ICD 又は CRT-D による治療が行われていた。ACE 阻害薬、ARB、sacubitril/valsartan（ARNI）、β遮断薬又は MRA の使用割合は、試験期間を通してベースラインと同様に高かった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.5.6 を参照）。これらのことから、本試験の患者では現在承認されている治療法で心不全の治療が十分に行われていたことが示唆された。

2.5.4.2.2 試験実施

患者の大部分（99.3%）は主要評価項目の追跡調査を完了したこと、少数の患者（9 例）が同意を撤回したが、いずれも試験終了時点で生存状況の確認がとれていたこと、追跡不能は 2 例のみであったことから、質の高い試験実施が示された。

投与中止の割合は低く、ダパグリフロジン群（10.5%）とプラセボ群（10.9%）との間で同様であった。

2.5.4.2.3 駆出率の低下した心不全患者の治療におけるダパグリフロジンの有効性

HFrEF 患者を対象とした DAPA-HF 試験では、標準治療にダパグリフロジンを追加したとき、心不全イベントの発現率及び死亡並びに心不全症状に対するダパグリフロジンの大きなベネフィットが示された。有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析結果を表 1 に要約する。腎複合エンドポイントではプラセボに対するダパグリフロジンの優越性は示されなかったことから、以後の検証的検定を中止した。

表 1 主要評価項目及び副次的評価項目の検証的解析の概要（FAS）

		Dapa 10 mg (N=2373)	Placebo (N=2371)			
Variable	Type of estimate	n[a]	n[a]	Comparison between groups	95% CI	p-value
The composite of CV death, hospitalisation for HF or urgent HF visit	Hazard ratio	386	502	0.74	(0.65, 0.85)	<0.0001[s]
The composite of CV death or hospitalisation for HF	Hazard ratio	382	495	0.75	(0.65, 0.85)	<0.0001[s]
The composite of recurrent HF hospitalisations and CV death	Rate ratio	567	742	0.75	(0.65, 0.88)	0.0002[s]
Change from baseline to 8 months in the KCCQ total symptom score	Win ratio	2252	2235	1.18	(1.11, 1.26)	<0.0001[s]
The composite of ≥50% sustained decline in eGFR, ESRD or Renal death	Hazard ratio	28	39	0.71	(0.44, 1.16)	0.1681
Death from any cause	Hazard ratio	276	329	0.83	(0.71, 0.97)	0.0217

Source: DAPA-HF CSR Table 14.2.1 in CTD Module 5.3.5.1

n is the number of patients with event for time to first event analysis (hazard ratio estimate), total number of events for recurrent event analysis (rate ratio estimate) and the number of patients alive at 8 months in the analysis of KCCQ.

[a] Indicates statistical significance. Statistical testing is performed in the sequence above until the first non-significant result is observed, at a 2-sided significance level 0.0499, adjusted for interim analysis.

A hazard ratio <1, a rate ratio <1, or a win ratio >1 favours Dapa.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. ESRD End stage renal disease. FAS Full analysis set. HF Heart failure. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. N Number of subjects in treatment group.

2.5.4.2.3.1 心血管死及び心不全イベント

ダパグリフロジンは、心血管死又は心不全イベントのリスク低下において、プラセボに対する優越性が示された。ダパグリフロジン群及びプラセボ群で心血管死又は心不全イベントを発現した患者数はそれぞれ 386 例及び 502 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 11.6 及び 15.6 であった（図 1 及び図 2 参照）。Kaplan-Meier 曲線は無作為割付け後早期から分離し、試験期間中も分離は継続した（図 1）。

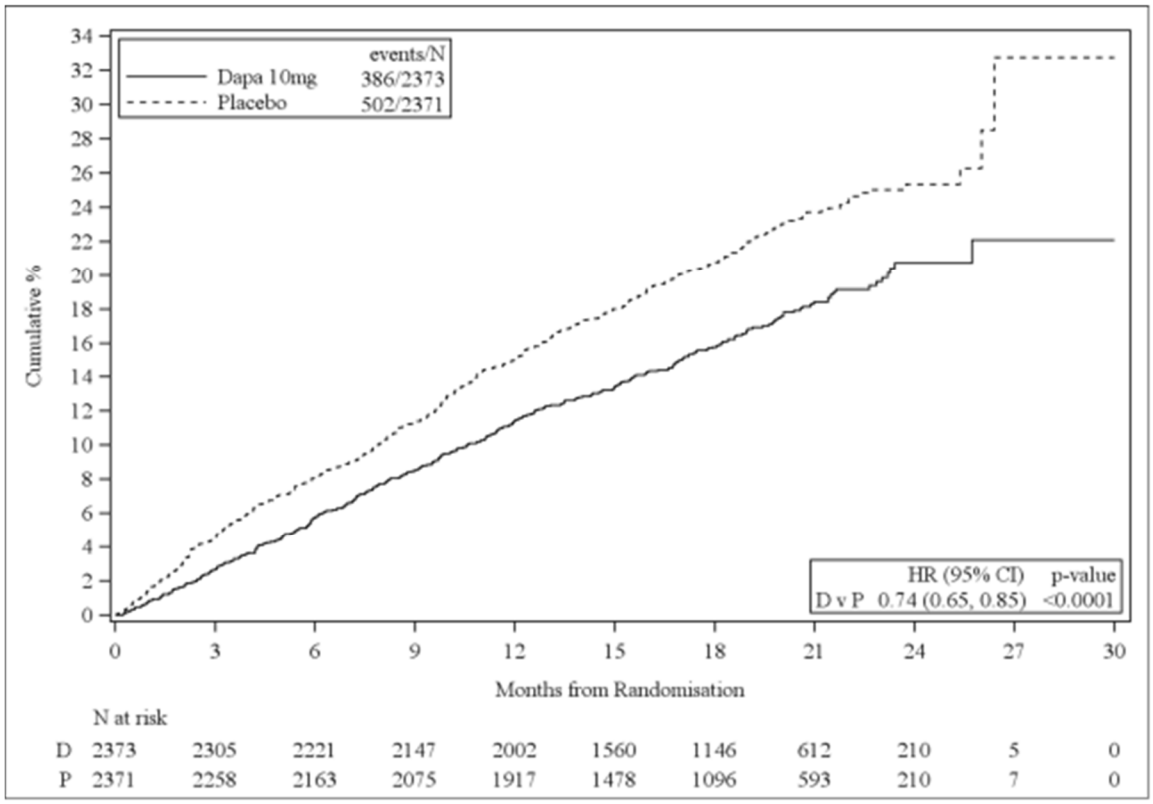
主要複合エンドポイントの 3 要素はいずれもダパグリフロジンの治療効果として寄与していた。相対リスク減少は心血管死が 18%、心不全イベントが 30%であったことから、結果は単一の要素によるものではないと考えられた。詳細は図 2 及び臨床的有効性 2.7.3.3.2.2 項を参照されたい。

不完全な追跡調査及び非心血管死による打ち切りに関して、主要評価項目の結果の安定性を評価するため、「最悪のシナリオ」を解析した。当該解析では、ダパグリフロジン群の打ち切り例は主要評価項目のイベントを発現したとみなし、一方、プラセボ群の打ち切り例はそのまま打ち切りとし、イベントは発現しなかったとみなした。本解析では、ダパグリフロジン群の打ち切り例にとって最も好ましくない結果を仮定しているが、得られた治療効果は統計学的に有意であった。また、「死因不明」と判定された死亡を主要複合エンドポイントのイベントとみなさない感

度分析を実施したが、治療効果の推定値は主要な解析と一貫していた（臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.1 項を参照）。

プラセボを上回るダパグリフロジンの治療効果は、心血管死又は心不全による入院（初発）までの期間の延長及び心血管死及び心不全による入院（再発）の総数の減少によってさらに支持された（表 1）。詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.2.3.1 項及び 2.7.3.3.2.3.2 項を参照されたい。

図 1　　心血管死又は心不全イベントからなる主要複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線（FAS）



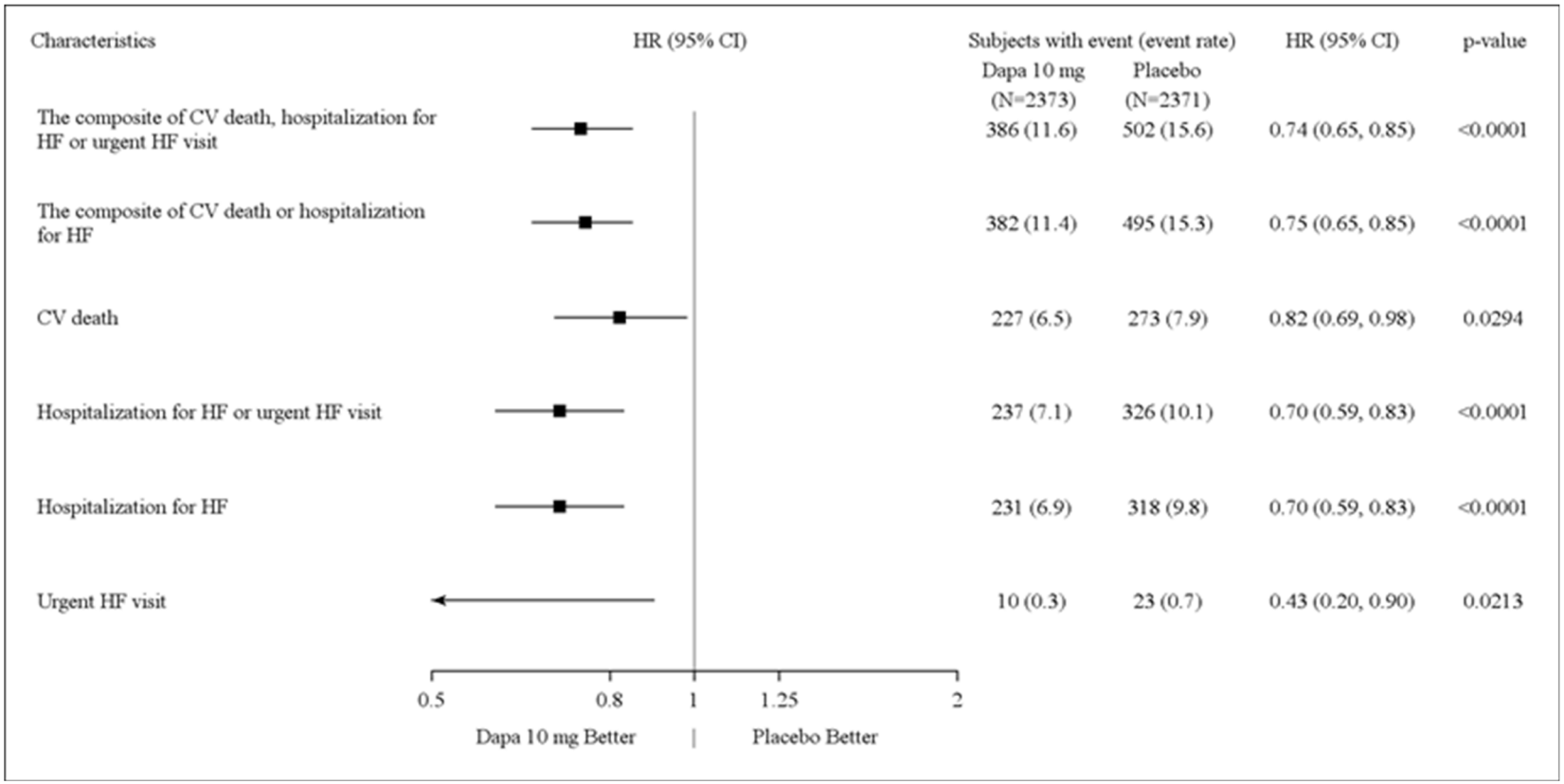
Source: DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.11 in CTD Module 5.3.5.1

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HF Heart failure. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

図 2　　主要複合エンドポイント及び各要素のフォレストプロット（FAS）



Source: DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.10 in CTD Module 5.3.5.1

The number of events for the individual components are the actual number of first events for each component and their sum exceeds the number of events for the composite endpoint.

Event rates are presented as the number of subjects with event per 100 patient years of follow-up.

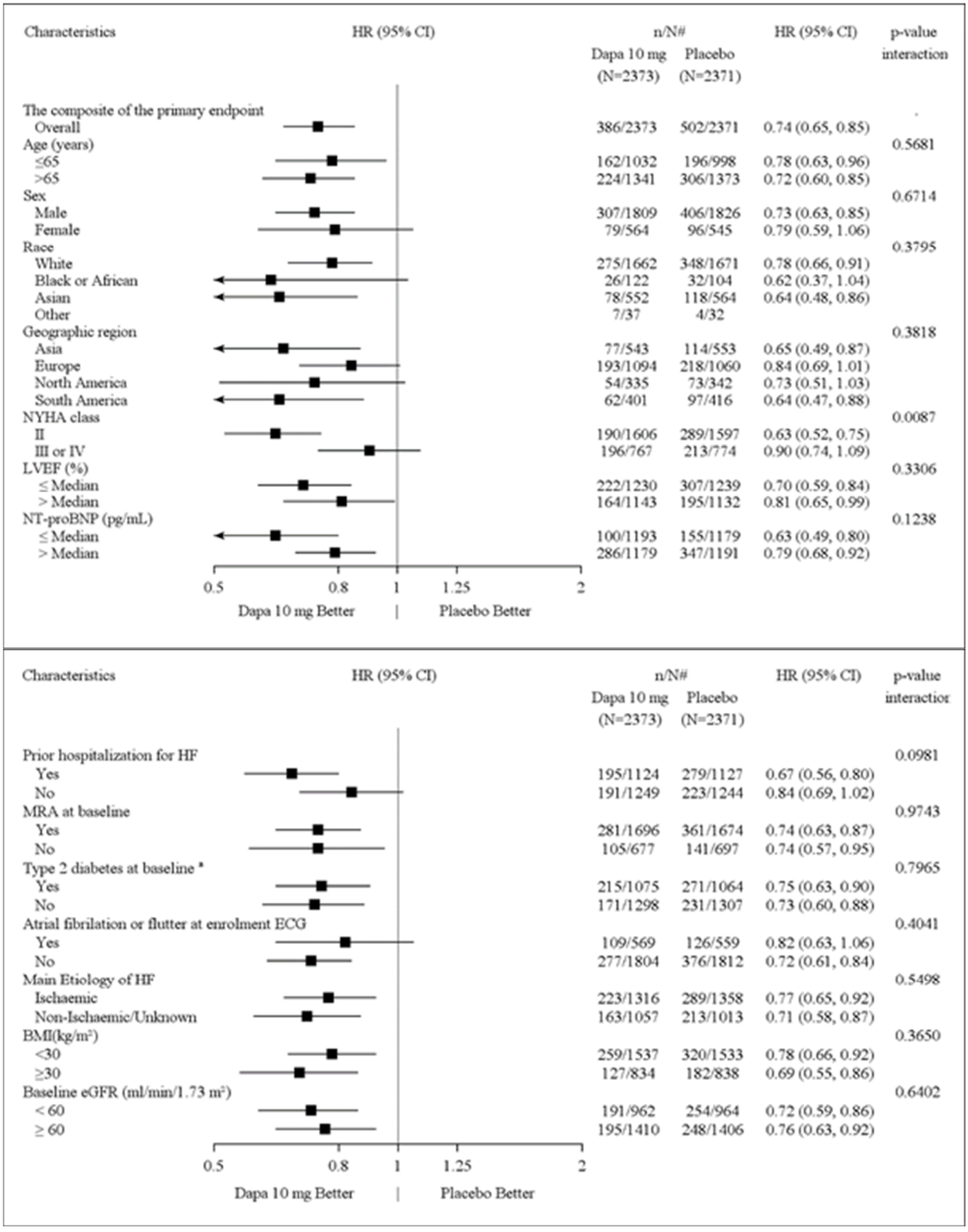
Hazard ratio for Dapa 10 mg vs placebo, confidence intervals and 2-sided p-value are calculated from Cox proportional hazards model (score test) stratified by T2DM status at randomisation, with factors for treatment group and history of HF hospitalisation.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

2.5.4.2.3.2　　サブグループ別の治療効果

心血管死及び心不全イベントからなる主要複合エンドポイントで認められた効果は、事前に規定したサブグループ間で概ね一貫していた（詳細は図 3 及び臨床的有効性 2.7.3.3.3.1 項を参照）。

図 3　　主要複合エンドポイント（心血管死又は心不全イベント）のサブグループ別フォレストプロット（FAS）



Source: DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.17 in CTD Module 5.3.5.1

[a] Defined as history of T2DM or HbA1c ≥6.5% at both enrolment and randomisation visits. This analysis does not include T2DM as a stratification factor.

n/N# Number of subjects with event / number of subjects in the subgroup.

Hazard ratio for Dapa 10 mg vs placebo, confidence intervals and 2-sided p-value are calculated from Cox proportional hazards model (score test) stratified by T2DM status at randomization, with factors for history of HF hospitalisation, the relevant subgroup variable, treatment group and the interaction between treatment group and the subgroup variable. Hazard ratio estimates are not presented for subgroups with less than 15 events in total, both arms combined.

Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. ECG electrocardiogram. FAS Full analysis set. HF Heart failure. LVEF Left Ventricular Ejection Fraction.

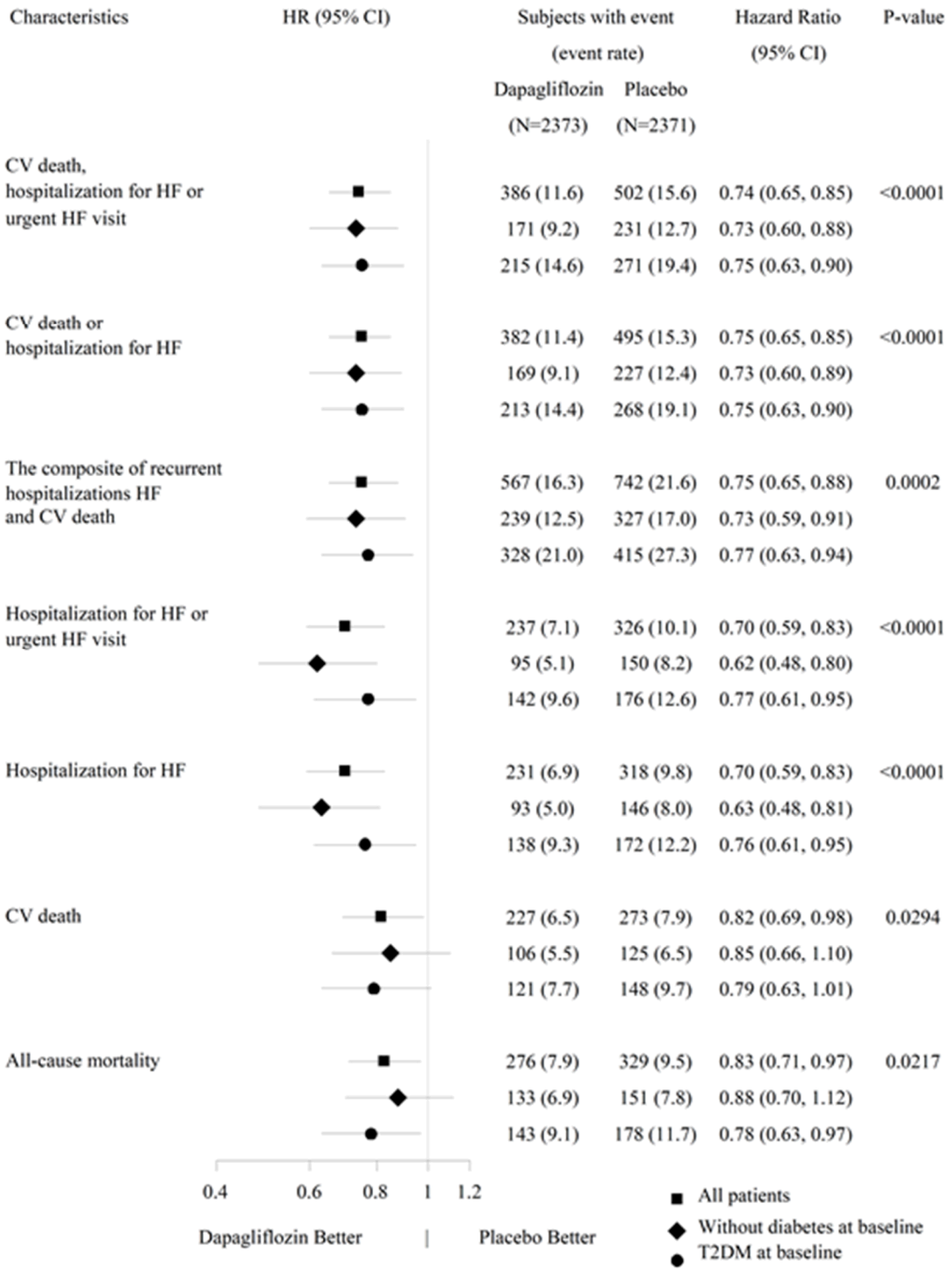
MRA Mineralocorticoid receptor antagonist. NT-proBNP N-terminal pro b-type natriuretic peptide. N Number of subjects in treatment group. NYHA New York Heart Association. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

糖尿病の有無別の治療効果

DAPA-HF 試験は、非糖尿病の心不全患者を対象に含めてダパグリフロジンを評価した最初の第 III 相試験であった。心血管死又は心不全イベントに対するダパグリフロジンの治療効果は、T2DM を合併する HFrEF 患者及び非糖尿病の HFrEF 患者の間で同様であり、相対リスク減少はそれぞれ 25%及び 27%であった（図 3）。さらに、ダパグリフロジンの心血管死、心不全イベント及び再発イベントに対する治療効果は、T2DM を合併する HFrEF 患者と非糖尿病の HFrEF 患者との間で一貫していた（図 4）。

さらに、ベースライン時の連続的な HbA1c 値による治療効果の事後解析において、図 5 に示した HbA1c 値の全範囲で治療効果が一貫してみられた。

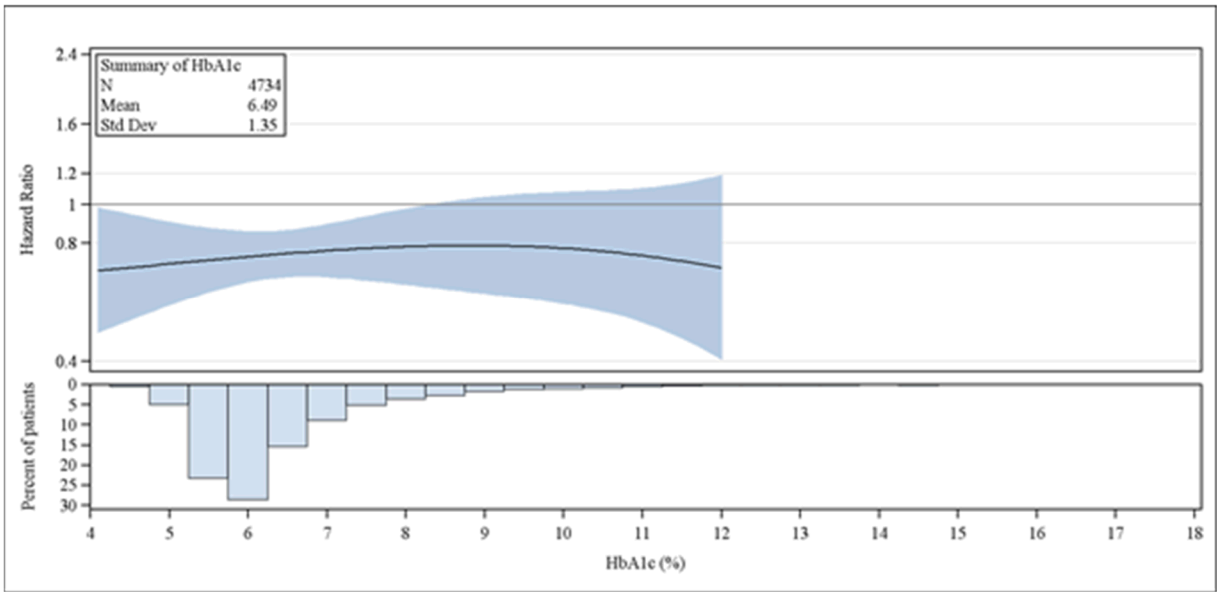
図 4　　T2DM の有無別の主要複合エンドポイント及び各要素のフォレストプロット（FAS）



Diabetes status defined as history of T2DM or HbA1c ≥6.5% at both enrolment and randomisation visits.

Hazard ratio for Dapa 10 mg vs placebo, confidence intervals and 2-sided p-value are calculated from Cox proportional hazards model (score test) stratified by T2DM status at randomisation, with factors for history of HF hospitalisation, the relevant subgroup variable, treatment group and the interaction between treatment group and the subgroup variable. The p-value calculated for all-cause mortality was nominally significant.
FAS Full analysis set.

図 5　　ベースライン時の HbA1c（%）別の主要評価項目のハザード比（FAS）



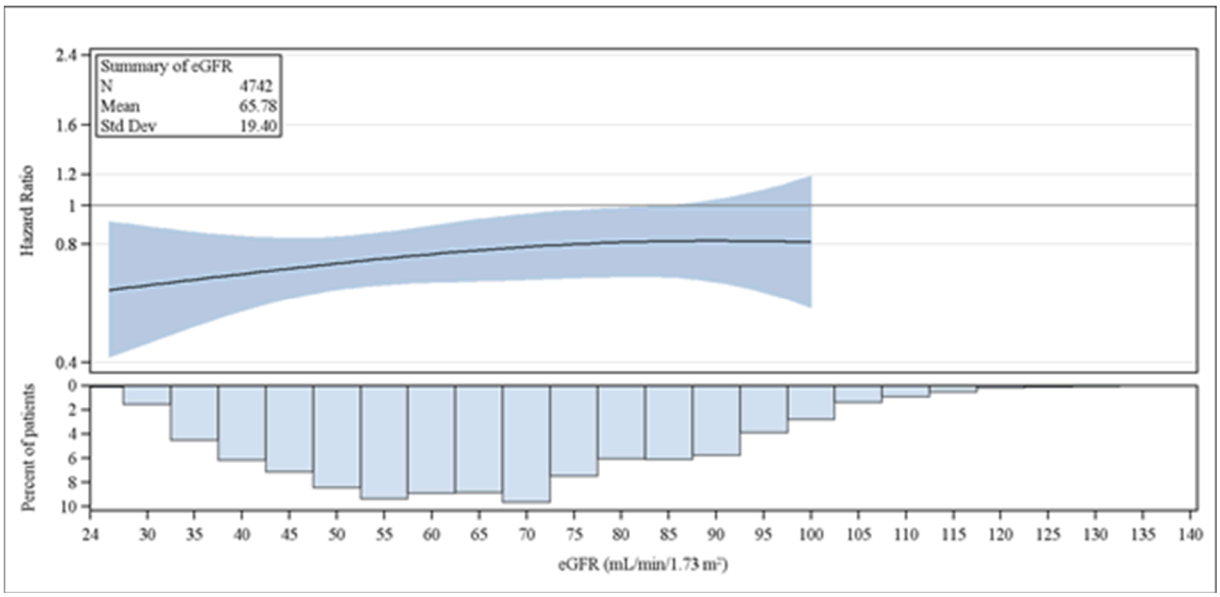
Source: DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.17.2 in CTD Module 5.3.5.1
Hazard ratios for Dapa 10 mg vs placebo at each point of continuous variable are calculated from Cox proportional hazards model stratified by T2DM status at randomisation, with factors for history of HF hospitalisation, the relevant continuous variable, the treatment group and the interaction between treatment group and the continuous variable. The continuous variable was transformed using a restricted cubic spline with three knots at 5th, 50th and 95th percentiles of the range before including in the model. Band on the plot shows 95% confidence interval calculated using the same model.
Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

腎機能別治療効果

心血管死及び心不全イベントに対するダパグリフロジンの治療効果は、eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満及び 60 mL/min/1.73 m^2 以上の HFrEF 患者の間で一貫しており、相対リスク減少はそれぞれ 28%及び 24%であった（図 3）。

ベースライン時の連続的な eGFR 値による治療効果を事後解析した結果、eGFR でみた腎機能の全範囲で治療効果が一貫していた（図 6）。

図 6　　ベースライン時の eGFR（mL/min/1.73 m²）別の主要評価項目のハザード比（FAS）



Source: DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.17.3 in CTD Module 5.3.5.1

Hazard ratios for Dapa 10 mg vs placebo at each point of continuous variable are calculated from Cox proportional hazards model stratified by T2DM status at randomisation, with factors for history of HF hospitalisation, the relevant continuous variable, the treatment group and the interaction between treatment group and the continuous variable. The continuous variable was transformed using a restricted cubic spline with three knots at 5th, 50th and 95th percentiles of the range before including in the model. Band on the plot shows 95% confidence interval calculated using the same model.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. T2DM Type 2 diabetes mellitus. eGFR Estimated glomerular filtration rate.

心不全の重症度別治療効果

事前に規定した 14 のサブグループのうち、治療群と NYHA 心機能分類との間に交互作用の可能性が認められた（図 3）。効果の方向は同じであったが、効果の程度に小さな差が認められ、NYHA 心機能分類 III／IV の患者と比較して NYHA 心機能分類 II の患者で効果がより大きい可能性が示唆された。

ベースライン時の NYHA 心機能分類別の臨床特性をさらに検討したところ、心房細動の既往歴を有する割合は、NYHA 心機能分類 III／IV の患者（44.0%）の方が NYHA 心機能分類 II の患者（35.6%）に比べて高かった。また、登録時の心電図で心房細動がみられた割合は、NYHA 心機能分類 III／IV の患者（26.9%）の方が NYHA 心機能分類 II の患者（20.5%）に比べて高かった。また、NYHA 心機能分類 III／IV の患者は NYHA 心機能分類 II の患者に比べてより多くの患者が MRA（77.4%対 68.0%）及び利尿薬（96.2%対 92.0%）で治療されていた。NYHA 心機能分類 III／IV の患者において心房細動の既往歴を有する割合が高かったことから予想されたように、NYHA 心機能分類 III／IV の患者は、NYHA 心機能分類 II の患者に比べてより多くの患者がジギタリス（23.0%対 16.6%）又は抗凝固薬（44.1%対 40.2%）で治療されていた。しかし、NYHA 心機能分類と心不全の標準治療との間に明らかな関連性はなく、NYHA 心機能分類に対する潜在的交互作用は、心不全の標準治療の偏りによるものではないと考えられた。

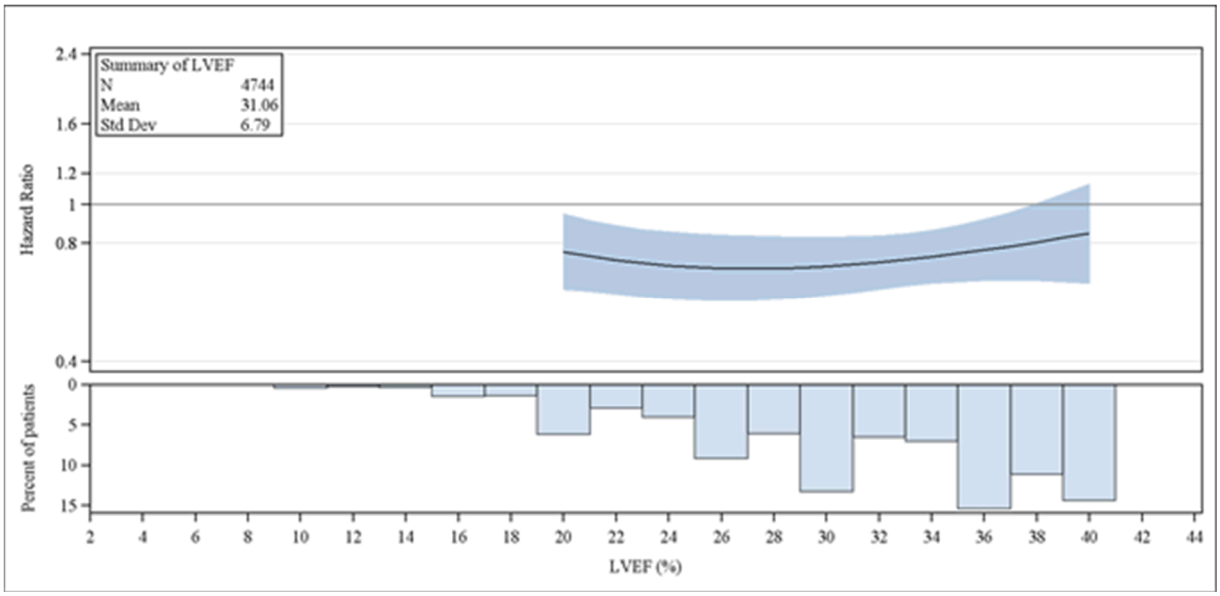
2 つの NYHA 心機能分類サブグループで認められた交互作用の可能性が真実の差であるかを評価するために、心不全重症度の異なる指標によるサブグループを検討した。

心不全重症度に関する異なる指標のサブグループ（例、LVEF 及び NT-proBNP）では、交互作用はみられなかった。さらに、ベースライン時の連続的な LVEF 値及び NT-proBNP 濃度に関して治療効果を事後解析した結果、LVEF 値及び NT-proBNP 濃度の全範囲で治療効果が認められた（図 7 及び図 8）。

さらに、DAPA-HF 試験では、KCCQ の症状合計スコアを用いて、心不全症状の頻度及び重症度に関する患者の見方（2.5.4.2.3.3 項を参照）、すなわち観察者による患者の症状の解釈に影響を受けずに患者自身の心不全症状の重症度の評価を収集した。ベースライン時の KCCQ の症状合計スコアの三分位数別にみたサブグループ解析では、ダパグリフロジンの治療効果は、患者がベースライン時に報告した心不全症状の重症度にかかわらず一貫してみられた（臨床的有効性 2.7.3.3.3.1.1 項を参照）。

以上のことから、NYHA 心機能分類による潜在的な交互作用は、偶然変動の範囲内であると考えられた。

図 7　　ベースライン時の LVEF（%）別の主要評価項目のハザード比（FAS）

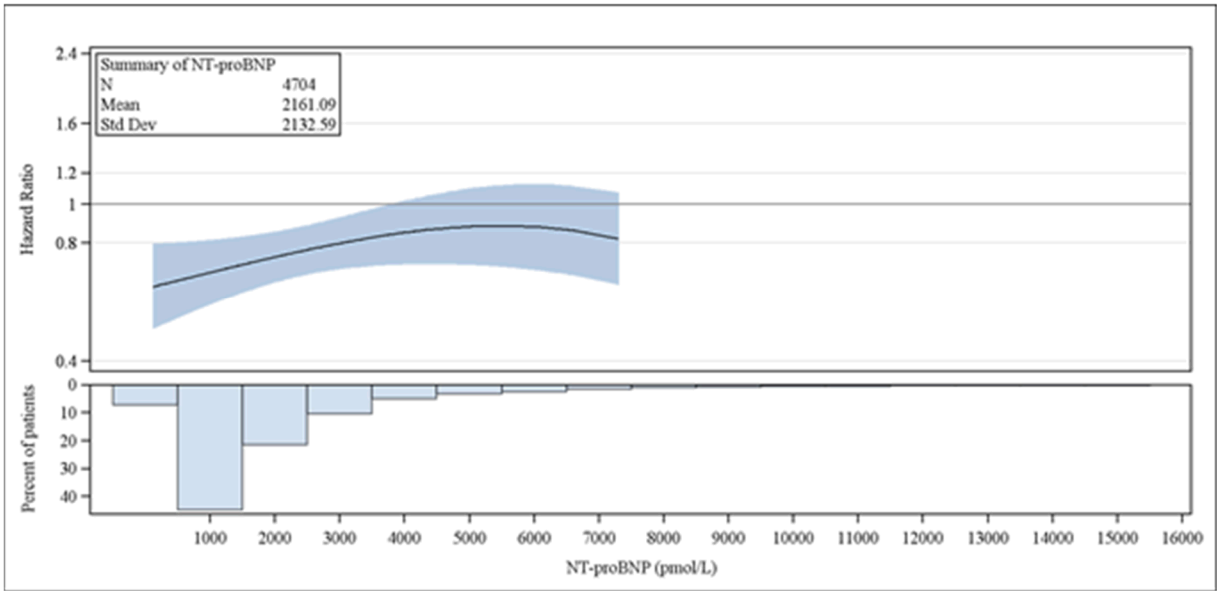


Source: DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.17.4 in CTD Module 5.3.5.1

Hazard ratios for Dapa 10 mg vs placebo at each point of continuous variable are calculated from Cox proportional hazards model stratified by T2DM status at randomisation, with factors for history of HF hospitalisation, the relevant continuous variable, the treatment group and the interaction between treatment group and the continuous variable. The continuous variable was transformed using a restricted cubic spline with three knots at 5th, 50th and 95th percentiles of the range before including in the model. Band on the plot shows 95% confidence interval calculated using the same model.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. T2DM Type 2 diabetes mellitus. LVEF Left Ventricular Ejection Fraction.

図 8　　ベースライン時の NT-proBNP 濃度（pmol/L）別の主要評価項目のハザード比（FAS）



Source: DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.17.5 in CTD Module 5.3.5.1

Hazard ratios for Dapa 10 mg vs placebo at each point of continuous variable are calculated from Cox proportional hazards model stratified by T2DM status at randomisation, with factors for history of HF hospitalisation, the relevant continuous variable, the treatment group and the interaction between treatment group and the continuous variable. The continuous variable was transformed using a restricted cubic spline with three knots at 5th, 50th and 95th percentiles of the range before including in the model. Band on the plot shows 95% confidence interval calculated using the same model. Values greater than 16000 pmol/L were not used in the model.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. T2DM Type 2 diabetes mellitus. NT-proBNP N terminal pro b-type natriuretic peptide.

その他のサブグループの事後解析

PARADIGM-HF 試験では、ARNI を標準治療に加えると、エナラプリルと比較して心血管死又は心不全による入院の発現率が低下したことが報告されている（McMurray et al 2014）。したがって、ARNI に追加したときのダパグリフロジンの治療効果の大きさをサブグループの事後解析により評価した。事後解析の結果（McMurray et al 2019c）、ベースライン時に ARNI で治療されていた患者と ARNI で治療されていなかった患者との間で、ダパグリフロジンのベネフィットは同様であった。

2.5.4.2.3.3　　症状アウトカム（KCCQ の症状合計スコア）

8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化でみた HFrEF 患者の心不全症状の改善において、ダパグリフロジンによる治療はプラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィット（定義については 2.5.4.1.6 項を参照）を示した（詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.3.3 項を参照）。当 KCCQ 結果は症状頻度及び症状重症度のいずれもが寄与しており、ダパグリフロジンのベネフィットが心不全症状の改善及び悪化予防のいずれにおいても認められた。

レスポンダー解析では、8 カ月時にベースラインからの KCCQ の症状合計スコアに臨床的に意味のある改善（5 ポイント以上の変化と定義）が認められた患者の割合は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。8 カ月時にベースラインから臨床的に意味のある悪化（5 ポイント以上の変化と定義）が認められた患者の割合は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低かった（表 2）。臨床的に意味のある変化に対して心不全症状の重症度の患者全般印象度に基づくより保守的なカットオフ値（10 ポイント以上及び 15 ポイント以上）を適用しても、プラセボと比較してダパグリフロジンに一貫したベネフィットが認められた。臨床試験における心不全症状は、対照群でもかなりの改善をもたらすことが多いことが報告されている（Packer et al 1990）。また、KCCQ についても同様な報告がある（Lewis et al 2016）（FDA ガイダンス「Medical device development tool (MDDT) qualification decision summary for Kansas city cardiomyopathy questionnaire (KCCQ) 2016」）。例えば、DAPA-HF 試験では、プラセボ群の 50%が 5 ポイント以上の改善を示したにもかかわらず、プラセボに対するダパグリフロジンの治療効果は統計学的に有意であった。

事後解析では、ベースライン時の KCCQ の症状合計スコアで分類しても、ダパグリフロジンはプラセボと比較して心不全症状の改善及び悪化に対してベネフィットを示した（臨床的有効性 2.7.3.3.3.3 項を参照）。

表 2　8 カ月時で KCCQ の症状合計スコアに臨床的に意味のある改善又は悪化が認められた患者の割合

Change from baseline at 8 months:	Dapagliflozin 10 mg n=2086[a]	Placebo n=2062[a]		
Improvement	n (%) improved[b]	n (%) improved[b]	Odds ratio[c] (95% CI)	p-value
≥5 points (small improvement)	1198 (57.4)	1030 (50.0)	1.15 (1.08, 1.23)	<0.0001
≥10 points (moderate to large improvement)	1124 (53.9)	968 (46.9)	1.15 (1.08, 1.22)	<0.0001
≥15 points (large improvement)	1120 (53.7)	984 (47.7)	1.14 (1.07, 1.22)	<0.0001
Deterioration	n (%) deteriorated[d]	n (%) deteriorated[d]	Odds ratio[e] (95% CI)	p-value
≥5 points (small deterioration)	524 (25.1)	628 (33.1)	0.84 (0.78, 0.90)	<0.0001
≥10 points (moderate to large deterioration)	385 (18.5)	495 (24.0)	0.85 (0.79, 0.92)	<0.0001

Source: DAPA-HF CSR Tables 14.2.4.3, 14.2.4.4, 14.2.4.6, 14.2.4.7 in Module 5.3.5.1 and PRO evidence dossier in Module 5.3.5.3.

[a] Number of subjects with an observed KCCQ-TSS or who died prior to 8 months.

[b] Number of subjects who had an observed improvement of at least 5, 10 or 15 points from baseline. Patients who died are counted as not improved.

[c] For improvement, an odds ratio >1 favours dapagliflozin 10 mg.

[d] Number of subjects who had an observed deterioration of at least 5 or 10 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as deteriorated.

[e] For deterioration, an odds ratio <1 favours dapagliflozin 10 mg.

Improvement was defined as an increase from baseline at 8 months; patients who died prior to the given timepoint are counted as not improved. Deterioration was defined as a deterioration from baseline at 8 months; patient who died were counted as deteriorated.

Patients with a KCCQ-TSS at baseline which was too high for them to experience an improvement were defined as improved if they remained there at 8 months. Similarly, patients with a KCCQ-TSS at baseline which was too low for them to experience a deterioration were defined as deteriorated if they remained there at 8 months.

Odds ratios are obtained from logistic regression with baseline KCCQ score as a covariate and T2DM stratum.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. CI Confidence interval. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

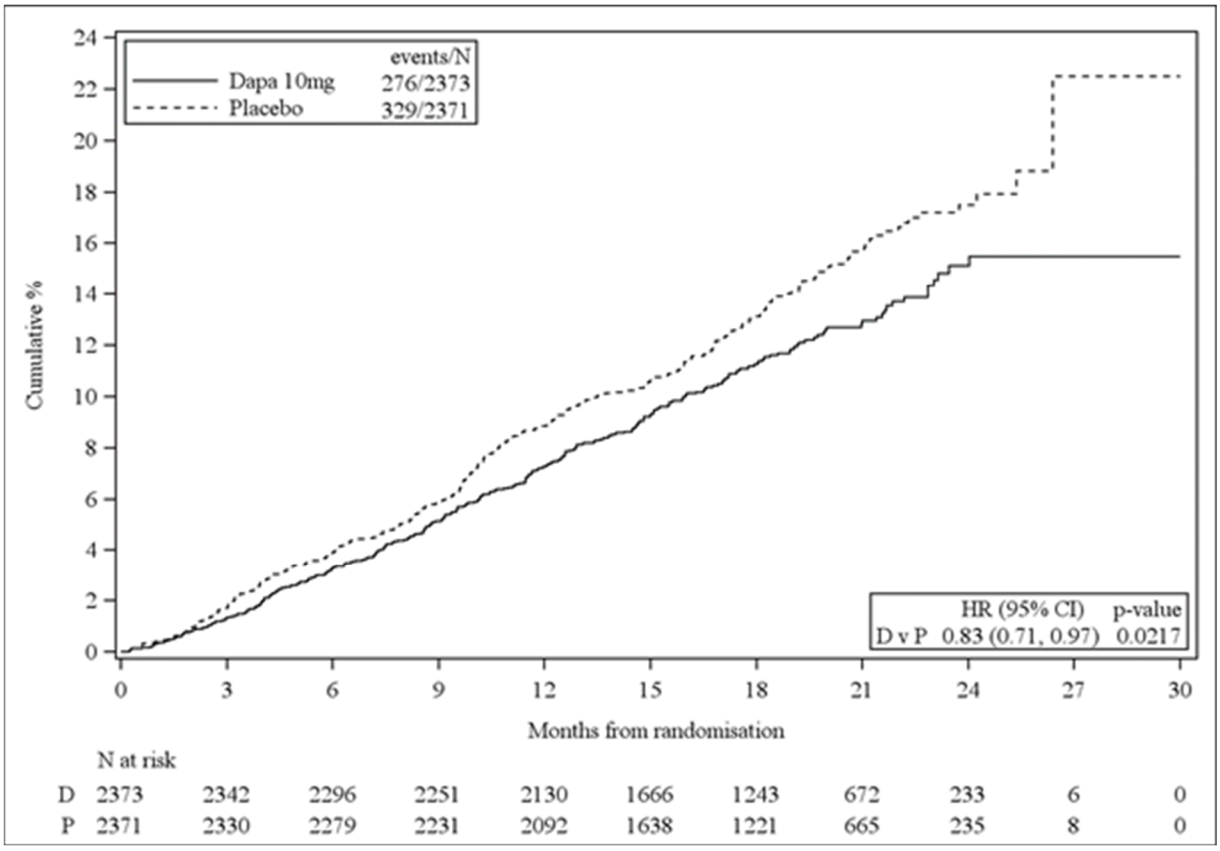
2.5.4.2.3.4 腎複合エンドポイント

DAPA-HF 試験では腎複合エンドポイントのイベントはほとんど発現しなかったが、これは追跡期間が 18 カ月と比較的短期のためと考えられ、十分な腎イベントを収集するには通常より長期の追跡が必要である（Levey et al 2019）。プラセボ群（39 例）と比較して、ダパグリフロジン群（28 例）では腎複合エンドポイントのイベント数が少なかったが、ダパグリフロジン群における腎複合エンドポイントのプラセボ群に対する優越性は示されなかった。プラセボ群と比較して、ダパグリフロジン群では血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇（探索的評価項目）が少なかった。詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.2.3.4 項を参照されたい。

2.5.4.2.3.5 全死亡（死因を問わない）

全死亡（死因を問わない）は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で 17%低下し（図 9）、名目上有意であった。詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.2.3.5 項を参照されたい。

図 9　　全死亡（死因を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



Source: DAPA-HF CSR Figure 14.2.6.5 in CTD Module 5.3.5.1
N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.　1 month corresponds to 30 days.　2-sided p-value is displayed.
HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.
CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HF Heart failure.
HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

2.5.4.2.3.6　　有効性データの利点と限界

本申請は、第 III 相試験 1 試験に基づくものである。アストラゼネカ社は、第 III 相試験 1 試験から本申請の適応症取得のために必要な適切なエビデンスが得られていると考える。

DAPA-HF 試験の利点：

- 適切にデザインされ、実施された試験であり、試験からの患者脱落率は低かったことから、データの質の高い評価が可能である。
- 一般的な HFrEF 集団を代表する患者集団を組み入れた。
- 標準治療で十分に治療された心不全患者において有効性が示された。
- 主要複合エンドポイント及び各要素に関して、プラセボと比較したダパグリフロジンの治療効果の程度は臨床的に意味があり、個々の要素において名目上統計学的に有意で

あった。主要複合エンドポイントの治療効果は、事前に規定したサブグループ解析及び感度分析において概ね一貫していた。

有効性解析には、以下のような潜在的限界がある：

- 腎関連イベントが少なかった。本試験では、予想よりも早く主要複合エンドポイントのイベントが集積された。本試験期間では、腎臓に対する有効性を示すのに十分な数の腎関連イベントが得られなかった。

総じて、アストラゼネカ社は、腎関連イベントが少なくても、HFrEF 患者における主要複合エンドポイントの群間比較に影響を及ぼさず、結果を標的対象集団に外挿できると考える。

2.5.4.3 有効性に関する結論

主要複合エンドポイント及び各要素の解析結果から明らかなように、ダパグリフロジン 10 mg 投与により、HFrEF 患者における心血管死及び心不全悪化のリスクが有意に減少する。治療効果は、事前に規定したサブグループ（糖尿病の有無、腎機能及び心不全の重症度を含む）間で一貫していた。ダパグリフロジンは、全死亡（死因を問わず）の名目上有意な低下とも関連していた。

さらに、ダパグリフロジンは心不全症状に対して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットをもたらした。

以上より、ダパグリフロジンは、標準治療に追加することにより HFrEF 患者に臨床的に重要なベネフィットを提供すると考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性データの評価及び解析

本試験における安全性データの収集は、ダパグリフロジンの確立された安全性プロファイルに基づき、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及び注目すべき有害事象並びに血液生化学検査及び血液学検査の評価項目に重点を置いた。

安全性解析対象集団に関する詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.1.2.4 項を参照されたい。

2.5.5.2 曝露状況及び人口統計学的特性

患者 4744 例の治験薬への曝露期間は 0～28.3 カ月であった。試験全体でのダパグリフロジンの累積曝露は 3310 人・年であった。治験薬の曝露期間の中央値は、ダパグリフロジン群で 17.8 カ月、プラセボ群で 17.6 カ月と投与群間で同程度であった（臨床的安全性 2.7.4.1.2 項を参照）。DAPA-HF 試験における曝露は、糖尿病の合併の有無やベースライン時の腎機能などのサブグループ解析を行うのに十分であった。

2.5.5.3 有害事象の解析

2.5.5.3.1 死亡

死亡例はダパグリフロジン群で 286 例（12%）、プラセボ群で 333 例（14%）であった。死亡に至った有害事象の器官別大分類と基本語は、投与群間で概ね同様であった（詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 項を参照）。

2.5.5.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象はダパグリフロジン群で 846 例（36%）、プラセボ群で 951 例（40%）認められた。発現割合の高い重篤な有害事象（基本語）は、両群とも心不全、肺炎及びうっ血性心不全であった（詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.3 項を参照）。

2.5.5.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、ダパグリフロジン群で 4.7%、プラセボ群で 4.9%と少なかった。主な投与中止に至った有害事象（基本語）は、ダパグリフロジン群で心不全、浮動性めまい及び低血圧、プラセボ群で心不全、うっ血性心不全及び腎機能障害であった（詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.4.1 項を参照）。

2.5.5.3.4 注目すべき有害事象

DAPA-HF 試験で収集された注目すべき有害事象は、体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象、DKA、重度の低血糖事象、骨折、切断に至った有害事象及び下肢切断のリスクとなる有害事象であった（詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5 項を参照）。

DAPA-HF 試験に組み入れられた患者集団は、心不全の疾患特性及び併用した心不全治療薬から、体液量減少及び腎関連事象のリスクが高い集団と考えられる。

体液量減少を示唆する有害事象（低血圧、脱水及び血液量減少症など体液量減少を示唆する徴候及び症状を含む）の発現例数は、投与群間で同程度であった。重篤な体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は、プラセボ群（38 例［1.6%］）と比較してダパグリフロジン群（23 例［1.0%］）で少なかった。投与中止に至った体液量減少を示唆する有害事象はほとんどなく、投与群間で同程度であった。

腎関連事象（MedDRA 標準検索式［SMQ］「急性腎不全」に該当）の発現例数は投与群間で同程度であった。重篤な腎関連事象の発現例数はプラセボ群（58 例［2.4%］）と比較してダパグリフロジン群（34 例［1.4%］）で少なかった。腎関連事象による中止例はほとんどなく、投与群間で同程度であった。

DKA は、糖尿病患者における SGLT2 阻害剤による治療の特定されたリスクである。DAPA-HF 試験で DKA が確認されたのは 3 例であり、いずれも on-treatment 期にダパグリフロジン群で認められた（詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.3 項を参照）。重度の低血糖事象の発現例数は、各投与群で 4 例（0.2%）と投与群間で同様であった。DKA 及び重度の低血糖事象のいずれも T2DM 患者でのみ発現した。

骨折の発現例数は、ダパグリフロジン群で 49 例（2.1%）、プラセボ群で 50 例（2.1%）と投与群間で同程度であった。

外科的切断を少なくとも 1 回受けた患者数は、ダパグリフロジン群で 13 例（0.5%）、プラセボ群で 12 例（0.5%）と投与群間で同程度であった（前兆事象の詳細については、DAPA-HF 試験 CSR 12.2.3.7 項を参照）。

SGLT2 阻害剤の一般的な副作用として、ダパグリフロジンの添付文書に記載されている尿路感染及び性器感染がある。非重篤な感染は臨床開発プログラムで十分に明らかにされていると考えられたため、DAPA-HF 試験では重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象のみを収集した。DAPA-HF 試験では、尿路感染の重篤な有害事象はほとんど認められず、ダパグリフロジン群で 14 例（0.6%）、プラセボ群で 17 例（0.7%）と投与群間で同程度であった。尿路感染の投与中止に至った有害事象はほとんど認められず、両群とも 0.2%であった。プラセボ群の 1 例で性器感染の重篤な有害事象が認められた。ダパグリフロジン群では、性器感染の投与中止に至った有害事象が 7 例で認められた。詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.2 項及び 2.7.4.2.1.6.3 項を参照されたい。

フルニエ壊疽と確定された事象はなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.1 項を参照）。

2.5.5.3.5 サブグループにおける安全性

2.5.5.3.5.1 糖尿病合併の有無別の安全性

T2DM の HFrEF 患者及び非糖尿病の HFrEF 患者の安全性プロファイルは、HFrEF 患者集団全体の安全性プロファイルと概ね一貫していた。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現例数は、T2DM 患者でのみ認められた DKA 及び重度の低血糖事象を除き、糖尿病の有無を問わず概ね一貫していた。

2.5.5.3.5.2 年齢別・腎機能別の安全性

HFrEF 患者は、多くの場合高齢者であるか、又は腎機能障害を有している。サブグループ解析の結果（年齢［65 歳以下、65 歳超］及びベースライン時の eGFR［45 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上］）から、ダパグリフロジンの安全性プロファイルは年齢又は腎機能を問わず概ね同様であった（2.7.4.5.1.2 項を参照）。年齢及び腎機能に関するさらなる情報は 2.5.5.4 項に記載している。

組入れ時（Visit 1）の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上であることが選択基準であるが、無作為割付け時（Visit 2。組入れの 14 日後）にも eGFR を収集し、ベースライン時の eGFR（Visit 1 と Visit 2 の平均値）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者 24 例が無作為化割付けされた（DAPA-HF 試験 CSR 10.4.3 項を参照）。これらの患者に対する個別の検討で、安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.4 添付文書情報に対する DAPA-HF 試験安全性データの影響

体液量減少

ダパグリフロジンの開発初期には、利尿薬が体液量減少を引き起こすことが知られているため、浸透圧利尿作用が理論的に懸念された。しかしながら、ダパグリフロジンの全臨床開発期間中、体液量減少の重篤な有害事象は非常に少なく、ダパグリフロジンと対照薬との間で偏りは認められなかった。

体液量減少がダパグリフロジンによる治療の安全性上の懸念ではないことが、大規模な DECLARE 試験及び DAPA-HF 試験から裏付けられた。DAPA-HF 試験では、体液量減少のリスクが高い集団が含まれていた。T2DM 患者を対象とした DECLARE 試験では、体液量減少の発現割

合は、ダパグリフロジン群及びプラセボ群のいずれにおいても 100 人・年あたり 0.7 であった。DAPA-HF 試験における体液量減少の発現割合は DECLARE 試験に比べて高く、ダパグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 100 人・年あたり 5.1 及び 4.6 であった。体液量減少の発現割合の高さは、HFrEF 患者が現在承認されガイドラインで推奨されている治療法で治療した場合、体液量減少及び腎関連事象のような副作用を起こしやすいことを反映している。それにもかかわらず、DAPA-HF 試験では、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で体液量減少の発現割合の増加はみられなかった。

体液量減少を示唆する有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現例数は投与群間で同程度であり、重篤な体液量減少を示唆する有害事象の発現例数はプラセボ群（38 例）と比較してダパグリフロジン群（23 例）で少なかった（2.5.5.3.4 項を参照）。年齢、糖尿病合併の有無、腎機能及び収縮期血圧による体液量減少のサブグループ解析は、全体集団の結果と概ね同様であった（臨床的安全性 2.7.4.5.1 項を参照）。

これら 2 試験の心血管アウトカム試験の所見を総合すると、ダパグリフロジンによる治療は体液量減少のリスクを増加させないというのがアストラゼネカ社の見解である。本結論は、DAPA-HF 試験集団では併存疾患及び併用薬の両方により体液量減少のリスクが高かったにもかかわらず、ダパグリフロジンによる重篤な体液量減少を示唆する有害事象が少なかったことからも支持される。したがって、体液量減少を発現した患者においてダパグリフロジンによる治療を中断することを推奨する必要はないと考えられる。

eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者への投与

eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者へのダパグリフロジン投与の根拠：

ダパグリフロジンは、eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者の血糖コントロールは適応とされていないが、ダパグリフロジンの心血管保護作用及び腎保護作用は血糖低下作用に依存せず、ベースライン時の eGFR 別の治療効果は一貫していた（2.5.4.2.3.2 項を参照）。

さらに、eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者 24 例を含む 719 例）を対象とした重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象、特定の臨床検査値（eGFR、血清クレアチニン、リン酸塩、カリウム及びナトリウム）のサブグループ解析では、重度の腎機能障害患者集団におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルは、全体集団の安全性プロファイルと同様であった。

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、成人 T2DM 患者の食事療法及び運動療法の補助療法として現在 90 カ国以上で承認を取得している。また、成人 1 型糖尿病患者のインスリンに対する経口補助療法の適応で欧州連合及び日本で承認を取得している。承認適応症における市販後使用実績は、各国の規制当局に提出される定期的なベネフィット-リスク評価報告書（PBRER）に要約されている。海外では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータロックした PBRER（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの累積約 7926295 人・年の市販後曝露実績を含む）を現在準備中である。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータロック時点で、承認適応症におけるダパグリフロジンの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。

2.5.5.6 安全性データの利点と潜在的限界

本試験の利点は以下の通りである：

- 非糖尿病の患者、eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者も対象に含めてダパグリフロジンを評価した最初の心血管アウトカム試験である。
- 心不全に対して十分な治療を受けている一般的な HFrEF 集団を代表する患者集団であり、かつ腎関連事象及び体液量減少のリスクが高い集団である。
- 当該ハイリスク集団で、患者の試験からの脱落が少なく、治験薬の投与中止も少ない。

安全性解析の潜在的な限界は以下の通りである：

- ダパグリフロジンの安全性プロファイルは、T2DM で確立されている。したがって、規制当局との合意により、本試験における安全性データの収集は、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象及び注目すべき有害事象並びに血液生化学検査及び血液学検査の評価項目に重点を置いた。

2.5.5.7 安全性に関する結論

DAPA-HF 試験は HFrEF に特化した試験であり、これまでダパグリフロジンで検討された集団よりも広範な患者集団を対象としている。半数以上の患者は非糖尿病で、多くの患者が中等度の腎機能障害を有していた。患者集団の特性と、推奨されている HFrEF 治療でよくみられる副作用を反映して、患者は体液量減少及び腎関連事象のリスクが高い集団であった。それにもかかわらず、ダパグリフロジン群で体液量減少及び腎関連事象の発現割合の増加は認められなかった。

さらに、DAPA-HF 試験では、ダパグリフロジンによる治療に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。全体として、ダパグリフロジンによる治療は、HFrEF 患者において忍容性が良好で安全であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

アストラゼネカ社は、米国研究製薬工業協会（phRMA）が提案した BRAT（Benefit Risk Action Team）のフレームワークを採用しており、以下に示す評価は当該原則に基づいている。

2.5.6.1 ダパグリフロジンの治療状況

DAPA-HF 試験は、HFrEF 患者において SGLT2 阻害剤を評価した最初の試験である。

2.5.6.1.1 医療上のアンメットニーズ

全世界で心不全に罹患している患者は推定 6340 万人である（GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017）。米国のコミュニティベースのサンプルからの最近の報告では、HFrEF 患者の 5 年死亡率は 66%であり、20 年間の調査期間にわたって変化はみられていない（Tsao et al 2018）。HFrEF は、代償不全による頻回の入院及び緊急受診を伴う進行性の悪化と関連しており、これは著しく不良な予後と関連する（Ambrosy et al 2014、Okumura et al 2016、Rame et al 2001、Skali et al 2014）。HFrEF 患者は、日常機能及び生活の質に大きく影響する衰弱性症状を呈する。当患者集団における医療上のアンメットニーズは、2.5.1.2 項に詳述している。

現在承認されている治療薬には、1）RAAS 拮抗薬、2）β 遮断薬、3）MRA（適切と判断された場合）（Ponikowski et al 2016、Yancy et al 2017、Yancy et al 2013）がある。利尿薬は体液過剰による症状の軽減に用いられる（Yancy et al 2013）（2.5.1.2 項を参照）。既存の HFrEF 治療薬は、低血圧（すべての治療薬）、徐脈（β 遮断薬）、腎機能障害及び高カリウム血症（RAAS 阻害薬及び MRA）などの安全性上の問題により使用が制限されることが多い（Yancy et al 2013）。このため、治療の選択肢が狭まり、目標用量での治療が困難となる（Greene et al 2018）。ダパグリフロジンは、現在の標準治療に上乗せすることで、HFrEF 患者に追加のベネフィットをもたらすと考えられた。

2.5.6.2 ベネフィット

DAPA-HF 試験の主要目的は、ダパグリフロジンを標準治療に加えたとき、プラセボと比較して、心血管死又は心不全悪化の主要複合エンドポイントのイベント発現率が低下するか否かを比較検討することであった。DAPA-HF 試験における対象集団は、一般的な HFrEF 患者を代表する集団であり、非糖尿病患者及び eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者が含まれた。本試験から、4744 例を中央値として 18.2 カ月追跡したデータが得られた。

ダパグリフロジンでは、プラセボと比較して、心血管死又は心不全悪化の主要複合エンドポイントにおいて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下が認められた。当ベネフィットは、各構成要素でも認められた。ダパグリフロジンの治療効果は、再発事象解析の結果によっても支持され、感度分析及び種々のサブグループ間で一貫していた。各サブグループでの治療効果の一貫性は、血糖コントロール、腎機能、LVEF 及び NT-proBNP などの連続変数の事後解析で一貫した治療効果がみられたことからも裏付けられた（図 5、図 6、図 7 及び図 8）。十分に心不全が治療されている一般的な HFrEF 集団を代表する集団において、標準治療を大きく上回るベネフィットが認められた。

さらに、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群では、全死亡（死因を問わず）の名目上有意な低下が認められ、HFrEF 患者におけるダパグリフロジンのベネフィットが当結果からも支持された。

また、プラセボと比較して、ダパグリフロジンは、KCCQ の症状合計スコアでみた心不全症状において、統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した。当結果は、患者が症状をどのように感じているかという観点から、ダパグリフロジンのベネフィットを明確に示すものである。

以上の結果を総合すると、ダパグリフロジン 10 mg の投与は心血管死及び心不全悪化のリスクを減少させ、心不全症状を改善する。これらはいずれも HFrEF 患者にとって重要なものである。

さらに、ダパグリフロジンは、漸増不要、1 日 1 回 1 錠の服用と、現在承認されている心不全治療よりも使いやすい用法・用量となっており、追加のベネフィットとしてあげられる。

2.5.6.3 リスク

ハイリスクかつ脆弱な病態の当 HFrEF 患者集団において、新たな安全性上のリスクは確認されなかった。

DAPA-HF 試験の全体的な安全性プロファイルは、ダパグリフロジンの確立された安全性プロファイルと同様であった。非糖尿病患者及び eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者については、これまでに広く研究されていないが、これらのサブグループにおける安全性の結果は、注目すべき有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に関して一貫していた。

T2DM で確立されたダパグリフロジンの安全性プロファイルに基づいて特定されたリスクは、DKA、尿路感染及び性器感染である。さらに、心不全における疾患特異的なリスクとして、体液量減少及び腎関連事象がある。

これまでに報告されているダパグリフロジンの臨床試験と同様に、ダパグリフロジン群では DKA の発現割合は低く（3 例、0.1%）、プラセボ群では認められなかった。3 例全例が試験中に糖尿病治療薬が投与されていた。DKA は、予想されたように非糖尿病集団（対象集団の 55%）では認められなかった。

尿路感染の重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はほとんどなく、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稀であり、投与中止に至った有害事象はほとんどなかった。

重篤な体液量減少を示唆する有害事象及び重篤な腎関連事象は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。

HFrEF 集団では、一般に体液量減少や腎関連事象などの副作用を発現しやすいと考えられていたが、ダパグリフロジンで新たなリスクは特定されず、既知のリスクについては T2DM 集団でこれまでに認められたものと同様であった。

2.5.6.4 ベネフィット - リスク評価

2.5.6.2 項及び 2.5.6.3 項に記載したダパグリフロジンのベネフィット及びリスクを踏まえると、HFrEF 患者の心不全治療に対するベネフィット-リスク・プロファイルは非常に良好であると考えられる。これは、T2DM で既に確立されている良好なベネフィット-リスク・プロファイルに追加されるものである。DAPA-HF 試験データに基づき、非糖尿病患者及び eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の腎機能障害患者を含む併存疾患を問わず、HFrEF 患者においてダパグリフロジンは良好な安全性プロファイルを示した。

腎複合エンドポイントを除くすべての有効性の結果において、ダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与は、プラセボと比較して有意な、かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した。プラセボと比較したダパグリフロジンの年間絶対リスク低下（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.1 を参照）に基づくと、主要複合エンドポイント及び各要素から得られた結果を以下のように要約することができる。

- ダパグリフロジンを心不全患者 1000 人に 1 年間投与することにより、40 件の主要複合エンドポイント（心血管死及び心不全イベント）を予防することができる。これは、1 年の NNT（number needed to treat）として 26 に相当する。
- ダパグリフロジンを心不全患者 1000 人に 1 年間投与することにより、14 人の心血管死を予防することができる。
- ダパグリフロジンを心不全患者 1000 人に 1 年間投与することにより、29 人の心不全による入院を予防することができる。

現在承認されガイドラインで推奨されている治療法では、患者は一般に体液量減少や腎関連事象などの副作用を受けやすいと考えられているが、DAPA-HF 試験に基づくと、HFrEF 患者におけるダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は良好であった。統計学的な有意性は示されなかったが、ダパグリフロジンで有効性の腎複合エンドポイントについて数値的に良好なベネフィットが認められた。さらに、腎関連事象に関する安全性の結果は良好であった。

DAPA-HF 試験から、標準治療で十分に治療された HFrEF 患者における心不全イベントの発現率及び死亡に対するダパグリフロジンの統計学的有意かつ臨床的意義のある有益な効果の有力なエビデンスが得られた。当該 DAPA-HF 試験は、HFrEF 患者集団における KCCQ の症状合計スコアに基づく心不全症状において、統計学的有意かつ臨床的意義のある改善を示した最初の試験であった。

以上のことから、ダパグリフロジン 10 mg は、ベネフィット-リスク・プロファイルが良好であり、HFrEF の治療に新たな選択肢を提供し、現行の治療法を上回る効果を示すことが期待される。

2.5.7 参考文献

Ambrosy et al 2014

Ambrosy AP, Gheorghiade M, Chioncel O, Mentz RJ, Butler J. Global perspectives in hospitalized heart failure: regional and ethnic variation in patient characteristics, management, and outcomes. Curr Heart Fail Rep. 2014;11(4):416-27.

Arnett et al 2019

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;74(10):e177-232.

Benjamin et al 2019

Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56-528.

Bolinder et al 2014

Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes Obes Metab. 2014;16(2):159-69.

Comin-Colet et al 2013

Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. Eur Heart J. 2013;34(1):30-8.

Cook et al 2014

Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. Int J Cardiol. 2014;171(3):368-76.

Epstein et al 2013

Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2013;61(3):e6-75.

GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017

GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1211-59.

Green et al 2000

Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000;35(5):1245-55.

Greene et al 2018

Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2018;72(4):351-66.

Kasichayanula et al 2014

Kasichayanula S, Liu X, Lacreta F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. Clin Pharmacokinet. 2014;53(1):17-27.

Kato et al 2019

Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2019;139(22):2528-36.

Lambers Heerspink et al 2013

Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2013;15(9):853-62.

Levey et al 2019

Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Am J Kidney Dis. 2019. pii: S0272-6386(19)30883-2. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.009. [Epub ahead of print]

Lewis et al 2016

Lewis EF, Kim HY, Claggett B, Spertus J, Heitner JF, Assmann SF, et al. Impact of Spironolactone on Longitudinal Changes in Health-Related Quality of Life in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial. Circ Heart Fail. 2016;9(3):e001937. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001937.

List et al 2009

List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(4):650-7.

Löfman et al 2017

Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017;19(12):1606-14.

Luo et al 2019

Luo N, O'Connor CM, Cooper LB, Sun JL, Coles A, Reed SD, et al. Relationship between changing patient-reported outcomes and subsequent clinical events in patients with chronic heart failure: insights from HF-ACTION. Eur J Heart Fail. 2019;21(1):63-70.

McMurray et al 2014

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.

McMurray et al 2019a

McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. Eur J Heart Fail. 2019a;21(11):1402-11.

McMurray et al 2019b

McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). Eur J Heart Fail. 2019b;21(5):665-75.

McMurray et al 2019c

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019c;381(21):1995-2008.

Neal et al 2017

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.

Okumura et al 2016

Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). Circulation. 2016;133(23):2254-62.

Packer et al 1990

Packer M. The placebo effect in heart failure. Am Heart J. 1990;120(6 Pt 2):1579-82.

Ponikowski et al 2016

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.

Rame et al 2001

Rame JE, Sheffield MA, Dries DL, Gardner EB, Toto KH, Yancy CW, et al. Outcomes after emergency department discharge with a primary diagnosis of heart failure. Am Heart J. 2001;142(4):714-9.

Sacks et al 2014

Sacks CA, Jarcho JA, Curfman GD. Paradigm shifts in heart-failure therapy--a timeline. N Engl J Med. 2014;371(11):989-91.

Seferović et al 2018

Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(5):853-72.

Sjöström et al 2015

Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2015;12(5):352-8.

Skali et al 2014

Skali H, Dwyer EM, Goldstein R, Haigney M, Krone R, Kukin M, et al. Prognosis and response to therapy of first inpatient and outpatient heart failure event in a heart failure clinical trial: MADIT-CRT. Eur J Heart Fail. 2014;16(5):560-5.

Thomson et al 2012

Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012;302(1):R75-83.

Tsao et al 2018

Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2018;6(8):678-85.

Verma et al 2018

Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61(10):2108-17.

Wiviott et al 2019

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.

Yancy et al 2017

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017;70(6):776-803.

Yancy et al 2013

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239.

Zambroski et al 2005

Zambroski CH, Moser DK, Bhat G, Ziegler C. Impact of symptom prevalence and symptom burden on quality of life in patients with heart failure. Eur J Cardiovasc Nurs. 2005;4(3):198-206.

Zelniker et al 2019

Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393(10166):31-9.

Zinman et al 2015

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.

第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

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

目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
用語の説明 5
本概括評価の位置づけ 5
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 緒言 6
2.5.1.2 医療上のアンメットニーズ 6
2.5.1.2.1 本邦における疫学 6
2.5.1.2.2 本邦における薬物治療の現状 7
2.5.1.2.3 医療上のアンメットニーズ 7
2.5.1.3 科学的背景 8
2.5.1.4 臨床開発プログラム 8
2.5.1.5 規制当局からの助言、ガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守 9
2.5.1.5.1 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守 9
2.5.1.5.2 考慮すべき治療ガイダンス及び規制当局のガイダンス 9
2.5.1.5.3 規制当局からの助言と試験デザイン変更 9
2.5.1.5.3.1 医薬品医療機器総合機構からの助言 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.4 有効性の概括評価 10
2.5.4.1 心血管死及び心不全イベントの評価における DAPA-HF 試験のデザイン 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 11
2.5.4.1.3 試験期間 11
2.5.4.1.4 用量及び対照薬 11
2.5.4.1.4.1 用量設定根拠 11
2.5.4.1.5 併用薬 13
2.5.4.1.6 試験の評価項目及び統計学的手法 13
2.5.4.2 DAPA-HF 試験結果 14
2.5.4.2.1 患者集団 14
2.5.4.2.2 試験実施 14
2.5.4.2.3 駆出率の低下した心不全患者の治療におけるダパグリフロジンの有効性 14
2.5.4.2.3.1 心血管死及び心不全イベント 15
2.5.4.2.3.2 サブグループ別の治療効果 16
2.5.4.2.3.3 症状アウトカム（KCCQ の症状合計スコア） 16
2.5.4.2.3.4 腎複合エンドポイント 17
2.5.4.2.3.5 全死亡（死因を問わない） 17
2.5.4.2.3.6 有効性データの利点と限界 18

2.5.4.3 有効性に関する結論 18
2.5.5 安全性の概括評価 19
2.5.5.1 安全性データの評価及び解析 19
2.5.5.2 曝露状況及び人口統計学的特性 19
2.5.5.3 有害事象の解析 19
2.5.5.3.1 死亡 19
2.5.5.3.2 重篤な有害事象 19
2.5.5.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 19
2.5.5.3.4 注目すべき有害事象 19
2.5.5.3.5 サブグループにおける安全性 20
2.5.5.3.5.1 糖尿病合併の有無別の安全性 20
2.5.5.3.5.2 年齢別・腎機能別の安全性 20
2.5.5.4 添付文書情報に対する DAPA-HF 試験安全性データの影響 20
2.5.5.5 市販後安全性報告 21
2.5.5.6 安全性データの利点と潜在的限界 21
2.5.5.7 安全性に関する結論 21
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 21
2.5.6.1 ダパグリフロジンの治療状況 21
2.5.6.1.1 医療上のアンメットニーズ 21
2.5.6.2 ベネフィット 21
2.5.6.3 リスク 22
2.5.6.4 ベネフィット - リスク評価 22
2.5.7 参考文献 22

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又は効果並びに用法及び用量 6
表 2 日本人集団における主要評価項目及び副次的評価項目の解析（FAS） 15
表 3 日本人集団における 8 カ月時で KCCQ の症状合計スコアに臨床的に意味のある改善又は悪化が認められた患者の割合（FAS） 17

図目次

図 1 慢性心不全患者における人生の時間経過と身体活動レベルの推移 8
図 2 日本人集団における心血管死又は心不全イベントからなる主要複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線（FAS） 16
図 3 日本人集団における全死亡（死因を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（FAS） . 18

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
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
CI	Confidence interval：信頼区間
CKD	Chronic kidney disease：慢性腎臓病
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy defibrillator：心臓再同期療法除細動器
CRT-P	Cardiac resynchronization therapy pacemaker：心臓再同期療法ペースメーカ
CV	Cardiovascular：心血管
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病ケトアシドーシス
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過値
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
HbA1c	Glycated haemoglobin：ヘモグロビン A1c（糖化ヘモグロビン）
HF	Heart failure：心不全
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
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire：カンザスシティ心筋症についての質問票
LVEF	Left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
NYHA	New York heart association：ニューヨーク心臓協会
QSP	Quantitative systems pharmacology：定量的システム薬理学
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1 型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
UACR	Urine albumin-to-creatinine ratio：尿中アルブミン／クレアチニン比
UGE	Urinary glucose excretion：尿糖排泄量

用語の説明

本概要の本体の「用語の説明」を参照。

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、D1699C00001 試験（以下、DAPA-HF 試験）の日本人集団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、2019年3月に1型糖尿病（T1DM）の効能・効果の追加承認を取得し、現在臨床使用されている。用法・用量は、T2DMに対しては「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。」、T1DMに対しては「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。」として承認されている。

今回の医薬品承認事項一部変更承認申請における効能又は効果（案）、用法及び用量（案）、並びに効能又は効果に関連する注意（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又は効果並びに用法及び用量

効能又は効果（案）	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（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。

効能又は効果に関連する注意（案）：「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（左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

2.5.1.2 医療上のアンメットニーズ

本邦における慢性心不全の疫学、治療の現況、医療上のアンメットニーズを以下に記載した。

2.5.1.2.1 本邦における疫学

心不全患者数は、生活習慣の欧米化に伴う虚血性心疾患の増加、高齢化による高血圧や弁膜症患者の増加といった循環器疾患における疾病構造の変化に伴い、本邦においても欧米諸国と同様に増加し続けている。本邦全体における心不全患者の総数に関する正確な統計はないが、心不全患者数の疫学研究によると、2005年に約100万人、2020年には120万人、2030年には130万人に達すると推計されている（Okura et al 2008）。2015年度の循環器専門施設・研修関連施設における心不全による入院患者数は23万8840人であり、年に1万人以上の割合で増加している（Yasuda et al 2018）。さらに、心不全の罹患率は高齢になるほど高くなることが知られている。1980年以降、高齢化が進んでいる本邦では、今後、患者数の増加が続くと予想されており（Shimokawa et al 2015）、こうした状況は心不全パンデミックと呼ばれている。

心不全増悪による再入院率は、退院後6カ月以内で27%、1年以内で35%であり、心不全患者は再入院率が高いことが知られている（Tsutsui et al 2006）。また予後については、心不全患者の1年死亡率（全死亡）は7.3%と報告されている（Tsutsui et al 2006）。この1年死亡率は、アメリカ心臓病学会の定義によるステージDの心不全患者で50～60%に達し、ステージA又はBの患者でも5～10%と、がんと同等か、あるいはそれ以上に予後不良とされている（日本心臓財団2018）。

また、心疾患と腎疾患には密接な関連があり、JCARE-CARD（Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology）研究では慢性心不全の 71%（Tsutsui et al 2006）、CHART（Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District）研究では半数近くが（Shiba et al 2004、Shiba et al 2011）慢性腎臓病（CKD）を合併していると報告されている。

2.5.1.2.2 本邦における薬物治療の現状

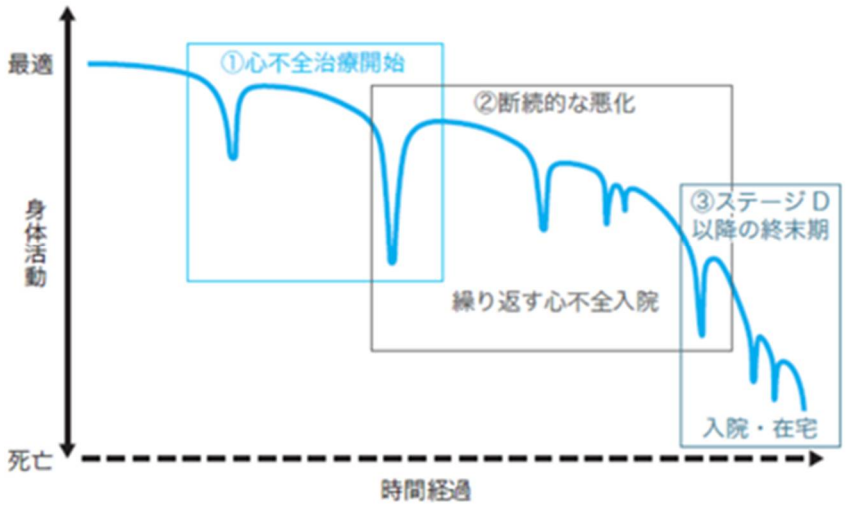
本邦における最新のガイドラインは 2018 年 3 月に「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）」（JCS 2017/JHFS 2017）として公表された。このガイドラインによると、心不全症候のないステージ A（リスクはあるが器質的心疾患なし）及び B（器質的心疾患あり）に対しては、危険因子のコントロールや心不全の発症・進展予防が治療の中心となる。心不全の症候があるステージ C、すなわち症候性（ニューヨーク心臓協会［NYHA］心機能分類 II～IV 度）心不全のうち、左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF：LVEF <40%）に対する薬物療法は、まずアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬を導入（ACE 阻害薬に忍容性がない／禁忌の場合はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬［ARB］を使用）し、可能な限り最大量まで増量す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、生命予後を改善するβ遮断薬をごく少量より時間をかけて漸増する。有症状例には禁忌がない限りミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）の投与が推奨される。症状及びうっ血を改善する目的の利尿薬は、必要に応じて増量・減量を行う。これらの治療に抵抗性の場合は、必要に応じてジゴキシン投与、血管拡張薬の組合わせを検討する。なお、本邦では、Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated チャネル遮断薬であるイバブラジンは 2019 年 9 月に承認されたが、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬である sacubitril/valsartan は 2019 年 11 月時点で未承認である。

以上、本邦における心不全に対する標準的な薬物療法は、一部ドラッグ・ラグは存在するが、基本的に欧米諸国と同様である。

2.5.1.2.3 医療上のアンメットニーズ

心不全は、重篤で致死的な臨床症候群である。先に述べたように、本邦における心不全による入院患者数は増加傾向にあるだけでなく、再入院率及び死亡率も高い（Yasuda et al 2018、Tsutsui et al 2006）。心不全の管理と治療には様々な薬剤や医療機器が利用可能であるが、未だ心不全には根本治療がない。現在利用可能な最善の治療を行っても、入退院を繰り返しながら患者の生活の質が低下し、介護者の負担も大きく、医療経済的にも大きな問題となっている（日本心臓財団 2018、横山 2017）（図 1）。また、心不全の予後は不良であり、5 年生存率は多くのがんよりも悪いと報告されている（Goodlin 2009）。このため、心不全患者における心血管死、心不全による入院及び緊急受診のリスクを減らすことが求められている。

図 1　　慢性心不全患者における人生の時間経過と身体活動レベルの推移



図中の身体活動の一過性の増悪は、心不全の急性増悪を意味し、通常入院治療が必要となる（横山 2017 から引用）。

2.5.1.2.2 項に述べた通り、本邦では ACE 阻害薬又は ARB 等、様々な作用機序の薬物療法が利用可能である。しかしながら、「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）」（JCS 2017/JHFS 2017）によると、β 遮断薬、ACE 阻害薬、及び ARB は少量から開始して忍容性がある限り増量を試みるとされているものの、増量が困難な症例は少なくないという指摘がある。実際、Teng ら（Teng et al 2018）の ASIAN-HF registry の報告によると、本邦では β 遮断薬がガイドラインの推奨投与量の 25%の用量で投与されている患者の割合は 41%、ACE 阻害薬又は ARB がガイドラインの推奨投与量で投与されている患者の割合は 5%であった。このように、現在利用可能な薬物療法では最適な治療を受けることができない患者は少なくない。また、2.5.1.2.1 項に述べた通り、心疾患と腎疾患には密接な関連があること（心腎連関）から、心不全の治療においては、合併するリスク因子を包括的に管理することが重要である。そのため、現在の標準治療を受けている患者に対して、さらなる臨床上のベネフィットをもたらし、臨床推奨用量で継続的な投与が可能な安全性プロファイルを有し、さらに、心腎連関の観点から心不全を包括的に改善できる作用を有する新たな治療薬の開発が望まれている。

ナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害剤であるダパグリフロジンが慢性心不全における高い医療ニーズを満たす可能性、並びに、心腎疾患の複数のリスク因子を包括的に改善する可能性を示唆する多くの報告（Zinman et al 2015、Neal et al 2017、Wiviott et al 2019、Kato et al 2019）がある。今般、HFrEF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験に、本邦からも参加して開発を進めることとした。

2.5.1.3　　科学的背景

本概括評価の本体の 2.5.1.3 項を参照されたい。

2.5.1.4　　臨床開発プログラム

本概括評価の本体の 2.5.1.4 項を参照されたい。

国際共同第 III 相試験（DAPA-HF 試験）には合計 343 例の日本人 HFrEF 患者が無作為割付けされた。

2.5.1.5 規制当局からの助言、ガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

本概括評価の本体の 2.5.1.5 項を参照されたい。

2.5.1.5.1 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

本概括評価の本体の 2.5.1.5.1 項を参照されたい。

2.5.1.5.2 考慮すべき治療ガイダンス及び規制当局のガイダンス

本申請において、本邦における以下のガイドラインを参考にした。

- 「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 3 月改訂版）

2.5.1.5.3 規制当局からの助言と試験デザイン変更

2.5.1.5.3.1 医薬品医療機器総合機構からの助言

申請者は、[redacted]（[redacted]）[redacted]及び[redacted]などについて[redacted]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。[redacted]を[redacted]に添付した。

PMDA からの助言

- [redacted]（[redacted]）[redacted]
  - 日本人被験者の安全性に十分配慮し、[redacted]するのであれば、[redacted]は可能と考える。
- [redacted]
  - [redacted]
    - [redacted]ため、[redacted]は現時点では不明であり、[redacted]場合でも、審査においては論点となると考える。
    - [redacted]方針であれば、[redacted]が、[redacted]に基づき、[redacted]の観点から十分に説明される必要がある。
    - [redacted]としているが、[redacted]と考える根拠を[redacted]に基づき説明する必要がある。
    - [redacted]が必要と考える。
  - [redacted]

- [redacted]に関する情報を得ずに、[redacted]するのであれば、[redacted]は、[redacted]が必要と考える。

– [redacted]

- [redacted]を[redacted]について、合理的な理由が説明可能な場合には、相談者が提案する[redacted]は可能と考える。また、[redacted]に際しては、[redacted]のみならず、[redacted]に関しても[redacted]が示される必要がある。

– [redacted]

- [redacted]場合には、[redacted]が必要になると考える。
- [redacted]望ましくない。

– [redacted]

- [redacted]を踏まえると、安全性に十分配慮した[redacted]が必要と考える。

• [redacted]

– [redacted]であることを踏まえると、[redacted]であっても、その適切性を説明するために、[redacted]は必要であり、相談者が示した[redacted]は適切ではないと考える。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本概括評価の本体の 2.5.2 項を参照されたい。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本概括評価の本体の 2.5.3 項を参照されたい。

2.5.4 有効性の概括評価

日本人 HFrEF 患者に関する申請適応症の根拠となる有効性データは、DAPA-HF 試験の日本人集団から得られている。

2.5.4.1 心血管死及び心不全イベントの評価における DAPA-HF 試験のデザイン

2.5.4.1.1 全般的な試験デザイン

本概括評価の本体の 2.5.4.1.1 項を参照されたい。

2.5.4.1.2 試験対象集団

本概括評価の本体の 2.5.4.1.2 項を参照されたい。

2.5.4.1.3 試験期間

日本人集団における主要解析打ち切り日（PACD）までの追跡期間の中央値は 18.8 カ月（範囲 0.5～25.3 カ月）であった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.10 を参照）。

2.5.4.1.4 用量及び対照薬

本概括評価の本体の 2.5.4.1.4 項に加え、以下に詳細な用量の選択の根拠を記載した。

2.5.4.1.4.1 用量設定根拠

慢性心不全は急性増悪を繰り返すことで徐々に重症化し、その経過は極めて不良で、突然死をきたすこともある。そのため、可能な限り慢性心不全の急性増悪を抑え、予後を改善させることが治療上重要であり、薬物治療では、安全性上の問題がみられない限り、有効性が確実に期待できる用量を選択すべきである。

ダパグリフロジンの T2DM における承認用量 10 mg はこれまでの臨床試験成績及び実臨床における使用経験を通じて良好な忍容性が確認されており、薬物動態学及び薬力学的な観点から、腎臓における SGLT2 阻害作用は 10 mg でほぼ最大となる。これらの知見から、心不全患者に 10 mg を投与することは妥当と考えられた。なお、10 mg の忍容性は、CKD ステージ 3（推算糸球体濾過値［eGFR］：30～60 mL/min/1.73 m^2）の患者を対象とした試験でも良好であった（Kohan et al 2014）。

以上より、DAPA-HF 試験では、安全性が担保され、かつ、SGLT2 の最大阻害をもたらす用量として 10 mg を選択し試験を開始した。

さらに、試験開始前までに得られた上記の知見と併せて、DAPA-HF 試験の 10 mg の適切性について、最新の知見によるダパグリフロジンの心不全に対する作用機序を踏まえて以下の通り考察した。

ダパグリフロジンは SGLT2 阻害により、近位尿細管における糸球体濾過液からのグルコースとナトリウムの再吸収を同時に減少させ、尿中グルコース排泄と浸透圧利尿をもたらすとともに尿細管腎糸球体フィードバックを亢進させ、腎糸球体内圧を低下させると考えられている (a)。DELIGHT 試験（Pollock et al 2019）の結果から、血糖低下作用に依存しない尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）の低下作用と eGFR の一過性の低下作用が認められ、これらの作用は腎糸球体フィードバックによって腎糸球体内圧が低下した結果と考えられ、腎保護作用を示唆するものであった (b)。T2DM 患者における 10 mg 投与時の UACR 低下作用、血圧低下作用、体重低下作用は、5 mg 投与と比較してほぼ一貫して高い効果を示した (c)。ダパグリフロジンの尿糖排泄作用は T2DM 患者と健常人ではその排泄量は異なるものの、それぞれの用量曲線において 10 mg で作用が最大化していた (d)。定量的システム薬理学（QSP）モデルからの予測において、慢性心不全患者で多く認められる腎機能が低下した患者でも、薬力学パラメータに対するダパグリフロジンの用量依存性が 2.5 mg から 10 mg の範囲で保たれることが示唆された (e)。

上記の考察を総合すると、DAPA-HF 試験における検討用量を 10 mg としたことは適切であると考えられた。考察の詳細を以下に示す。

(a) 心不全に関連する作用機序（本概括評価の本体の 2.5.1.3 項から一部引用）

ダパグリフロジンは、SGLT2 の非常に強力で、選択的かつ可逆的な阻害剤であり、糖尿病患者の血糖コントロールを改善するとともに、心血管保護作用及び腎保護作用を示す。

ダパグリフロジンによる SGLT2 阻害により、近位尿細管における糸球体濾過液からのグルコースの再吸収が減少するとともに、ナトリウムの再吸収が同時に減少し、尿中グルコース排泄と浸透圧利尿をもたらす。したがって、ダパグリフロジンは、遠位尿細管へのナトリウムイオンの送達を亢進させ、尿細管腎糸球体フィードバックが働き、腎糸球体内圧を低下させると考えられている（Thomson et al 2012）。

さらにダパグリフロジンによる SGLT2 阻害の二次作用には、血圧低下（Sjöström et al 2015）、体重減少（Bolinder et al 2014）及びヘマトクリット値の増加（Lambers Heerspink et al 2013、List et al 2009）がある。

SGLT2 阻害剤の心腎保護作用は、複数の SGLT2 阻害剤の心血管アウトカム試験で投与開始後早期から効果が認められたことから（McMurray et al 2019、Neal et al 2017、Wiviott et al 2019、Zinman et al 2015）、その作用は T2DM 患者に限定されるものではなく、SGLT2 阻害剤の血糖低下作用のみに依存するものでもない。

SGLT2 阻害による浸透圧利尿作用及び関連する血行動態作用に加えて、心筋代謝、イオンチャネル、線維化、アディポカイン及び尿酸に対する潜在的な二次作用が、ダパグリフロジンの心血管保護作用及び腎保護作用の作用機序である可能性が考えられている（Verma et al 2018）。

(b) 血糖値以外のデータ変化

腎臓の長期アウトカムを予測するバイオマーカーであるアルブミン尿は、慢性心不全患者においても上昇することが報告され（Heerspink et al 2019、Koyama et al 2013、Jackson et al 2011）、UACR の上昇と eGFR 低値は T2DM 患者において慢性心不全の極めて高いリスク因子であると報告されている（Berg et al 2019）。ダパグリフロジンは eGFR が低下した T2DM 患者において、血糖低下作用とは独立して、UACR を持続的に低下させることが報告されている（Kohan et al 2014、Fioretto et al 2016、Dekkers et al 2017）。ダパグリフロジン 10 mg を RAAS 阻害薬に追加して UACR の変化を前向きに検討した DELIGHT 試験（Pollock et al 2019）では、ベースラインで eGFR が 25～75 mL/min/1.73 m^2 かつ UACR が 30～3500 mg/g の T2DM 患者を組入れ対象とした。UACR はダパグリフロジン群で投与 4 週目からプラセボと比較して低下が認められ、その作用は 24 週目まで持続し、24 週時点の低下には有意差が認められた。eGFR は投与 1 週目でプラセボと比較して低下し、24 週目まで持続し、ダパグリフロジン投与中止後にベースラインの値に戻った。なお、24 週時点でプラセボと比較してヘモグロビン A1c（HbA1c）の低下は 0.16%で有意差は認められなかった。体重及び収縮期血圧はダパグリフロジン投与 1 週目で低下が認められ、投与 4 週目から 24 週目までプラセボと比較してダパグリフロジンの方が低下していた。体重及び収縮期血圧ともに投与中止 3 週後にはベースライン値近くへ上昇した。UACR の低下作用と eGFR の一過性の低下作用は、ダパグリフロジンの SGLT2 阻害に基づく腎糸球体フィードバックによって腎糸球体内圧が低下した結果と考えられる。eGFR の短期的な低下は、T2DM 患者を対象としてダパグリフロジン 10 mg を投与した DECLARE 試験のサブ解析（Mosenzon et al 2019）でも同様に報告されており、長期的には腎保護作用が認められた。

(c) 二次的な臨床作用の用量別データ

過去の臨床試験で得られている 5 mg と 10 mg の二次的な臨床作用のデータを示す。

- CKD ステージ 3 の T2DM 患者を対象に、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg の有効性及び安全性を評価した試験（MB102029 試験）において、UACR ≥30 mg/g の患者データを

レトロスペクティブに評価した（Fioretto et al 2016）。その結果、104 週後の時点における UACR の低下率は 10 mg の方が 5 mg よりも数値上高かった。性別、血圧、HbA1c、eGFR 及び尿酸値の変化量で調整したプラセボとの差についても同様の傾向であった。さらにプラセボと比較した体重減少量と血圧低下量も 10 mg の方が 5 mg よりも数値上高かった。安全性は 5 mg と 10 mg で明らかな違いは認められなかった。

- 複数の第 III 相試験における 102 週データの併合解析により、CKD ステージ 3b 及び 4（eGFR：12～45 mL/min/1.73 m^2）の T2DM 患者におけるダパグリフロジン 10 mg 及び 5 mg の安全性及び有効性を評価した（Dekkers et al 2017）。ダパグリフロジンは当該患者集団の HbA1c を低下させなかった。しかし、10 mg 及び 5 mg はいずれも、プラセボと比較して UACR を低下させた。この UACR の低下率は数値上 5 mg の方が高かったものの、プラセボと比較した体重減少量と血圧低下量は 10 mg の方が 5 mg よりも数値上高かった。安全性は 5 mg と 10 mg で明らかな違いは認められなかった。

以上の結果より、5 mg と 10 mg の安全性には明らかな違いは認められなかった一方で、血糖低下作用のみに依存しない臨床作用である UACR 低下、体重減少、血圧低下作用はほぼ一貫して、5 mg 投与と比較して 10 mg 投与において強く認められた。

(d) 薬力学パラメータの用量反応性

尿糖排泄量（UGE）は、ダパグリフロジンの臨床開発プログラムにおいて最も詳細に検討されている薬力学パラメータである。T2DM 患者を対象として UGE を評価した複数の用量反応試験（MB102002、MB102003、MB102008、MB102025 及び MB102088 試験）の結果、SGLT2 阻害作用は 10 mg でほぼ最大化していた。UGE の用量依存性は日本人を含めた健常人及び T2DM 患者において検討されており、E_{max} モデルの結果からは一貫してダパグリフロジン 5 mg よりも 10 mg で尿糖排泄作用が大きいことが示されている（2 型糖尿病を目標適応症とした承認申請資料 臨床薬理 2.7.2.3.5.4 項を参照）。

(e) 定量的システム薬理学モデルからの予測

これまでに得られた臨床試験の結果及び文献情報を用いて構築した QSP モデルによる予測の結果、慢性心不全患者で多く認められる腎機能が低下した患者でも、薬力学パラメータに対するダパグリフロジンの用量依存性が 2.5 mg から 10 mg の範囲で保たれることが示唆された（詳細は臨床薬理 2.7.2.1.1.4 項を参照）。

2.5.4.1.5 併用薬

本概括評価の本体の 2.5.4.1.5 項及び臨床的有効性 2.7.3.3.1.5.1 項を参照されたい。なお、本邦では試験期間中は sacubitril/valsartan 及びイバブラジンは未承認であった。

2.5.4.1.6 試験の評価項目及び統計学的手法

有効性の主要評価項目、副次的評価項目及び一部の探索的評価項目について、日本人集団の解析を実施した。原則として全体集団における解析と同様のモデル・方法を適用し、参考のため名目上の p 値及び 95%信頼区間（CI）を示した。日本人集団に対して、検証的な仮説検定は実施しておらず、したがって、すべての解析は記述的な結果として解釈する。

2.5.4.2 DAPA-HF 試験結果

2.5.4.2.1 患者集団

本邦で登録された 343 例（ダパグリフロジン 10 mg 群 164 例、プラセボ群 179 例）が無作為割付けされた（Japanese Sub-population Output 表 14.1.1 を参照）。

日本人集団の大多数（86.9%［298/343 例］）は登録時に NYHA 心機能分類 II に分類された。

日本人集団全体で、患者の 43.4%（149/343 例）はベースライン時に T2DM の既往歴があり、さらに 0.3%（1/343 例）は Visit 1 及び Visit 2 の 2 回の測定でいずれも HbA1c が 6.5%以上との定義に基づいてベースライン時に T2DM であると分類された（Japanese Sub-population Output 表 14.1.7.3 を参照）。

日本人集団における N 末端プロ脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）値の中央値（四分位範囲［IQR］）は 1436 pg/mL（900～2449 pg/mL）であった。eGFR の中央値は 65.0 mL/min/1.73 m^2 であり、患者の 39.7%は eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満であり、16.3%は eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満であった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.7.4 を参照）。

適格性基準ではガイドラインに沿った標準治療を受けることが義務付けられていた。そのため日本人集団の患者の 86.0%が ACE 阻害薬又は ARB を、94.8%がβ遮断薬を、52.8%が MRA を、86.9%が利尿薬を投与されていた。なお、利尿薬についてはループ利尿薬の使用割合が最も高かった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.1）。さらに、薬物療法に加えて、一部の患者では心不全に対して医療機器による治療（心臓再同期療法除細動器［CRT-D］、心臓再同期療法ペースメーカ［CRT-P］又は植込み型除細動器［ICD］）が行われていた（Japanese Sub-population Output 表 14.1.7.2 を参照）。日本人集団における ICD の使用割合（6.7%）は、全体集団（20.1%）と比較してやや低かった。日本人集団における ACE 阻害薬、ARB、β遮断薬及び MRA の使用率は、試験期間を通してベースラインと同様に高かった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.6 を参照）。

総じて、当該試験における日本人集団は、本邦における心不全の標準治療で心不全の治療が十分に行われている一般の HFrEF 患者を代表する集団と考えられた。

2.5.4.2.2 試験実施

本試験の主要解析打ち切り日（PACD）までの追跡期間の中央値は 18.8 カ月であった

（Japanese Sub-population Output 表 14.1.10 を参照）。両群計 335 例（97.7%）が、主要有効性評価の主要評価項目の追跡調査を完了した。

同意撤回例は 2 例（0.6%）で、2 例とも最終解析時の生存状況が確認できた。追跡不能例はなかった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.1 を参照）。治験薬の投与中止例は少なく、ダパグリフロジン群（10.4%）とプラセボ群（11.7%）で同程度であった。

2.5.4.2.3 駆出率の低下した心不全患者の治療におけるダパグリフロジンの有効性

DAPA-HF 試験の日本人集団における主要評価項目及び副次的評価項目の結果（表 2）は、全体集団の結果と一貫していた。

表 2 日本人集団における主要評価項目及び副次的評価項目の解析（FAS）

		Dapa 10 mg (N=164)	Placebo (N=179)			
Variable	Type of estimate	n[a]	n[a]	Comparison between groups	95% CI	p-value
The composite of CV death, hospitalisation for HF or urgent HF visit	Hazard ratio	24	39	0.63	(0.38, 1.05)	0.0732
The composite of CV death or hospitalisation for HF	Hazard ratio	24	39	0.63	(0.38, 1.05)	0.0732
The composite of recurrent HF hospitalisations and CV death	Rate ratio	32	63	0.54	(0.32, 0.93)	0.0268
Change from baseline to 8 months in the KCCQ total symptom score	Win ratio	160	172	1.37	(1.09, 1.74)	0.0069
The composite of ≥50% sustained decline in eGFR, ESRD or Renal death	Hazard ratio	0	6	-	-	-
Death from any cause	Hazard ratio	13	19	0.73	(0.36, 1.48)	0.3808

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.2.1

[a] n is the number of patients with event for time to first event analysis (hazard ratio estimate), total number of events for recurrent event analysis (rate ratio estimate) and the number of patients alive at 8 months in the analysis of KCCQ.

A hazard ratio <1, a rate ratio <1, or a win ratio >1 favors Dapa 10 mg.

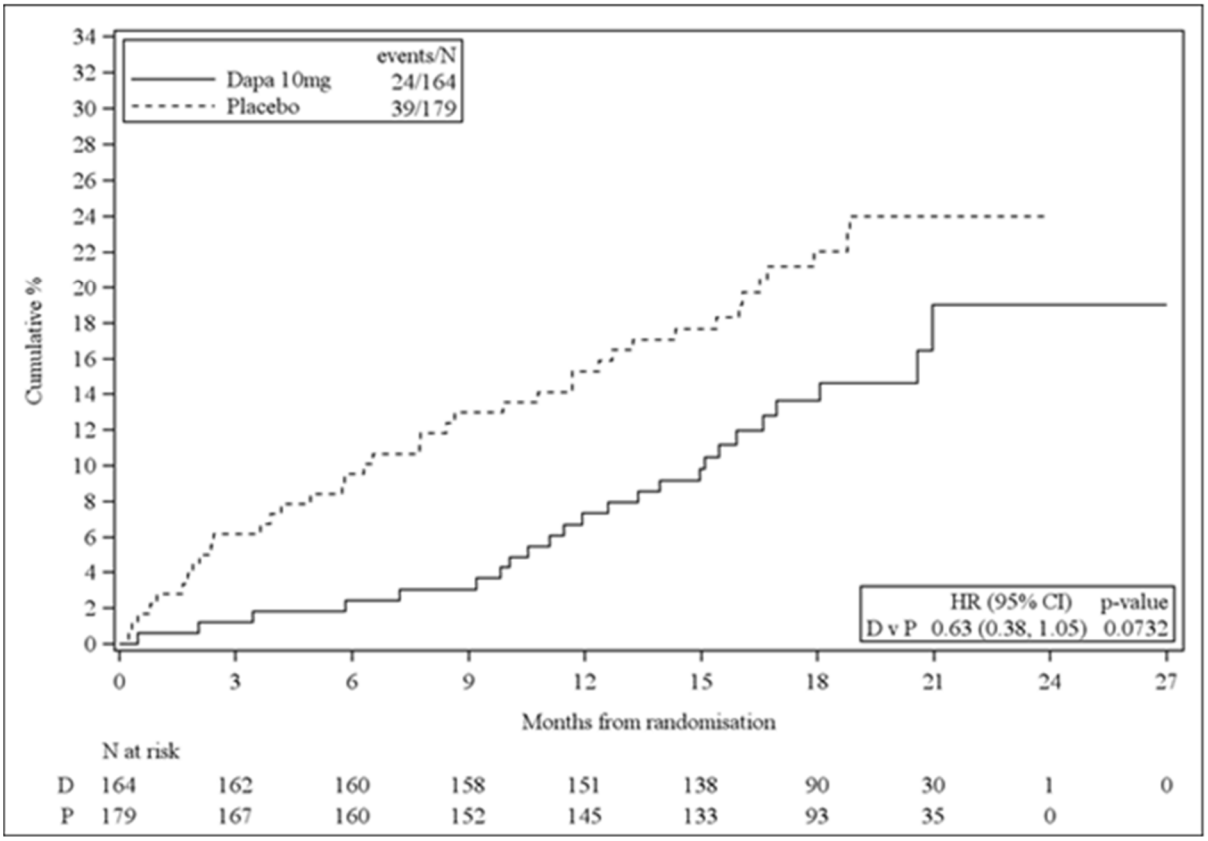
CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. ESRD End stage renal disease. FAS Full analysis set. HF Heart failure. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. N Number of subjects in treatment group. ESRD End stage renal disease.

2.5.4.2.3.1 心血管死及び心不全イベント

日本人集団において、プラセボと比較して、ダパグリフロジンは心血管死又は心不全イベント（心不全の入院又は心不全による緊急受診）の主要複合エンドポイントの発現率を低下させた（ハザード比 0.63［95% CI：0.38, 1.05］）。ダパグリフロジン群及びプラセボ群で心血管死又は心不全イベントを発現した患者数はそれぞれ 24 例及び 39 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 9.9 及び 16.1 であった（Japanese Sub-population Output 表 14.2.2.1 を参照）。

日本人集団における心血管死又は心不全イベントからなる主要複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

図 2　　日本人集団における心血管死又は心不全イベントからなる主要複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線（FAS）



Source: Japanese Sub-population Output 図 14.2.2.11

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.　1 month corresponds to 30 days.　2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval.　Dapa Dapagliflozin.　D Dapa 10 mg.　FAS Full analysis set.　HF Heart failure.　HR Hazard ratio.　N Number of subjects.　P Placebo.

日本人集団において、年齢（65 歳以上、65 歳未満）、性別、T2DM の有無、ベースライン時の eGFR（60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上）別のサブグループ解析結果を Japanese Sub-population Output 表 14.2.2.3 に示す。各サブグループでのイベント数は少なく、結論を導くことはできない。

2.5.4.2.3.2　サブグループ別の治療効果

本概括評価の本体の 2.5.4.2.3.2 項を参照されたい。

2.5.4.2.3.3　症状アウトカム（KCCQ の症状合計スコア）

日本人集団において、プラセボと比較して、ダパグリフロジンはカンザスシティ心筋症についての質問票（KCCQ）の症状合計スコアを指標とした心不全症状を改善させた（Japanese Sub-population Output 表 14.2.4.1 を参照）。

日本人集団において、KCCQ の症状合計スコアがベースラインから 5 ポイント以上改善を示した患者の割合は、プラセボ群と比較して、ダパグリフロジン群で高かった（表 3）。KCCQ の症状合計スコアが 5 ポイント以上悪化した患者の割合は、プラセボ群と比較して、ダパグリフロジン群で低かった（表 3）。

表 3　日本人集団における 8 カ月時で KCCQ の症状合計スコアに臨床的に意味のある改善又は悪化が認められた患者の割合（FAS）

Change from baseline at 8 months:	Dapagliflozin 10 mg n=161[a]	Placebo n=172[a]		
Improvement	n (%) improved[b]	n (%) improved[b]	Odds ratio (95% CI)	p-value
≥5 points	93 (57.8)	77 (44.8)	1.30 (1.05, 1.62)	0.0171
Deterioration	n (%) deteriorated[c]	n (%) deteriorated[c]	Odds ratio (95% CI)	p-value
≥5 points	47 (29.2)	73 (42.4)	0.75 (0.60, 0.95)	0.0149

Source: Sub-population Output 表 14.2.4.3 及び表 14.2.4.4

[a] Number of subjects with observed KCCQ score or who died prior to the given time.

[b] Number of subjects who had an observed improvement of at least 5 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as not improved.

[c] Number of subjects who had an observed deterioration of at least 5 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as deteriorated.

Odds ratios are obtained from logistic regression with baseline KCCQ score as a covariate and T2DM stratum.

Odds ratio >1 favors Dapa 10 mg.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. CI Confidence interval. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

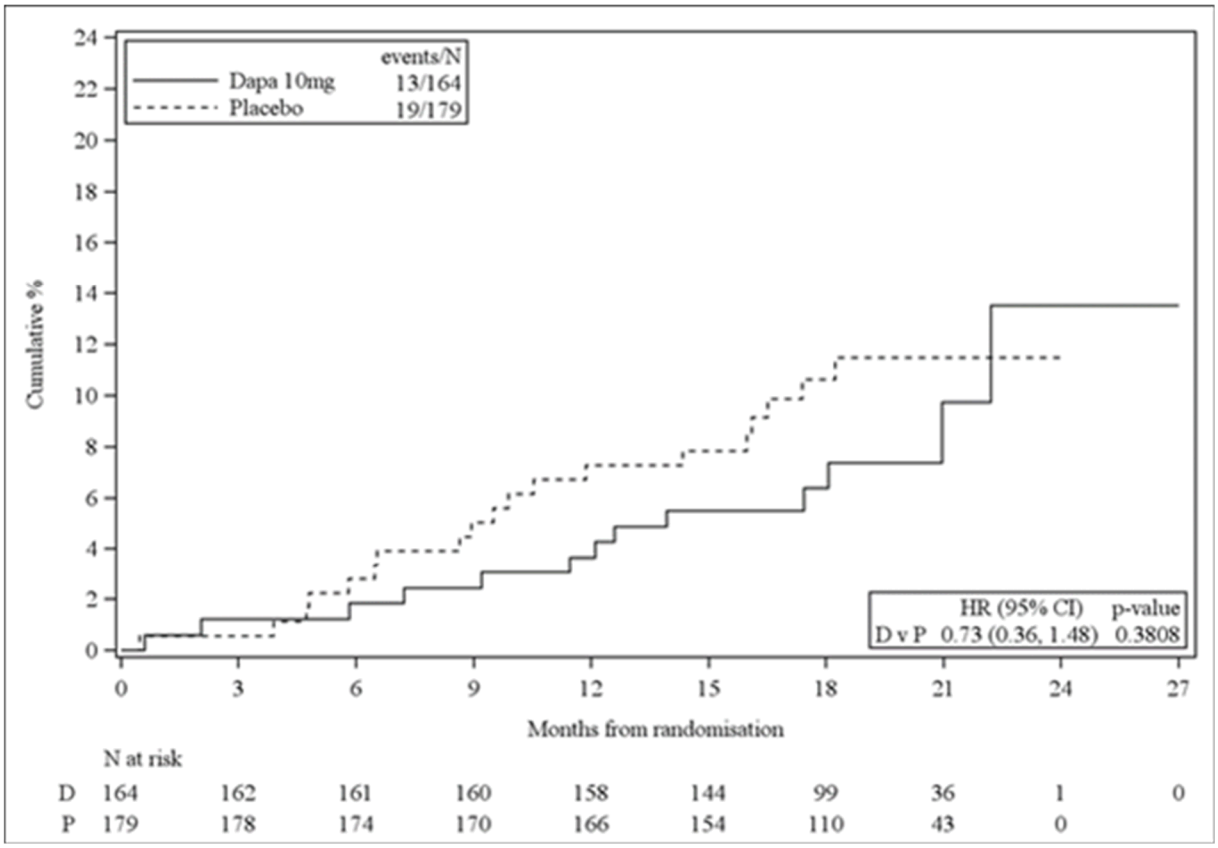
2.5.4.2.3.4　腎複合エンドポイント

日本人集団において、腎複合エンドポイントのイベントはダパグリフロジン群で 0 例、プラセボ群で 6 例であった（Japanese Sub-population Output 表 14.2.5.1）。

2.5.4.2.3.5　全死亡（死因を問わない）

日本人集団における全死亡（死因を問わない）リスクは、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で数値的に低かった（ハザード比 0.73［95% CI：0.36, 1.48］）（図 3）。

図 3　　日本人集団における全死亡（死因を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



Source: Japanese Sub-population Output 図 14.2.6.5

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.　1 month corresponds to 30 days.　2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval.　Dapa Dapagliflozin.　D Dapa 10 mg.　FAS Full analysis set. HF Heart failure.　HR Hazard ratio.　N Number of subjects.　P Placebo.

2.5.4.2.3.6　　有効性データの利点と限界

本概括評価の本体の 2.5.4.2.3.6 項を参照されたい。

なお、標準治療のうち、本邦では試験期間中に sacubitril/valsartan は投与されていない。

2.5.4.3　　有効性に関する結論

日本人集団における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、いずれも概ね全体集団における結果と一貫していた。

- 日本人集団において心不全の標準治療にダパグリフロジンを追加したとき、プラセボと比較して、心血管死又は心不全イベントの複合イベントのリスクが数値上低かった。
- 日本人集団において、プラセボと比較して、ダパグリフロジンは KCCQ の症状合計スコアを指標とした心不全症状を改善させた。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では日本人集団における安全性及び忍容性に関するデータについて記載する。

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 項を参照されたい。

2.5.5.2 曝露状況及び人口統計学的特性

日本人集団における治験薬の曝露期間は 0.1～25.8 カ月であった。日本人集団における試験全体でのダパグリフロジンへの曝露は 238 人・年であった。治験薬の曝露期間の中央値は、ダパグリフロジン群で 19.0 カ月、プラセボ群で 18.9 カ月であり、投与群間で同程度であった。治験薬を減量した患者は少なく、各群 1 例（0.6%）であった（詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.2 項を参照）。

日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性は 2.5.4.2.1 項を参照されたい。

2.5.5.3 有害事象の解析

2.5.5.3.1 死亡

日本人集団における死亡例数は、ダパグリフロジン群で 13 例（8.0%）、プラセボ群で 20 例（11.2%）であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。最も発現割合の高い死亡に至った有害事象（基本語）は、ダパグリフロジン群で慢性心不全及び突然死（各 3 例［1.8%］）、プラセボ群で心不全（3 例［1.7%］）であった（詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 項を参照）。

2.5.5.3.2 重篤な有害事象

日本人集団における on-treatment 期での重篤な有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 59 例（36.2%）、プラセボ群で 78 例（43.6%）であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。発現割合の高い重篤な有害事象（基本語）は、いずれの投与群も心不全、肺炎及び慢性心不全であった。On/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同様であった（詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.3 項を参照）。

2.5.5.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人集団における治験薬の投与中止に至った有害事象は、ダパグリフロジン群で 10 例（6.1%）、プラセボ群で 10 例（5.6%）と少なかった（詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.4.1 項を参照）。

2.5.5.3.4 注目すべき有害事象

DAPA-HF 試験で収集された注目すべき有害事象は、体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象、糖尿病ケトアシドーシス（DKA）、重度の低血糖事象、骨折、切断、及び下肢切断のリスクとなる有害事象であった（詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5 項を参照）。

日本人集団における on-treatment 期での体液量減少を示唆する有害事象（低血圧及び脱水など体液量減少を示唆する徴候及び症状を含む）の発現例数は、プラセボ群（16 例［8.9%］）と比較してダパグリフロジン群（22 例［13.5%］）で多かった。重篤な体液量減少を示唆する有害事象

は、各群 1 例（0.6%）のみ認められた。投与中止に至った体液量減少を示唆する有害事象は、ダパグリフロジン群で 1 例のみ認められた。

日本人集団における on-treatment 期での腎関連事象の発現例数は、プラセボ群（18 例［10.1%］）と比較してダパグリフロジン群（3 例［1.8%］）で少なかった。重篤な腎関連事象は、ダパグリフロジン群で 1 例（0.6%）、プラセボ群で 4 例（2.2%）であり、投与中止に至った腎関連事象は、各群 1 例（0.6%）のみ認められた。

日本人集団では on-treatment 期及び on/off treatment 期に DKA「確実（definite）」又は「可能性高い（probable）」と判定された患者はいなかった。

日本人集団における重度の低血糖事象は、プラセボ群で 1 例（0.6%）のみであった。

日本人集団における骨折の発現例数は、ダパグリフロジン群で 6 例（3.7%）、プラセボ群で 10 例（5.6%）と投与群間で同程度であった。

日本人集団では切断に至った有害事象は認められなかった。

日本人集団における on/off treatment 期の下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）の発現例数は、ダパグリフロジン群で 21 例（12.9%）、プラセボ群で 19 例（10.6%）と投与群間で同程度であった。

日本人集団において、フルニエ壊疽の評価対象となる生殖器部の感染又は壊死性筋膜炎を示唆する重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、尿路感染の重篤な有害事象が認められた患者はプラセボ群で 1 例（0.6%）のみであり、尿路感染の治験薬の投与中止に至った有害事象並びに性器感染の重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.5 サブグループにおける安全性

2.5.5.3.5.1 糖尿病合併の有無別の安全性

日本人集団における糖尿病合併の有無（T2DM、非糖尿病）別のサブグループ解析結果を Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.11.5 及び表 14.3.2.11.6 に提示する。

2.5.5.3.5.2 年齢別・腎機能別の安全性

日本人集団における年齢（65 歳以下、65 歳超）別のサブグループ解析結果を Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.11.1 及び表 14.3.2.11.2 に提示する。

日本人集団におけるベースライン時の eGFR（45 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上）別のサブグループ解析結果を Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.11.7、表 14.3.2.11.8 及び表 14.3.2.11.9 に提示する。

2.5.5.4 添付文書情報に対する DAPA-HF 試験安全性データの影響

- 体液量減少

体液量減少を示唆する有害事象の発現割合は、全体集団においては投与群間で同程度であったが（on-treatment 期：ダパグリフロジン群 7.2%、プラセボ群 6.5%）、日本人集団において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（on-treatment 期：ダパグリフロジン群 13.5%、プラセボ群 8.9%）。しかしながら、重篤な体液量減少を示唆する有害事象及び投与中止に至った有害事象は、ダパグリフロジン群でそれぞれ 1 例（0.6%）のみであり、全体集団における重篤な

体液量減少を示唆する有害事象の発現割合（on-treatment 期：ダパグリフロジン群 1.0%、プラセボ群 1.6%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（on-treatment 期：ダパグリフロジン群 0.4%、プラセボ群 0.3%）と同程度であった。日本人 HFrEF 患者におけるダパグリフロジン投与による体液量減少の発現割合は、全体集団及び既知の安全性プロファイルと一貫するものであり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者への投与

本概括評価の本体の 2.5.5.1 項及び Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.11.7、表 14.3.2.11.8 及び表 14.3.2.11.9 を参照されたい。

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、2019 年 3 月 26 日に T1DM 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 8 回安全性定期報告書（調査単位期間：2018 年 10 月 5 日～2019 年 10 月 4 日、2019 年 12 月 27 日提出）に記載のとおり。

2.5.5.6 安全性データの利点と潜在的限界

本概括評価の本体の 2.5.5.6 項を参照されたい。

2.5.5.7 安全性に関する結論

DAPA-HF 試験の日本人集団における on-treatment 期及び on/off treatment 期の安全性の結果は、全体集団と概ね一貫した結果を示した。

体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多かったが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は少なく、全体集団との間に臨床的に重要な違いは認められなかった。重度の低血糖事象、DKA 及び切断に至った有害事象はダパグリフロジン群では認められず、その他の特に注目すべき有害事象の発現割合はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低かった。

日本人 HFrEF 患者に対するダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

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 HFrEF 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 ダパグリフロジンの治療状況

本概括評価の本体の 2.5.6.1 項を参照されたい。

2.5.6.1.1 医療上のアンメットニーズ

2.5.1.2.3 項を参照されたい。

2.5.6.2 ベネフィット

日本人集団における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、いずれも概ね全体集団と同様であった。

- HFrEF に罹病した日本人集団に対して標準治療にダパグリフロジンを追加したとき、プラセボと比較して、心血管死又は心不全イベントの複合イベントのリスクが数値上低かった。
- 日本人集団において、プラセボ群と比較して、ダパグリフロジン群では全死亡（死因を問わない）リスクが数値的に低かった。
- 日本人集団において、プラセボと比較して、ダパグリフロジンは KCCQ の症状合計スコアを指標とした心不全症状を改善させた。

2.5.6.3 リスク

日本人集団における安全性プロファイルは、on-treatment 期と on/off-treatment 期ともに全体集団と概ね同様であった。

- 日本人集団における、ダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり、標準治療にダパグリフロジンを追加しても新たなリスクは確認されなかった。

2.5.6.4 ベネフィット - リスク評価

日本人集団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、DAPA-HF 試験の日本人集団のデータを用いた。また、全体集団と日本人集団との一貫性についても評価した。

日本人 HFrEF 患者に対して標準治療にダパグリフロジン 10 mg を 1 日 1 回追加したとき、プラセボと比較して、心血管死又は心不全イベントの複合イベントのリスクが数値上低かった。また、日本人集団において全死亡（死因を問わない）のリスクが数値上低く、KCCQ の症状合計スコアを指標とした心不全症状は改善した。日本人集団における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、いずれも概ね全体集団の結果と一貫していた。

日本人集団におけるダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。日本人集団におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルは、全体集団の結果と概ね同様であった。

このように、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おり、日本人 HFrEF 患者におけるダパグリフロジンの良好なベネフィット-リスク・プロファイルを支持するものであった。

以上のことから、日本人 HFrEF 患者に対するダパグリフロジンの臨床推奨用法・用量は、全体集団の結果に基づき設定した臨床推奨用法・用量と同様に 10 mg の 1 日 1 回投与が適切と考えられ、本剤は慢性心不全に対する有効かつ安全な新たな治療選択肢になることが期待される。

2.5.7 参考文献

Berg et al 2019

Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM, Gurmu Y, Mosenzon O, Murphy SA, et al. Heart Failure Risk Stratification and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2019;140(19):1569-77.

Bolinder et al 2014

Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes Obes Metab. 2014;16(2):159-69.

Dekkers et al 2017

Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(11):2005-11.

Fioretto et al 2016

Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. Diabetologia. 2016;59(9):2036-9.

Goodlin 2009

Goodlin SJ. Palliative care in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009;54(5):386-96.

Heerspink et al 2019

Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(2):128-39.

Jackson et al 2011

Jackson CE, MacDonald MR, Petrie MC, Solomon SD, Pitt B, Latini R, et al. Associations of albuminuria in patients with chronic heart failure: findings in the ALiskiren Observation of heart Failure Treatment study. Eur J Heart Fail. 2011;13(7):746-54.

Kato et al 2019

Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2019;139(22):2528-36.

Kohan et al 2014

Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. Kidney Int. 2014;85(4):962-71.

Koyama et al 2013

Koyama S, Sato Y, Tanada Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Early evolution and correlates of urine albumin excretion in patients presenting with acutely decompensated heart failure. Circ Heart Fail. 2013;6(2):227-32.

Lambers Heerspink et al 2013

Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2013;15(9):853-62.

List et al 2009

List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(4):650-7.

McMurray et al 2019

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

Mosenzon et al 2019

Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(8):606-17.

Neal et al 2017

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.

Okura et al 2008

Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, Mitsuma W, Tanaka K, Ito M, et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. Circ J. 2008;72(3):489-91.

Pollock et al 2019

Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(6):429-41.

Shiba et al 2004

Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, Koseki Y, Sakuma M, Kagaya Y, et al. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. Circ J. 2004;68(5):427-34.

Shiba et al 2011

Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan -first report from the CHART-2 study-. Circ J. 2011;75(4):823-33.

Shimokawa et al 2015

Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. Eur J Heart Fail. 2015;17(9):884-92.

Sjöström et al 2015

Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2015;12(5):352-8.

Teng et al 2018

Teng THK, Tromp J, Tay WT, Anand I, Ouwerkerk W, Chopra V, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. Lancet Glob Health. 2018;6(9):e1008–18.

Thomson et al 2012

Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012;302(1):R75-83.

Tsutsui et al 2006

Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A; JCARE-CARD Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. Circ J. 2006;70(12):1617-23.

Verma et al 2018

Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61(10):2108-17.

Wiviott et al 2019

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.

Yasuda et al 2018

Yasuda S, Miyamoto Y, Ogawa H. Current Status of Cardiovascular Medicine in the Aging Society of Japan. Circulation. 2018;138(10):965-7.

Zinman et al 2015

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.

JCS 2017/JHFS 2017

急性･慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）日本循環器学会／日本心不全学会合同ガイドライン. [internet]. [cited 1 October 2019]. Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf

日本心臓財団 2018

日本心臓財団, [internet]. [cited 1 October 2019]. Available from: https://www.jhf.or.jp/topics/2016/004211/

横山 2017

横山広行．ここが知りたいかかりつけ医のための心不全の診かた，中外医学社; 2017. [internet]. [cited 1 October 2019]. Available from: http://www.chugaiigaku.jp/upfile/browse/browse2110.pdf