

審議結果報告書

令和 3 年 8 月 5 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 5mg、同錠10mg
[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 12 月 14 日

[審 議 結 果]

令和 3 年 7 月 28 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

令和3年7月8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12月14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 含有するフィルムコーティング剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項] 優先審査 (令和2年12月25日付け 薬生薬審発 1225 第 19 号)
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性腎臓病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。

[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。

慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

(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 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、慢性腎臓病

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3年6月1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12月14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 含有するフィルムコーティング剤

[申請時の効能・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。

慢性腎臓病

(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、慢性腎臓病

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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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....	4
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	5
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	33
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	34

[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

慢性腎臓病（CKD）は、①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らかで、特に 0.15 g/gCr 以上のタンパク尿（30 mg/gCr 以上のアルブミン尿）の存在、②GFR<60 mL/min/1.73 m²のいずれか又は両方が 3 カ月以上持続する状態と定義されている（「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」一般社団法人日本腎臓学会編〈CKD 診療ガイドライン〉）。病勢が進行すると、末期腎不全に至り、透析や腎移植が必要となる。また、末期腎不全は、心不全や全死亡リスクの増加とも関連することが知られている（Circ Heart Fail. 2011; 4: 138-44、Lancet. 2017; 389: 1238-52）。

現在、本邦において、CKD に対しアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）及びアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が用いられており（CKD 診療ガイドライン）、一部の薬剤は CKD の原疾患の一つである糖尿病性腎症の効能・効果を有しているものの、様々な病因から成る CKD に対する効能・効果を有する薬剤はない。

ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（本薬）はナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害薬であり、腎近位尿細管における 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。また、本薬は、糸球体血行動態の改善による腎保護作用が考えられている。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」、2020 年 11 月に「慢性心不全」に係る効能・効果で承認されている。

今般、申請者は、CKD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験を実施し、有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外において本薬は、2021 年 6 月現在、2 型糖尿病に係る効能・効果で欧米を含む 100 カ国以上、1 型糖尿病に係る効能・効果で欧州を含む 30 カ国以上、慢性心不全に係る効能・効果で欧米を含む 60 カ国以上、CKD に係る効能・効果で米国、ニュージーランド、インド及びエクアドルで承認されている。

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

本申請は新効能に係るものであるが、本薬の SGLT2 阻害作用及び利尿作用は初回承認時に評価済みであるとされ（「フォシーガ錠 5 mg 他 1 品目」審査報告書〈平成 26 年 1 月 6 日〉）、また初回承認時に腎保護作用に関する試験が提出されており、新たな非臨床薬理試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の CKD に対する薬理作用について

申請者は、本薬の CKD に対する薬理作用について、以下のように説明している。

本薬の CKD に対する作用機序は明確ではないが、SGLT2 阻害による血糖降下作用に加え、糸球体血行動態の改善による腎保護作用が寄与していると考えられる。

CKD の進展及び腎機能の低下には、ネフロン数の減少による、糸球体高血圧、単一ネフロン過剰濾過等の糸球体血行動態の変化が影響していると考えられている（Pediatr Nephrol. 2014; 29: 193-202、Kidney Int. 2018; 94: 459-62）。

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ナトリウムの再吸収を阻害し、浸透圧利尿、ナトリウム利尿及び緻密斑におけるナトリウム濃度の上昇を引き起こす。緻密斑におけるナトリウム濃度の上昇はアデノシンの産生を促進し、尿細管糸球体フィードバックを増強することが報告されており、浸透圧利尿、ナトリウム利尿及び尿細管糸球体フィードバックの増強により糸球体血行動態が改善すると考えられている（Circulation. 2014; 129: 587-97、Kidney Int. 2018; 94: 26-39）。初回承認時に提出した糖尿病モデルラット¹⁾を用いて糸球体過剰濾過に対する本薬の作用を検討した試験では、本薬投与により尿細管糸球体フィードバックの増強及び単一ネフロンでの過剰濾過の改善が認められている（初回承認時 CTD 4.2.1.2-9）。さらに、SGLT2 を阻害することにより、血漿量の減少及び赤血球生成の増加を制御するヘマトクリットが増加することが報告されており、腎臓における低酸素状態を改善し、虚血性の腎障害を軽減する可能性がある（Kidney Int. 2018; 94: 26-39）。

機構は、本申請にあたり新たな非臨床薬理試験成績は提出されていないものの、腎保護作用に関する非臨床試験成績や SGLT2 阻害による腎臓に対する効果に関する公表論文を踏まえると、血糖降下作用のみではなく、これらの腎保護作用が CKD に対する本薬の効果として寄与していると考えられる。

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

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「フォシーガ錠 5 mg 他 1 品目」審査報告書〈平成 26 年 1 月 6 日〉）、新たな非臨床薬物動態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

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「フォシーガ錠 5 mg 他 1 品目」審査報告書〈平成 26 年 1 月 6 日〉）、新たな毒性試験成績は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された臨床試験で用いられた製剤と既承認製剤は、溶出試験により生物学的同等性が示されている。

本薬の未変化体の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC/MS/MS）法により測定され、定量下限値は 0.2 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）

健康成人及び成人 2 型糖尿病患者を対象とした本薬の臨床試験において得られたデータにより構築した母集団薬物動態モデル²⁾を用いて、CKD 患者における本薬の薬物動態を評価することを目的として、母集団薬物動態解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM version7.3.0）。

¹⁾ 雄性ラットにストレプトゾトシン 65 mg/kg を単回腹腔内投与し糖尿病を誘発したモデル。本薬 3 mg/kg/日をストレプトゾトシン投与日から 13 日間経口投与した際の腎機能を評価した。

²⁾ 「フォシーガ錠 5 mg 他 1 品目」審査報告書（平成 26 年 1 月 6 日）

解析には、2 型糖尿病合併又は非合併成人 CKD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (D169AC00001 試験)、成人 2 型糖尿病患者を対象とした試験 (海外第 II 相試験：MB102003 試験、海外第 III 相試験：MB102013 試験、MB102032 試験及び D1690C00006 試験)、健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (MB102002 試験) 及び小児 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 I 相試験 (MB102091 試験) から得られた 9,715 点の血漿中本薬濃度データが用いられた。解析対象集団 3,055 例 (男性 1,828 例、女性 1,227 例) のベースラインの各被験者背景 (中央値〈最小値, 最大値〉、以下同様) について、年齢は 60 (11, 93) 歳、体重は 84 (39, 168) kg、eGFR は 56 (19, 154) mL/min/1.73 m² であった。

本薬 10 mg 投与時における本薬未変化体の AUC の推定値は表 1 のとおりであった。CKD 患者において、2 型糖尿病合併の有無にかかわらず推定 AUC は同程度であった。また、CKD 合併の 2 型糖尿病患者において、推定 AUC は、CKD 非合併患者より高かったものの、既知である CL/F に対する eGFR の影響の程度から想定される範囲内であった。また、eGFR の低下に伴い推定 AUC が高くなる傾向が認められたものの、国際共同第 III 相試験において腎機能別の安全性に臨床的大きな問題は認められなかった (7.R.2.3.2 参照)。以上より、申請者は、添付文書において追加の注意喚起は不要であると説明している。

表 1 本薬 10 mg 投与時における本薬未変化体の AUC の推定値

被験者背景		被験者数	AUC (ng・h/mL) ^{a)}
成人 CKD 患者	2 型糖尿病合併例	1,218	757 [464, 1,190]
	2 型糖尿病非合併例	560	778 [489, 1,220]
2 型糖尿病患者 (CKD 非合併例)		1,223	464 [295, 850]
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	15～29	229	1,020 [661, 1,390]
	30～44	821	819 [552, 1,200]
	45～59	613	666 [455, 1,060]
	60～89	739	528 [339, 866]
	90 以上	653	420 [275, 673]

a) 中央値 [90%予測区間]

6.R 機構における審査の概略

機構は、申請者の説明に特段問題はないと考える。

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

有効性及び安全性の評価資料として、表 2 に示す国際共同第 III 相試験 1 試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	用法・用量	例数
国際共同第 III 相	D169AC00001	CKD 患者	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ又は本薬 10 mg を 1 日 1 回 経口投与	プラセボ群 2,152 例 (日本人 116 例) 本薬群 2,152 例 (日本人 128 例)

7.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 D169AC00001 <2017 年 2 月～2020 年 6 月>)

CKD 患者 (表 3) ³⁾ (目標症例数約 4,000 例⁴⁾ : 各群約 2,000 例、主要評価項目の必要イベント数は 681 件) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が日本を含む 21 カ国 386 施設 (国内 49 施設) で実施された。

³⁾ CKD 診療ガイドラインの CKD 診断基準を満たす患者が組み入れられた

⁴⁾ 本薬のプラセボに対する真のハザード比を 0.78、片側有意水準を 0.025 とし、681 件の主要エンドポイントが収集された場合の検出力は 90%と想定された。プラセボ群における 1 年あたりのイベント発現率を 7.5%とすると、4,000 例の患者を割付けることで、想定される期間で必要なイベント数を収集できると推定された

表 3 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・18 歳以上
- ・ベースラインの eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 以上 75 mL/min/1.73 m² 以下 (CKD-EPI 式)
- ・3 カ月前からアルブミン尿の増加が認められ、ベースラインの UACR が 200 mg/gCr 以上 5,000 mg/gCr 以下
- ・医学的に禁忌でない限り、ACE 阻害薬又は ARB を 4 週間以上前から変更なく、他の効能で承認されている用量の範囲内で、患者の最大耐量にて継続的に服用

<主な除外基準>

- ・常染色体優性又は常染色体劣性多発性嚢胞腎、ループス腎炎、若しくは ANCA 関連血管炎が認められる
- ・6 カ月以内に、原発性又は二次性腎疾患に対する細胞傷害性療法、免疫抑制療法、又はその他の免疫療法の施行
- ・臓器移植の既往歴
- ・8 週間以内に SGLT2 阻害薬の投与、又は過去に SGLT2 阻害薬に対して忍容性が認められなかった
- ・1 型糖尿病患者
- ・NYHA 心機能分類 IV のうっ血性心不全が認められる
- ・12 週間以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、又は一過性脳虚血発作の発現
- ・12 週間以内に冠動脈再建術 (経皮的冠動脈形成術又は冠動脈バイパス術) 又は弁修復術/弁置換術の施行、又は無作為割付け後に施行予定

用法・用量は、プラセボ又は本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与とされた。また、体液量減少を示唆する有害事象、予期せぬ低血圧又は腎機能の悪化が認められた場合は、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治験担当医師の判断で、本薬 10 mg 又は対応するプラセボの再投与が可能とされた。併用治療について、医学的に禁忌でない限り ACE 阻害薬又は ARB を投与することとされ、必要に応じて、心血管リスク因子に対する治療並びに糖尿病及び CKD 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された。

無作為に割り付けられた 4,304 例 (プラセボ群 2,152 例〈日本人 116 例〉、本薬群 2,152 例〈日本人 128 例〉) のうち 6 例を除く 4,298 例 (プラセボ群 2,149 例〈日本人 116 例〉、本薬群 2,149 例〈日本人 128 例〉) に治験薬が投与された。無作為化された 4,304 例が FAS 及び主たる有効性解析対象集団とされ、治験薬を投与された 4,298 例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 15 例 (プラセボ群 5 例〈日本人 0 例〉、本薬群 10 例〈日本人 1 例〉) であり、中止理由の内訳は「同意撤回」11 例 (プラセボ群 3 例〈日本人 0 例〉、本薬群 8 例〈日本人 1 例〉)、「追跡不能」4 例 (プラセボ群 2 例〈日本人 0 例〉、本薬群 2 例〈日本人 0 例〉) であった。治験薬の曝露期間 (中央値〈最小値, 最大値〉) は、プラセボ群 27.0 (0, 38.8) カ月間 (日本人 22.9 (0.9, 25.3) カ月間)、本薬群 27.3 (0, 39.0) カ月間 (日本人 22.9 (1.4, 25.2) カ月間) であった。

なお、本試験は、試験実施中に■版の治験実施計画書で計画されていた■を実施しないことが決定されたが、全集団での主要評価項目の目標イベント数に達する前に DMC によって早期中止勧告がなされ、治験依頼者は当該勧告を受け入れた (7.R.1 参照)。早期中止時点の主要評価項目のイベント数は 509 件であった。

有効性について、主要評価項目である「主要複合エンドポイント (eGFR の 50% 以上の持続的な低下⁵⁾、末期腎不全への進展⁶⁾、心血管死⁷⁾ 及び腎臓死⁷⁾) のうち、いずれかのイベントを発現するまでの期間」について、早期中止時点の解析結果は表 4、Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、本薬群ではプラセボ群と比較して初回イベント発現までの期間が有意に延長した ($p < 0.0001$; Cox 比例ハザードモデル)。

⁵⁾ 28 日以上の間隔で測定された臨床検査値 (中央検査機関により測定) が 2 回連続で限界値を下回った場合

⁶⁾ eGFR の 15 mL/min/1.73 m² 未満の持続 (28 日以上の間隔で測定された臨床検査値 (中央検査機関により測定) が 2 回連続で限界値を下回った場合)、慢性透析療法 (28 日間以上継続している透析治療、又は 28 日目までに透析治療が中止された場合でも腎機能悪化が不可逆的とみなされた場合) 又は腎臓移植

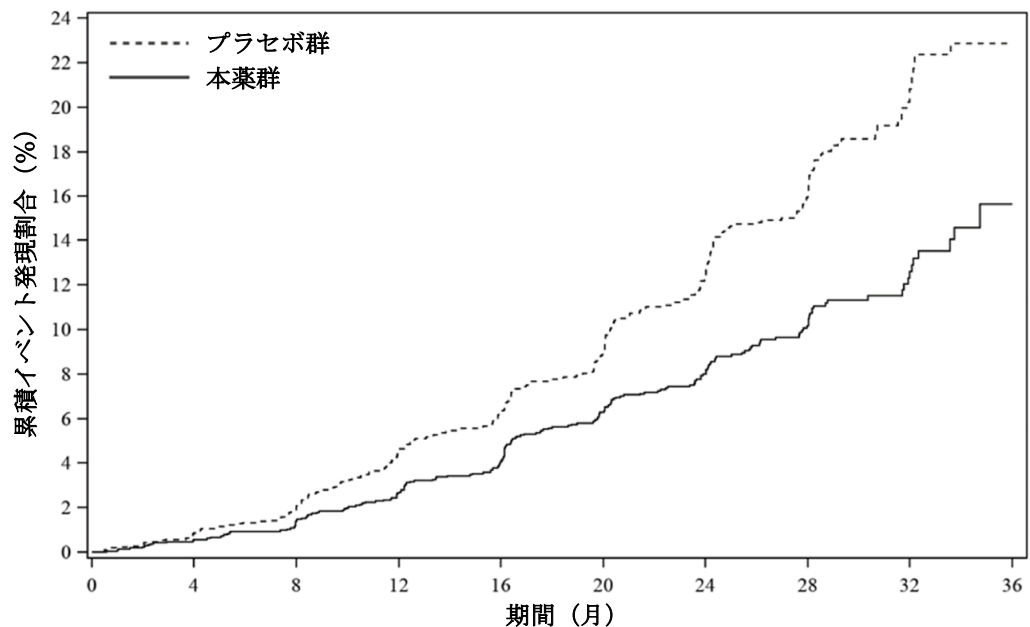
⁷⁾ 治験薬の投与中又は投与中止にかかわらず、治験薬の初回投与日以降に認められた死亡のうち、同意撤回後及び早期中止時点以降の死亡を除く

表 4 主要複合エンドポイントのうち、いずれかのイベントを発現するまでの期間（FAS）

評価項目	プラセボ群 (2,152 例)	本薬群 (2,152 例)
発現割合% (発現例数)	14.5 (312)	9.2 (197)
1 年あたりのイベント発現率 (%)	7.5	4.6
ハザード比 [95%CI] ^{a)}	0.61 [0.51, 0.72]	
p 値 ^{b)}	<0.0001	

a) 投与群を因子とし、2 型糖尿病の合併の有無及び UACR で層別化し、ベースライン時の eGFR で調整した Cox 比例ハザードモデルにより推定

b) スコア検定、有意水準片側 2.5%



Number at risk										
プラセボ群	2,152	1,993	1,936	1,858	1,791	1,664	1,232	774	270	24
本薬群	2,152	2,001	1,955	1,898	1,841	1,701	1,288	831	309	31

図 1 主要複合エンドポイントの初回イベント発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

また、早期中止時点⁸⁾における主要複合エンドポイントの各イベントの発現割合は表 5 のとおりであり、本薬群ではプラセボ群と比較していずれのイベントも概ね発現割合が低い傾向を示した。

表 5 主要複合エンドポイントの各イベント発現割合（FAS）

評価項目	プラセボ群 (2,152 例)	本薬群 (2,152 例)	ハザード比 [95%CI] ^{a)}
主要複合エンドポイント	14.5 (312)	9.2 (197)	0.61 [0.51, 0.72]
eGFR の 50%以上の持続的な低下	9.3 (201)	5.2 (112)	0.53 [0.42, 0.67]
末期腎不全への進展	7.5 (161)	5.1 (109)	0.64 [0.50, 0.82]
eGFR < 15 mL/min/1.73 m ²	5.6 (120)	3.9 (84)	0.67 [0.51, 0.88]
慢性透析療法	4.6 (99)	3.2 (68)	0.66 [0.48, 0.90]
腎臓移植	0.4 (8)	0.1 (3)	—
腎臓死	0.3 (6)	0 (2)	—
心血管死	3.7 (80)	3.0 (65)	0.81 [0.58, 1.12]

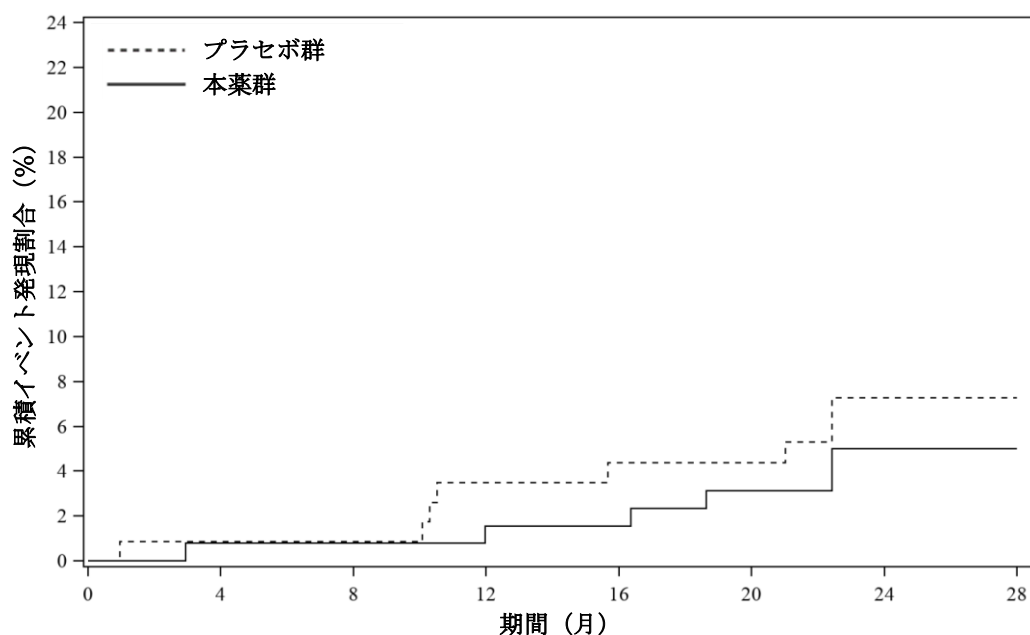
発現割合% (発現例数)、—: 未算出

a) 投与群を因子とし、2 型糖尿病の合併の有無及び UACR で層別化し、ベースライン時の eGFR で調整した Cox 比例ハザードモデルにより推定

日本人集団の結果について、主要評価項目に関する Kaplan-Meier 曲線は図 2、早期中止時点⁹⁾における主要複合エンドポイントの各イベントの発現割合は表 6 のとおりであり、全集団と概ね同様の傾向であった。

⁸⁾ 早期中止時点までの追跡期間の中央値（最小値，最大値）は 27.6（0.1, 38.2）カ月

⁹⁾ 早期中止時点までの追跡期間の中央値（最小値，最大値）は 22.3（1.0, 24.2）カ月



Number at risk								
プラセボ群	116	115	113	110	109	109	2	0
本薬群	128	127	127	126	125	121	1	0

図2 主要複合エンドポイントの初回イベント発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団）

表6 主要複合エンドポイントの各イベント発現割合（日本人集団）

評価項目	プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)
主要複合エンドポイント	6.0 (7)	3.9 (5)
eGFR の 50%以上の持続的な低下	5.2 (6)	2.3 (3)
末期腎不全への進展	3.4 (4)	3.1 (4)
eGFR < 15 mL/min/1.73 m ²	3.4 (4)	2.3 (3)
慢性透析療法	1.7 (2)	0.8 (1)
腎臓移植	0 (0)	0 (0)
腎臓死	0 (0)	0 (0)
心血管死	0.9 (1)	1.6 (2)

発現割合%（発現例数）

安全性について、事前に規定された有害事象¹⁰⁾ はプラセボ群 39.6%（852/2,149 例）及び本薬群 37.1%（798/2,149 例）、事前に規定された副作用はプラセボ群 6.7%（143/2,149 例）及び本薬群 8.3%（178/2,149 例）に認められた。事前に規定された有害事象のうち、いずれかの群で 0.5%以上に認められた事象は表 7、事前に規定された副作用のうち、いずれかの群で 0.1%以上に認められた事象は表 8 のとおりであった。

¹⁰⁾ 事前に規定された有害事象：死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止・休薬・減量に至った有害事象、注目すべき有害事象（糖尿病性ケトアシドーシス、重度の低血糖関連事象、体液量減少関連事象、骨折、腎関連事象、切断）

表7 いずれかの群で0.5%以上に認められた事前に規定された有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)		プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)
事前に規定された有害事象	39.6 (852)	37.1 (798)	不安定狭心症	1.0 (22)	0.6 (12)
急性腎障害	3.8 (81)	3.4 (74)	失神	0.5 (10)	0.6 (12)
腎機能障害	3.3 (71)	2.7 (58)	腎不全	0.7 (14)	0.5 (11)
低血圧	1.3 (28)	2.2 (47)	起立性低血圧	0.5 (10)	0.5 (11)
血液量減少症	1.0 (21)	1.7 (37)	骨髄炎	0.5 (10)	0.5 (11)
肺炎	2.7 (59)	1.7 (36)	下痢	0.4 (8)	0.5 (11)
心不全	2.2 (48)	1.7 (36)	一過性脳虚血発作	0.4 (8)	0.5 (11)
尿路感染	0.9 (19)	1.4 (31)	肋骨骨折	0.3 (6)	0.5 (11)
慢性腎臓病	1.5 (33)	1.4 (30)	足骨折	0.2 (5)	0.5 (11)
急性心筋梗塞	1.8 (38)	1.3 (28)	うっ血性心不全	0.7 (16)	0.5 (10)
低血糖	1.6 (35)	1.1 (23)	高カリウム血症	0.6 (13)	0.5 (10)
末期腎疾患	1.4 (31)	1.1 (23)	敗血症	0.7 (14)	0.4 (9)
虚血性脳卒中	1.0 (22)	1.0 (21)	高血圧	0.5 (11)	0.4 (9)
糸球体濾過率減少	1.3 (28)	0.9 (19)	心房細動	0.8 (18)	0.3 (6)
脱水	0.6 (12)	0.8 (17)	死亡	0.5 (11)	0.3 (6)
蜂巣炎	0.7 (15)	0.7 (15)	高血糖	0.7 (15)	0.2 (5)

MedDRA/J ver.23.0 発現割合%（発現例数）

表8 いずれかの群で0.1%以上に認められた事前に規定された副作用（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)		プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)
事前に規定された副作用	6.7 (143)	8.3 (178)	低血糖	0.5 (10)	0.3 (7)
低血圧	0.7 (15)	1.1 (24)	起立性低血圧	0.2 (4)	0.3 (6)
血液量減少症	0.3 (7)	1.0 (22)	下痢	0.1 (3)	0.3 (6)
急性腎障害	0.7 (14)	0.9 (19)	慢性腎臓病	0.2 (4)	0.2 (4)
腎機能障害	0.5 (11)	0.7 (14)	高カリウム血症	0	0.2 (4)
糸球体濾過率減少	0.7 (16)	0.4 (9)	脱水	0 (1)	0.1 (3)
尿路感染	0.5 (10)	0.4 (9)	外陰腔真菌感染	0 (1)	0.1 (3)
血中クレアチニン増加	0.3 (6)	0.4 (8)	浮動性めまい	0.2 (4)	0

MedDRA/J ver.23.0 発現割合%（発現例数）

日本人集団において、事前に規定された有害事象¹⁰⁾はプラセボ群 40.5% (47/116 例) 及び本薬群 36.7% (47/128 例)、事前に規定された副作用はプラセボ群 6.0% (7/116 例) 及び本薬群 9.4% (12/128 例) に認められた。事前に規定された有害事象のうち、いずれかの群で1%以上に認められた事象は表9、事前に規定された副作用のうち、いずれかの群で0.5%以上に認められた事象は表10のとおりであった。

表9 いずれかの群で1%以上に認められた事前に規定された有害事象（日本人集団）

	プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)		プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)
事前に規定された有害事象	40.5 (47)	36.7 (47)	足骨折	1.7 (2)	1.6 (2)
腎機能障害	2.6 (3)	3.9 (5)	狭心症	0.9 (1)	1.6 (2)
血液量減少症	0	3.9 (5)	脳梗塞	0.9 (1)	1.6 (2)
急性腎障害	2.6 (3)	2.3 (3)	肺炎	0.9 (1)	1.6 (2)
慢性腎臓病	2.6 (3)	2.3 (3)	足関節部骨折	0	1.6 (2)
低血圧	1.7 (2)	2.3 (3)	起立性低血圧	0	1.6 (2)
血圧低下	2.6 (3)	1.6 (2)	白内障	2.6 (3)	0.8 (1)
急性心筋梗塞	1.7 (2)	1.6 (2)	脊椎圧迫骨折	3.4 (4)	0
心不全	1.7 (2)	1.6 (2)	不安定狭心症	1.7 (2)	0
脱水	1.7 (2)	1.6 (2)			

MedDRA/J ver.23.0 発現割合%（発現例数）

表 10 いずれかの群で 0.5%以上に認められた事前に規定された副作用（日本人集団）

	プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)		プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)
事前に規定された副作用	6.0 (7)	9.4 (12)	低ナトリウム血症	0	0.8 (1)
血液量減少症	0	3.9 (5)	倦怠感	0	0.8 (1)
腎機能障害	0	1.6 (2)	腹痛	0.9 (1)	0
血圧低下	0.9 (1)	0.8 (1)	血中クレアチニン増加	0.9 (1)	0
下痢	0.9 (1)	0.8 (1)	白内障	0.9 (1)	0
急性心筋梗塞	0	0.8 (1)	脳梗塞	0.9 (1)	0
皮膚嚢腫	0	0.8 (1)	肝機能異常	0.9 (1)	0
胃癌	0	0.8 (1)			

MedDRA/J ver.23.0 発現割合%（発現例数）

死亡例¹¹⁾ は、プラセボ群 4.0%（85/2,149 例）及び本薬群 3.1%（67/2,149 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は、表 11 のとおりであった。このうち、本薬群の急性心筋梗塞及び虚血性脳卒中各 1 例は副作用とされた。

日本人集団では、死亡例は、プラセボ群 0.9%（1/116 例：急性心筋梗塞 1 例）及び本薬群 1.6%（2/128 例：急性心筋梗塞及び心室性頻脈各 1 例）に認められ、本薬群で認められた急性心筋梗塞 1 例は副作用とされた。

表 11 いずれかの群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)		プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)
死亡全体	4.0 (85)	3.1 (67)	虚血性脳卒中	0.1 (2)	0.1 (2)
急性心筋梗塞	0.3 (6)	0.3 (7)	慢性閉塞性肺疾患	0 (1)	0.1 (2)
死亡	0.5 (11)	0.3 (6)	急性心不全	0	0.1 (2)
心筋梗塞	0.1 (2)	0.2 (5)	多臓器機能不全症候群	0	0.1 (2)
肺炎	0.2 (4)	0.2 (4)	心筋虚血	0	0.1 (2)
心肺停止	0 (1)	0.2 (4)	敗血症	0.2 (4)	0 (1)
突然死	0 (1)	0.1 (3)	脳血管発作	0.1 (2)	0 (1)
心不全	0.3 (7)	0.1 (2)	末期腎疾患	0.1 (2)	0 (1)
心停止	0.2 (5)	0.1 (2)	肺の悪性新生物	0.1 (2)	0 (1)
敗血症性ショック	0.2 (4)	0.1 (2)	肝硬変	0.1 (2)	0

MedDRA/J ver 23.0 発現割合%（発現例数）

重篤な有害事象は、プラセボ群 31.4%（674/2,149 例）及び本薬群 27.6%（594/2,149 例）に認められ、いずれかの群で 0.5%以上に認められた事象は、表 12 のとおりであった。このうち、副作用はプラセボ群 2.1%（45/2,149 例）及び本薬群 2.3%（50/2,149 例）に認められ、いずれかの群で 5 例以上に認められた事象は急性腎障害（プラセボ群 7 例、本薬群 11 例）、尿路感染（プラセボ群 5 例、本薬群 4 例）及び低血糖（プラセボ群 5 例、本薬群 2 例）であった。

¹¹⁾ 治験薬の初回投与日から最終投与後 30 日目までの死亡

表 12 いずれかの群で 0.5%以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)		プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)
重篤な有害事象	31.4 (674)	27.6 (594)	一過性脳虚血発作	0.4 (8)	0.5 (11)
急性腎障害	2.0 (44)	1.7 (36)	うっ血性心不全	0.7 (16)	0.5 (10)
肺炎	2.7 (58)	1.7 (36)	脳血管発作	0.4 (8)	0.5 (10)
心不全	2.2 (48)	1.6 (35)	心筋梗塞	0.2 (5)	0.5 (10)
急性心筋梗塞	1.8 (38)	1.3 (28)	骨髄炎	0.5 (10)	0.5 (10)
末期腎疾患	1.3 (29)	1.1 (23)	前立腺癌	0.2 (5)	0.5 (10)
虚血性脳卒中	1.0 (22)	1.0 (21)	低血糖	0.8 (17)	0.4 (9)
尿路感染	0.6 (13)	0.9 (20)	敗血症	0.7 (14)	0.4 (9)
慢性腎臓病	1.3 (27)	0.7 (15)	心房細動	0.8 (17)	0.3 (6)
蜂巣炎	0.7 (15)	0.7 (14)	死亡	0.5 (11)	0.3 (6)
不安定狭心症	1.0 (22)	0.6 (12)	高カリウム血症	0.5 (11)	0.3 (6)
腎機能障害	0.6 (13)	0.6 (12)	高血糖	0.7 (15)	0.2 (5)

MedDRA/J ver 23.0 発現割合% (発現例数)

日本人集団では、重篤な有害事象は、プラセボ群 25.0% (29/116 例)、本薬群 21.9% (28/128 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、表 13 のとおりであった。このうち、プラセボ群の血中クレアチニン増加、白内障及び脳梗塞各 1 例、本薬群の急性心筋梗塞、胃癌及び低ナトリウム血症各 1 例は副作用とされた。

表 13 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（日本人集団）

	プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)
重篤な有害事象	25.0 (29)	21.9 (28)
急性心筋梗塞	1.7 (2)	1.6 (2)
狭心症	0.9 (1)	1.6 (2)
足関節部骨折	0	1.6 (2)
心不全	1.7 (2)	1.6 (2)
脳梗塞	0.9 (1)	1.6 (2)
肺炎	0.9 (1)	1.6 (2)
白内障	2.6 (3)	0.8 (1)
慢性腎臓病	2.6 (3)	0.8 (1)
不安定狭心症	1.7 (2)	0

MedDRA/J ver 23.0 発現割合% (発現例数)

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.7% (123/2,149 例)、本薬群 5.5% (118/2,149 例) に認められ、いずれかの群で 5 例以上に認められた事象は、表 14 のとおりであった。このうち、副作用はプラセボ群 1.4% (30/2,149 例)、本薬群 1.5% (33/2,149 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められた事象は、尿路感染（プラセボ群 3 例、本薬群 4 例）、急性腎障害（プラセボ群 2 例、本薬群 4 例）、糸球体濾過率減少（プラセボ群 4 例、本薬群 3 例）及び下痢（プラセボ群 1 例、本薬群 3 例）であった。

表 14 いずれかの群で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)
投与中止に至った有害事象	5.7 (123)	5.5 (118)
慢性腎臓病	0.3 (6)	0.5 (11)
糸球体濾過率減少	0.5 (10)	0.4 (9)
腎機能障害	0.6 (12)	0.4 (9)
尿路感染	0.1 (3)	0.3 (7)
末期腎疾患	0.3 (7)	0.3 (6)
急性腎障害	0.3 (6)	0.2 (5)
急性心筋梗塞	0.2 (5)	0.1 (2)

MedDRA/J ver 23.0 発現割合% (発現例数)

日本人集団では、投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.9% (8/116 例)、本薬群 5.5% (7/128 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、慢性腎臓病（プラセボ群 1 例及び本薬群 3

例)、急性心筋梗塞(プラセボ群2例及び本薬群1例)であった。このうち、プラセボ群の脳梗塞、下痢及び肝機能異常各1例、本薬群の急性心筋梗塞、皮膚嚢腫、胃癌及び腎機能障害各1例は副作用とされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.3の検討結果から、CKD患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 国際共同第III相試験の早期中止時点の解析結果に基づく有効性評価について

機構は、国際共同第III相試験において、申請者は事前に計画していた[]を行わないことを治験依頼者として一旦決定していたにもかかわらず、その後独立した外部専門家のグループであるDMCによって早期有効中止勧告がなされ、当該勧告を治験依頼者が受け入れた経緯及び早期中止したことの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第III相試験で当初予定していた[]は、[]が計画されていた。しかしながら、当該試験実施中の20[]年[]月[]日、申請者は[]について社内で協議し、[]した場合に[]に懸念があること、[]と[]が[]と想定されること、COVID-19パンデミックによる影響等を考慮し、[]を決定した。DMCには20[]年[]月[]日に連絡した上で、20[]年[]月[]日に治験実施計画書における[]を削除する改訂を行った。

一方、DMCは定期的なレビューの一環として、記述統計量により主要複合エンドポイントのイベントの集積をモニタリングしており、20[]年[]月[]日に実施されたDMCの非公開会議において、その時点までに集積されたデータの明確な傾向及び関連する他の試験の良好な結果も考慮し、次の会議において有効性の推論的な解析を実施することとした。20[]年[]月[]日に実施されたDMCの非公開会議で、20[]年[]月[]日時点のデータ(主要複合エンドポイントの目標イベント数の[]%)に基づく有効性の解析結果が提示され、試験計画時の想定を上回る有効性が示唆されたこと、早期の有効中止によりCOVID-19パンデミックによる試験への影響を緩和できると考えられること等を踏まえ、試験の早期有効中止勧告を行うこととされた。2020年3月[]日、DMCは治験依頼者に対し、試験の早期有効中止勧告を行った。

以上のように、治験依頼者による[]の決定は、DMCによる試験の早期有効中止勧告の発出以前になされ、DMCによる有効性の評価とは無関係である。その後、治験依頼者は、DMCの勧告を踏まえ、[]ではあるものの、DMCの勧告は主要評価項目だけでなく副次評価項目も含めて本薬の有効性が示されていると推察されたこと、当該時点での中止によりCOVID-19パンデミックによる治験の実施上への影響の懸念も結果的に緩和されたと考えたこと等から、DMCによる早期有効中止の勧告を受け入れることとした。早期有効中止による試験結果の解釈への影響について、早期中止時点での主要評価項目及び副次評価項目における有効性は明確に示されており、事前に規定していた多重性の調整をした保守的な有意水準を適用した場合においても主要評価項目及び副次評価項目で有効性が支持された。また、安全性データは早期有効中止時点ま

で継続して収集されたこと、本薬の既知の安全性プロファイルを考慮すると、試験の早期有効中止は安全性の評価の頑健性にも殆ど影響しないと考えられた。

機構は、治験依頼者による [REDACTED] の決定及び DMC による早期有効中止の勧告について、提出された議事録等に基づき、それぞれ理由及び経緯を確認した。結果として、申請者の説明する DMC による勧告を踏まえた国際共同第 III 相試験の早期中止及び判断の手順については大きな問題はないと考える。早期中止時点の解析結果について、主要評価項目の成績のうち統計学的検定に基づかない要約統計量の結果等からも、本薬の有効性を支持するデータは得られていると判断できる。また、早期中止時点における主要評価項目の結果やイベント発生割合（表 4）等が、当初想定していた仮定⁴⁾と大きな差異はなかったことを確認した。

以上より、国際共同第 III 相試験の早期中止時点の解析結果に基づき本薬の有効性を評価することは可能と考える。

7.R.1.2 国際共同第 III 相試験の主要評価項目等の結果について

申請者は、国際共同第 III 相試験の主要評価項目の設定根拠及び結果について、以下のように説明している。

主要評価項目は、EMA ガイダンス¹²⁾を踏まえ、eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展及び腎臓死を構成要素とする複合エンドポイントを設定することとした。また、心血管死は腎アウトカムと相関するリスクであること、国際共同第 III 相試験の対象集団において本薬が腎アウトカム及び心血管アウトカムの両方に治療効果をもたらすと予測されたことから（N Engl J Med. 2016 ; 375: 323-34）、心血管死も主要複合エンドポイントに含めることが適切と考えた。以上より、主要評価項目を「主要複合エンドポイント（eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死及び腎臓死）のうち、いずれかのイベントを発現するまでの期間」とした。

国際共同第 III 相試験の主要評価項目について、本薬群においてプラセボ群と比較して初回イベント発現までの期間が有意に延長した（ハザード比 [95%CI] : 0.61 [0.51, 0.72]、 $p < 0.0001$; Cox 比例ハザードモデル）（表 4 及び図 1）。主な副次評価項目である「腎複合エンドポイント（eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展又は腎臓死）」、「心血管死又は心不全による入院」及び「全死亡」について、本薬群はプラセボ群に比べいずれも発現割合が低かった（表 15）。また、各エンドポイントの初回イベント発現までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は、図 3～5 のとおりであった。

日本人集団について、国際共同第 III 相試験への組入れ開始が [REDACTED] 及び当該試験が早期中止となったことから、イベント数が少なかったことに留意する必要があるものの、「主要複合エンドポイント」、「腎複合エンドポイント」及び「心血管死又は心不全による入院」は、本薬群でプラセボ群と比較して発現割合は低く、全集団と同様の傾向であった（表 5、6 及び 15）。なお、「全死亡」は、プラセボ群 1 例、本薬群 2 例に認められた。

以上より、CKD 患者に対する本薬の有効性は示され、日本人においても有効性は期待できると考える。

¹²⁾ Guideline on clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/500825/2016.

表 15 主な副次評価項目の結果 (FAS)

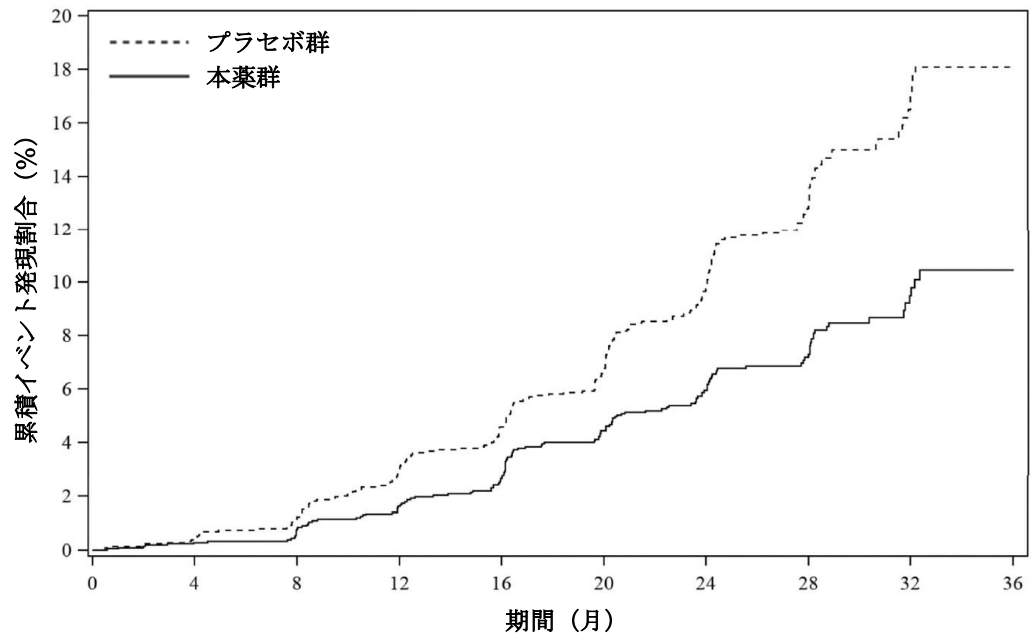
評価項目	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (2,152 例)	本薬群 (2,152 例)	ハザード比 [95% CI] ^{a)}	プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)	ハザード比 [95%CI]
腎複合エンドポイント ^{b)}	11.3 (243)	6.6 (142)	0.56 [0.45, 0.68]	5.2 (6)	3.1 (4)	—
心血管死又は心不全による入院	6.4 (138)	4.6 (100)	0.71 [0.55, 0.92]	2.6 (3)	1.6 (2)	—
全死亡 ^{c)}	6.8 (146)	4.7 (101)	0.69 [0.53, 0.88]	0.9 (1)	1.6 (2)	—

発現割合% (発現例数)

a) 投与群を因子とし、2 型糖尿病の合併の有無及び UACR で層別化し、ベースライン時の eGFR で調整した Cox 比例ハザードモデルにより推定

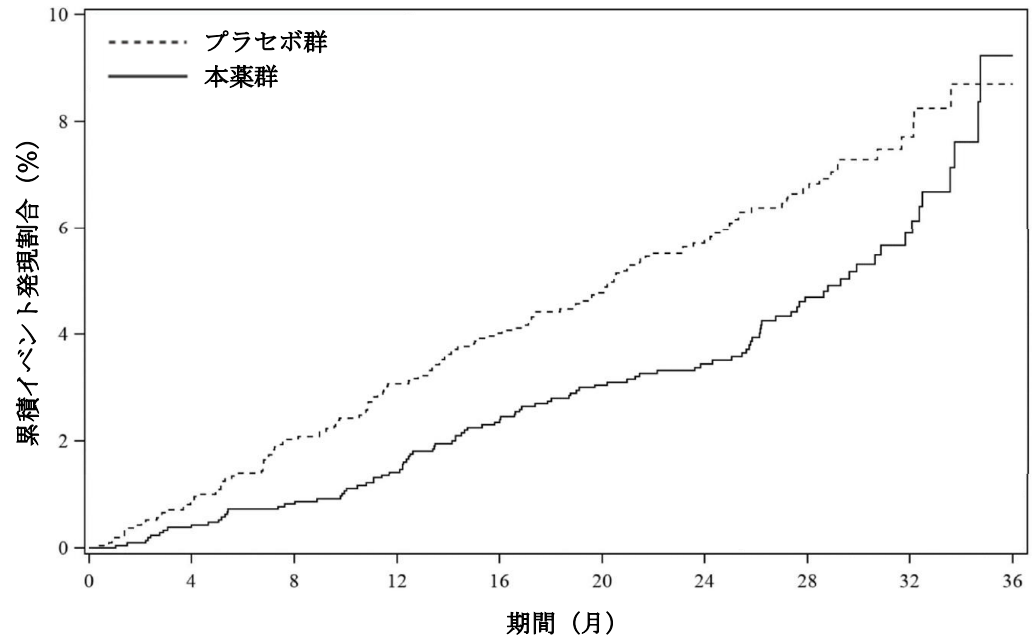
b) eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展又は腎臓死

c) 治験薬の投与中又は投与中止にかかわらず、治験薬の初回投与日以降に認められた死亡 (プラセボ群 159 例 (日本人 1 例)、本薬群 107 例 (日本人 2 例)) のうち、同意撤回後の死亡 (本薬群 1 例 (日本人 0 例)) 及び早期中止時点以降の死亡 (プラセボ群 13 例 (日本人 0 例)、本薬群 5 例 (日本人 0 例)) を除いたもの



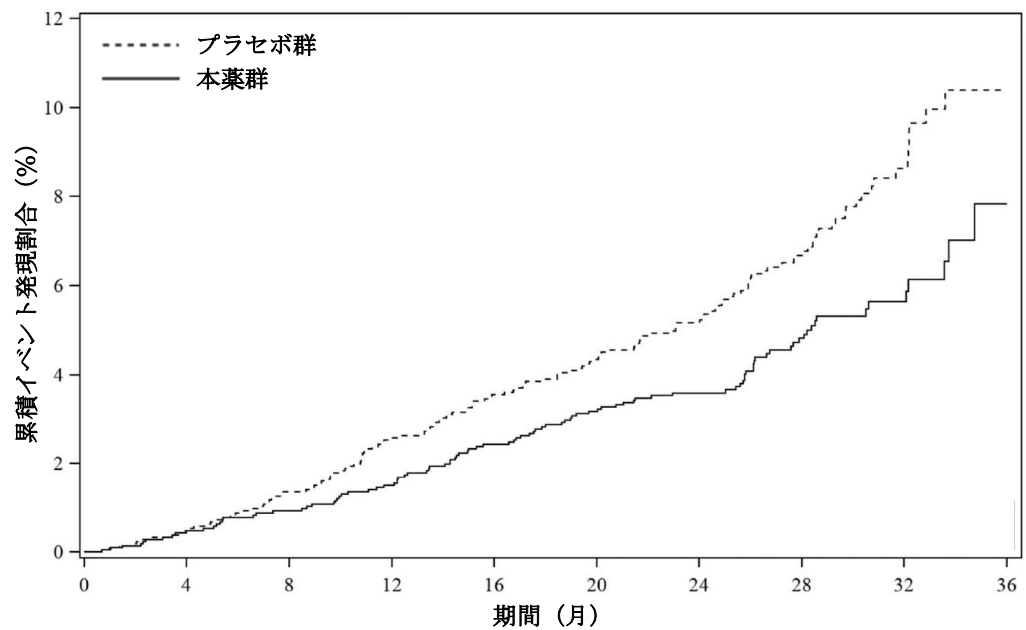
Number at risk										
プラセボ群	2,152	1,993	1,936	1,858	1,791	1,664	1,232	774	270	24
本薬群	2,152	2,001	1,955	1,898	1,841	1,701	1,288	831	309	31

図 3 腎複合エンドポイントの初回イベント発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



Number at risk										
プラセボ群	2,152	2,023	1,989	1,957	1,927	1,853	1,451	976	360	44
本薬群	2,152	2,035	2,021	2,003	1,975	1,895	1,502	1,003	384	41

図4 心血管死又は心不全による入院の初回イベント発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



Number at risk										
プラセボ群	2,152	2,035	2,018	1,993	1,972	1,902	1,502	1,009	379	44
本薬群	2,152	2,039	2,029	2,017	1,998	1,925	1,531	1,028	398	43

図5 全死亡の初回イベント発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

機構は、国際共同第 III 相試験における主要評価項目を、「主要複合エンドポイントのうち、いずれかのイベントの初回発現までの期間」と設定したことは特段の問題はないと考える。国際共同第 III 相試験の主要評価項目について、本薬群ではプラセボ群と比較して初回イベント発現までの期間が有意に延長

したことを確認した。また、主な副次評価項目（「腎複合エンドポイントのうち、いずれかのイベントの初回発現までの期間」、「心血管死又は心不全による入院のいずれかのイベントの初回発現までの期間」、「全死亡のイベントの初回発現までの期間」）についても、主要評価項目と矛盾しない結果が得られたことを確認した。

日本人集団の症例数及びイベント数は限られていることに留意する必要があるものの、全集団と同様の傾向が認められたことを確認した。

以上より、CKD 患者における本薬の有効性は示され、日本人においても有効性は期待できると考える。

7.R.1.3 国際共同第 III 相試験の患者背景別の有効性について

7.R.1.3.1 原疾患別の有効性

申請者は、CKD 患者の原疾患別の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験に組み入れられた CKD 患者の原疾患のうち、最も割合が高かったのは糖尿病性腎症であり、続いて虚血性／高血圧性腎症、慢性糸球体腎炎の割合が高かった（表 16）。

2 型糖尿病の合併の有無別の有効性について、主要複合エンドポイントの発現状況は、表 17 のとおりであり、2 型糖尿病合併の有無にかかわらず本薬の有効性が認められた。なお、2 型糖尿病の合併の有無別の HbA1c 変化量の推移は表 18 のとおりであり、2 型糖尿病合併例では、プラセボ群と比較して本薬群で HbA1c の低下傾向が認められたものの、2 型糖尿病非合併例ではプラセボ群及び本薬群ともに HbA1c のベースライン値からの変動は認められなかった。そのため、本薬は血糖コントロール作用のみに依存せずに、腎機能低下や腎機能障害による死亡等のリスクを低下させると考える。

表 16 国際共同第 III 相試験に組み入れられた CKD 患者の主な原疾患（FAS）

原疾患	プラセボ群 (2,152 例)	本薬群 (2,152 例)
糖尿病性腎症	57.6 (1,239)	59.1 (1,271)
虚血性/高血圧性腎症	16.9 (363)	15.1 (324)
慢性糸球体腎炎	16.4 (352)	15.9 (343)
巣状分節性糸球体硬化症	2.9 (62)	2.5 (53)
IgA 腎症	6.2 (133)	6.4 (137)
膜性腎症	1.1 (24)	0.9 (19)
微小変化型	0.2 (4)	0.3 (7)
その他の糸球体腎炎	6.0 (129)	5.9 (127)
非特異的糸球体腎炎	5.1 (109)	4.9 (105)
Immunoglobulin and complement-mediated	0.6 (12)	0.6 (13)
C3 腎症	0 (1)	0 (1)
Deposition disease	0	0 (1)
IgA 血管炎	0	0 (1)
IgM 腎症	0 (1)	0
ループス腎炎 ^{a)}	0	0 (1)
膜性増殖性腎炎	0.3 (6)	0.2 (4)
メサングウム増殖性腎炎	0.2 (4)	0.2 (5)
感染症関連糸球体腎炎	0.1 (2)	0.2 (5)
アルポート症候群	0.1 (3)	0.1 (3)
アミロイドーシス	0.1 (2)	0
血栓性微小血管症	0 (1)	0 (1)
慢性間質性腎炎	0.9 (20)	1.5 (33)
慢性腎盂腎炎（感染）	1.8 (39)	1.4 (30)
閉塞性腎症	0.6 (12)	0.6 (13)
腎動脈狭窄	0.2 (4)	0.3 (6)
不明	4.8 (104)	5.1 (110)
その他	0.9 (19)	1.0 (22)

割合%（例数）

a) 除外基準に該当するものの、誤って組み入れられた。

表 17 ベースラインの 2 型糖尿病合併の有無別の主要複合エンドポイントの各イベント発現割合 (FAS)

評価項目	2 型糖尿病の合併例			2 型糖尿病の非合併例		
	プラセボ群 (1,451 例)	本薬群 (1,455 例)	ハザード比 [95% CI] ^{a)}	プラセボ群 (701 例)	本薬群 (697 例)	ハザード比 [95% CI] ^{a)}
主要複合エンドポイント	15.8 (229)	10.4 (152)	0.64 [0.52, 0.79]	11.8 (83)	6.5 (45)	0.50 [0.35, 0.72]
eGFR の 50%以上の持続的な低下	9.6 (140)	5.4 (79)	0.55 [0.42, 0.72]	8.7 (61)	4.7 (33)	0.49 [0.32, 0.75]
末期腎不全への進展	7.5 (109)	5.3 (77)	0.69 [0.51, 0.92]	7.4 (52)	4.6 (32)	0.56 [0.36, 0.87]
eGFR<15 mL/min/1.73 m ²	5.3 (77)	3.9 (57)	0.73 [0.52, 1.03]	6.1 (43)	3.9 (27)	0.56 [0.35, 0.91]
慢性透析療法	4.8 (69)	3.2 (47)	0.68 [0.47, 0.98]	4.3 (30)	3.0 (21)	0.62 [0.36, 1.09]
腎臓移植	0.2 (3)	0	—	0.7 (5)	0.3 (2)	—
腎臓死	0.3 (4)	0.1 (2)	—	0.3 (2)	0	—
心血管死	4.5 (66)	3.8 (56)	0.85 [0.59, 1.21]	2.0 (14)	1.3 (9)	0.65 [0.28, 1.49]

発現割合% (発現例数)、—: 未算出

a) 投与群を因子とし、2 型糖尿病の合併の有無及び UACR で層別化し、ベースライン時の eGFR で調整した Cox 比例ハザードモデルにより推定

表 18 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)

評価時期	2 型糖尿病の合併例			2 型糖尿病の非合併例		
	プラセボ群 (1,451 例)	本薬群 (1,455 例)	群間差	プラセボ群 (701 例)	本薬群 (697 例)	群間差
ベースライン	7.76±1.65 (1,442 例)	7.80±1.66 (1,451 例)	—	5.56±0.42 (698 例)	5.57±0.41 (692 例)	—
14 日	-0.03±0.38 (1,408 例)	-0.08±0.42 (1,399 例)	-0.05±0.015	-0.00±0.23 (665 例)	-0.00±0.18 (659 例)	0.00±0.011
2 カ月	-0.03±0.93 (1,366 例)	-0.26±0.93 (1,380 例)	-0.24±0.034	-0.01±0.28 (667 例)	-0.06±0.27 (654 例)	-0.04±0.015
4 カ月	-0.03±1.13 (1,356 例)	-0.20±1.15 (1,395 例)	-0.16±0.042	-0.01±0.29 (661 例)	-0.01±0.27 (644 例)	0.00±0.015
8 カ月	0.03±1.34 (1,287 例)	-0.18±1.18 (1,335 例)	-0.20±0.047	-0.03±0.30 (607 例)	0.01±0.32 (601 例)	0.04±0.017
12 カ月	0.04±1.39 (1,248 例)	-0.14±1.30 (1,283 例)	-0.19±0.051	0.00±0.31 (593 例)	0.02±0.28 (591 例)	0.02±0.017
16 カ月	0.05±1.50 (1,229 例)	-0.12±1.31 (1,261 例)	-0.16±0.054	0.04±0.32 (585 例)	0.04±0.41 (583 例)	0.00±0.021
20 カ月	0.04±1.51 (1,175 例)	-0.05±1.41 (1,197 例)	-0.08±0.057	0.07±0.37 (560 例)	0.05±0.35 (568 例)	-0.01±0.021
24 カ月	0.06±1.56 (1,076 例)	-0.02±1.50 (1,111 例)	-0.06±0.061	0.07±0.33 (494 例)	0.06±0.31 (501 例)	-0.02±0.020
28 カ月	-0.02±1.60 (785 例)	0.00±1.54 (817 例)	0.04±0.068	0.09±0.34 (341 例)	0.05±0.30 (341 例)	-0.02±0.023
32 カ月	0.05±1.45 (451 例)	-0.07±1.46 (474 例)	-0.05±0.076	0.09±0.35 (200 例)	0.05±0.33 (208 例)	-0.01±0.030
36 カ月	0.16±1.35 (159 例)	-0.03±1.55 (159 例)	-0.14±0.118	0.03±0.31 (68 例)	0.04±0.28 (73 例)	0.03±0.042

単位: % (評価例数)、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

主な原疾患分類別の有効性について、主要複合エンドポイントの発現割合は表 19 のとおりであり、原疾患によらず本薬の有効性が示唆された。

表 19 CKD の原疾患別の主要複合エンドポイントの発現割合 (%) (FAS)

CKD の原疾患	プラセボ群 (2,152 例)	本薬群 (2,152 例)	ハザード比 [95% CI] ^{a)}
糖尿病性腎症	16.7 (207/1,239)	10.9 (139/1,271)	0.63 [0.51, 0.78]
虚血性/高血圧性腎症	9.6 (35/363)	7.4 (24/324)	0.75 [0.44, 1.26]
慢性糸球体腎炎	13.9 (49/352)	6.4 (22/343)	0.43 [0.26, 0.71]
その他	10.6 (21/198)	5.6 (12/214)	0.58 [0.29, 1.19]

発現割合% (発現例数)

a) 投与群を因子とし、2 型糖尿病の合併の有無及び UACR で層別化し、ベースライン時の eGFR で調整した Cox 比例ハザードモデルにより推定

機構は、2 型糖尿病の合併の有無、CKD の原疾患によらず、本薬の有効性が示唆されていることを確認した。

7.R.1.3.2 腎機能別の有効性

申請者は、国際共同第 III 相試験における腎機能別の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験では、ベースラインの eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 以上 75 mL/min/1.73 m² 以下の CKD 患者を組み入れており、腎機能別の主要複合エンドポイントの発現割合は、表 20 のとおりであった。ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の集団（平均 26.8 mL/min/1.73 m²）における主要複合エンドポイント発現割合について、30 mL/min/1.73 m² 以上の集団と比較して有効性が減弱する傾向が認められたことから、詳細に検討したところ、主要複合エンドポイント及び各イベント発現割合は表 21 のとおりであり、いずれの項目においても本薬群でプラセボ群よりも低い傾向が認められた。

表 20 ベースラインの eGFR 値別の主要複合エンドポイントの発現割合 (FAS)

ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m ²)	プラセボ群 (2,152 例)	本薬群 (2,152 例)	ハザード比 [95% CI] ^{a)}
25 以上 30 未満	26.3 (87/331)	20.1 (59/293)	0.73 [0.53, 1.02]
30 以上 45 未満	14.1 (130/919)	9.5 (93/979)	0.61 [0.46, 0.79]
45 以上 60 未満	11.3 (77/682)	4.6 (30/646)	0.43 [0.28, 0.65]
60 以上	8.2 (18/220)	6.4 (15/234)	0.74 [0.37, 1.48]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) 投与群を因子とし、2 型糖尿病の合併の有無及び UACR で層別化した Cox 比例ハザードモデルにより推定

表 21 ベースラインの eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m² 未満の集団における主要複合エンドポイントの各イベント発現割合 (FAS)

評価項目	プラセボ群 (331 例)	本薬群 (293 例)	ハザード比 [95% CI] ^{a)}
主要複合エンドポイント	26.3 (87)	20.1 (59)	0.73 [0.53, 1.02]
eGFR の 50% 以上の持続的な低下	13.9 (46)	11.9 (35)	0.80 [0.51, 1.24]
末期腎不全への進展	21.8 (72)	16.7 (49)	0.72 [0.50, 1.04]
eGFR < 15 mL/min/1.73 m ²	17.8 (59)	14.3 (42)	0.76 [0.51, 1.13]
慢性透析療法	11.2 (37)	9.9 (29)	0.81 [0.49, 1.31]
腎臓移植	0.9 (3)	0.3 (1)	—
腎臓死	0.9 (3)	0.3 (1)	—
心血管死	4.5 (15)	4.4 (13)	0.99 [0.47, 2.09]

発現割合% (発現例数)、—: 未算出

a) 投与群を因子とし、2 型糖尿病の合併の有無及び UACR で層別化し、ベースライン時の eGFR で調整した Cox 比例ハザードモデルにより推定

機構は、ベースラインの eGFR 値が低い集団（25 mL/min/1.73 m² 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満）において、ベースラインの eGFR 値が高い集団（30 mL/min/1.73 m² 以上）と比較して本薬の有効性が減弱する傾向が認められたことに留意する必要があるものの、腎機能にかかわらず本薬の有効性が示唆されたことを確認した。

7.R.1.3.3 その他の背景因子別の有効性

国際共同第 III 相試験における背景因子別の主要複合エンドポイントの発現状況は、表 22 のとおりであった。

表 22 主な患者背景別の主要複合エンドポイントの発現状況 (FAS)

ベースラインの背景因子	区分	プラセボ群 (2,152 例)	本薬群 (2,152 例)	ハザード比 [95%CI] ^{b)}
年齢 (歳)	65 以下	15.4 (191/1,239)	9.8 (122/1,247)	0.64 [0.51, 0.80]
	65 超	13.3 (121/913)	8.3 (75/905)	0.58 [0.43, 0.77]
性	男性	14.6 (209/1,436)	8.7 (126/1,443)	0.57 [0.46, 0.72]
	女性	14.4 (103/716)	10.0 (71/709)	0.65 [0.48, 0.88]
UACR (mg/gCr)	500 以下	6.0 (34/567)	4.1 (24/589)	0.68 [0.40, 1.15] ^{c)}
	500 超 1,000 以下	9.0 (50/554)	3.9 (20/515)	0.44 [0.26, 0.73]
	1,000 超 2,000 以下	12.6 (69/546)	8.0 (44/548)	0.64 [0.44, 0.94]
	2,000 超	32.8 (159/485)	21.8 (109/500)	0.57 [0.45, 0.73]
収縮期血圧 (mmHg)	130 以下	12.8 (96/749)	5.8 (46/793)	0.44 [0.31, 0.63]
	130 超	15.4 (216/1,403)	11.1 (151/1,359)	0.68 [0.56, 0.84]
BMI ^{a)} (kg/m ²)	25 以下	16.8 (97/579)	10.7 (64/600)	0.58 [0.42, 0.79]
	25 超	13.6 (213/1,568)	8.6 (133/1,549)	0.62 [0.50, 0.77]
ACE 阻害薬又は ARB の併用	あり	14.2 (296/2,080)	9.1 (191/2,094)	0.61 [0.51, 0.74]
	なし	22.2 (16/72)	10.3 (6/58)	0.54 [0.20, 1.46]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) ベースライン時の BMI が欠測している症例 (プラセボ群 5 例、本薬群 3 例) は除外された

b) 投与群を因子とし、2 型糖尿病の合併の有無及び UACR で層別化し、ベースライン時の eGFR で調整した Cox 比例ハザードモデルにより推定

c) 投与群を因子とし、2 型糖尿病の合併の有無で層別化した Cox 比例ハザードモデルにより推定

機構は、ACE 阻害薬又は ARB を併用していない集団の症例数は少ないことに留意する必要があるものの、いずれの部分集団においても、本薬の有効性はプラセボ群を上回る傾向が認められていることを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.5 の検討から、CKD 患者における本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 国際共同第 III 相試験における有害事象の発現状況について

申請者は、国際共同第 III 相試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験における有害事象の概要は表 23 のとおりであった。事前に規定された有害事象¹³⁾の発現割合は、プラセボ群と本薬群で同程度であり、事前に規定された副作用は、本薬群でプラセボ群と比較してやや高かった。なお、事前に規定された有害事象のうち、本薬群で 2%以上に認められた有害事象は、急性腎障害、腎機能障害及び低血圧であった (表 7)。

本薬群の急性心筋梗塞及び虚血性脳卒中各 1 例は副作用とされた。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群とプラセボ群で同程度であり、臨床上問題となるような差は認められなかった。

日本人集団の有害事象の発現状況は、全集団と同様の傾向であった。

¹³⁾ 事前に規定された有害事象：死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止・休薬・減量に至った有害事象、注目すべき有害事象 (糖尿病性ケトアシドーシス、重度の低血糖関連事象、体液量減少関連事象、骨折、腎関連事象、切断)

表 23 国際共同第 III 相試験における有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)	プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)
事前に規定された有害事象	39.6 (852)	37.1 (798)	40.5 (47)	36.7 (47)
事前に規定された副作用	6.7 (143)	8.3 (178)	6.0 (7)	9.4 (12)
死亡	4.0 (85)	3.1 (67)	0.9 (1)	1.6 (2)
重篤な事象	31.4 (674)	27.6 (594)	25.0 (29)	21.9 (28)
重篤な副作用	2.1 (45)	2.3 (50)	2.6 (3)	2.3 (3)
投与中止に至った事象	5.7 (123)	5.5 (118)	6.9 (8)	5.5 (7)
投与中止に至った副作用	1.4 (30)	1.5 (33)	2.6 (3)	3.1 (4)

発現割合%（発現例数）

機構は、国際共同第 III 相試験において、プラセボ群と比較して本薬群で臨床的に大きな問題となる傾向は認められていないことを確認した。主な有害事象はいずれも既知の事象であり、CKD について既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うことで許容可能と考える。また、日本人集団において全集団と比較し臨床的に大きな問題となるような安全性の違いはなく、日本人に特有の新たな安全性上の懸念は認められていないことを確認した。

なお、注目すべき有害事象（体液量減少を示唆する有害事象¹⁴⁾、腎関連事象¹⁵⁾、糖尿病性ケトアシドーシス¹⁶⁾、重度の低血糖¹⁷⁾、骨折¹⁸⁾、切断¹⁹⁾、フルニエ壊疽²⁰⁾、尿路感染²¹⁾ 及び性器感染²²⁾）については 7.R.2.3 で検討する。

7.R.2.2 長期投与時の安全性

国際共同第 III 相試験の時期別の有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向はなかった。

¹⁴⁾ MedDRA/J PT 「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「血液量減少性ショック」等

¹⁵⁾ MedDRA/J PT 「急性腎障害」「腎機能障害」「腎不全」「中毒性ネフロパシー」「腎前性腎不全」「高窒素血症」等

¹⁶⁾ 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

¹⁷⁾ 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

¹⁸⁾ MedDRA/J 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

¹⁹⁾ 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

²⁰⁾ フルニエ壊疽の可能性を示唆するすべての重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は、事前に規定した MedDRA 基本語のリストに基づき特定し、盲検下で申請者がフルニエ壊疽と判断するための既定の基準を用いて確定した

²¹⁾ MedDRA/J PT 「尿路感染」「急性腎盂腎炎」「腎盂腎炎」「膀胱炎」等のうち、重篤又は投与中止に至った有害事象

²²⁾ MedDRA/J PT 「細菌性膿症」「陰茎感染」「性器膿瘍」等のうち、重篤又は投与中止に至った有害事象

表 24 時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	0～12 週		12～24 週		24～52 週		52～78 週		78～104 週		104 週超		全期間	
	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	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
	2,149 例	2,149 例	2,080 例	2,083 例	1,954 例	1,965 例	1,841 例	1,872 例	1,754 例	1,778 例	1,333 例	1,388 例	2,149 例	2,149 例
事前に規定された有害事象	8.2 (176)	10.2 (219)	6.3 (132)	6.2 (129)	14.1 (275)	12.5 (246)	12.5 (231)	11.4 (214)	12.5 (220)	10.0 (178)	11.4 (152)	10.1 (140)	39.6 (852)	37.1 (798)
事前に規定された副作用	2.1 (45)	3.7 (79)	0.9 (19)	1.7 (35)	2.1 (42)	2.2 (44)	1.2 (23)	1.3 (25)	1.2 (21)	1.0 (17)	0.8 (10)	0.7 (10)	6.7 (143)	8.3 (178)
死亡	0.3 (6)	0.3 (6)	0.3 (7)	0.4 (8)	1.0 (20)	0.6 (12)	0.8 (15)	0.9 (17)	1.1 (19)	0.4 (8)	1.4 (18)	1.2 (16)	4.0 (85)	3.1 (67)
重篤な有害事象	5.0 (108)	5.1 (109)	5.0 (103)	3.8 (79)	11.1 (217)	9.5 (187)	10.1 (186)	8.5 (159)	9.9 (173)	7.8 (139)	9.5 (126)	8.4 (116)	31.4 (674)	27.6 (594)
重篤な副作用	0.2 (5)	0.6 (12)	0.4 (9)	0.3 (7)	0.8 (15)	0.7 (14)	0.4 (7)	0.7 (13)	0.3 (6)	0.4 (8)	0.4 (5)	0.4 (6)	2.1 (45)	2.3 (50)
投与中止に至った有害事象	0.9 (20)	1.1 (23)	0.9 (19)	0.7 (15)	1.8 (36)	1.1 (22)	0.8 (14)	1.4 (26)	1.4 (24)	1.1 (20)	0.8 (10)	0.9 (12)	5.7 (123)	5.5 (118)
投与中止に至った副作用	0.4 (8)	0.5 (10)	0.3 (6)	0.4 (9)	0.5 (9)	0.2 (4)	0 (0)	0.2 (3)	0.4 (7)	0.2 (4)	0 (0)	0.2 (3)	1.4 (30)	1.5 (33)

発現割合%（発現例数）

7.R.2.3 国際共同第 III 相試験の患者背景別の安全性

7.R.2.3.1 2 型糖尿病合併の有無別の安全性

申請者は、2 型糖尿病合併の有無別の安全性について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験における 2 型糖尿病合併の有無別の有害事象の発現状況は表 25 のとおりであった。

本薬群において、2 型糖尿病合併例と比較して非合併例に特有のリスク上昇は認められなかった。また、重度の低血糖事象¹⁷⁾ 及び糖尿病性ケトアシドーシス¹⁶⁾ は 2 型糖尿病合併例のみで認められていること、2 型糖尿病非合併例において HbA1c の低下は認められなかったこと（表 18）、本薬の血糖低下作用の機序は、腎臓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ものであること、慢性心不全患者を対象とした本薬の臨床試験（D1699C00001 試験）において 2 型糖尿病非合併例で本薬による低血糖のリスクは高くなかったこと等を踏まえると、CKD 患者の糖尿病非合併例において、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くはないと考えられる。以上を踏まえると、糖尿病非合併の CKD 患者に対して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。

表 25 2 型糖尿病合併の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	2 型糖尿病の合併例		2 型糖尿病の非合併例	
	プラセボ群 (1,450 例)	本薬群 (1,453 例)	プラセボ群 (699 例)	本薬群 (696 例)
事前に規定された有害事象	44.3 (642)	40.1 (583)	30.0 (210)	30.9 (215)
事前に規定された副作用	7.6 (110)	8.3 (121)	4.7 (33)	8.2 (57)
死亡	4.6 (66)	3.9 (56)	2.7 (19)	1.6 (11)
重篤な有害事象	35.9 (521)	31.2 (453)	21.9 (153)	20.3 (141)
重篤な副作用	2.8 (41)	2.5 (36)	0.6 (4)	2.0 (14)
投与中止に至った有害事象	6.5 (94)	5.6 (82)	4.1 (29)	5.2 (36)
投与中止に至った副作用	1.7 (25)	1.4 (20)	0.7 (5)	1.9 (13)
注目すべき有害事象				
糖尿病性ケトアシドーシス	0.1 (2)	0	0	0
重度の低血糖事象	1.9 (28)	1.0 (14)	0	0
体液量減少を示唆する有害事象	4.5 (65)	5.9 (86)	2.7 (19)	4.9 (34)
骨折	3.0 (44)	4.4 (64)	2.4 (17)	2.7 (19)
腎関連事象	9.0 (131)	7.8 (113)	5.4 (38)	4.5 (31)
切断	2.2 (32)	2.1 (31)	0.1 (1)	0
フルニエ壊疽	0.1 (2)	0.2 (3)	0.1 (1)	0
尿路感染	1.1 (16)	1.9 (27)	0.6 (4)	1.0 (7)
性器感染	0	0.3 (5)	0	0

発現割合%（発現例数）

機構は、国際共同第 III 相試験の本薬群の 2 型糖尿病非合併例において、合併例と比較し有害事象の発現状況に問題となる傾向は認められていないことを確認した。しかしながら、低血糖及びケトアシドーシスの発現リスクについては、いずれも本薬の作用機序により想定されるリスクであること、脱水、栄養不良状態、不規則な食事摂取、過度のアルコール摂取、過度の運動等は、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であること、CKD 患者では、患者背景（年齢、体格等）、利尿薬等の併用薬が糖尿病患者と同一とはいえず、一部の患者では、これらの違いが本薬投与後の脱水リスクの増加に繋がる可能性があること等を踏まえると、糖尿病非合併の CKD 患者に対しても糖尿病患者と同様に注意喚起が必要と考える。

7.R.2.3.2 腎機能別の安全性

申請者は、腎機能別の安全性について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験における腎機能別の有害事象の発現状況は表 26 のとおりであった。ベースラインの腎機能の低下により本薬群の有害事象の発現割合が高くなるもののプラセボ群と同様の傾向であり、臨床で大きな問題は認められていないことから、追加の注意喚起を行う必要はないと考える。

表 26 腎機能別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m ²)					
	25 以上 30 未満		30 以上 45 未満		45 以上	
	プラセボ群 (331 例)	本薬群 (293 例)	プラセボ群 (917 例)	本薬群 (977 例)	プラセボ群 (901 例)	本薬群 (879 例)
事前に規定された有害事象	48.9 (162)	43.0 (126)	38.6 (354)	39.3 (384)	37.3 (336)	32.8 (288)
事前に規定された副作用	9.1 (30)	9.9 (29)	6.3 (58)	9.1 (89)	6.1 (55)	6.8 (60)
死亡	5.1 (17)	3.8 (11)	4.7 (43)	3.4 (33)	2.8 (25)	2.6 (23)
重篤な有害事象	37.2 (123)	31.7 (93)	30.9 (283)	28.6 (279)	29.7 (268)	25.3 (222)
重篤な副作用	3.0 (10)	2.7 (8)	1.9 (17)	3.1 (30)	2.0 (18)	1.4 (12)
投与中止に至った有害事象	10.9 (36)	9.6 (28)	4.9 (45)	6.1 (60)	4.7 (42)	3.4 (30)
投与中止に至った副作用	3.0 (10)	2.7 (8)	1.0 (9)	1.6 (16)	1.2 (11)	1.0 (9)
注目すべき有害事象						
糖尿病性ケトアシドーシス	0.3 (1)	0	0.1 (1)	0	0	0
重度の低血糖事象	2.4 (8)	0.7 (2)	1.0 (9)	0.8 (8)	1.2 (11)	0.5 (4)
体液量減少を示唆する有害事象	4.2 (14)	4.4 (13)	3.8 (35)	6.1 (60)	3.9 (35)	5.3 (47)
骨折	4.2 (14)	3.1 (9)	2.6 (24)	5.0 (49)	2.6 (23)	2.8 (25)
腎関連事象	11.8 (39)	14.3 (42)	7.9 (72)	6.2 (61)	6.4 (58)	4.7 (41)
切断	0.6 (2)	0.7 (2)	1.2 (11)	1.4 (14)	2.2 (20)	1.7 (15)
フルニエ壊疽	0	0	0.2 (2)	0.1 (1)	0.1 (1)	0.2 (2)
尿路感染	0.6 (2)	3.4 (10)	0.9 (8)	1.3 (13)	1.1 (10)	1.3 (11)
性器感染	0	0	0	0.1 (1)	0	0.5 (4)

発現割合%（発現例数）

機構は、国際共同第 III 相試験の CKD 患者における本薬の腎機能別の安全性について、臨床上大きな問題は認められていないことを確認した。

7.R.2.3.3 高齢者の安全性

申請者は、高齢者の安全性について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験における年齢別の有害事象の発現状況は表 27 のとおりであった。

65 歳超の集団は、65 歳以下の集団と比較して、事前に規定された有害事象等の発現割合が高い傾向が認められたが、本薬群とプラセボ群で臨床的に大きな違いは認められなかった。

65 歳超の集団において、65 歳以下の集団に比べて、注目すべき有害事象のうち腎関連事象¹⁵⁾ (7.R.2.4.2 参照) が多く認められた原因として、加齢に伴い、糖尿病や高血圧等の併存疾患が増え、腎臓の構造的悪化と機能低下により、急性腎障害の発現リスクが高くなること、心血管リスクも加齢とともに増加し、同時に急性腎障害を併発するリスクを伴うこと等が考えられる。国際共同第 III 相試験において、CKD の原疾患は、65 歳超の集団では、糖尿病性腎症、虚血性腎症及び高血圧性腎症が多い（糖尿病性腎症 66.7%、虚血性/高血圧性腎症 18.6%、慢性糸球体腎炎 6.2%）のに対して、65 歳以下の集団では、慢性糸球体腎炎が多く認められたこと（糖尿病性腎症 52.2%、虚血性/高血圧性腎症 14.0%、慢性糸球体腎炎 23.4%）からも、65 歳超の集団は腎関連事象のリスクが高いことが考えられた。65 歳超の集団における重篤な腎関連事象はプラセボ群 3.5% (32/911 例) 及び本薬群 3.3% (30/903 例)、投与中止に至った腎関連事象は、プラセボ群 0.8% (7/911 例) 及び本薬群 0.6% (5/903 例) であり両群で同程度であった。以上より、65 歳超の集団における腎関連事象について、本薬群はプラセボ群と臨床上問題となる違いは認められなかった。

また、注目すべき有害事象のうち骨折¹⁸⁾ の発現割合について、65 歳超の集団において、本薬群とプラセボ群で同程度であった。体液量減少を示唆する事象¹⁴⁾ (7.R.2.4.1 参照) は、加齢に伴いリスクが高くなるが、65 歳超の集団におけるプラセボ群と本薬群の発現割合の差は、65 歳以下の患者と同程度であった。

表 27 年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	65 歳以下		65 歳超	
	プラセボ群 (1,238 例)	本薬群 (1,246 例)	プラセボ群 (911 例)	本薬群 (903 例)
事前に規定された有害事象	36.2 (448)	32.1 (400)	44.3 (404)	44.1 (398)
事前に規定された副作用	6.3 (78)	6.9 (86)	7.1 (65)	10.2 (92)
死亡	3.1 (38)	2.5 (31)	5.2 (47)	4.0 (36)
重篤な有害事象	28.1 (348)	22.6 (282)	35.8 (326)	34.6 (312)
重篤な副作用	2.2 (27)	1.6 (20)	2.0 (18)	3.3 (30)
投与中止に至った有害事象	5.0 (62)	4.5 (56)	6.7 (61)	6.9 (62)
投与中止に至った副作用	1.0 (12)	1.1 (14)	2.0 (18)	2.1 (19)
注目すべき有害事象				
糖尿病性ケトアシドーシス	0.2 (2)	0	0	0
重度の低血糖事象	1.1 (14)	0.2 (2)	1.5 (14)	1.3 (12)
体液量減少を示唆する事象	3.6 (44)	5.1 (63)	4.4 (40)	6.3 (57)
骨折	1.9 (23)	3.5 (43)	4.2 (38)	4.4 (40)
腎関連事象	7.7 (95)	4.9 (61)	8.1 (74)	9.2 (83)
切断	2.1 (26)	1.6 (20)	0.8 (7)	1.2 (11)
フルニエ壊疽	0.2 (2)	0	0.1 (1)	0.3 (3)
尿路感染	0.9 (11)	1.0 (12)	1.0 (9)	2.4 (22)
性器感染	0	0.2 (2)	0	0.3 (3)

発現割合%（発現例数）

機構は、注目すべき有害事象について、65 歳超の集団で、65 歳以下の集団と比較して、腎関連事象、骨折、体液量減少を示唆する事象の発現割合が高い傾向が認められたが、プラセボ群と本薬群で臨床的に大きな問題となる差はないことを確認した。高齢者において既承認時と異なる新たな安全性の懸念はないと考える。ただし、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考える。

7.R.2.3.4 その他の背景因子別の安全性

国際共同第 III 相試験における背景因子別の事前に規定された有害事象の発現割合は表 28 のとおりであった。

表 28 背景因子別の事前に規定された有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

ベースラインの背景因子	区分	プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)
性	男性	39.6 (568/1,433)	37.1 (534/1,440)
	女性	39.7 (284/716)	37.2 (264/709)
BMI (kg/m ²)	25 以下	36.1 (209/579)	33.4 (200/599)
	25 超	40.8 (639/1,565)	38.7 (598/1,547)
ACE 阻害薬又は ARB の併用	あり	39.4 (819/2,077)	36.8 (770/2,091)
	なし	45.8 (33/72)	48.3 (28/58)
UACR (mg/gCr)	1,000 以下	36.3 (406/1,119)	34.0 (375/1,102)
	1,000 超	43.3 (446/1,030)	40.4 (423/1,047)
CKD の原疾患	糖尿病性腎症	45.0 (558/1,239)	40.1 (509/1,269)
	虚血性/高血圧性腎症	37.0 (134/362)	37.0 (120/324)
	慢性糸球体腎炎	31.6 (111/351)	29.4 (101/343)
	その他	24.9 (49/197)	31.9 (68/213)

発現割合%（発現例数/評価例数）

機構は、症例数が限られる集団があることに留意する必要があるものの、特定の部分集団で、有害事象の発現割合がプラセボ群と比べ本薬群で明らかに増加する傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.4 本薬の注目すべき有害事象について

7.R.2.4.1 体液量減少を示唆する有害事象

申請者は、国際共同第 III 相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について、以下のよう説明している。

国際共同第 III 相試験における体液量減少を示唆する有害事象¹⁴⁾の発現状況は表 29 のとおりであった。体液量減少を示唆する有害事象の発現割合は、本薬群でプラセボ群より高い傾向であったが、ほとんどが軽度又は中等度であった。0.5%以上に認められた副作用は、プラセボ群の低血圧 0.7% (15/2,149 例)、本薬群の低血圧 1.1% (24/2,149 例) 及び血液量減少症 1.0% (22/2,149 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は本薬群とプラセボ群で同程度であり、プラセボ群の血液量減少症及び失神各 1 例は副作用とされた。投与中止に至った有害事象はプラセボ群 1 例及び本薬群 4 例で認められ、本薬群の血液量減少症 1 例は副作用とされた。

日本人集団における体液量減少を示唆する有害事象の発現割合は、本薬群でプラセボ群より高かったが、ほとんどが軽度であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は本薬群で 1 例 (失神) 認められたが、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は認められなかった。

体液量減少は CKD 患者において本薬投与が関連する可能性がある主な症状の一つであり、国際共同第 III 相試験において、体液量減少を示唆する有害事象の発現割合は、本薬群でプラセボ群より高い傾向であったことから、本薬の添付文書で引き続き注意喚起するとともに、製造販売後調査においても体液量減少を示唆する有害事象の発現状況を情報収集する。

表 29 体液量減少を示唆する有害事象 (安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)	プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)
体液量減少を示唆する有害事象	3.9 (84)	5.6 (120)	6.0 (7)	11.7 (15)
低血圧	1.3 (28)	2.2 (47)	1.7 (2)	2.3 (3)
血液量減少症	1.0 (21)	1.7 (37)	0	3.9 (5)
脱水	0.6 (12)	0.8 (17)	1.7 (2)	1.6 (2)
失神	0.5 (10)	0.6 (12)	0	0.8 (1)
起立性低血圧	0.5 (10)	0.5 (11)	0	1.6 (2)
血圧低下	0.1 (3)	0.1 (2)	0	0
血液量減少性ショック	0	0 (1)	0	0
尿流量減少	0	0 (1)	0	0
尿量減少	0	0 (1)	0	0
副作用	1.4 (30)	2.5 (54)	0.9 (1)	4.7 (6)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0.7 (15)	0.7 (16)	0	0.8 (1)
重篤な副作用	0.1 (2)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0 (1)	0.2 (4)	0	0
投与中止に至った副作用	0	0 (1)	0	0
重症度				
軽度	2.5 (53)	3.6 (77)	6.0 (7)	10.9 (14)
中等度	1.2 (25)	2.1 (45)	0	0.8 (1)
重度	0.3 (6)	0.3 (7)	0	0.8 (1)

MedDRA/J ver. 23.0 発現割合% (例数)

機構は、国際共同第 III 相試験において、本薬群はプラセボ群と比較して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であるが、ほとんどが軽度又は中等度であったことを確認し、臨床上大きな問題はないと考える。体液量減少を示唆する有害事象については、本薬の添付文書で引き続き注意喚起するとともに、製造販売後に体液量減少を示唆する有害事象について情報収集することは妥当であると考え。

7.R.2.4.2 腎関連事象

申請者は、国際共同第 III 相試験における腎関連事象の発現状況について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験における腎関連事象¹⁵⁾の発現状況は表 30 のとおりであった。腎関連事象の発現割合は、プラセボ群と本薬群で同程度であり、軽度又は中等度が多かった。副作用の発現割合は、プラセボ群と本薬群で同程度であり、0.5%以上に認められた事象はプラセボ群の急性腎障害 0.7% (14/2,149 例) 及び腎機能障害 0.5% (11/2,149 例)、本薬群の急性腎障害 0.9% (19/2,149 例) 及び腎機能障害 0.7% (14/2,149 例) であった。死亡例はプラセボ群 1 例 (急性腎障害)、本薬群 1 例 (腎不全) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群と本薬群で同程度であり、プラセボ群の急性腎障害 7 例、腎機能障害及び腎不全各 1 例、本薬群の急性腎障害 11 例及び腎機能障害 1 例は副作用とされた。投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と本薬群で同程度であり、プラセボ群の急性腎障害 2 例及び腎機能障害 1 例、本薬群の急性腎障害 4 例及び腎機能障害 2 例は副作用とされた。

日本人集団における腎関連事象の発現割合は、本薬群とプラセボ群で同程度であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。副作用は本薬群 2 例 (腎機能障害 2 例) で認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例 (急性腎障害及び腎不全各 1 例) 及び本薬群 1 例 (中毒性ネフロパシー) で認められ、いずれも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はプラセボ群及び本薬群で各 1 例認められ、本薬群の腎機能障害 1 例は副作用とされた。

表 30 腎関連事象 (安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)	プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)
腎関連事象	7.9 (169)	6.7 (144)	6.0 (7)	7.0 (9)
急性腎障害	3.8 (81)	3.4 (74)	2.6 (3)	2.3 (3)
腎機能障害	3.3 (71)	2.7 (58)	2.6 (3)	3.9 (5)
腎不全	0.7 (14)	0.5 (11)	0.9 (1)	0
中毒性ネフロパシー	0.2 (4)	0.1 (3)	0	0.8 (1)
腎前性腎不全	0.1 (3)	0 (1)	0	0
高窒素血症	0 (1)	0	0	0
副作用	1.3 (27)	1.6 (35)	0	1.6 (2)
死亡	0 (1)	0 (1)	0	0
重篤な有害事象	3.2 (69)	2.5 (54)	1.7 (2)	0.8 (1)
重篤な副作用	0.4 (9)	0.6 (12)	0	0
投与中止に至った有害事象	0.9 (20)	0.7 (16)	0.9 (1)	0.8 (1)
投与中止に至った副作用	0.1 (3)	0.3 (6)	0	0.8 (1)
重症度				
軽度	1.9 (40)	2.0 (44)	3.4 (4)	3.1 (4)
中等度	4.3 (93)	3.4 (72)	2.6 (3)	3.1 (4)
重度	2.2 (47)	1.7 (37)	0	0.8 (1)

MedDRA/J ver. 23.0 発現割合% (例数)

機構は、以下のように考える。

国際共同第 III 相試験において、本薬群はプラセボ群と比較して腎関連事象の発現割合は同程度であり、ほとんどが軽度又は中等度であったことから、臨床上大きな問題はない。また、腎関連事象の発現割合が 65 歳以下の患者と比べ 65 歳超の患者で高かったものの、65 歳超の患者において本薬群とプラセボ群の発現割合は同程度であること、腎関連事象のリスクは加齢により増加すること、重篤例及び投与中止例は少なく、安全性上の新たな懸念は認められていないことを踏まえると、臨床上大きな問題はない (7.R.2.3.3 参照)。しかしながら、本薬の投与後に血清クレアチニンの上昇や eGFR の低下が認められており (「フォシーガ錠 5 mg 他 1 品目」審査報告書〈平成 26 年 1 月 6 日〉)、国際共同第 III 相試験においても投与開始初期に eGFR の低下が認められた (図 6) ことから、特に重度の腎機能障害患者に

本薬を投与するには、腎機能障害の悪化に注意するよう注意喚起する必要がある。また、重度の腎機能障害患者に本薬を投与した際の安全性について、製造販売後に情報収集する必要がある。

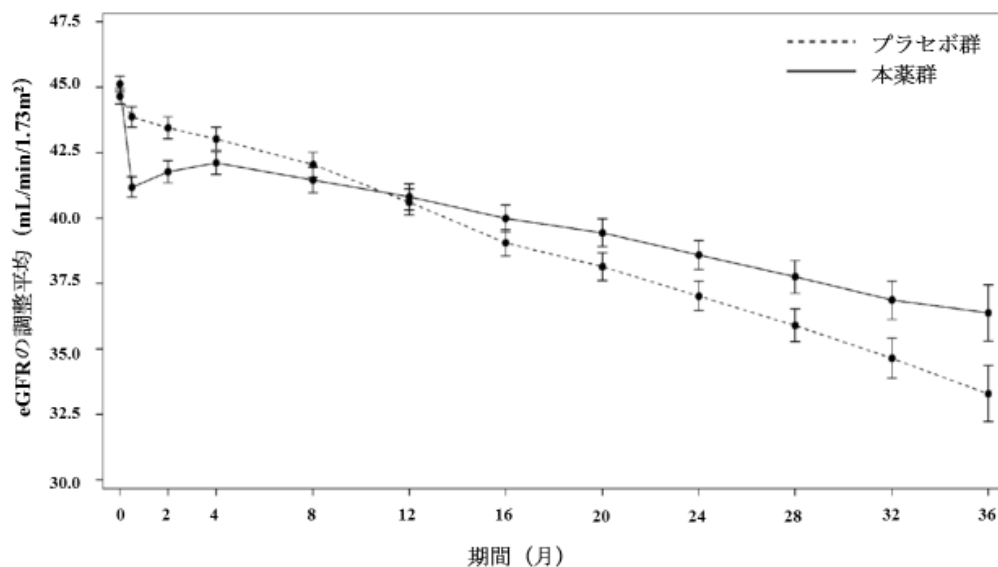


図 6 eGFR の調整平均の推移 (FAS)

7.R.2.4.3 その他の注目すべき有害事象

申請者は、国際共同第 III 相試験におけるその他の注目すべき有害事象(糖尿病性ケトアシドーシス¹⁶⁾、重度の低血糖事象¹⁷⁾、骨折¹⁸⁾、切断¹⁹⁾、フルニエ壊疽²⁰⁾、尿路感染²¹⁾及び性器感染²²⁾)の発現状況について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験におけるその他の注目すべき有害事象(糖尿病性ケトアシドーシス、重度の低血糖事象、骨折、切断、フルニエ壊疽、尿路感染及び性器感染)の発現状況は、表 31 のとおりであった。骨折及び尿路感染の発現割合が、本薬群でプラセボ群と比較して高い傾向は認められたものの、臨床的に大きな問題はないと考える。日本人集団ではその他の注目すべき有害事象の発現割合は、本薬群とプラセボ群で同程度であった。

表 31 その他の注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (2,149 例)	本薬群 (2,149 例)	プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)
糖尿病性ケトアシドーシス	0.1 (2)	0	1.7 (2)	0.8 (1)
重度の低血糖事象	1.3 (28)	0.7 (14)	0.9 (1)	0
骨折	2.8 (61)	3.9 (83)	8.6 (10)	6.3 (8)
切断	1.5 (33)	1.4 (31)	0	0
フルニエ壊疽	0.1 (3)	0.1 (3)	0	0
尿路感染	0.9 (20)	1.6 (34)	0	0
性器感染	0	0.2 (5)	0	0

発現割合% (例数)

機構は、その他の注目すべき有害事象について、本薬群とプラセボ群で発現割合に大きな差がなく、新たな安全性の懸念はないことを確認した。

7.R.2.4.4 日本人集団の有害事象

申請者は、国際共同第 III 相試験における日本人集団の有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

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、すべての有害事象の発現割合は、プラセボ群 91.4% (106/116 例)、本薬群 92.2% (118/128 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 11.2% (13/116 例)、本薬群 23.4% (30/128 例) であり、発現状況は表 32 及び 33 のとおりであった。本薬群で新たな安全性の懸念は特定されなかった。

表 32 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（日本人集団）

	プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)		プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)
全有害事象	91.4 (106)	92.2 (118)	湿疹	2.6 (3)	5.5 (7)
上咽頭炎	30.2 (35)	37.5 (48)	高カリウム血症	6.9 (8)	4.7 (6)
背部痛	6.0 (7)	11.7 (15)	糖尿病	8.6 (10)	3.9 (5)
便秘	9.5 (11)	7.0 (9)	末梢性浮腫	9.5 (11)	2.3 (3)
下痢	5.2 (6)	6.3 (8)	高尿酸血症	6.0 (7)	2.3 (3)
高血圧	4.3 (5)	6.3 (8)	慢性腎臓病	5.2 (6)	2.3 (3)
挫傷	8.6 (10)	5.5 (7)	腎性貧血	6.0 (7)	0.8 (1)
インフルエンザ	6.9 (8)	5.5 (7)	胃腸炎	5.2 (6)	0.8 (1)

MedDRA/J ver.23.0 発現割合% (発現例数)

表 33 いずれかの群で 1%以上に認められた副作用（日本人集団）

	プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)		プラセボ群 (116 例)	本薬群 (128 例)
全副作用	11.2 (13)	23.4 (30)	口内乾燥	0	1.6 (2)
膀胱炎	0	3.9 (5)	頻尿	0	1.6 (2)
血液量減少症	0	3.9 (5)	腎機能障害	0	1.6 (2)
低血糖	0.9 (1)	2.3 (3)	尿路感染	1.7 (2)	0.8 (1)
体重減少	0	2.3 (3)	高尿酸血症	1.7 (2)	0
下痢	0.9 (1)	1.6 (2)			

MedDRA/J ver.23.0 発現割合% (発現例数)

機構は、日本人集団におけるすべての有害事象について、本薬群とプラセボ群で発現割合に大きな差がなく、新たな安全性の懸念はないことを確認した。

7.R.2.5 本薬の製造販売後の安全性情報

申請者は、本薬の製造販売後の安全性について、以下のように説明している。

本薬の PBRER (20 年 月 日データロック) では、これまでに集積された副作用に関する安全性データが含まれており、本薬の曝露は全世界で累積約 11,800,000 人年と推定された。現時点までに得られた臨床試験における安全性データ、公表文献及び海外製造販売後の安全性データを評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は見られなかった。

機構は、現時点までの本薬の既承認の効能・効果 (2 型糖尿病、1 型糖尿病、慢性心不全) における本薬の製造販売後の安全性情報からは、新たな安全性の問題は認められていないことを確認した。

7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の効能・効果及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

CKD は、①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らかで、特に 0.15 g/gCr 以上のタンパク尿 (30 mg/gCr 以上のアルブミン尿) の存在、②GFR < 60 mL/min/1.73 m² のいずれか又は両方が 3 カ月以上持続する状態と定義される。CKD は、糖尿病、高血圧、肥満、慢性糸球体腎炎等様々な疾患が原因となる。

現在、本邦において、CKD を効能・効果とする医薬品は承認されておらず、CKD の進行抑制及び治療には、RAAS 阻害薬 (ACE 阻害薬及び ARB) が用いられている (CKD 診療ガイドライン)。しかしながら、高カリウム血症等の様々な要因により、RAAS 阻害薬を使用できない患者も存在する。本薬の CKD に対する SGLT2 阻害による血行動態への作用機序は、腎糸球体の輸出細動脈を拡張する RAAS 阻害薬と異なり、腎糸球体の輸入細動脈を収縮する (Kidney Int 2018; 94: 26-39、FASEB J 2003; 17: 2284-6) ため、RAAS 阻害薬と補完し合うと考えられている。

国際共同第 III 相試験には、以下の点を踏まえて CKD 患者を組み入れ、本薬の有効性が示され、安全性が確認された。

- ・ 腎機能に関する選択基準について、eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 以上 75 mL/min/1.73 m² 以下で、アルブミン尿は UACR が 200 mg/gCr 以上 5,000 mg/gCr 以下と設定した。本薬は投与開始に伴い一過性に GFR を低下させることから、臨床的エンドポイント (eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満) に該当と判定される可能性を除外するため、eGFR に関する選択基準の下限値は 25 mL/min/1.73 m² とした。
- ・ アルブミン尿の低い患者では腎イベントが少なく、当該集団に対する本薬の有効性を臨床試験の結果から結論を導き出せない可能性があることから、UACR が 200 mg/g 未満の患者を除外した。
- ・ CKD の原疾患について、多発性嚢胞腎は嚢胞の成長に対する本薬の治療効果が得られるという明らかな根拠がないこと、ループス腎炎又は ANCA 関連血管炎は再燃と寛解を繰り返す特徴があること、自己免疫要素に対して SGLT2 阻害薬による治療効果が得られるという明らかな根拠がないことから、多発性嚢胞腎、ループス腎炎又は ANCA 関連血管炎による CKD 患者を除外した。また、糖尿病合併、非合併 CKD 患者を対象としたが、本試験の試験計画立案時点で 1 型糖尿病に対する本薬の安全性プロファイルに関する知見が不十分であったことから、1 型糖尿病は除外した。
- ・ 併用治療について、医学的に禁忌でない限り ACE 阻害薬又は ARB を投与することとした。

また、本薬の CKD に係る投与対象について、以下の①～③のとおり検討を行った。

① 腎機能について

国際共同第 III 相試験のスクリーニング時に eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外したものの、CKD の病態が進行性であることから、eGFR 低値に基づいた治療中止基準は設定せず、試験期間中に eGFR が 25 mL/min/1.73 m² を下回った場合も本薬の投与は継続され、透析導入後も継続することが可能であった。主要複合エンドポイント発現割合について、ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の集団に比べ、30 mL/min/1.73 m² 未満の集団において有効性が減弱する傾向が認められた (表 20)。なお、ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の集団 (平均 26.8 mL/min/1.73 m²) における主要複合エンドポイント及び各イベント発現割合は、いずれの項目においても本薬群で一定の有効性が認められた (表 21)。

ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の集団の安全性について、腎機能障害別の有害事象の発現状況は表 26 のとおりであり、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の集団と 30 mL/min/1.73 m² 以上の集団で、臨床的に大きな問題となる差はなかった。

以上より、ベースラインの eGFR 値にかかわらず、国際共同第 III 相試験に組み入れられた全ての CKD 患者において本薬の有効性は示されたと考える。ただし、eGFR 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者及び維持

透析中の患者に対する本薬の投与経験は限られていることから、添付文書の＜効能・効果に関連する注意＞の項で、患者の背景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。

② アルブミン尿について

国際共同第 III 相試験の結果（表 22）、本薬の有効性はベースラインの UACR 値の影響を受ける傾向は認められず、UACR が 200 mg/gCr 未満の患者においても本薬の有効性は期待できること、また、本薬の投与開始の際に、UACR 測定は必須とは考えていないことから、本薬の効能・効果において UACR に関する規定は不要と考える。ただし、UACR が 200 mg/gCr 未満の患者に対する本薬の投与経験は限られていることから、添付文書の＜効能・効果に関連する注意＞の項で、臨床試験に組み入れられた患者の背景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。

③ CKD の原疾患について

多発性嚢胞腎、ループス腎炎又は ANCA 関連血管炎による CKD 患者は、国際共同第 III 相試験の対象から除外されていたものの、これらの疾患における腎機能障害の病態の一つである糸球体過剰濾過は、本薬の SGLT2 阻害作用により改善することが考えられる。国際共同第 III 相試験に組み入れられた CKD 患者の主な原疾患は表 16 のとおりであり、炎症性又は免疫性疾患を原因とする CKD 患者（慢性糸球体腎炎が原疾患）は 16.1%（695/4,304 例）組み入れられていた。多発性嚢胞腎、ループス腎炎及び ANCA 関連血管炎はいずれも炎症性又は免疫性疾患であることから、当該疾患と類似性の高い疾患が一定数組み入れられていたと考えられる。また、原疾患によらず本薬の有効性が認められたこと（表 19）から、多発性嚢胞腎、ループス腎炎及び ANCA 関連血管炎を原因とする CKD 患者においても、本薬の有効性は期待できると考える。

1 型糖尿病合併の CKD について、1 型糖尿病と 2 型糖尿病における糖尿病性腎症の病因及び自然経過は類似していることから、2 型糖尿病合併例を含む CKD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験成績を 1 型糖尿病合併の CKD にも適用することは可能であると考ええる。また、1 型糖尿病患者における本薬の安全性プロファイルは、1 型又は 2 型糖尿病患者対象の本薬の臨床試験成績から糖尿病性ケトアシドーシス以外は概ね 2 型糖尿病患者で認められたものと一致しており、10 mg 1 日 1 回投与時の安全性は確認されている。したがって、本薬を CKD の治療目的で投与した場合でも、1 型糖尿病合併の CKD 患者に新たな安全性の問題が生じる懸念はないと考える。また、製造販売後の安全対策として、1 型糖尿病患者における糖尿病性ケトアシドーシスのリスクについて、添付文書の＜重要な基本的注意＞で注意喚起するとともに、医療関係者や 1 型糖尿病患者に資材を配布している。安全性監視活動として、本薬を投与した 1 型糖尿病患者と本薬未投与の 1 型糖尿病患者を対象とした糖尿病性ケトアシドーシスの発現割合を比較する製造販売後データベース調査の実施を計画している。これらを踏まえ、1 型糖尿病患者を本薬の投与対象とすることは妥当であると考ええる。

以上より、多発性嚢胞腎、ループス腎炎、ANCA 関連血管炎及び 1 型糖尿病による CKD 患者は、国際共同第 III 相試験から除外されていたものの、本薬の有効性は期待できることから、本薬の投与対象から除外する必要はないと考える。ただし、当該患者に対する臨床試験成績がない旨を添付文書で情報提供する。

④ RAAS 阻害薬の併用について

国際共同第 III 相試験において、無作為化割付け時に RAAS 阻害薬を併用していた被験者は約 97% (ACE 阻害薬 31.5%、ARB 66.7%) であり、RAAS 阻害薬を併用していない被験者は約 3% (130 例) であった。症例数は少ないものの、RAAS 阻害薬を併用していない患者集団における有効性は、全集団と一貫した傾向が認められた (表 22)。したがって、本薬の投与の際に、必ずしも RAAS 阻害薬を併用する必要はないと考えるが、国際共同第 III 相試験において主に RAAS 阻害薬を併用した CKD 患者を対象とした旨を添付文書で情報提供する。

以上より、本薬の申請効能・効果は、CKD の腎機能、原疾患及び RAAS 阻害薬併用に関する制限を設けず「慢性腎臓病」とすることは妥当と考える。なお、国際共同第 III 相試験に組み入れられなかった患者集団に関して情報提供し、本薬の投与が推奨される患者の背景に関して添付文書で注意喚起する。

本薬は、CKD の薬物治療に一般的に使用される RAAS 阻害薬とは異なる作用機序を有し、CKD に対する治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

国際共同第 III 相試験に組み入れられた CKD 患者において、有効性が示されたこと (7.R.1 参照)、臨床上問題となる安全性上の大きな懸念点はなかったこと (7.R.2 参照) を確認した。

腎機能について、ベースラインの eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者を一律に本薬の適応外とする必要はないと考えるが、当該患者では本薬の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本薬投与中に eGFR が低下することがあり腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断する必要がある旨注意喚起するとともに、国際共同第 III 相試験では除外されていることを情報提供すべきと考える。また、本薬は末期腎不全の発現抑制を目的に投与されることを踏まえると、末期腎不全又は維持透析中の CKD 患者は本薬の投与対象として適さないことから、末期腎不全又は維持透析中の CKD 患者は投与対象から除外するよう規定することが適切である。

アルブミン尿について、UACR が 200 mg/gCr 未満の患者を一律に本薬の適応外とする必要はないと考えるが、国際共同第 III 相試験では除外されていることを情報提供することが適切である。

原疾患について、多発性嚢胞腎、ループス腎炎、ANCA 関連血管炎及び 1 型糖尿病による CKD 患者は国際共同第 III 相試験では除外されていたものの、本薬の作用機序、国際共同第 III 相試験成績、本薬の国内外の使用実績等を踏まえると、当該患者における本薬の安全性上の懸念は低く、本薬の投与対象とすることは許容できる。ただし、これらの原疾患による CKD 患者は国際共同第 III 相試験において投与経験がないことについて、添付文書で情報提供する必要がある。

本薬と RAAS 阻害薬の併用について、国際共同第 III 相試験では、約 97% の被験者は RAAS 阻害薬を併用しており、非併用例は限られていることに留意する必要があるものの、非併用例において一定の有効性が認められ (7.R.1.3.3 参照)、安全性も許容であること (7.R.2.3.4 参照) を確認した。本薬投与の際に、RAAS 阻害薬を併用することは必須とする必要はないと考えるが、国際共同第 III 相試験では RAAS 阻害薬を服用していた CKD 患者を対象とした旨を情報提供する必要がある。

以上を踏まえ、本薬は CKD 患者に対する新たな治療選択肢の一つとして用いることは可能であり、効能・効果を以下のとおり設定することが適切である。また、eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者では本薬の投与の必要性を慎重に判断する必要があること、本薬の投与に際しては臨床試験の対象患者背景を十分理解する必要があることを、＜効能・効果に関連する注意＞の項等において注意喚起することが適切である。

【効能・効果】（CKDに係る記載のみ）

慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬の既承認効能・効果（1 型及び 2 型糖尿病患者並びに慢性心不全）に対する最大投与量は 1 日 1 回 10 mg であり、本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与した時の安全性は、1 型及び 2 型糖尿病患者並びに慢性心不全患者を対象とした臨床試験及び製造販売後の実臨床での使用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。CKD は進行性の疾患であり、重篤化すると死亡率が増加することから、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、国際共同第 III 相試験では、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 を設定して試験を実施し、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性に臨床で大きな問題は見られなかった（7.R.2 参照）。

また、国際共同第 III 相試験では、体液量減少を示唆する有害事象、低血圧又は腎機能の予期しない低下が認められ、医学的な処置又は併用薬の用量変更によってこれらの事象が消失しない場合には、治験薬の減量（本薬 5 mg 又は対応するプラセボ）が可能とされていた。試験期間を通して治験薬を減量した被験者割合は、プラセボ群 2.8%（61/2,149 例）及び本薬群 4.2%（90/2,149 例）であり、治験薬を再増量（本薬 10 mg 又は対応するプラセボ）した被験者は、プラセボ群 13 例及び本薬群 23 例であった。日本人集団では治験薬を減量した被験者割合は、プラセボ群 0.9%（1/116 例）及び本薬群 0.8%（1/128 例）であり、治験薬を再増量した被験者は、プラセボ群 1 例であった。本薬 5 mg への減量を要した被験者割合はわずかであり、1 日 1 回 5 mg 投与時の CKD に対する有効性データは不十分であることから、本薬 5 mg 投与時のベネフィット・リスクバランスを結論付けることは困難である。したがって、本薬 10 mg 投与時に本薬と関連する有害事象等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。

以上より、CKD における本薬の用法・用量は、1 日 1 回 10 mg 経口投与とすることが妥当と考える。

1 型糖尿病を合併する CKD 患者について、国際共同第 III 相試験では除外されていたものの、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、CKD の適応においても新たな安全性上の懸念はないと考える。本薬 5 mg では CKD 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 CKD 患者に対しても 10 mg の投与が必要と考える。なお、開始用量について、1 型糖尿病患者では、本薬投与後に適切なインスリン量の調整を行い、インスリン量の変動に関連する有害事象（重度低血糖及びケトアシドーシス）の発現リスクを最小化するため、1 型糖尿病を合併する CKD 患者に対しても、1 型糖尿病を合併する慢性心不全と同様に 5 mg とするよう注意喚起することが適切と考える。CKD に対する治療効果を得るために 10 mg へ増量する際には、必要に応じて糖尿病の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製剤の投与量を調整することが重要であると考えます。

機構は、国際共同第 III 相試験の成績を踏まえると、国際共同第 III 相試験の設定と同様に、本薬の用法・用量を 1 日 1 回 10 mg を経口投与とすることは差し支えないと考える。また、CKD 患者を対象として本薬を 1 日 1 回 5 mg 投与した時の有効性は確認されていないことから、本薬 10 mg の忍容性が認められない場合に、本薬 5 mg に減量する規定を設定しないとの申請者の説明は受入れ可能である。

1 型糖尿病を合併する CKD 患者は、国際共同第 III 相試験の対象から除外されていたものの、投与対象とすることは許容可能と考えられ（7.R.3 参照）、1 型糖尿病を合併する CKD 患者に対しても 1 日 1 回 10 mg を投与することが適切と考える。なお、開始用量は 1 型糖尿病を合併した慢性心不全患者と同様に 5 mg とし、患者の状態を観察しながらインスリン製剤の投与量を調整した上で 10 mg へ増量するよう注意喚起することは妥当と考える。

以上を踏まえ、CKD に係る用法・用量を、以下のように申請時のとおり設定することが適切であり、＜用法・用量に関連する注意＞の項において 1 型糖尿病を合併する CKD 患者の用法・用量を注意喚起することが適切と考える。

【用法・用量】（CKD に係る記載のみ）

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。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に CKD 患者を対象とした一般使用成績調査を計画している（表 34）。

表 34 CKD 患者を対象とした一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	CKD 患者を対象に、本薬を使用した際の使用実態下における安全性について確認する
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬を初めて投与する CKD 患者
目標症例数	800 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	1 年間
主な調査項目	- 患者背景（年齢、性、罹病期間、CKD の重症度、CKD の原疾患等） - 本薬の投与状況（1 回投与量、投与期間、投与中止理由等） - 併用薬剤の使用状況（併用の有無、併用薬名、投与期間等） - 臨床検査値（HbA1c、GA、空腹時血糖、随時血糖、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清アルブミン、血清クレアチニン、eGFR、総ケトン体、尿検査定性〈蛋白、ケトン体、潜血〉、尿検査定量〈蛋白、クレアチニン、尿蛋白/Cr 比、尿アルブミン、尿アルブミン/Cr 比〉等） - 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係等）

機構は、体液量減少を示唆する有害事象に加え、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- ・ 1 型糖尿病、多発性嚢胞腎、ループス腎炎及び ANCA 関連血管炎による CKD 患者の安全性
- ・ eGFR が 25 mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害患者への投与時の安全性

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適合性書面調査を実施した。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 CKD 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 CKD における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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 3 年 7 月 7 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 12 月 14 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

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が示された。

- ・ 既存の効能・効果である糖尿病と比較して CKD の患者は年齢層が高く、より高齢の患者に投与されることが想定され、高齢者では体液量減少や急性腎障害のリスクが高いと考える。65 歳以上の集団における安全性は議論されているが (7.R.2.3.3)、より高齢の集団における安全性も確認することが重要と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、国際共同第 III 相試験の高齢者の安全性について、申請者の考えを改めて説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験における 75 歳超の部分集団も含めた年齢別の有害事象の発現状況は、表 35 のとおりであった。

事前に規定された有害事象²³⁾、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は、ベースラインの年齢が高くなるに従い増加する傾向がプラセボ群及び本薬群ともに認められたが、いずれの年齢別部分集団においても、プラセボ群及び本薬群の発現割合に大きな差は認められなかった。

注目すべき有害事象のうち、腎関連事象²⁴⁾、骨折²⁵⁾、体液量減少を示唆する事象²⁶⁾、尿路感染²⁷⁾の発現割合は、75歳超の集団では、65歳以下の集団と比較して高い傾向が認められた。腎関連事象、体液量減少を示唆する事象の発現割合は、本薬群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められたものの、いずれの年齢別部分集団においてもほとんどが軽度又は中等度であったことから、75歳超の集団において臨床的に大きな問題はないと考える。また、尿路感染についても本薬群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められたものの、本薬群の発現割合は75歳超の集団と65歳超の集団で類似していること、発現例数は限られていること等を踏まえると、75歳超の集団において臨床的に大きな問題はないと考える。

以上より、現時点で、高齢者に新たな安全性の懸念はないと考える。ただし、体液量減少はCKD患者において本薬投与が関連する可能性がある主な症状の一つであり、75歳超の集団においても発現割合は本薬群でプラセボ群より高い傾向であったことから、本薬の添付文書で引き続き注意喚起するとともに、製造販売後調査において体液量減少を示唆する有害事象の発現状況を情報収集する。

表 35 年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	65歳以下		65歳超		75歳超	
	プラセボ群 (1,238 例)	本薬群 (1,246 例)	プラセボ群 (911 例)	本薬群 (903 例)	プラセボ群 (245 例)	本薬群 (240 例)
事前に規定された有害事象	36.2 (448)	32.1 (400)	44.3 (404)	44.1 (398)	48.6 (119)	48.3 (116)
事前に規定された副作用	6.3 (78)	6.9 (86)	7.1 (65)	10.2 (92)	6.5 (16)	11.3 (27)
死亡	3.1 (38)	2.5 (31)	5.2 (47)	4.0 (36)	8.6 (21)	6.3 (15)
重篤な有害事象	28.1 (348)	22.6 (282)	35.8 (326)	34.6 (312)	40.8 (100)	35.8 (86)
重篤な副作用	2.2 (27)	1.6 (20)	2.0 (18)	3.3 (30)	1.2 (3)	4.2 (10)
投与中止に至った有害事象	5.0 (62)	4.5 (56)	6.7 (61)	6.9 (62)	7.8 (19)	6.7 (16)
投与中止に至った副作用	1.0 (12)	1.1 (14)	2.0 (18)	2.1 (19)	2.0 (5)	1.7 (4)
注目すべき有害事象						
糖尿病性ケトアシドーシス	0.2 (2)	0	0	0	0	0
重度の低血糖事象	1.1 (14)	0.2 (2)	1.5 (14)	1.3 (12)	0.4 (1)	0.4 (1)
体液量減少を示唆する事象	3.6 (44)	5.1 (63)	4.4 (40)	6.3 (57)	4.9 (12)	8.8 (21)
骨折	1.9 (23)	3.5 (43)	4.2 (38)	4.4 (40)	4.9 (12)	4.2 (10)
腎関連事象	7.7 (95)	4.9 (61)	8.1 (74)	9.2 (83)	8.6 (21)	9.6 (23)
切断	2.1 (26)	1.6 (20)	0.8 (7)	1.2 (11)	0.8 (2)	1.3 (3)
フルニエ壊疽	0.2 (2)	0	0.1 (1)	0.3 (3)	0	0
尿路感染	0.9 (11)	1.0 (12)	1.0 (9)	2.4 (22)	0.4 (1)	2.5 (6)
性器感染	0	0.2 (2)	0	0.3 (3)	0	0

発現割合%（発現例数）

機構は、注目すべき有害事象について、75歳超の集団で、65歳以下の集団と比較して、腎関連事象、骨折、体液量減少を示唆する事象、尿路感染の発現割合が高い傾向が認められたが、臨床的に大きな問題はなく、現時点で、高齢者に新たな安全性の懸念はないと考える。ただし、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考える。また、体液量減少を示唆する事象については、本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が高い傾向が認められる

²³⁾ 事前に規定された有害事象：死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止・休薬・減量に至った有害事象、注目すべき有害事象（糖尿病性ケトアシドーシス、重度の低血糖関連事象、体液量減少関連事象、骨折、腎関連事象、切断）

²⁴⁾ MedDRA/J PT「急性腎障害」「腎機能障害」「腎不全」「中毒性ネフロパシー」「腎前性腎不全」「高窒素血症」等

²⁵⁾ MedDRA/J 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

²⁶⁾ MedDRA/J PT「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「血液量減少性ショック」等

²⁷⁾ MedDRA/J PT「尿路感染」「急性腎盂腎炎」「腎盂腎炎」「膀胱炎」等のうち、重篤又は投与中止に至った有害事象

ことも踏まえ、本薬の添付文書で引き続き注意喚起するとともに、製造販売後に体液量減少を示唆する有害事象について情報収集することは妥当であると考え。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が示された。

- ・ 国際共同第 III 相試験で除外されていた多発性嚢胞腎、ループス腎炎及び ANCA 関連血管炎に関して、安全性上の懸念は低いものの、遺伝性腎疾患であることや急速進行性の経過をとることもあるため、本薬の効果が発揮できるかは不明と考える。特に ANCA 関連血管炎やループス腎炎のうち急速な経過をとるものは、慢性腎臓病ではなく、急性腎障害として扱うべきではないかと考える。

機構は、CKD の原疾患は様々であり、ループス腎炎や ANCA 関連血管炎等の病期や活動性等を含め一部の病態では本薬の投与対象とすることが必ずしも当てはまらない場合があるものの、本薬の投与の適否の時期等の条件を規定することは困難と考える。添付文書において、国際共同第 III 相試験ではループス腎炎や ANCA 関連血管炎が除外されていた旨情報提供した上で、投与対象を慎重に選択するように注意喚起することに加え、資材等で適切に情報提供を行うことが重要と考える。

以上を踏まえ、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定することが適切と判断した。

【効能・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。

慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

(下線部追加)

[効能・効果に関連する注意]

1 型糖尿病、2 型糖尿病

1. 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖降下作用が期待できないため、投与しないこと。
2. 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性があるため、投与の必要性を慎重に判断すること。
3. 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

1 型糖尿病

4. 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

慢性心不全

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

慢性腎臓病

7. eGFR が 25 mL/min/1.73m² 未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFR が 25 mL/min/1.73m² 未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
8. 「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（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準等を参考に、適応患者を選択すること。

（下線部追加）

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切と判断した。

【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、慢性腎臓病

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）

[用法・用量に関連する注意]

1 型糖尿病

1. 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。
2. 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の 1 日投与量の減量は 20%以内とすることが推奨

された。

慢性心不全、慢性腎臓病

3. 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 回では慢性心不全及び慢性腎臓病に対する有効性は確認されていない。

(下線部追加)

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が示された。

- ・ 体液量減少に伴う腎障害の発現状況について、発汗量により変動が想定されるため、季節の影響も含めて、製造販売後調査等で情報収集することが重要と考える。

機構は、上記の議論を踏まえ、体液量減少に伴う腎障害の発現状況について、季節の影響も含めて、製造販売後調査等で情報収集するよう申請者に求め、適切に対応すると回答された。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 36 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 37 及び 38 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 36 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
・ 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	・ 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	・ 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 37 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追加の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
・ 慢性心不全患者を対象とした市販直後調査 ・ 慢性腎臓病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 ・ 慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査	・ 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 ・ 慢性腎臓病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【効能共通】） ・ 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【効能共通】） ・ 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】）

表 38 CKD 患者を対象とした一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	CKD 患者を対象に、本薬を使用した際の使用実態下における安全性について確認する
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬を初めて投与する CKD 患者
目標症例数	800 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	1 年間
主な調査項目	- 患者背景（年齢、性、罹病期間、CKD の重症度、CKD の原疾患等） - 本薬の投与状況（1 回投与量、投与期間、投与中止理由等） - 併用薬剤の使用状況（併用の有無、併用薬名、投与期間等） - 臨床検査値（HbA1c、GA、空腹時血糖、随時血糖、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清アルブミン、血清クレアチニン、eGFR、総ケトン体、尿検査定性〈蛋白、ケトン体、潜血〉、尿検査定量〈蛋白、クレアチニン、尿蛋白/Cr 比、尿アルブミン、尿アルブミン/Cr 比〉等） - 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係等）

2. 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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能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・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。

慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

（下線部追加）

[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、慢性腎臓病

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。

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
ANCA	Anti neutrophil cytoplasmic antibodies	抗好中球細胞質抗体
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度曲線下面積
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD 診療ガイドライン	—	「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」一般社団法人日本腎臓学会編
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PBRER	Periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system	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
UACR	Urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国際共同第 III 相試験	—	CKD 患者を対象とした本薬の国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 D169AC00001）
本薬	—	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物