
第2部 CTDの概要

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

**2.5 臨床に関する概括評価
フォシーガ®錠**

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

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	5
2.5.1 製品開発の根拠.....	7
2.5.1.1 緒言.....	7
2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ.....	8
2.5.1.3 科学的背景.....	9
2.5.1.4 臨床開発プログラム.....	10
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守状況.....	12
2.5.1.6 規制当局からの助言の要約.....	12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	15
2.5.4 有効性の概括評価.....	16
2.5.4.1 成人慢性腎臓病患者を対象とした DAPA-CKD 試験のデザイン及び実施.....	16
2.5.4.1.1 試験対象集団.....	16
2.5.4.1.2 用量の設定.....	17
2.5.4.1.3 対照薬の選択.....	17
2.5.4.1.4 併用薬.....	17
2.5.4.1.5 試験の主な評価項目及びデータの収集.....	17
2.5.4.1.5.1 主要評価項目.....	17
2.5.4.1.5.2 副次的評価項目.....	18
2.5.4.1.5.3 その他の主な評価項目の定義及び説明.....	18
2.5.4.1.5.4 中央判定.....	18
2.5.4.1.6 試験実施計画書の改訂.....	18
2.5.4.1.7 試験の早期中止.....	18
2.5.4.1.8 統計学的手法.....	19
2.5.4.1.8.1 主要解析.....	19
2.5.4.1.8.2 閉検定手順.....	19
2.5.4.1.9 試験結果の解釈に対する試験の早期中止の影響.....	20
2.5.4.1.9.1 有効性の評価における試験の早期中止の影響.....	20
2.5.4.1.9.2 安全性の評価における試験の早期中止の影響.....	20
2.5.4.1.10 DAPA-CKD 試験への COVID-19 の影響.....	20
2.5.4.2 成人慢性腎臓病患者を対象とした DAPA-CKD 試験結果.....	20
2.5.4.2.1 患者集団.....	21
2.5.4.2.2 慢性腎臓病患者の治療におけるダパグリフロジンの有効性.....	21
2.5.4.2.2.1 腎アウトカム.....	23
2.5.4.2.2.2 心血管死又は心不全による入院.....	24
2.5.4.2.2.3 全死亡（死因を問わない）.....	25
2.5.4.2.2.4 サブグループ別の治療効果.....	27
2.5.4.3 外的妥当性.....	35

2.5.4.3.1	主な SGLT2 阻害剤による腎アウトカム試験のメタアナリシス	35
2.5.4.3.2	UACR 又は eGFR に影響されない一貫した腎へのベネフィット	38
2.5.4.4	有効性の結果の考察	40
2.5.4.5	有効性に関する結論	42
2.5.5	安全性の概括評価	42
2.5.5.1	安全性データの評価及び解析	42
2.5.5.2	曝露状況及び人口統計学的特性	42
2.5.5.3	有害事象の解析	43
2.5.5.3.1	死亡	43
2.5.5.3.2	重篤な有害事象	43
2.5.5.3.3	治験薬の投与中止に至った有害事象	43
2.5.5.3.4	特に注目すべき有害事象	43
2.5.5.3.4.1	体液量減少を示唆する有害事象	43
2.5.5.3.4.2	腎関連事象	43
2.5.5.3.4.3	糖尿病ケトアシドーシス	44
2.5.5.3.4.4	重度の低血糖事象	44
2.5.5.3.4.5	骨折	44
2.5.5.3.4.6	切断	44
2.5.5.3.5	その他の安全性評価項目	45
2.5.5.3.5.1	フルニエ壊疽	45
2.5.5.3.5.2	尿路感染	45
2.5.5.3.5.3	性器感染	45
2.5.5.3.6	安全性の主なサブグループ解析	45
2.5.5.3.6.1	T2DM の合併の有無別の安全性	45
2.5.5.3.6.2	eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 未満の患者における安全性	46
2.5.5.3.6.3	年齢別の安全性	46
2.5.5.4	安全性の結果の考察	47
2.5.5.5	安全性に関する結論	47
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	48
2.5.6.1	序文	48
2.5.6.2	ダパグリフロジンの治療状況	48
2.5.6.3	慢性腎臓病治療におけるダパグリフロジンのベネフィット及びリスク	48
2.5.6.3.1	ベネフィット	48
2.5.6.3.2	リスク	49
2.5.6.3.3	ベネフィット-リスク評価	49
2.5.6.4	ベネフィット-リスクの結論	50
2.5.7	参考文献	50
2.5.8	付録	55

表目次

表 1	臨床試験一覧表	11
-----	---------	----

表 2	規制当局からの助言の要約（DAPA-CKD 試験）	13
表 3	決定及びその後の試験の早期中止の主な経過とその日付	19
表 4	DECLARE 試験における複合エンドポイント（eGFR の 40%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死）の最初の発現までの時間（FAS） ...	38
表 5	DECLARE 試験における UACR 200 mg/g 未満かつベースライン時の eGFR 75 mL/min/1.73 m ² 未満の患者での複合エンドポイント（eGFR の 40%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死）の最初の発現までの時間（FAS）	40

目次

図 1	主要評価項目、副次的評価項目及び複合エンドポイントの各構成要素のフォレストプロット（FAS）	22
図 2	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、又は腎臓死）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）	23
図 3	心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線（FAS）	25
図 4	全死亡（死因を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）	26
図 5	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、又は腎臓死）のフォレストプロット（FAS）	28
図 6	T2DM 合併の有無別の主要評価項目及び副次的評価項目のフォレストプロット（FAS）	29
図 7	T2DM の合併の有無別の主要評価項目及び副次的評価項目の複合エンドポイントの各構成要素のフォレストプロット（FAS）	31
図 8	治験担当医師の判断に基づく CKD の原因疾患別の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、又は腎臓死）のフォレストプロット（FAS）	32
図 9	ベースライン時の eGFR（30 mL/min/1.73 m ² 未満、30 mL/min/1.73 m ² 以上）別の主要評価項目及び副次的評価項目のフォレストプロット（FAS）	33
図 10	年齢（65 歳以下、65 歳超）別の主要評価項目及び副次的評価項目のフォレストプロット（FAS）	34
図 11	SGLT2 阻害剤の主なアウトカム試験における実質的な腎機能損失、末期腎不全、又は腎臓死からなる複合エンドポイントのメタアナリシス	35
図 12	SGLT2 阻害剤の主なアウトカム試験における主要な腎アウトカムへの SGLT2 阻害剤の治療効果のメタアナリシス	36
図 13	SGLT2 阻害剤の主なアウトカム試験におけるベースライン時の eGFR 及び UACR 別の実質的な腎機能損失、末期腎不全又は腎臓死からなる複合エンドポイントのメタアナリシス	37

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
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody：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
AUC	Area under curve：血漿中濃度曲線下面積
CANVAS PROGRAMME 試験	Canagliflozin Cardiovascular Risk Assessment Study (CANVAS), and CANVAS-Renal 試験を指す
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：ヒト医薬品委員会
CI	Confidence interval：信頼区間
CKD	Chronic kidney disease：慢性腎臓病
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CREDENCE 試験	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation 試験を指す
CSR	Clinical study report：治験総括報告書
DAPA-CKD 試験	D169AC00001 試験を指す
DAPA-HF 試験	D1699C00001 試験を指す
DECLARE 試験	D1693C00001 試験（DECLARE-TIMI 58 試験）を指す
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病ケトアシドーシス
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
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EMPA-REG 試験	Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes 試験を指す
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
GFR	Glomerular filtration rate：糸球体濾過量
HbA1c	Glycated haemoglobin：ヘモグロビン A1c
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction：左室駆出率の低下した心不全
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes：国際的腎臓病ガイドライン機構
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency：英国医薬品医療製品規制庁
MICRO-HOPE 試験	Microalbuminuria, cardiovascular and renal outcomes-Heart Outcomes Prevention Evaluation 試験を指す
NNT	Number needed to treat：治療必要数
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system：レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
SBP	Systolic blood pressure：収縮期血圧

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

略語及び専門用語	用語の説明
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

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

ダパグリフロジン（FORXIGATM/FARXIGA[®]/EDISTRIDE^{TM1}）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、糖尿病合併の有無にかかわらず心血管保護作用及び腎保護作用を示す。

ダパグリフロジンは現在、T2DM の治療における食事及び運動療法の補助療法として 100 カ国以上の国で承認を取得しており、最初の承認はオーストラリアで 2012 年 10 月 5 日に取得し、2012 年 11 月 12 日に欧州連合、2014 年 1 月 8 日に米国で承認を取得した。第 IIIb 相試験である D1693C00001 試験（以下、DECLARE 試験）の EMA（2019 年 7 月）及び FDA（2019 年 10 月）による肯定的な評価の後、T2DM 患者における心不全による入院のリスク減少、及び一部の地域ではさらに T2DM 患者における腎障害に対するダパグリフロジン投与のベネフィットに関するエビデンスが、ダパグリフロジンの添付文書に追加された。

ダパグリフロジンは T1DM 治療の効能追加が欧州連合及び日本（2019 年 3 月）で承認されており、さらに左室駆出率の低下した成人心不全患者の治療についての効能追加が米国（2020 年 5 月）と欧州連合（2020 年 11 月）で承認され、世界の他の国の規制当局において審査中である。日本における承認取得状況の詳細については、本概括評価の補遺 2.5.1.1 項を参照されたい。

本医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以降、本申請）は、ダパグリフロジン 10 mg 投与による CKD の治療を検証するためにデザインされた評価資料 D169AC00001 試験（以下、DAPA-CKD 試験）1 試験に基づいて、下記の新たな適応症取得を申請するものである（2.5.1.4 項を参照）。

- 慢性腎臓病

ダパグリフロジンは成人における CKD の治療を適応とする²。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。

DAPA-CKD 試験は T2DM 合併及び糖尿病非合併 CKD 患者を対象とした SGLT2 阻害剤の初めての臨床試験である。DAPA-CKD 試験は、一部の稀な原因疾患による CKD を除いた多岐にわたる原因疾患に起因する CKD 患者を試験対象として含めた。

DAPA-CKD 試験によって、これまでのダパグリフロジンの使用経験に加えて、eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の患者における新たな使用経験、65 歳超の患者、及び糖尿病非合併の患者での使用経験が加わることになる。

本概括評価は、DAPA-CKD 試験の客観的な評価及び効能・効果（案）におけるダパグリフロジンのベネフィットとリスクを評価することによって、申請効能・効果の根拠を示すものである。これらの評価は本申請資料の「臨床的有効性」及び「臨床的安全性」に基づいている。

アストラゼネカ社は、本概括評価で後述するとおり、DAPA-CKD 試験の主要評価項目及びすべての副次的評価項目で統計学的に有意でかつ臨床的に意義のあるダパグリフロジンの治療効果が認められ、また新たな安全性上の懸念を認めなかったことから、成人の CKD の治療において、ダパグリフロジンの良好なベネフィット-リスク・プロファイルが示されたと考えている。

¹ FORXIGA 及び EDISTRIDE はアストラゼネカグループの商標である。米国において FARXIGA はアストラゼネカグループの商標として登録されている。

² 効能・効果の表記は地域によって異なる。

2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ

世界中で推定 7 億人が CKD に罹患しており (GBD Collaborators 2018)、CKD は 2016 年の世界の死因上位 12 位である (World Health Organisation 2016)。CKD ステージ 3～5 (eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満) の世界的な有病率は 10.6%と推定されている (Hill et al 2016)。CKD の発症率、有病率、及び死亡率はいずれも 1990 年以降劇的に上昇しており、人口増加、高齢化、並びに糖尿病及び高血圧の有病率の増加が影響している (Xie et al 2018)。CKD は重篤で進行性の疾患であり、早期死亡 (Muntner et al 2002)、末期腎不全、透析療法、及び腎臓移植 (Webster et al 2017) に至り、合併症として心血管疾患、心不全 (Dhingra et al 2011) をしばしば伴う疾患である。世界的に CKD の原因として多いものは糖尿病 (42%)、高血圧 (18%)、及び様々な疾患が原因となって発症する糸球体腎炎 (18%) である (Xie et al 2018)。

CKD の重症度が高くなるにつれて、有害な転帰に至るリスクが増加する (Go et al 2004)。eGFR が 60 mL/min/1.73 m²未満の 1,268 例について平均 8.9 年追跡したコホート試験において、コホートの 61%が死亡し、4.7%が末期腎不全に進展した (Dalrymple et al 2011)。末期腎不全に至った患者が生存するためには、長期間の透析療法又は腎臓移植が必要となるが、透析療法は依然として死亡のリスクが高い (米国における 5 年生存率は推定 42.0～52.1%) (United States Renal Data System 2018)。

CKD 患者の死亡原因で多いものは心血管死と悪性腫瘍である。さらに、eGFR がより低い患者では感染による死亡のリスク増加を伴う (Thompson et al 2015)。悪性腫瘍による死亡は eGFR がより高い患者で多く、心血管死は CKD の悪化に伴って増加し、eGFR がより低い患者と末期腎不全患者に多い (Thompson et al 2015、United States Renal Data System 2018)。

糖尿病合併の有無にかかわらず CKD 患者の標準治療は RAAS 阻害薬 (ACE 阻害薬又は ARB) による血圧のコントロール及び蛋白尿を減少させるための治療で、心血管障害のリスク管理及び必要に応じて血糖コントロールと組み合わせて実施される (Inker et al 2014、KDIGO 2013)。

ACE 阻害薬又は ARB の使用を推奨する診療ガイドラインは、各薬剤の当局による承認の裏付けとなった 1993～2001 年に実施された以下に示す一連の臨床試験の結果に基づき、その一部が確立された：ロサルタン (RENAAL 試験) (Brenner et al 2001)、ramipril (MICRO-HOPE 試験及び REIN 試験) (HOPE Study Investigators 2000、The GISEN Group 1997)、イルベサルタン (IDNT 試験) (Lewis et al 2001)、リシノプリル (Agardh et al 1996)、及びカプトプリル (Lewis et al 1993)。欧米では、これらの ACE 阻害薬及び ARB はすべて糖尿病性腎症の効能・効果で承認を取得している。さらに、一部の国では ramipril は非糖尿病性腎症の効能・効果で、カプトプリルは T1DM の糖尿病性腎症の効能・効果で承認を取得している。しかし、糖尿病性腎臓病に対する ACE 阻害薬又は ARB のいずれかの使用を評価する介入試験 (Brenner et al 2001、Lewis et al 2001) では、ACE 阻害薬又は ARB を使用した患者において罹患率、死亡率、及び末期腎不全への進展のリスクを改善するという結果は得られていない。

DAPA-CKD 試験の進行中に、SGLT2 阻害剤であるカナグリフロジンは T2DM 合併 CKD 患者での心及び腎への効果が示され (Perkovic et al 2019)、米国を含む一部の国で顕性アルブミン尿 (UACR 300 mg/g 超) を呈する糖尿病性腎症を合併する成人 T2DM 患者における腎アウトカム、心血管死、及び心不全による入院のリスク低下の効能・効果で承認を取得した。これらの結果に基づき、eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上の T2DM 合併 CKD 患者で SGLT2 阻害剤の使用を推奨する旨が CKD における糖尿病管理に関する KDIGO 診療ガイドライン 2020 に掲載された (KDIGO 2020)。

糖尿病合併の有無、アルブミン尿の有無にかかわらず、CKD の罹患率及び死亡率を低下させ、末期腎不全への進展をさらに抑制する安全で有効な治療法は、依然としてアンメットメディカルニーズとして残されている。

日本におけるアンメットメディカルニーズについては、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

SGLT2 阻害剤は、主としてネフロン近位尿細管におけるグルコース及びナトリウムの再吸収を担う SGLT2 受容体を選択的に阻害することにより、グルコースの尿への排泄、ナトリウム排泄の増加及び浸透圧利尿をもたらす (Zelniker and Braunwald 2018)。

近年実施された主な SGLT2 阻害剤の臨床試験で、SGLT2 阻害剤による治療のベネフィットが糖尿病患者の血糖コントロール以外にも及ぶことが示されている。DAPA-HF 試験において、ダパグリフロジンは T2DM の合併の有無を問わず、HFrEF 患者における心不全等の心血管アウトカムを改善する結果が示されており (McMurray et al 2019)、同様の結果は EMPEROR-Reduced 試験のエンパグリフロジンでも認められている (Packer et al 2020)。DECLARE 試験ではダパグリフロジンが CKD を伴わない T2DM 患者に腎保護作用をもたらすことが示され (Mosenson et al 2019)、カナグリフロジンを投与した CREDENCE 試験では CKD を伴う T2DM 患者における SGLT2 阻害剤の腎保護作用が示された (Perkovic et al 2019)。DAPA-HF 試験における腎アウトカムの評価で、腎複合エンドポイントのイベント発現数はダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して数値的に少なく (McMurray et al 2019)、サブグループ解析で T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者で一貫した結果が示された (Petrie et al 2020)。

SGLT2 阻害剤の心・腎保護作用には、多くの作用機序が考えられている。最も支持される心保護作用の作用機序は、SGLT2 阻害が心臓に対して前負荷及び後負荷軽減をもたらす、さらに RAAS の活性化とは独立した心室充満圧、血漿量、及び間質液量減少をもたらすことである (Verma and McMurray 2018)。加えて、SGLT2 阻害は心機能とリモデリングの改善をもたらすと考えられる (Lam et al 2019)。

CKD においては、SGLT2 を阻害することによって血糖降下作用に依存しない作用機序に基づく腎アウトカムの改善が見込まれる。これらの作用機序は、多くの腎疾患の原因に共通する複数の病態生理学的過程と関連性がある。腎疾患に共通の病態生理学的過程の概略は、以下に示すとおりである。進行性のネフロン減少が糸球体高血圧、単一ネフロン過剰濾過、及び糸球体の肥大等の解剖学的及び神経ホルモンの不適応変化を引き起こす。その結果生じる血管壁の張力及び張り応力の増加が前炎症状態及び前線維化状態を引き起こして、腎機能低下及び CKD の進展を招く (Schnaper 2014, van Raalte and Cherney 2018)。

SGLT2 阻害の腎臓に対する効果には、近位尿細管でのナトリウム再吸収の減少が、緻密斑へ到達するナトリウム量を増加させることが含まれる。これがトリガーとなり傍分泌因子であるアデノシンの放出を引き起こし、尿細管糸球体フィードバックを修復し、糸球体血行動態の変化により糸球体静水圧及び糸球体過剰濾過を低下させる (Cherney et al 2014, Heerspink et al 2018)。糸球体静水圧の低下は糸球体への圧力による傷害を軽減し、それによって尿アルブミン濾過と排泄が低下し、さらに前炎症誘発経路の活性化及び直接的な尿細管毒性が低下する (Heerspink et al 2016)。これらの変化が尿細管の間質線維化の減少をもたらす可能性がある (Dekkers et al 2018)。

心・腎に対する SGLT2 阻害の効果に関連する作用機序には、血漿量の減少及び赤血球生成の増加に関連してもたらされるヘマトクリット値の増加が含まれ、このことが心臓及び腎臓を含む末端臓器への酸素供給も改善する可能性がある (Stefánsson et al 2020)。このような作用は、尿細管の酸素要求量の低下 (ナトリウム及びグルコースの再吸収の減少とアルブミン取り込みの低下) と組み合わせ、腎臓における低酸素状態の改善及び虚血性傷害を軽減する可能性がある (Heerspink et al 2018)。

SGLT2 阻害剤による血行動態への作用機序は、現在標準治療とされている ACE 阻害薬又は ARB の作用とはいずれも異なり、補完し合っていると考えられている。ACE 阻害薬又は ARB は 輸出細動脈拡張を生じ、SGLT2 阻害剤は輸入細動脈収縮を生じる (Heerspink et al 2018、Shiraishi et al 2003)。この異なる作用機序を支持するように、ダパグリフロジンの投与を受けている高値のアルブミン尿を合併した T2DM 患者では、ACE 阻害薬及び／又は ARB との併用投与の有無にかかわらず、同程度の UACR 及び eGFR の改善がみられている (Scholtes et al 2020)。

2.5.1.4 臨床開発プログラム

本申請は、評価資料 DAPA-CKD 試験 1 試験に基づく (表 1)。

表 1 臨床試験一覧表

試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (割付け例数 ／投与例数)	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間
D169AC00001 (DAPA-CKD)	5.3.5.1	有効性及び安全性の検討	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第 III 相試験	ダパグリフロジン 10 mg 錠 1 錠 1 日 1 回 経口投与	4,304 例/ 4,298 例	T2DM の合併の有無を問わない成人 CKD 患者 (1) eGFR (CKD-EPI 式) が 25 mL/min/1.73 m ² 以上、75 mL/min/1.73 m ² 以下 (2) UACR が 200 mg/g 以上、5,000 mg/g 以下	中央値 ^a 28.5 カ月 (2.4 年)

^a 無作為割付けから早期死亡、同意撤回又は最終来院のいずれかの最も早い日までの期間

CKD：慢性腎臓病、CKD-EPI：chronic kidney disease epidemiology collaboration、eGFR：推算糸球体濾過量、T2DM：2 型糖尿病、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守状況

ICH 及び米国 FDA の規定に基づいて、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臨床試験が臨床試験の実施に関する基準に従って実施されたことを保証するものである。

DAPA-CKD 試験のデザインの検討、試験の実施、及び試験結果の評価にあたっては、以下の規制当局のガイドライン及び診療ガイドラインを考慮した。

規制当局のガイドライン

- EMA: Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development / slow progression of chronic renal insufficiency (EMA/CHMP/500825/2016) (EMA 2016)
- FDA: Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medicinal Products during COVID-19 Public Health Emergency (FDA 2020)
- EMA: Guidance on the Management of Clinical Trials During the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic (EMA 2020)
- MHRA: Managing Clinical Trials During Coronavirus (COVID-19) (MHRA 2020)

診療ガイドライン

- 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2013(2):1-150 (KDIGO 2013)
- KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. Am J Kidney Dis. 2014;63(5):713-35 (Inker et al 2014)

2.5.1.6 規制当局からの助言の要約

アストラゼネカ社は DAPA-CKD 試験の予定されるデザインについて、20 年に FDA 及び EMA に助言を求めた。助言を得た時点では、 予定であった。FDA からは以下の助言を得た。規制当局からの助言の要約を表 2 に示す。

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本概括評価の補遺 2.5.1.6 項を参照されたい。

表 2 規制当局からの助言の要約（DAPA-CKD 試験）

規制当局／相談の種類／ 関連する試験	時期	助言の要約
EMA/Scientific Advice/ [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	助言に基づく[REDACTED]の変更： • [REDACTED]を[REDACTED]に[REDACTED]。 • 予定していた[REDACTED]を[REDACTED][REDACTED][REDACTED]に変更した。 • [REDACTED][REDACTED][REDACTED]を[REDACTED]に含めた。また、[REDACTED][REDACTED]を変更した。 その他のコメント： • EMA は[REDACTED]を[REDACTED]よう提案した。 • EMA は[REDACTED]を[REDACTED]すべきと助言した。 • EMA は[REDACTED]は[REDACTED][REDACTED]であることに合意した。 • EMA は[REDACTED]すべきと助言した。

表 2 規制当局からの助言の要約（DAPA-CKD 試験）

規制当局／相談の種類／ 関連する試験	時期	助言の要約
FDA/ () /	20 年 月	助言に基づく の変更： ・ よう した。 ・ よう した。 ・ を に含めた。 その他のコメント： ・ FDA は とするよう提案した。アストラゼネカ社は の観点（ ）から した。 であることは広く知られていた。 ・ FDA は に合意した。 ・ FDA は が であれば、 と助言した。 ・ FDA は について助言した。 ・ は するのに十分であると考えられた。
FDA/ () /	20 年 月	・ FDA は に合意した。 ・ FDA は を要求した。 ・ FDA は について合意した。 ・ を FDA から受領した。

eGFR：推算糸球体濾過量、EMA：欧州医薬品庁、FDA：米国食品医薬品局、sNDA：医薬品承認事項変更申請、T2DM：2型糖尿病

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

DAPA-CKD 試験では、各患者から 52 週時の治験薬投与前に 1 時点のみ薬物濃度測定用検体を採取し、ダパグリフロジン群に無作為割付けされた患者の薬物濃度データを母集団薬物動態解析に用いた。健康被験者、並びに成人及び小児 T2DM 患者の薬物濃度データを用いて過去に構築した母集団薬物動態モデルを用いて、成人 CKD 患者におけるダパグリフロジンの曝露量及び薬物動態特性について推定した。

母集団薬物動態解析から得られた主な知見は、以下のとおりである。

- モデルから予測された AUC に、T2DM 合併 CKD 患者と T2DM 非合併 CKD 患者で意味のある差は認められなかった。
- 成人 CKD 患者の AUC は、CKD 非合併の成人 T2DM 患者の AUC よりも高いと予測された。このことはクリアランスが eGFR の影響を受けることによると考えられ、事前に予測されたものであった。
- モデルから予測された AUC に、人種又は性別の影響は認められなかった。
- 年齢が高い患者又は体重の軽い患者で AUC が高くなると予測されたが、これらの違いはいずれも臨床的に意義のあるものではないと考えられた。
- 腎機能が低下した患者で AUC が高くなる（eGFR が 45～60 mL/min/1.73 m² の患者では 1.6 倍、30～45 mL/min/1.73 m² の患者では 2.0 倍、15～29 mL/min/1.73 m² の患者では 2.4 倍）と予測され、過去の試験の結果と一貫していた。

腎機能が正常な患者（eGFR 90 mL/min/1.73 m² 超）と比較して腎機能が低下した患者では AUC が高くなるものの、以下に示す 3 つの所見から CKD の治療ではダパグリフロジンの申請用量は用量調節を必要としない 10 mg が適切と考えられた。

- 腎機能障害患者におけるダパグリフロジン 10 mg の安全性プロファイルは、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと概ね一貫している（2.5.5.3.6.2 項及び臨床的安全性 2.7.4.5.1.2 項を参照）。
- T2DM 患者における尿中グルコース排泄量の用量反応曲線は、ダパグリフロジン 10 mg ではほぼ平坦化していた。
- ダパグリフロジンは健康被験者において単回投与では 500 mg（MB102001 試験）まで、反復投与では健康被験者及び T2DM 患者において 100 mg（MB102002 試験及び MB102003 試験）まで良好な忍容性が認められた。

詳細は臨床薬理試験 2.7.2 項を参照されたい。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 成人慢性腎臓病患者を対象とした DAPA-CKD 試験のデザイン及び実施

DAPA-CKD 試験は、CKD の治療としてダパグリフロジンを投与する event-driven、多施設共同、無作為化（1:1）、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、国際共同第 III 相試験であった。

DAPA-CKD 試験は、CKD 患者において現行の標準治療に追加したダパグリフロジンのプラセボに対する優越性を検証するためにデザインされ、eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全（eGFR の 15 mL/min/1.73 m² 未満の持続、慢性透析療法、又は腎臓移植）への進展、心血管死、又は腎臓死からなる複合エンドポイントを用いて評価した。

DAPA-CKD 試験は、世界中の CKD 患者集団を代表する試験結果を得るため、21 カ国の 386 施設で実施され、4,304 例が主要解析に含まれた。データベース固定は 20██ 年 █ 月 █ 日に実施した。

2.5.4.1.1 試験対象集団

選択基準及び除外基準は、T2DM 合併及び糖尿病非合併患者を含む広範な重症度ステージ及び原因疾患からなる CKD 患者集団を代表する集団を組み入れるために設定した。

DAPA-CKD 試験は、CKD（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 [UACR が 200 mg/g 以上 5,000 mg/g 以下]）を有する年齢 18 歳以上の男性及び女性の T2DM 合併又は糖尿病非合併患者で、医学的に禁忌でない限り ACE 阻害薬又は ARB を Visit 1 の 4 週間以上前から、患者の最大耐量で変更なく継続的に服用している患者を組み入れた。

T2DM 患者の腎機能に対する SGLT2 阻害のベネフィットを支持する臨床的エビデンスがあり、かつ T2DM 合併又は糖尿病非合併 CKD 患者でこれらの治療効果が期待できることを支持する科学的根拠が存在する（2.5.1.3 項を参照）ことから、T2DM 合併又は糖尿病非合併 CKD 患者を本試験に組み入れた。

各投与群で腎機能の程度及び CKD 患者の原因疾患の割合に偏りが生じないようにするため、UACR 値（1,000 mg/g 以下、1,000 mg/g 超）及び T2DM 合併の有無で層別割付けした。さらに、T2DM 合併及び糖尿病非合併患者の割付け例数は、それぞれが全体集団の 30%以上となるようモニタリングした。

SGLT2 阻害剤は投与開始に伴って一過性に GFR を低下させることから、この低下が臨床的エンドポイント（eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満）と判定される可能性を除外するため、選択基準の eGFR の下限値は 25 mL/min/1.73 m² とした。なお、eGFR 低値又は腎代替療法開始に基づいた治療薬の投与中止基準は設定しなかった。

██████████、選択基準の UACR の下限値は 200 mg/g とした（表 2）。これはエンドポイントのイベントを発現するリスクのより高い患者集団を選択することで、広範な患者集団で治療効果を示すために必要な例数を減らす、治療薬の有効性を評価し易くするためのガイダンス（FDA 2019）にも従ったものである。DECLARE 試験の結果及び SGLT2 阻害剤の臨床試験のメタアナリシスで、CKD における SGLT2 阻害の有効性はアルブミン尿の重症度に影響されないことが示されている（2.5.4.3 項を参照）。

原因が異なる 3 つの非糖尿病性腎疾患である、常染色体優性又は常染色体劣性多発性嚢胞腎、ループス腎炎又は ANCA 関連血管炎は DAPA-CKD 試験の対象から除外した。これらの疾患は、多発性嚢胞腎については嚢胞の成長に対する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 関連血管炎については自己免疫要素に対して SGLT2 阻害剤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除外した。

これらの疾患を除外しても末期腎不全／腎代替療法の評価への影響は小さいと考えられた。ループス腎炎は、米国で末期腎不全の 1.9%を占めると推定されている（Wong and Goral 2019）。常染色体優性多発性嚢胞腎は、米国の非ヒスパニック系黒人及び非ヒスパニック系白人において末期腎不全のそれぞれ 1.068%、2.778%を占めると推定されている（Murphy et al 2019）。ANCA 関連血管炎は、2002～2011 年にフランスの REIN レジストリに登録された腎代替療法患者の 0.7%であった（Romeu et al 2014）。

細胞傷害性療法若しくは免疫抑制療法又はその他の免疫療法を受けている患者、組入れ前 6 カ月以内に受けていた患者も重度の腎炎との交絡の可能性を抑制するため除外した。本除外基準は、本試験への参加に適切とされる腎疾患に対してさらに厳しい制限を追加するものではなく、むしろ活動性の糸球体腎炎を有している又は組入れ前の直近に有していた患者を除外するためであった。なお、無作為割付け後は、治験実施計画書で免疫抑制療法の使用に制限を設けなかった。

試験対象集団に関する詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 9.2.1 項を参照されたい。

2.5.4.1.2 用量の設定

ダパグリフロジンの製造販売承認用量 10 mg は、T2DM の治療、並びに T2DM 合併及び糖尿病非合併患者における HFrEF の治療について評価した臨床開発プログラムにおいて、良好なベネフィット-リスク・バランスを示している。薬物動態及び薬力学データからダパグリフロジン 10 mg が腎臓における SGLT2 をほぼ最大限に阻害することが既に示されている。詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 9.2.4 項を参照されたい。

DAPA-CKD 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て、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ダパグリフロジンの用量を 10 mg から 5 mg に減量できることとした。詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 9.4.4.7 項を参照されたい。

2.5.4.1.3 対照薬の選択

DAPA-CKD 試験実施時の CKD の標準治療は、医学的に禁忌でない限りにおいて、ACE 阻害薬又は ARB であった。標準治療に追加したプラセボは、すべての患者がその時点での CKD の標準治療を受けていると設定されていたことから適切な対照薬と考えられる。

2.5.4.1.4 併用薬

選択基準によって、無作為割付けされた患者は医学的に禁忌でない限り 1 日投与量として最大耐量の ACE 阻害薬又は ARB を Visit 1 の 4 週間以上前から変更なく服用していることとされた。細胞傷害性療法若しくは免疫抑制療法又はその他の免疫療法を受けている患者、組入れ前 6 カ月以内に受けていた患者も除外された。無作為割付け後、被験者は心血管のリスク因子、糖尿病、及び CKD 合併症に対する各地域の標準治療を受けることとした。無作為割付け後の免疫抑制療法の使用に制限は設けなかった。詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 9.4.4 項を参照されたい。

2.5.4.1.5 試験の主な評価項目及びデータの収集

2.5.4.1.5.1 主要評価項目

主要評価項目は 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、又は腎臓死を構成要素とする複合エンドポイントとした。心血管死は腎アウトカムに競合するリスクであること、及び本試験の対象集団においてはダパグリフロジン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 (Wanner et al 2016) ため、心血管死を主要複合エンドポイントに含めた。詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 9.2.2 項を参照されたい。

2.5.4.1.5.2 副次的評価項目

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) は腎臓に限定して治療効果を評価するために設定した。心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントは、SGLT2 阻害が心血管疾患を有する T2DM 患者において、心不全アウトカムで有益な治療効果が示されていたことから副次的評価項目に含めた (Zinman et al 2015)。全死亡 (死因を問わない) は全体的な死亡率に対するダパグリフロジンの効果を検討するため副次的評価項目として評価した。詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 9.2.3 項を参照されたい。

2.5.4.1.5.3 その他の主な評価項目の定義及び説明

- 米国腎臓財団及び FDA の推奨に従い、eGFR に基づいたイベントは最初のイベントの発現後に再度確認されることを要件とした³ (Levey et al 2014)。
- 末期腎不全は eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満の持続、腎臓移植、又は慢性透析療法と定義した。
- 慢性透析療法は 28 日以上継続して実施される透析と定義した。

2.5.4.1.5.4 中央判定

主要評価項目及び副次的評価項目のイベントのうち死亡、透析療法、腎臓移植、及び心不全による入院については中央判定された。さらに、探索的評価項目である血清クレアチニン値の 2 倍以上の上昇、心筋梗塞、及び脳卒中についても中央判定された。安全性の評価項目では DKA が中央判定された。詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 9.7.1 項を参照されたい。

2.5.4.1.6 治験実施計画書の改訂

DAPA-CKD 試験の治験実施計画書第 [] 版は 20[] 年 [] 月 [] 日付けで作成した。その後、治験実施計画書を [] 回改訂し、20[] 年 [] 月 [] 日付けで第 [] 版、20[] 年 [] 月 [] 日付けで第 [] 版、20[] 年 [] 月 [] 日付けで第 [] 版に改訂した。

いずれの改訂も患者の組入れ開始後に実施された。治験実施計画書の改訂の詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 9.9.1 項を参照されたい。

治験実施計画書第 [] 版では、[] が計画されていた。しかし、計画された [] が [] と予測されたこと、及び COVID-19 の世界的な流行が試験の終了に影響する可能性が懸念されたことから、アストラゼネカ社は [] を 20[] 年 [] 月 [] 日に決定した。この決定は 20[] 年 [] 月 [] 日に DMC に通知され、20[] 年 [] 月 [] 日付けで治験実施計画書を第 [] 版に改訂した。治験実施計画書第 [] 版では、[] に関する記述を削除し、[] を [] に変更した。

2.5.4.1.7 試験の早期中止

20[] 年 [] 月 [] 日に DMC は [] 社 (アストラゼネカ社と委受託契約した機関) が提供したデータ (データカットオフ日: 20[] 年 [] 月 [] 日) を評価するための定期会議を開催した。レビューの結果、顕著な有効性が認められたため、DMC は試験の早期中止を勧告した。この勧告はアストラゼネカ社の [] 名に伝えられ、当該 [] 名はデータに対して非盲検

³ eGFR に基づいたイベントは 2 回の eGFR 測定値によって「持続的」と確定された。

となり、DAPA-CKD 試験に関するすべての質問についての情報から遮断された。当該 〇 名は、以降の試験の実施、終了、又はデータ解析に関する決定に関与しなかった。

アストラゼネカ社と治験運営委員会の共同議長による DMC の勧告に従う決定は、2020 年 3 月 30 日に公式に報道発表された。2020 年 4 月 2 日、アストラゼネカ社及び治験運営委員会は治験終了日を 2020 年 4 月 3 日とすることを決定した。

〇 決定及びその後の試験の早期中止の主な経過を表 3 に示す。

表 3 〇 決定及びその後の試験の早期中止の主な経過とその日付

経過	実施年月日
アストラゼネカ社は 〇 を決定した。	20 〇 年 〇 月 〇 日
DMC に 〇 を通知した。	20 〇 年 〇 月 〇 日
治験実施計画書第 〇 版が社内で承認された。	20 〇 年 〇 月 〇 日
治験実施計画書第 〇 版がアストラゼネカ社の文書管理システム上で署名された。	20 〇 年 〇 月 〇 日
20 〇 年 〇 月 〇 日に当局提出予定の治験実施計画書が publishers に提供された。	20 〇 年 〇 月 〇 日
DMC は計画された定期会議で試験の早期中止を勧告した (20 〇 年 〇 月 〇 日データカットオフのデータに基づく)。	20 〇 年 〇 月 〇 日
治験実施計画書第 〇 版が FDA に提出された。	20 〇 年 〇 月 〇 日
DMC は試験の早期中止の勧告について、アストラゼネカ社の 〇 に連絡した。	20 〇 年 〇 月 〇 日
アストラゼネカ社の 〇 は DMC の勧告に従うことを決定した。	20 〇 年 〇 月 〇 日
試験の早期中止の決定がアストラゼネカ社から公式に報道発表された。	2020 年 3 月 30 日

DMC：データモニタリング委員会、FDA：米国食品医薬品局

2.5.4.1.8 統計学的手法

2.5.4.1.8.1 主要解析

主要複合エンドポイントは、投与群を因子とし、層別割付因子（T2DM 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を用いて解析した。

2.5.4.1.8.2 閉検定手順

主要評価項目及び副次的評価項目を事前に定めた順序で階層化し、閉検定手順を用いた。第一種の過誤は、主要評価項目と副次的評価項目の検定における多重性を考慮し、有意水準を片側 0.025 に設定した。

詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 9.8.1.3 項を参照されたい。

2.5.4.1.9 試験結果の解釈に対する試験の早期中止の影響

2.5.4.1.9.1 有効性の評価における試験の早期中止の影響

試験の結果の解釈に対する計画外の試験の早期中止の影響は、多重性及び経時的な治療効果の観点で評価された。

統計解析計画書（第■版）に従い、主要評価項目及び副次的評価項目は、事前に規定した階層的な検定手順で有意水準両側 0.05 を用いて検定された。DMC による非公式な解析及び計画外の早期中止は、多重性を生じることが認識されている。レトロスペクティブな多重性の評価及び有効性の結果の統計学的な解釈の裏付けについては、DAPA-CKD 試験 CSR を参照されたい。

要約すると、最終解析における主要評価項目の結果は、Haybittle-Peto 法によって調整した保守的な有意水準（第一種の過誤の水準を片側 0.001 とする）を下回った p 値で明確に示された。主要評価項目と副次的評価項目間の相互関係を考慮して選択した 3 つの副次的評価項目及び 3 つの解析（DMC による非公式の主要評価項目の解析、CSR に示した主要評価項目の解析及び計画された最終解析）に関して、ファミリーワイズエラー率を 5%としたときの強力な調整は、第一種の過誤の有意水準 0.03 とすることで保証されることが示された。事前に規定した逐次検定の順番で検定したとき、3 つの副次的評価項目の p 値はこの保守的な両側有意水準 0.03 を下回っていた（それぞれ < 0.0001、0.0089 及び 0.0035）。

計画外の試験の早期中止にもかかわらず、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は統計学的に有意であり、事前に規定した多重性の調整又はファミリーワイズエラー率を両側 0.05 とした保守的な有意水準でも支持された。

さらに、主要評価項目について暦日を用いた事後解析の結果は早期中止以前と同様に安定し、持続した治療効果を明白に示した。

結論として、有効性の結果の解釈可能性は、早期中止による影響を受けなかった。詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 11.7.2 項を参照されたい。

2.5.4.1.9.2 安全性の評価における試験の早期中止の影響

DAPA-CKD 試験の安全性データは全試験期間を通して収集されたこと、並びにダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルを考慮すると、試験の早期中止は安全性の評価の頑健性に影響しないと考えられた。

2.5.4.1.10 DAPA-CKD 試験への COVID-19 の影響

COVID-19 の世界的な流行は DAPA-CKD 試験の最終段階で起こったが、COVID-19 による試験全体の質及び試験結果の解釈に重要な影響はないと判断した。

詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 11.7.1 項を参照されたい。

2.5.4.2 成人慢性腎臓病患者を対象とした DAPA-CKD 試験結果

DAPA-CKD 試験の質の高さは、（1）治療薬の投与を中止した被験者数が少ないこと、（2）試験を中止した被験者数が少ないこと、（3）試験終了時に生存状況が不明であった被験者数が少ないこと、（4）服薬遵守率は高く、両投与群ともに同程度であったことで示された。

最終来院までの期間の中央値は 28.5 カ月であった。合計 583 例（13.5%）の患者が治療薬の投与を中止し、15 例（0.3%）が試験を中止した。試験終了時に生存状況が不明であった患者は 5 例（0.1%）であった。割り付けられた治療薬の服薬遵守率は高く、投与群間で同程度であった（両投与群ともに 96%）。治療実施計画書からの重要な逸脱は、投与群間でその発生割合及び種類ともに同様であり、最も発生割合の高かった治療実施計画書からの重要な逸脱は安定した ACE 阻害薬又は ARB の服用に関連した選択基準不適格であった。

詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.1 項を参照されたい。

2.5.4.2.1 患者集団

DAPA-CKD 試験では、無作為割付けされた 4,304 例を主要解析に含めた。人口統計学的及び他のベースライン特性、無作為割付け時に使用していた併用薬、及び無作為割付け後に使用された併用薬は投与群間でバランスがとれていた。

ベースライン時の年齢の平均値は 61.8 歳で、男性が 66.9%、女性が 33.1%、T2DM を合併した CKD が 67.5%、非糖尿病の CKD が 32.5%であった。白人が 53%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 4%、アジア人が 34%であった。

治験担当医師の判断による CKD の原因疾患で最も割合の高かったのは糖尿病性腎症 58.3%で、次いで高血圧 16.0%、及び慢性糸球体腎炎 16.1%であった。

ベースライン時の eGFR の平均値は 43.1 mL/min/1.73 m² で、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者は 14.5%、45 mL/min/1.73 m² 未満の患者は 58.6%であった。UACR の中央値は 949.3 mg/g で、UACR が 1,000 mg/g 以下の患者が 51.7%であった。SBP の平均値は 137.1 mmHg であった。

医学的に禁忌でない限り、患者は最大耐量の ACE 阻害薬又は ARB による CKD の標準治療を受けていることとされていた。患者の 97.0%が無作為割付け時に ACE 阻害薬 (31.5%) 又は ARB (66.7%) の投与を受けており、T2DM 患者の 94.1%が糖尿病治療薬による治療を受けていた。全体として、高頻度で使用されていた心血管治療薬は ACE 阻害薬又は ARB (97.0%)、脂質低下薬 (69.4%)、カルシウム拮抗薬 (50.7%)、及び抗血栓薬 (47.4%) であった。最も高頻度で使用されていた糖尿病治療薬はインスリン (55.4%) であった。

無作為割付け後の ACE 阻害薬及び ARB の使用割合は高く、試験期間を通して安定していた。

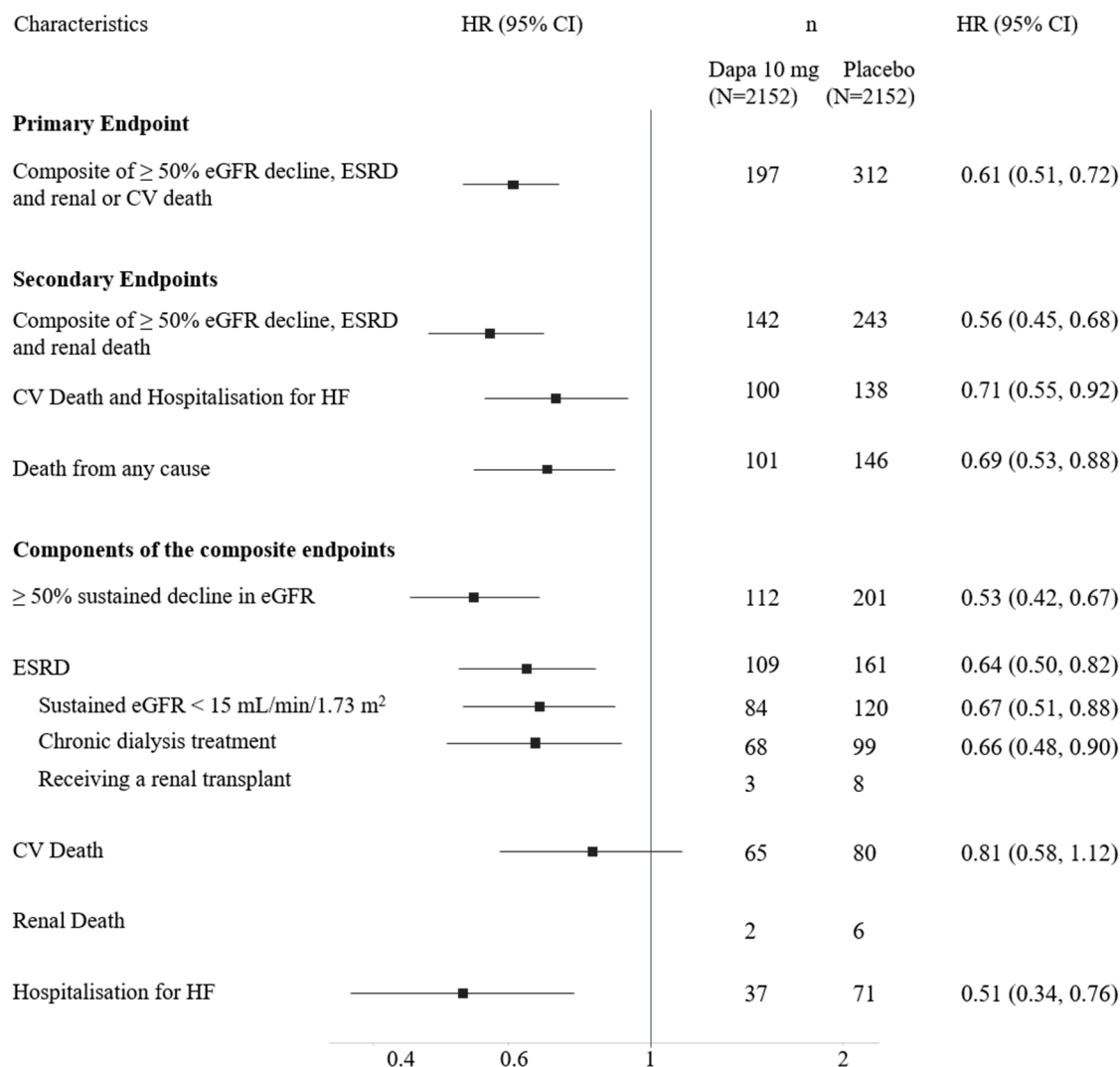
詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.1 項を参照されたい。

2.5.4.2.2 慢性腎臓病患者の治療におけるダパグリフロジンの有効性

DAPA-CKD 試験は、主要目的及びすべての副次的目的を達成した。ダパグリフロジンは、CKD 患者における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、又は腎臓死) のイベント発現率の低下において、プラセボに対する優越性が示された (ハザード比 : 0.61 [95% CI : 0.51, 0.72]、 $p < 0.0001$)。ダパグリフロジンは、副次的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) のイベント発現率の低下 (ハザード比 : 0.56 [95% CI : 0.45, 0.68]、 $p < 0.0001$)、心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントのイベント発現率の低下 (ハザード比 : 0.71 [95% CI : 0.55, 0.92]、 $p = 0.0089$)、及び全死亡 (死因を問わない) のイベント発現率の低下 (ハザード比 : 0.69 [95% CI : 0.53, 0.88]、 $p = 0.0035$) においても、プラセボに対する優越性が示された (図 1 及び臨床的有効性 2.7.3.3.2 項を参照)。

ダパグリフロジンの治療効果は、ベースライン時の T2DM 合併の有無、eGFR、及び UACR を含む主要なサブグループ間で一貫していた (2.5.4.2.2.4 項を参照)。

図 1 主要評価項目、副次的評価項目及び複合エンドポイントの各構成要素のフォレストプロット (FAS)



Event rates are presented as the number of subjects with event per 100 patient-years of follow-up. Hazard ratio, CI and p-value are calculated from Cox proportional hazards model (score test) with factor for treatment group, stratified by randomisation stratification of T2DM status and UACR, and adjusting for baseline eGFR. Hazard ratio estimates are not presented for variables with less than 15 events in total, both arms combined. 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 endpoints. p-values for components of the composite endpoints are nominal.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; FAS, full analysis set; HF, heart failure; HR, hazard ratio; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio.

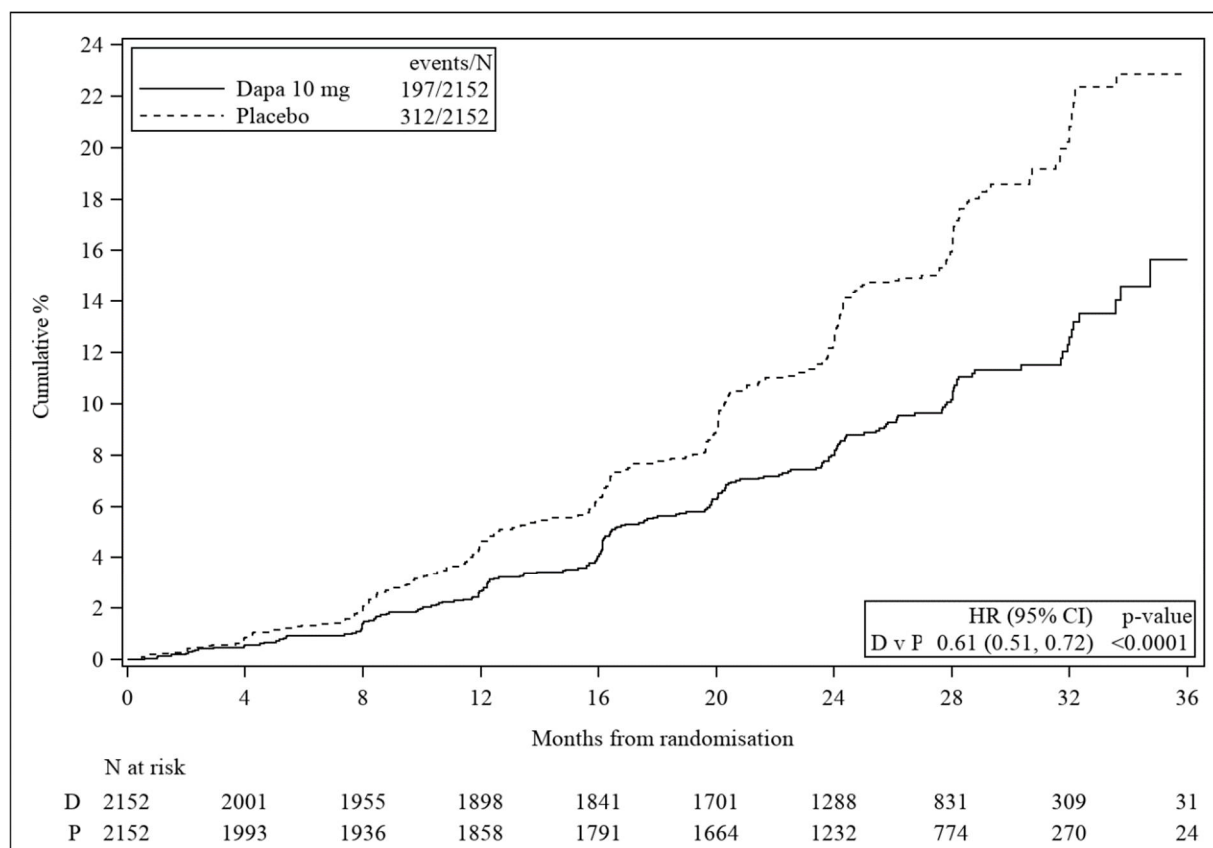
Derived from DAPA-CKD CSR Tables 14.2.2.1, 14.2.3.1, 14.2.4.1, and 14.2.5.1 in CTD Module 5.3.5.1

2.5.4.2.2.1 腎アウトカム

CKD 患者において、ダパグリフロジンはプラセボと比較して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、又は腎臓死）において統計学的に有意で臨床的に意義のあるイベント発現率の低下（ハザード比：0.61 [95% CI : 0.51, 0.72]、 $p < 0.0001$ ）を示した（図 1）。

主要複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線は早期（4 カ月）に分離し、試験期間を通して維持されていた（図 2）。

図 2 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、又は腎臓死）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



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; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; FAS, full analysis set; HR, hazard ratio; N, number of subjects; P, placebo.

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

主要評価項目から心血管死を除いた、eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死からなる副次的腎複合エンドポイントの解析で、主要複合エンドポイントの腎に関連した構成要素による顕著な寄与が示された（ハザード比：0.56 [95% CI : 0.45, 0.68]、 $p < 0.0001$ ）（図 1）。

さらに、主要評価項目及び副次的評価項目の複合エンドポイントの各構成要素の解析において、いずれの構成要素も治療効果に寄与しており、eGFR の 50%以上の持続的な低下のみではな

く、末期腎不全への進展も治療効果に顕著に寄与していた。心血管死のイベント発現率は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して数値的に低下し（ハザード比：0.81 [95% CI：0.58, 1.12]、 $p=0.2029$ [名目上]）、腎臓死はほとんど認められなかった（ダパグリフロジン群 2 例、プラセボ群 6 例）（図 1）。

末期腎不全は $\text{eGFR } 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の持続、慢性透析療法、又は腎臓移植と定義した。 $\text{eGFR } 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の持続及び慢性透析療法のイベント発現率はいずれもダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して低下した。DAPA-CKD 試験期間中に腎臓移植を受けた患者は 11 例（ダパグリフロジン群 3 例、プラセボ群 8 例）であった。

腎臓死、腎臓移植、及び慢性透析療法からなる複合エンドポイントの探索的解析において、主要評価項目及び腎関連の副次的評価項目と一貫した結果が示された（ハザード比：0.66 [95% CI：0.49, 0.90]、 $p=0.0072$ [名目上]）（DAPA-CKD 試験 CSR Table 14.2.7.17 を参照）。

その他の探索的解析において、プラセボと比較したダパグリフロジンの治療効果は以下のとおりであった。

- 一貫した UACR の低下が投与開始 14 日以降認められた。36 カ月時点において、UACR のベースラインからの調整済み平均変化率は、ダパグリフロジン群で -41%、プラセボ群で -20% であり、投与群間の差は -26.3% (95% CI：-36.8, -14.0、 $p=0.0001$ [名目上]) であった（臨床的有効性 2.7.3.3.2.6.1 項を参照）。
- 中央検査機関による直近の測定値と比較した血清クレアチニン値の 2 倍以上の上昇のイベント発現率が低下した（ハザード比：0.68 [95% CI：0.49, 0.94]、 $p=0.0187$ [名目上]）（臨床的有効性 2.7.3.3.2.6.2 項を参照）。
- eGFR の低下速度を抑制した（DAPA-CKD 試験 CSR 11.1.3.3 項を参照）。
- eGFR の 30% 以上の低下（ハザード比：0.76 [95% CI：0.67, 0.87]、 $p<0.0001$ [名目上]）及び 40% 以上の低下（ハザード比：0.63 [95% CI：0.53, 0.74]、 $p<0.0001$ [名目上]）のイベント発現率が低下した。
- 一貫した SBP の低下が投与開始 14 日以降認められた。投与群間の平均値の差は -2.21 mmHg から -3.68 mmHg の範囲であった。

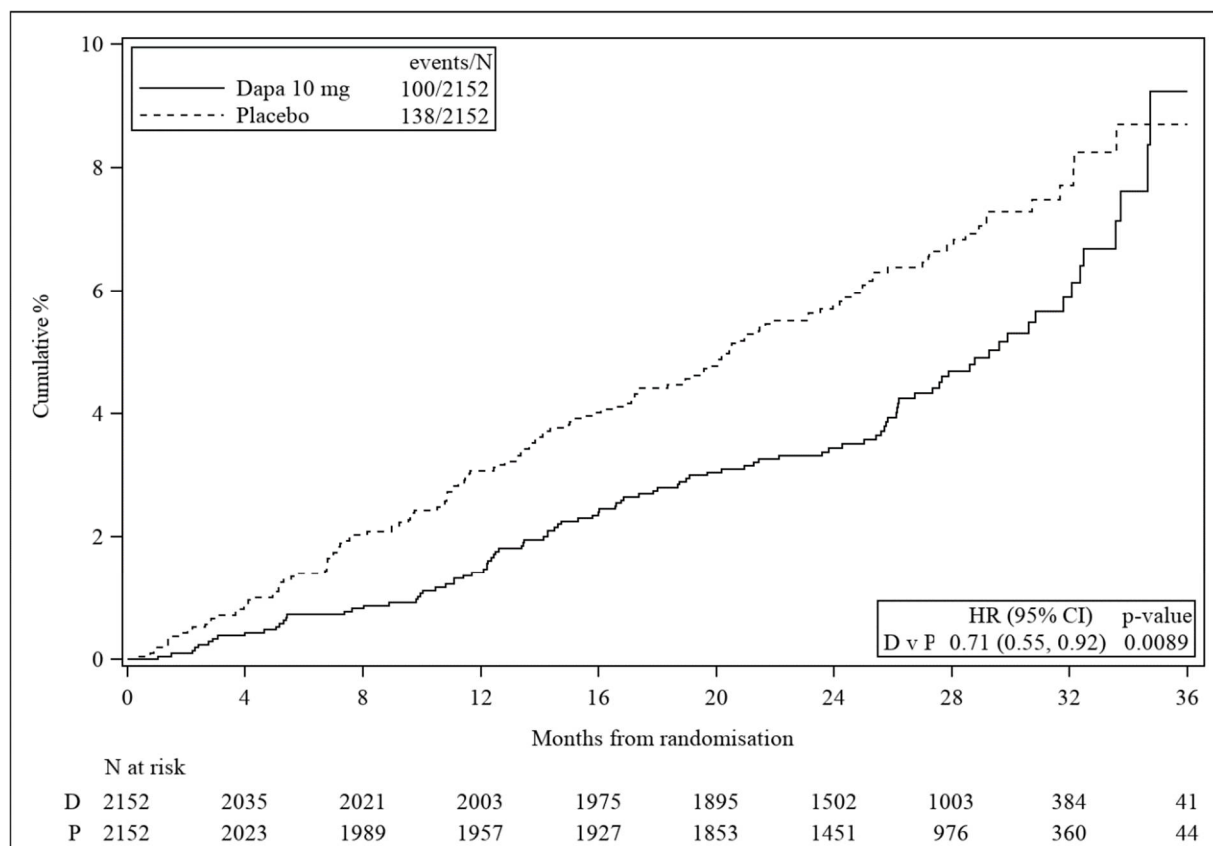
探索的評価項目の結果について、詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.2.6 項を参照されたい。

主要評価項目の解析の内的妥当性は、腎関連の探索的評価項目の結果の一貫性及びすべての感度分析によって示された。感度分析は、（1）判定不能とされた死亡を打ち切りイベントとした場合とエンドポイントのイベントに含まない場合、（2）on-treatment 期における主要評価項目の解析、（3）90 日未満の慢性透析療法をイベントとして含めずに打ち切りとした場合、（4）欠測値の影響についての tipping point 解析、（5）DMC に提供したデータのデータカットオフ日 20 年 月 日を打ち切り日とした場合を実施した。詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 11.1.1.1 項、11.7.2.1 項、及び 11.7.2.3 項を参照されたい。

2.5.4.2.2.2 心血管死又は心不全による入院

CKD 患者において、ダパグリフロジンはプラセボと比較して心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントにおいて統計学的に有意で臨床的に意義のあるイベント発現率の低下（ハザード比：0.71 [95% CI：0.55, 0.92]、 $p=0.0089$ ）を示した（図 1）。Kaplan-Meier 曲線は早期に分離し、試験期間を通して分離が継続したが、試験の後期では打ち切り率が高くなり、at risk 数が少なくなったため、曲線が交差した（図 3）。心血管死及び心不全による入院のいずれも全体の治療効果に寄与していた（図 1）。

図 3 心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



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; HR, hazard ratio; N, number of subjects; P, placebo.

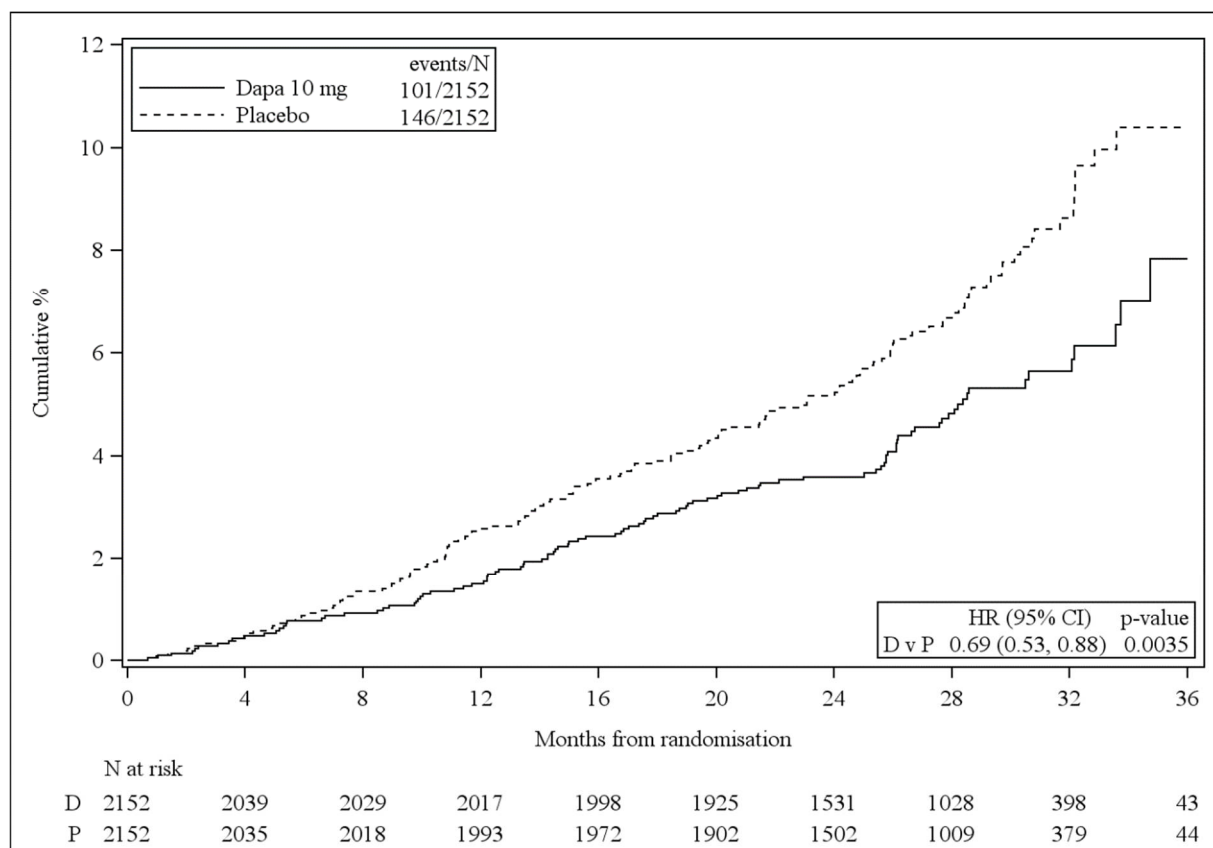
Source: DAPA-CKD CSR Figure 14.2.6.4 in CTD Module 5.3.5.1.

詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.2.4 項を参照されたい。

2.5.4.2.2.3 全死亡（死因を問わない）

腎関連の主要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からなる複合エンドポイントで示されたプラセボに対するダパグリフロジンの優越性に加えて、CKD 患者においてダパグリフロジンは全死亡（死因を問わない）のイベント発現率も低下させた（ハザード比：0.69 [95% CI : 0.53, 0.88]、p = 0.0035）。全死亡（死因を問わない）の Kaplan-Meier 曲線は投与開始早期から分離し、試験期間を通して分離が継続した（図 4）。

図 4 全死亡（死因を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



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 10mg; FAS full analysis set; HR hazard ratio; N number of subjects; P placebo.

Source: DAPA-CKD CSR Figure 14.2.6.6 in CTD Module 5.3.5.1.

FAS における中央判定された死因の評価によって、全死亡（死因を問わない）におけるダパグリフロジンの治療効果は、心血管死（主に心不全）及び心血管死以外の死亡（主に感染症、悪性腫瘍、腎臓死）の数値的な減少によってもたらされたことが示された。また、原因不明の死亡も寄与していた。

感染症及び悪性腫瘍について治験担当医師の報告による死亡（安全性解析対象集団における死亡に至った有害事象）を評価し、詳細について検討した。器官別大分類「感染症および寄生虫」に含まれる死亡に至った有害事象は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して少なかった。発現率の差が大きかった基本語は敗血症性ショック、肺炎、及び敗血症であった。

心血管死以外の死亡でみられたダパグリフロジンの治療効果は、ダパグリフロジンの心・腎保護作用の結果としてもたらされた可能性が高く、重度の感染症、悪性腫瘍、及びこれらの疾患に対する治療薬による負担が生じた心機能及び腎機能をダパグリフロジンが安定化させ、生存期間の延長をもたらしたと考えられる。DAPA-CKD 試験において、器官別大分類「感染症および寄生虫」に含まれる重篤な有害事象の報告数は両投与群で同程度であったにもかかわらず、ダパグリフロジンの投与を受けた患者では「感染症および寄生虫」に含まれる有害事象によって死亡した患者数が減少した。悪性腫瘍においても差は小さかったものの同様の傾向が認められた。

ダパグリフロジン群で死亡率が低かったことのもう 1 つの理由として、死亡率が高いことで知られる末期腎不全に進展する患者数をダパグリフロジンが減少させたことが挙げられる。DAPA-CKD 試験において、末期腎不全患者における死亡の発現割合（15.9%）は全体集団（5.7%）よりも高く、ダパグリフロジンは末期腎不全に進展する患者数を有意に低下させた（ダパグリフロジン群 109 例、プラセボ群 161 例）。

以上のように、ダパグリフロジンによる CKD 患者における全死亡（死因を問わない）の減少が認められ、この減少は心血管死及び心血管死以外の原因による死亡の両方によってもたらされたことを示している。

詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.2.5 項を参照されたい。

2.5.4.2.2.4 サブグループ別の治療効果

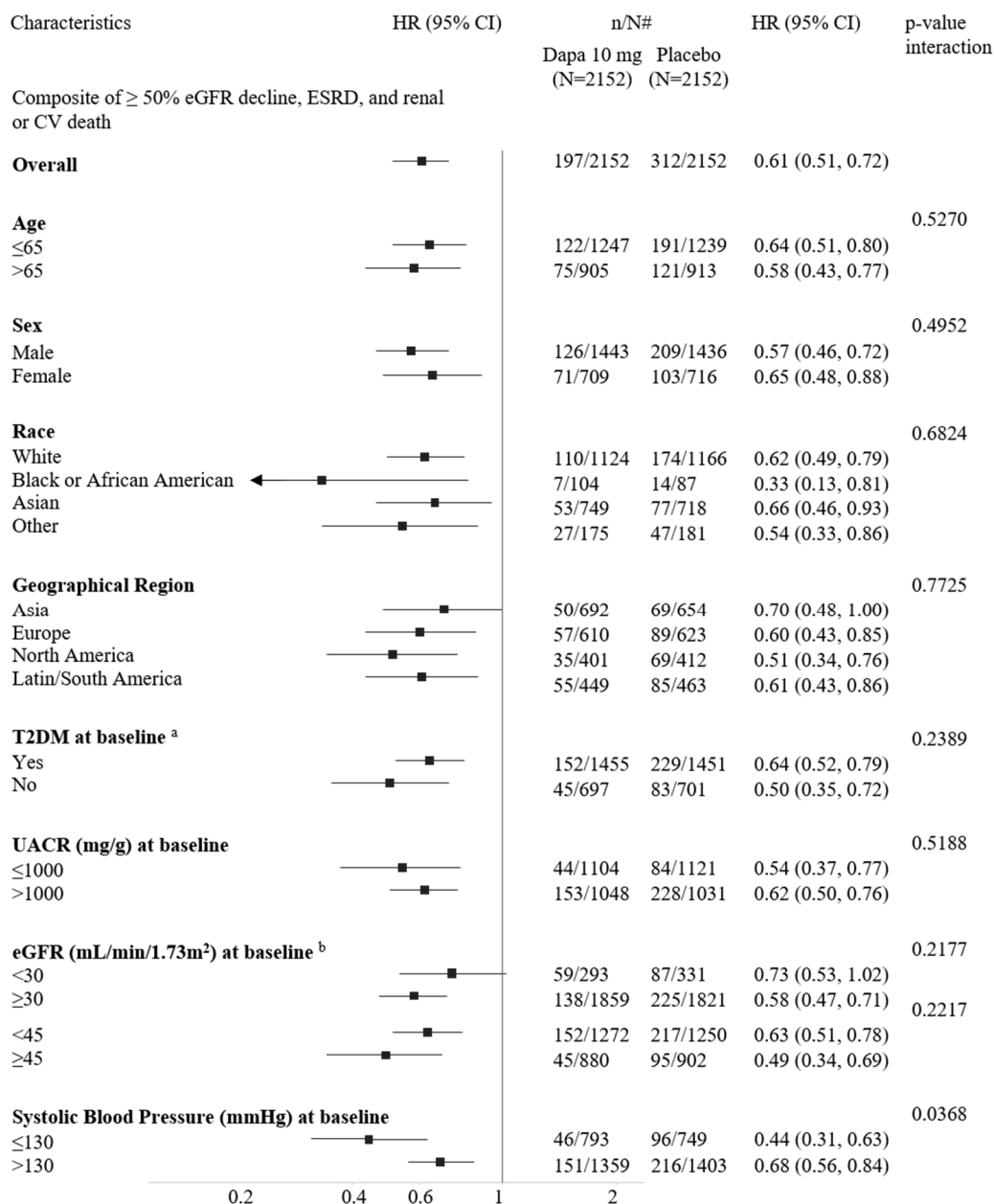
主要評価項目及び副次的評価項目の腎複合エンドポイントにおけるダパグリフロジン投与のベネフィットは、T2DM 合併の有無別サブグループ、ベースライン時の eGFR（30 mL/min/1.73 m² 未満、30 mL/min/1.73 m² 以上、及び 45 mL/min/1.73 m² 未満、45 mL/min/1.73 m² 以上）別サブグループ、ベースライン時の UACR（1,000 mg/g 以下、1,000 mg/g 超）別サブグループ、年齢（65 歳以下、65 歳超）別サブグループ間で一貫していた。治療効果は他のすべてのサブグループ間でも概して一貫していた。主要評価項目についてのサブグループ解析におけるフォレストプロットを図 5 に示す。

心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントで認められたダパグリフロジンの治療効果は、T2DM 合併の有無別サブグループ、ベースライン時の eGFR 及び UACR 別サブグループ間で一貫していた。治療効果は他のすべてのサブグループ間でも概して一貫していた。

全死亡（死因を問わない）において認められたダパグリフロジンの治療効果は、T2DM 合併の有無別サブグループ、ベースライン時の eGFR 及び UACR 別サブグループを含むすべてのサブグループ間で一貫していた。

詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.3 項を参照されたい。

図 5 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、又は腎臓死）のフォレストプロット（FAS）



^a Defined as a history of T2DM or HbA1c $\geq 6.5\%$ at both Visit 1 and Visit 2.

^b This analysis does not adjust for baseline eGFR.

Event rates are presented as the number of subjects with event per 100 patient years of follow-up. Hazard ratio, CI and p-value are calculated from Cox proportional hazards model stratified by randomisation stratification of T2DM status and UACR, adjusting for baseline eGFR, with factors for treatment group, subgroup, and the interaction between treatment group and the subgroup variable. Subgroup analyses for T2DM only use UACR as stratification variable in the model and vice versa. Hazard ratio estimates are not presented for subgroups with less than 15 events in total, both arms combined. eGFR subgroup analyses do not adjust for baseline eGFR.

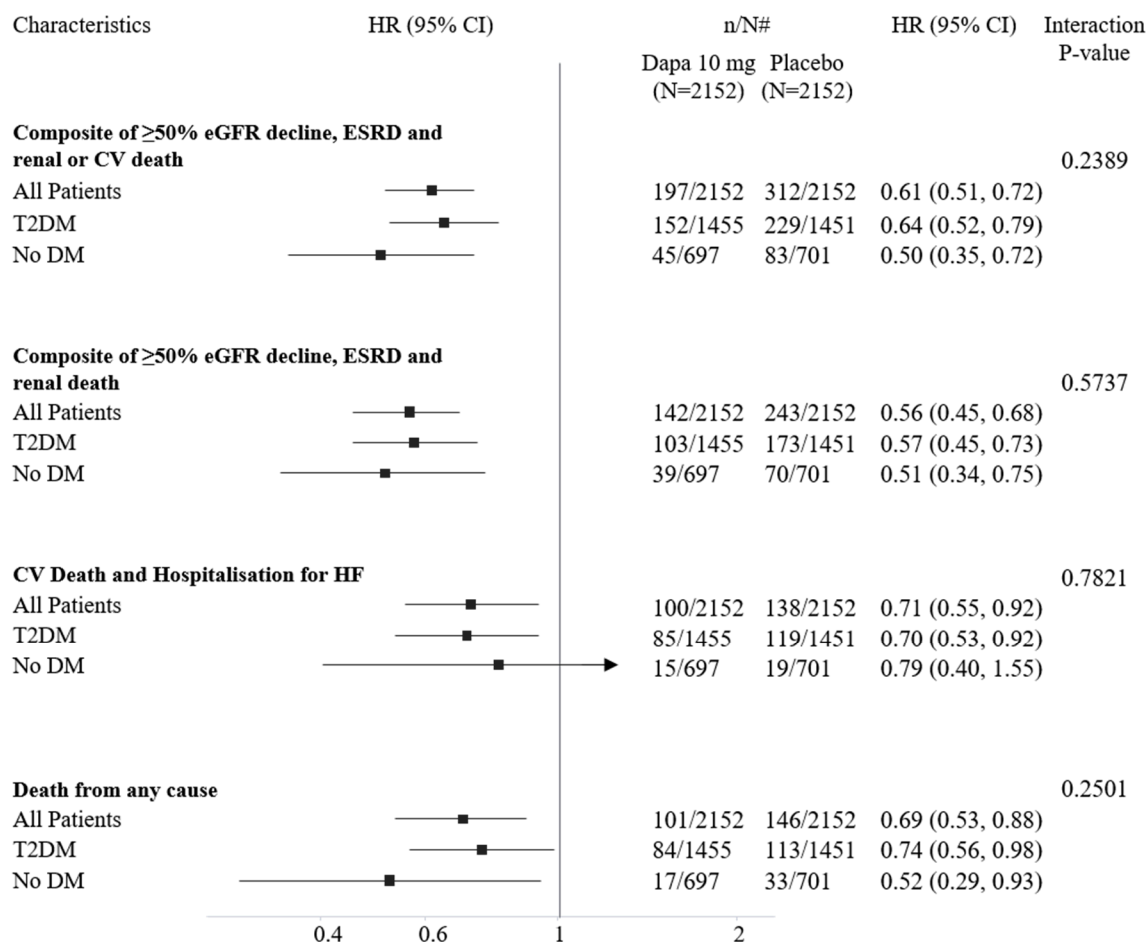
CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; FAS, full analysis set; HR, hazard ratio; n, Number of subjects with event; N#, number of subjects in the subgroup; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio. Derived from DAPA-CKD CSR Figure 14.2.2.16 in CTD Module 5.3.5.1.

eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満及び 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者で腎に対して一貫した有益な治療効果が認められたこと、並びにこれらの患者で新たな安全性上の懸念がないことに基づき（2.5.4.2.2.4 項、2.5.5.3.4.2 項、2.5.5.3.6.2 項及び臨床的安全性 2.7.4.5.1.2 項を参照）、腎機能障害患者におけるダパグリフロジンの投与開始前後の腎機能のさらなる監視は必要ないと考えられる。

T2DM 合併の有無別の治療効果

DAPA-CKD 試験には、T2DM 合併患者 2,906 例及び糖尿病非合併患者 1,398 例が含まれた。主要評価項目及び副次的評価項目で認められたダパグリフロジンの治療効果は、T2DM 合併の有無別サブグループで一貫していた（図 6）。

図 6 T2DM 合併の有無別の主要評価項目及び副次的評価項目のフォレストプロット (FAS)



一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

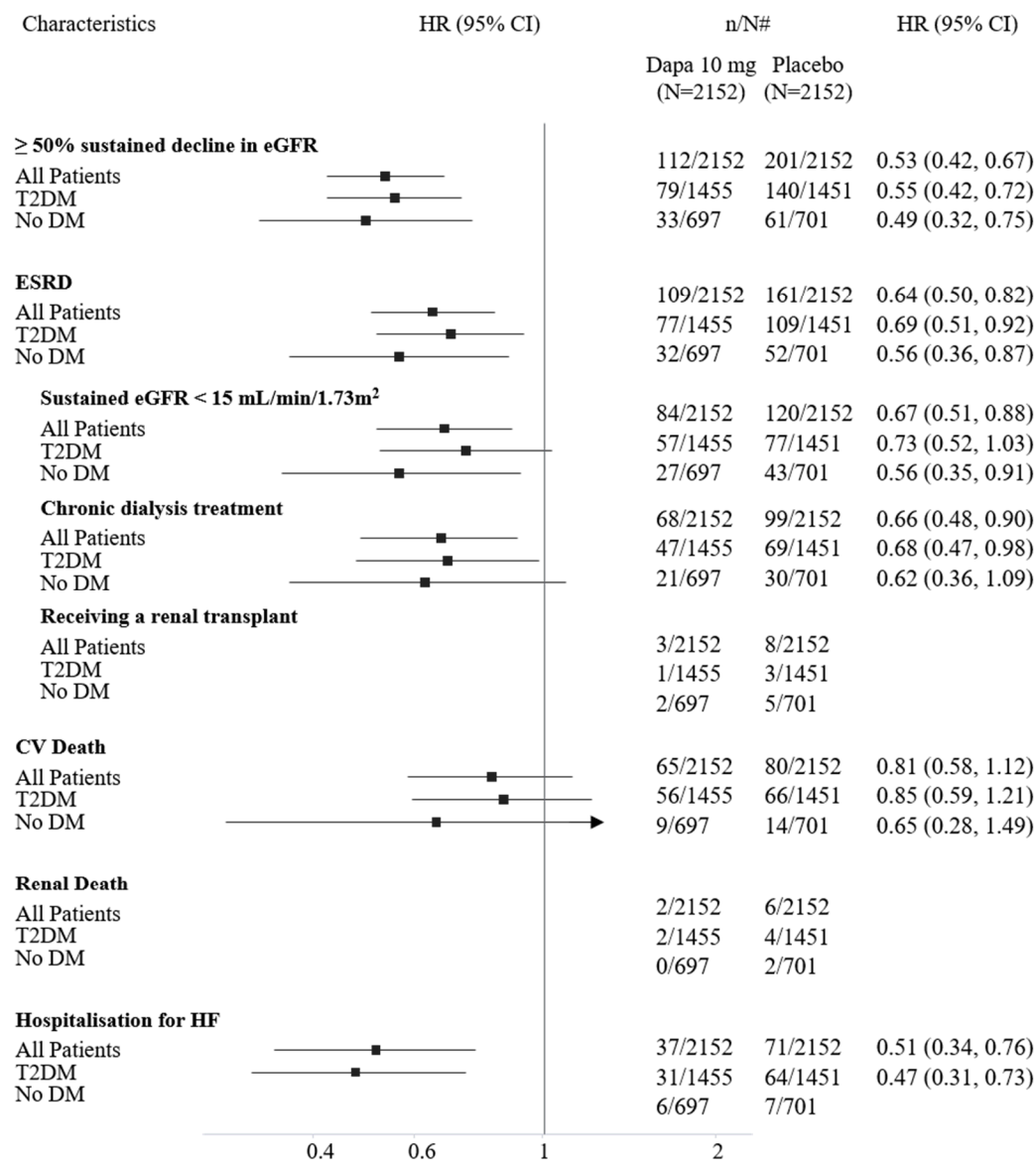
Hazard ratio, CI and p-value for subgroup analysis of baseline T2DM status are calculated from Cox proportional hazards model stratified by randomisation stratification of UACR, adjusting for baseline eGFR, with factors for treatment group, subgroup, and the interaction between treatment group and the subgroup variable. Hazard ratio estimates are not presented for subgroups with less than 15 events in total, both arms combined. The eGFR event needs to be sustained (defined as 2 consecutive eGFR decline more than 28 days apart) to be an event. Decline in eGFR is compared to baseline.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; FAS, full analysis set; HF, heart failure; HR, hazard ratio; n, number of patients with events; N#, number of subjects in subgroup; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

Derived from: DAPA-CKD CSR Tables 14.2.1, 14.2.2.3, 14.2.3.2, 14.2.4.2, and 14.2.5.2 in CTD Module 5.3.5.1.

主要解析の結果と一貫して、T2DM 合併の有無別サブグループにおける主要評価項目及び副次的評価項目の複合エンドポイントの各構成要素のいずれも主要評価項目及び副次的評価項目で認められた治療効果に寄与していることが示された（図 7）。

図 7 T2DM の合併の有無別の主要評価項目及び副次的評価項目の複合エンドポイントの各構成要素のフォレストプロット (FAS)



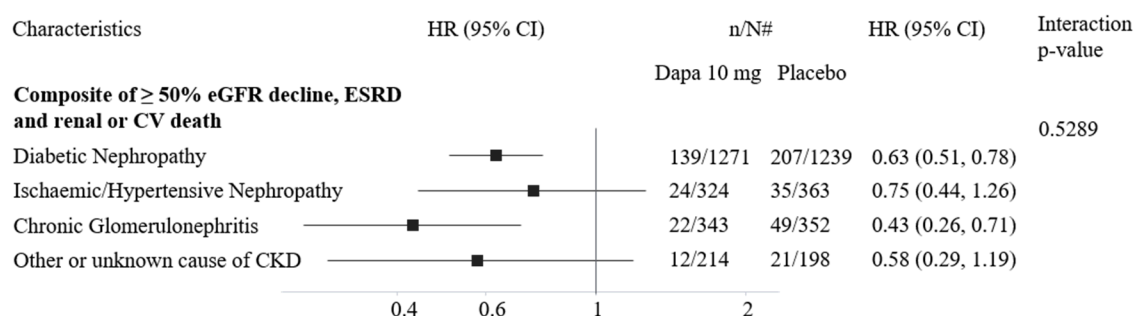
Hazard ratio, CI and p-value for subgroup analysis of baseline T2DM status are calculated from Cox proportional hazards model stratified by randomisation stratification UACR, adjusting for baseline eGFR, with factors for treatment group, subgroup, and the interaction between treatment group and the subgroup variable. Hazard ratio estimates are not presented for subgroups with less than 15 events in total, both arms combined. The eGFR event needs to be sustained (defined as 2 consecutive eGFR decline more than 28 days apart) to be an event. Decline in eGFR is compared to baseline.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; FAS, full analysis set; HF, heart failure; HR, hazard ratio; n, number of patients with events; N#, number of subjects in subgroup; T2DM, type 2 diabetes mellitus. Derived from: Table 2.7.3.5 in CTD Module 2.7.3 and DAPA- CKD CSR Tables 14.2.2.1 and 14.2.4.1 in CTD Module 5.3.5.1.

治験担当医師の判断に基づく CKD の原因疾患別の治療効果

糖尿病非合併患者における治療効果を検討するため、治験担当医師の判断に基づく CKD の原因疾患別のサブグループ解析を追加した。主要複合エンドポイントで認められたダパグリフロジンの治療効果は、いずれの CKD の原因疾患においても一貫していた（図 8）。

図 8 治験担当医師の判断に基づく CKD の原因疾患別の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、又は腎臓死）のフォレストプロット（FAS）



Hazard ratio, CI and p-value are calculated from Cox proportional hazards model stratified by randomisation stratification of T2DM status and UACR, adjusting for baseline eGFR, with factors for treatment group, subgroup, and the interaction between treatment group and the subgroup variable. Hazard ratio estimates are not presented for categories with less than 15 events in total (both arms combined).

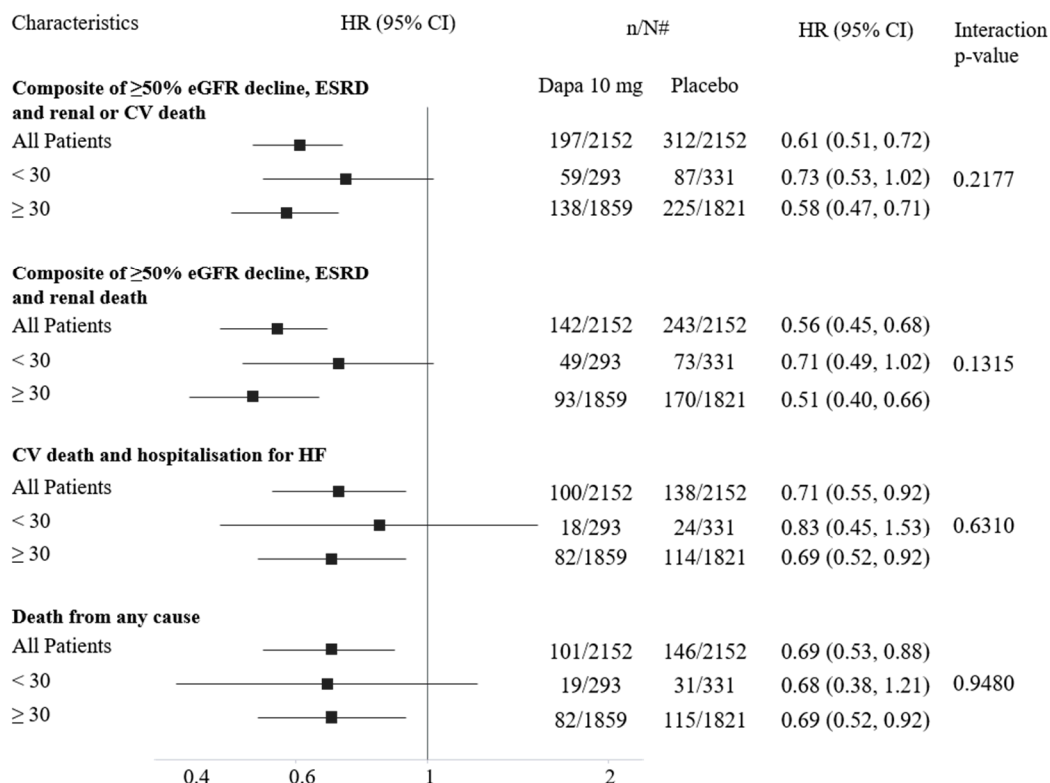
CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular death; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; FAS, full analysis set; HR, hazard ratio; n, number of patients with events; N#, number of subject in subgroup; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio.

Derived from: Table 2.7.3.6 in CTD Module 2.7.3

eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満の患者における治療効果

DAPA-CKD 試験では、14.5%が重度腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）であった。DAPA-CKD 試験では、選択基準で組入れ可能とする場合の eGFR の下限値を 25 mL/min/1.73 m²と規定していたが、eGFR 低値に基づいた治験薬の投与の中止基準は設定していなかった。主要評価項目及び副次的評価項目で認められたダパグリフロジンの治療効果は、eGFR 別（30 mL/min/1.73 m²未満、30 mL/min/1.73 m²以上）のサブグループで一貫していた（図 9）。eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満の患者で腎及び心に対する治療効果が一貫して認められたことは、これらの患者におけるいかなる投与制限も不要であることを支持するものである。

図 9 ベースライン時の eGFR (30 mL/min/1.73 m²未満、30 mL/min/1.73 m²以上) 別の主要評価項目及び副次的評価項目のフォレストプロット (FAS)



Hazard ratio, CI and p-value for subgroup analysis by baseline renal function are calculated from Cox proportional hazards model stratified by randomisation stratification of T2DM status and UACR, adjusting for baseline eGFR, with factors for treatment group, subgroup, and the interaction between treatment group and the subgroup variable. Hazard ratio estimates are not presented for categories with less than 15 events in total (both arms combined).

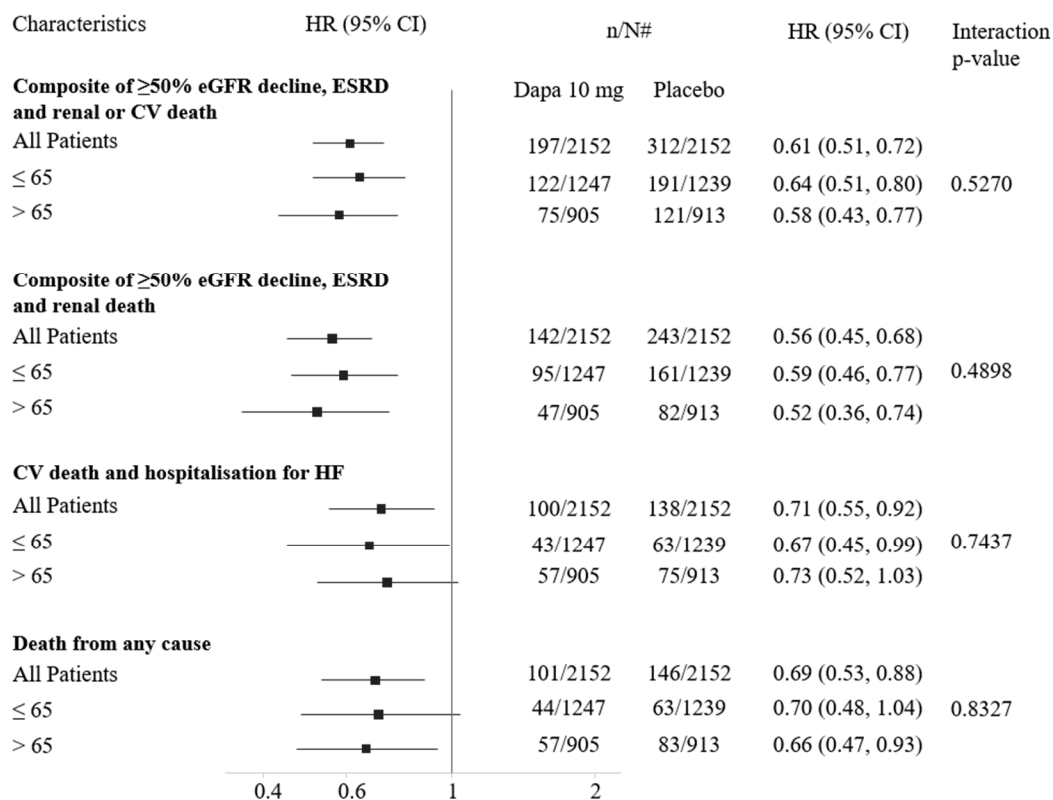
CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; FAS, full analysis set; HF, heart failure; HR, hazard ratio; n, number of patients with events; N#, number of subjects in subgroup; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio.

Derived from: DAPA-CKD CSR Tables 14.2.1, 14.2.2.3, 14.2.3.2, 14.2.4.2, and 14.2.5.2 in CTD Module 5.3.5.1.

年齢 65 歳超の患者における治療効果

DAPA-CKD 試験では、42.2%が 65 歳超であった。主要評価項目及び副次的評価項目で認められたダパグリフロジンの治療効果は、年齢別 (65 歳以下、65 歳超) のサブグループ間で一貫していた (図 10)。

図 10 年齢（65 歳以下、65 歳超）別の主要評価項目及び副次的評価項目のフォレストプロット（FAS）



Hazard ratio, CI and p-value for subgroup analysis by age at baseline are calculated from Cox proportional hazards model stratified by randomisation stratification of T2DM status and UACR, adjusting for baseline eGFR, with factors for treatment group, subgroup, and the interaction between treatment group and the subgroup variable. Hazard ratio estimates are not presented for categories with less than 15 events in total (both arms combined).

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; FAS, full analysis set; HF, heart failure; HR, hazard ratio; n, number of patients with events; N#, number of subjects in subgroup; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio.

Derived from: DAPA-CKD CSR Tables 14.2.1, 14.2.2.3, 14.2.3.2, 14.2.4.2, and 14.2.5.2 in CTD Module 5.3.5.1.

UACR（1,000 mg/g 以下、1,000 mg/g 超）別の治療効果

各投与群で UACR 1,000 mg/g 以下と 1,000 mg/g 超の患者の割合が同程度となるよう、UACR 値で層別割付けした。ベースライン時において、UACR 1,000 mg/g 以下の患者は 2,225 例、UACR 1,000 mg/g 超の患者は 2,079 例であった。主要評価項目及び副次的評価項目で認められたダパグリフロジンの治療効果は、UACR 別（1,000 mg/g 以下、1,000 mg/g 超）のサブグループ間で一貫しており、このことから CKD 患者におけるダパグリフロジンの治療効果は UACR の値に影響されないことが示唆される（詳細は 2.5.4.3 項を参照）。

2.5.4.3 外的妥当性

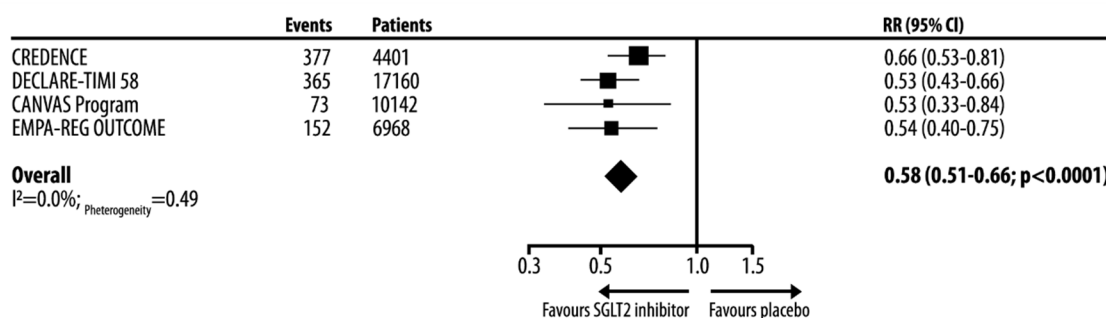
2.5.4.3.1 主な SGLT2 阻害剤による腎アウトカム試験のメタアナリシス

T2DM 患者を対象として実施された主な SGLT2 阻害剤のアウトカム試験（DECLARE 試験 [ダパグリフロジン]、EMPA-REG 試験 [エンパグリフロジン]、CANVAS PROGRAMME 試験及び CREDENCE 試験 [カナグリフロジン]）を評価したメタアナリシスで、腎アウトカムの結果が同様であることが示されている（Neuen et al 2019）。メタアナリシスに含められた試験のうち CREDENCE 試験のみが T2DM を合併する CKD 患者を対象とした試験であることに留意すべきである。これらの試験には合計で 38,723 例が組み入れられ、このうち 252 例が透析療法又は腎臓移植が必要となるか又は腎疾患により死亡し、335 例が末期腎不全に進展した。

全試験の年齢の平均値は 63.0～63.9 歳で、13,553 例（35.0%）が女性であった。eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満の患者は 7.4%（DECLARE 試験）から 58.9%（CREDENCE 試験）の範囲であった。心血管アウトカムを検討した 3 試験（DECLARE 試験、CANVAS PROGRAMME 試験、及び EMPA-REG 試験）の患者の多く（範囲：59.4～69.1%）はベースライン時の UACR が 30 mg/g 未満であったが、CREDENCE 試験では UACR が 300 mg/g 超の患者を対象としていた。DECLARE 試験を除くすべての試験で eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上の患者を対象とし、DECLARE 試験ではクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式）が 60 mL/min 以上の患者を対象とした。CREDENCE 試験では RAAS 阻害薬で治療されている患者を対象とし、他の試験では約 80%の患者が ACE 阻害薬又は ARB による治療を受けていたのに対し、CREDENCE 試験ではほぼすべて（99.9%）の患者がベースライン時に ACE 阻害薬又は ARB による治療を受けていた。

SGLT2 阻害剤の投与は実質的な腎機能損失、末期腎不全、又は腎臓死のリスクを 42%低下させ、試験間に差は認められなかった（I² = 0.0%、異質性の p = 0.49）（図 11）。

図 11 SGLT2 阻害剤の主なアウトカム試験における実質的な腎機能損失、末期腎不全、又は腎臓死からなる複合エンドポイントのメタアナリシス

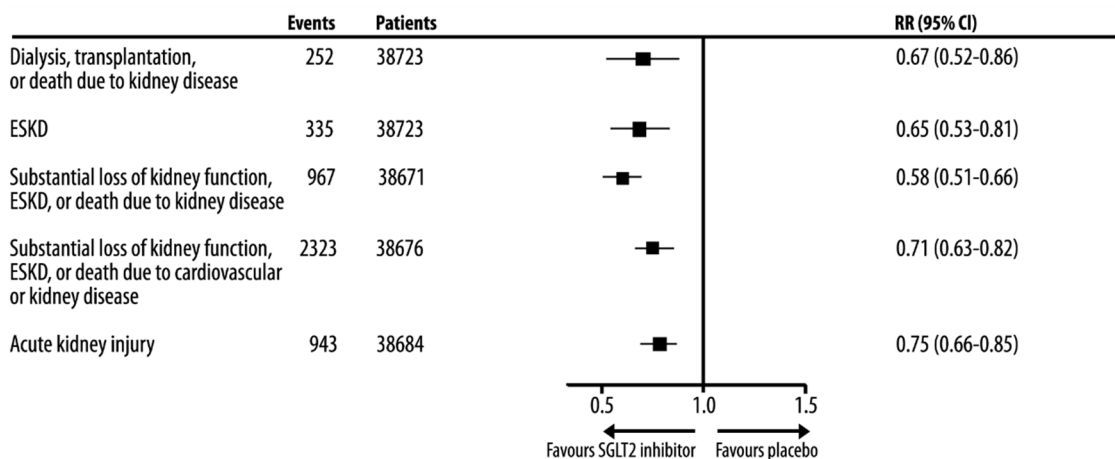


CI, confidence interval; RR, relative risk; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2.

Source: (Neuen et al 2019)

末期腎不全、並びに透析療法、腎臓移植又は腎臓病による死亡からなる複合エンドポイントを含む主要な腎アウトカムのメタアナリシスにおいても、試験間で一貫した治療効果が示された（図 12）。

図 12 SGLT2 阻害剤の主なアウトカム試験における主要な腎アウトカムへの SGLT2 阻害剤の治療効果のメタアナリシス

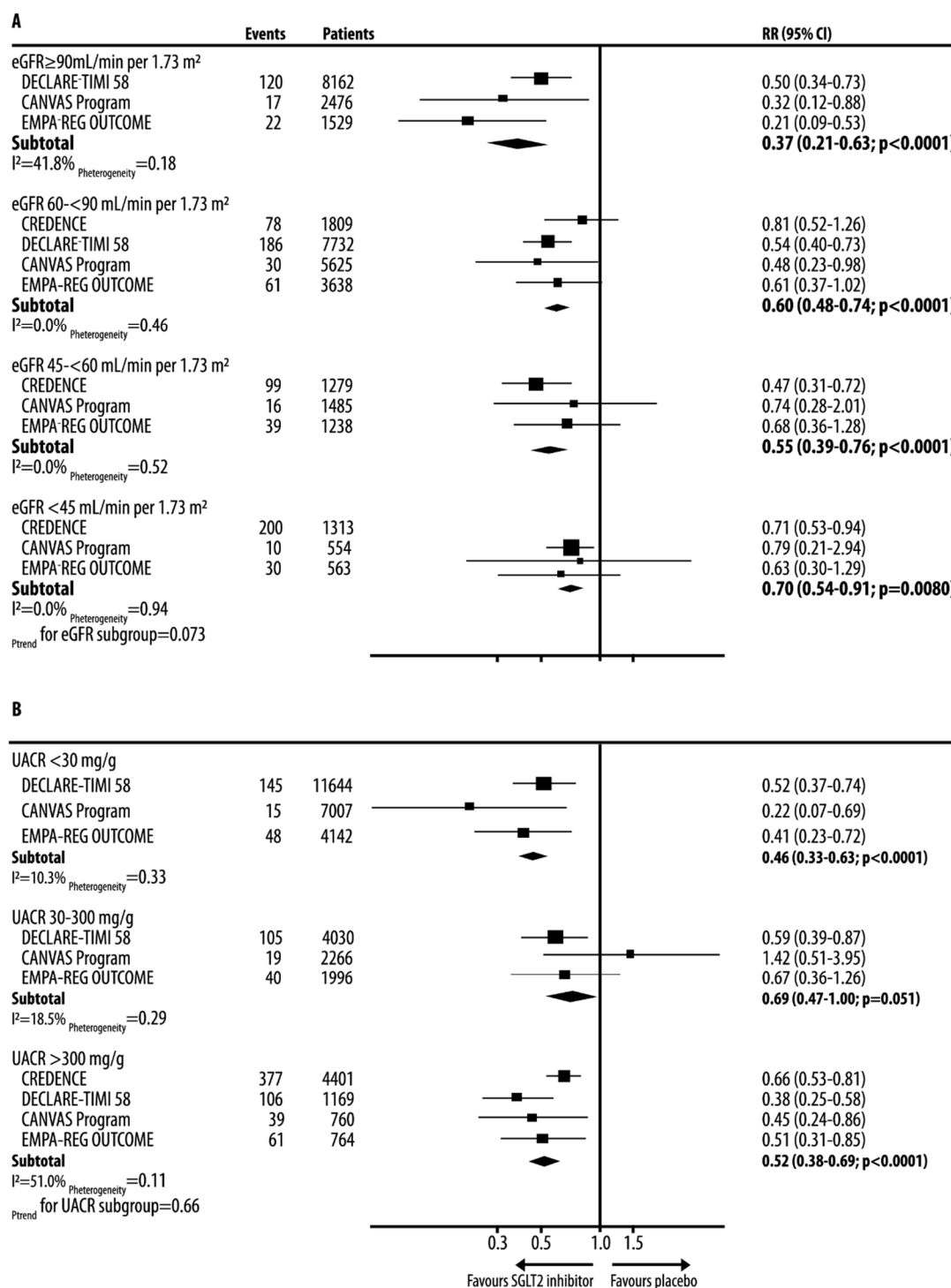


CI, confidence interval; ESKD, end-stage kidney disease; RR, relative risk; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2.

Source: (Neuen et al 2019)

さらに、UACR 及び eGFR 別のサブグループ解析で、UACR、eGFR のいずれも SGLT2 阻害の腎へのベネフィットに影響を及ぼさなかったことが示された（図 13）。

図 13 SGLT2 阻害剤の主なアウトカム試験におけるベースライン時の eGFR 及び UACR 別の実質的な腎機能損失、末期腎不全又は腎臓死からなる複合エンドポイントのメタアナリシス



CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; RR, relative risk; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio.

Source: (Neuen et al 2019)

2.5.4.3.2 UACR 又は eGFR に影響されない一貫した腎へのベネフィット

DECLARE 試験は、確定診断された心血管疾患合併（確定診断された心血管疾患患者又は心血管疾患の複数のリスク因子を有する患者のいずれか）の有無を問わない T2DM 患者において、T2DM 及び心血管疾患のリスク因子に対する各国の標準治療に追加して投与したダパグリフロジンの心血管及び腎アウトカムへの有効性を評価した、多施設共同、無作為化（1:1）、二重盲検、プラセボ対照、第 IIIb 相試験であり、17,160 例がダパグリフロジン又はプラセボに 1:1 に無作為割付けされた。

DECLARE 試験は、62.6%が男性で、年齢の平均値は 63.9 歳、T2DM の罹病期間の平均値は 11.9 年、HbA1c の平均値は 8.29%であった。ベースライン時の eGFR の平均値は 85.2 mL/min/1.73 m² で、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者は 7.4%であった。UACR の中央値は 13.10 mg/g で、UACR が 30～300 mg/g の患者は 23.5%、300 mg/g 超の患者は 6.8%であった。SBP の平均値は 135 mmHg で、81.3%の患者がベースライン時に ACE 阻害薬又は ARB の投与を受けていた。

DECLARE 試験には副次的評価項目として eGFR の 40%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、腎臓死、又は心血管死からなる複合エンドポイントの解析、並びに eGFR の 40%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、及び腎臓死についての事前に規定した探索的解析が含まれていた。逐次検定は副次的腎エンドポイントの検定に至る前に終了となった。しかし、探索的解析で複合エンドポイント（eGFR の 40%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、腎臓死、又は心血管死）においてダパグリフロジン群でプラセボ群と比較してイベント発現率が低下したことが示され（ハザード比：0.76 [95% CI：0.67, 0.87]、p = 0.0001 [両側、名目上]）、腎に関連した各構成要素は全体の治療効果に寄与していた。一方で、心血管死には明らかな差は認められなかった。さらに、ダパグリフロジンは複合エンドポイント（eGFR の 40%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死）において臨床的に意義のある低下を示した（ハザード比：0.53 [95% CI：0.43, 0.66]、p = 0.00000001 [両側、名目上]）。

DECLARE 試験では、複合エンドポイント（eGFR の 40%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死）についてのベースライン時の eGFR（60 mL/min/1.73 m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満、90 mL/min/1.73 m² 以上）及び UACR（30 mg/g 未満、30 mg/g 以上 300 mg/g 以下、300 mg/g 超）別の探索的なサブグループ解析から、T2DM 患者における腎アウトカムでは eGFR 及び UACR のいずれもダパグリフロジンの治療効果に影響しないことが示された（表 4）。

表 4 DECLARE 試験における複合エンドポイント（eGFR の 40%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死）の最初の発現までの時間（FAS）

Subgroup Categories	Dapa 10 mg (N=8582) n/N#	Placebo (N=8578) n/N#	Hazard ratio (95% CI)	p-value	
				[a]	[b]
eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m ²)					0.870
≥ 90	41/4137	79/4025	0.50 (0.34, 0.73)	<0.001	
≥ 60 - <90	65/3838	121/3894	0.54 (0.40, 0.73)	<0.001	
< 60	21/606	38/659	0.60 (0.35, 1.02)	0.059	

表 4 DECLARE 試験における複合エンドポイント（eGFR の 40%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死）の最初の発現までの時間（FAS）

Subgroup Categories	Dapa 10 mg (N=8582) n/N#	Placebo (N=8578) n/N#	Hazard ratio (95% CI)	p-value	
				[a]	[b]
Urinary albumin/creatinine ratio (mg/g)					0.302
< 30	50/5819	95/5825	0.52 (0.37, 0.74)	<0.001	
≥ 30 - ≤300	39/2017	66/2013	0.59 (0.39, 0.87)	0.008	
> 300	31/594	75/575	0.38 (0.25, 0.58)	<0.001	

^a p-value (nominal) treatment effects within each subgroup category

^b p-value interaction between randomised treatment and relevant subgroup

Renal composite endpoint defined as: sustained confirmed $\geq 40\%$ decrease in eGFR to eGFR < 60 mL/min/1.73 m² using CKD-EPI equation and/or ESRD (dialysis ≥ 90 days or kidney transplantation, sustained confirmed eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) and/or renal or CV death. Hazard ratio, CI and p-value calculated from Cox proportional hazards model (Wald test) stratified by baseline CV risk and haematuria with treatment and subgroup category as model terms, and also including subgroup by treatment interaction when calculating the interaction p-values.

CI, confidence interval; CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; FAS, full analysis set; n, number of patients with events; N#, number of subjects in subgroup.

Derived from: DECLARE CSR Tables 11.2.2.1.2 and 11.2.2.1.6.3 in CTD Module 5.3.5.1.

同様に DAPA-CKD 試験で主要評価項目及び副次的評価項目について実施した解析により、T2DM 合併患者と糖尿病非合併患者のいずれにおいても（臨床的有効性 2.7.3.3.3.2.1 項及び 2.7.3.3.3.2.2 項を参照）、ベースライン時の eGFR（30 mL/min/1.73 m²未満、30 mL/min/1.73 m²以上、及び 45 mL/min/1.73 m²未満、45 mL/min/1.73 m²以上）及び UACR（1,000 mg/g 以下、1,000 mg/g 超）別サブグループにおいて一貫したダパグリフロジンの治療効果が示された（臨床的有効性 2.7.3.6 項 Table 2.7.3.8 を参照）。

DAPA-CKD 試験では UACR 200 mg/g 未満の患者は試験参加が不適格であったが、DECLARE 試験で UACR 200 mg/g 未満かつベースライン時の eGFR が 75 mL/min/1.73 m²未満の患者におけるダパグリフロジンの治療効果について追加の探索的解析で評価した。本サブグループにおいて、ダパグリフロジンはプラセボと比較して複合エンドポイント（eGFR の 40%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死）においてイベント発現率の低下（ハザード比：0.52 [95% CI : 0.31, 0.86]、p = 0.011 [名目上]）を示した。この治療効果は eGFR の 40%以上の持続的な低下の減少によってもたらされた（表 5）。

表 5 DECLARE 試験における UACR 200 mg/g 未満かつベースライン時の eGFR 75 mL/min/1.73 m² 未満の患者での複合エンドポイント（eGFR の 40%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死）の最初の発現までの時間（FAS）

	Dapa 10 mg (N=1742)		Placebo (N=1826)			
Efficacy variable	Subjects with events n (%)	Event rate	Subjects with events n (%)	Event rate	Hazard ratio (95% CI)	p-value ^b
The composite of $\geq 40\%$ eGFR decline, ESRD, and renal death	22 (1.3)	3.1	45 (2.5)	6.2	0.52 (0.31, 0.86)	0.011
Sustained eGFR decrease ^a	21 (1.2)		42 (2.3)			
ESRD	1 (<0.1)		1 (<0.1)			
Renal death	0		2 (0.1)			
Single components ^c						
Sustained eGFR decrease ^a	21 (1.2)	3.0	42 (2.3)	5.8	0.53 (0.31, 0.89)	0.017
ESRD	3 (0.2)	0.4	1 (<0.1)	0.1	NA	NA
Renal death	1 (<0.1)	0.1	3 (0.2)	0.4	NA	NA

^a Time to onset is the first of the 2 subsequent laboratory assessments.

^b p-value is nominal

^c Single components were analysed as exploratory variables. The number of first events for the single components are the actual number of first events for each component and do not add up to the number of events in the composite endpoint.

Renal composite endpoint defined as: sustained $\geq 40\%$ decrease in eGFR to eGFR < 60 mL/min/1.73 m² using CKD-EPI equation and/or ESRD (dialysis ≥ 90 days or kidney transplantation, sustained confirmed eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) and/or renal death as adjudicated by CEC.

Event rate displayed as event rate per 1000 subject years. Hazard ratio, CI and p-value calculated from Cox proportional hazards.

CEC, clinical event adjudication committee, CI, confidence interval; CKD-EPI chronic kidney disease epidemiology collaboration; Dapa, dapagliflozin; FAS, full analysis set; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; n, number of patients with events; N, number of patients per treatment group; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio.

Source: Table 2.5.1 in Appendix 2.5.8.

要約すると、本項に示したメタアナリシス及びサブグループ解析の結果は、腎機能の持続的な低下、末期腎不全への進展、及び腎臓死における SGLT2 阻害剤の顕著な治療効果は、T2DM の合併の有無を問わず、すべての eGFR の程度及びすべてのアルブミン尿の程度（DAPA-CKD 試験の組入れ基準の下限值より低い UACR 値を含む）を呈する CKD 患者で一貫していることを示している。

2.5.4.4 有効性の結果の考察

DAPA-CKD 試験は適切にデザインされ、4,304 例が参加した質の高い試験であり、CKD 及びその他の合併症に対する標準治療に追加したダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与について評価された。

試験対象集団は様々な原因疾患による腎疾患進行のリスクが高い CKD 集団を代表する集団であったが、SGLT2 阻害によるベネフィットを示唆する科学的妥当性がない 3 つの CKD の特異的な原因疾患は試験から除外した（2.5.4.1.1 項を参照）。これらの特異的な原因疾患による CKD 患者は、末期腎不全又は腎代替療法患者全体のごく一部を占めるにすぎなかった。

DAPA-CKD 試験の対象集団は、腎関連の基準で定義され、ベースライン時の eGFR 25 mL/min/1.73 m² 以上 75 mL/min/1.73 m² 以下でアルブミン尿（UACR 200 mg/g 以上 5,000 mg/g

以下)を有する患者とした。選択基準において、組入れ可とする eGFR の下限値を 25 mL/min/1.73 m² と規定していたが、eGFR 又は透析療法開始に基づいた治験薬の投与中止基準は設定していなかった。このため、重度腎機能障害患者におけるダパグリフロジン投与に関連した重要な追加データが DAPA-CKD 試験から得られる。選択基準の UACR の下限値の設定は、治験薬の有効性を適切に評価するための方策であった。UACR の値が CKD 患者における SGLT2 阻害剤の治療効果に影響するエビデンスはない (2.5.4.3 項を参照)。

ベースライン時及び試験期間中の併用薬の使用が両投与群で同様であったこと、患者のベースライン特性はバランスがとれていたこと、並びに試験期間中の HbA1c 及び体重の変化が非常に小さかったこと (DAPA-CKD 試験 CSR 10 項及び 11.1.3 項を参照) を考慮すると、これらの因子は全体的な試験結果に影響をほとんど及ぼさないと考えられる。

T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者を対象として含み、糖尿病患者は治験実施計画書に従って糖尿病に対する各地域の標準治療に従って治療することとしたように、DAPA-CKD 試験は特に腎に対するグルコースに依存しないダパグリフロジンの治療効果を評価するようデザインされた。DAPA-CKD 試験において示された腎に対する治療効果が血糖降下作用に依存しない機序を介してもたらされたことは、以下に示す結果によって支持された：(1) T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者で腎に対する治療効果が同様であることについての強い科学的根拠が存在する。

(2) 腎に対する治療効果は T2DM の合併の有無を問わず一貫していた。(3) HbA1c 値がダパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であったにもかかわらず、T2DM 合併患者における腎に対する治療効果は一貫していた (DAPA-CKD 試験 CSR 11.1.3.6 項を参照)。(4) ダパグリフロジンの腎に対する治療効果はベースライン時の eGFR 45 mL/min/1.73 m² 以上のサブグループと 45 mL/min/1.73 m² 未満のサブグループを含めすべての程度の eGFR の患者で一貫していた。上記

(4) は、ダパグリフロジンの臨床開発プログラムにおける過去の試験で、ダパグリフロジンは eGFR 45 mL/min/1.73 m² 以上の患者で血糖降下作用を発揮し (Fioretto et al 2018)、本作用は eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者では減弱する (Kohan et al 2014) ことが示されていたことと関連する。

UACR 1,000 mg/g 以下の患者と 1,000mg/g 超の患者で認められた治療効果の一貫性は、前述した DECLARE 試験の結果と同様であった。eGFR と UACR のすべてのサブグループでみられた一貫した治療効果は、DECLARE 試験の結果、並びに UACR と eGFR の程度のいずれも SGLT2 阻害剤の腎に対する効果に影響しなかったとする主な SGLT2 阻害剤の T2DM 患者でのアウトカム試験のメタアナリシスによっても示された (2.5.4.3 項を参照)。

全体として、DAPA-CKD 試験の結果は、既知のプロファイルに加えて、ダパグリフロジンが心・腎保護作用を発揮することを示した。全死亡 (死因を問わない) におけるプラセボに対するダパグリフロジンの優越性で示されたとおり、ダパグリフロジンの心・腎保護作用によって、DAPA-CKD 試験の CKD 患者は重度の疾患と併発事象に対して、より耐えることができたと考えられる。

COVID-19 の世界的な流行の初期に DAPA-CKD 試験は最終段階であったが、COVID-19 による試験全体の質及び試験結果の解釈への重要な影響はないと判断された (2.5.4.1.10 項を参照)。

DAPA-CKD 試験は、顕著な有効性が認められたため早期中止となった。当初予定された主要評価項目のイベント発現数は 681 件であったのに対して、最終的なデータベースでは FAS における主要評価項目のイベント発現数は 509 件であった。試験の早期中止にもかかわらず、ハザード比で示された治療効果はレトロスペクティブな評価に基づいて明白な結果であることが示され、持続した治療効果が明白に認められた (2.5.4.1.9 項を参照)。強固な内的妥当性及び副次的評価項目を含む有効性の結果の一貫性により、さらなるデータセットの頑健性が示された。

2.5.4.5 有効性に関する結論

DAPA-CKD 試験の有効性の結果から、CKD 患者にダパグリフロジン 10 mg を 1 日 1 回標準治療に追加投与したとき、eGFR の持続的な低下、末期腎不全への進展、腎臓死、又は心血管死、心不全による入院並びに全死亡（死因を問わない）のイベント発現率において、臨床的に意義のある低下が示された（2.5.4.2 項を参照）。

DAPA-CKD 試験のサブグループ解析で、これらの治療効果が T2DM 合併患者と糖尿病非合併患者、並びに糖尿病非合併患者の様々な CKD の原因疾患の間で一貫していることが示された。さらに、有効性の結果は eGFR、UACR、及び年齢等の主なサブグループ間でも一貫していることが示された（2.5.4.2.2.4 項を参照）。DAPA-CKD 試験では eGFR に基づいた治験薬の投与中止基準を設けていなかったことから、ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者における治療効果の一貫性は、選択基準の下限値を下回る eGFR の患者にも適用可能である。

T2DM 合併患者と糖尿病非合併患者間、及び評価したすべての eGFR 別のサブグループ間で一貫した治療効果が示されたことから、ダパグリフロジンの腎臓への効果は血糖降下作用とは独立したものであり、糖尿病に対する効果とは異なるものであると考えられた。

糖尿病治療におけるダパグリフロジンの使用に関して、eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者で血糖降下作用が減弱することが知られている。eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者は CKD 又は慢性心不全の治療に対してはダパグリフロジンの投与を継続すべきであり、血糖コントロールの目的で血糖降下薬の追加を検討すべきである。

DAPA-CKD 試験で示された UACR 別のサブグループ間の治療効果の一貫性（2.5.4.2.2.4 項を参照）は、T2DM 患者を対象とした主な SGLT2 阻害剤のアウトカム試験のメタアナリシスで示された UACR 別の一貫した治療効果（2.5.4.3 項を参照）、並びに腎に対する治療効果が T2DM の合併の有無を問わず同様であることについての強い科学的根拠（2.5.1.3 項を参照）とともに、DAPA-CKD 試験の選択基準の UACR 下限値を上回っているか下回っているかに関係なく、T2DM の合併の有無を問わず CKD 患者の治療に対するダパグリフロジンの投与を支持するものである。

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

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、DAPA-CKD 試験の安全性は以下に示すデータに基づき評価した：死亡に至った有害事象、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、及び特に注目すべき有害事象（体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象、重度の低血糖事象、骨折、潜在的な DKA、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〔前兆事象〕）、並びに血液生化学検査及び血液学的検査。本概括評価では、尿路感染、性器感染、及びフルニエ壊疽についても要約する。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.1.2 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

DAPA-CKD 試験で安全性解析対象集団に 4,298 例が含まれ、2,149 例がダパグリフロジン 10 mg、2,149 例がプラセボの投与を受けた。治験薬への曝露期間は 0～39.0 カ月であった。試験全体でダパグリフロジンの累積曝露は 4,448 人・年であった。治験薬への曝露期間の中央値はダパグリフロジン群で 27.3 カ月、プラセボ群で 27.0 カ月であり、投与群間で同程度であった。詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.1.2 項を参照されたい。

ベースライン時の糖尿病の合併の有無、ベースライン時の eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満、及び 65 歳超によって定義されるサブグループを含む重要なサブグループにおける患者数は、安全性の頑健な解析を行うのに十分であった（2.5.5.3.6 項を参照）。

2.5.5.3 有害事象の解析

2.5.5.3.1 死亡

死亡例数はダパグリフロジン群（106 例 [4.9%]）でプラセボ群（159 例 [7.4%]）と比較して少なかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 項を参照されたい。

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（594 例 [27.6%]）でプラセボ群（674 例 [31.4%]）と比較して少なかった。

基本語別の主な重篤な有害事象は、発現割合の高い順で、ダパグリフロジン群では急性腎障害、肺炎、及び心不全、プラセボ群では肺炎、心不全、及び急性腎障害であった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.3 項を参照されたい。

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、治験薬の投与中断に至った有害事象、及び治験薬の減量に至った有害事象を発現例数はダパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.1 項を参照されたい。

2.5.5.3.4 特に注目すべき有害事象

2.5.5.3.4.1 体液量減少を示唆する有害事象

体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン群（120 例 [5.6%]）でプラセボ群（84 例 [3.9%]）と比較して多かった。多くの有害事象が軽度であり、発現割合の高い体液量減少を示唆する有害事象（基本語）は、低血圧であった。重篤な体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は投与群間で同程度であった（ダパグリフロジン群 16 例 [0.7%]、プラセボ群 15 例 [0.7%]）。

全体として、治験薬の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、ダパグリフロジン群 4 例（0.2%）、プラセボ群 1 例（0.0%）であった。ベースライン時の年齢及び腎機能によるサブグループ解析の結果は全般的に全体集団の結果と一貫していた。

体液量減少を示唆する有害事象の Kaplan-Meier 曲線は、ダパグリフロジン群とプラセボ群の曲線は非常に早期に分離し、このことからダパグリフロジン群で認められた非重篤な体液量減少を示唆する有害事象の増加はダパグリフロジンの薬力学的作用によることが示唆された。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.1 項を参照されたい。

2.5.5.3.4.2 腎関連事象

腎関連事象の発現例数は、ダパグリフロジン群（144 例 [6.7%]）でプラセボ群（169 例 [7.9%]）と比較して少なかった。重篤な腎関連事象の発現例数はダパグリフロジン群（54 例 [2.5%]）でプラセボ群（69 例 [3.2%]）と比較して少なかった。治験薬の投与中止に至った腎関連事象は全体で少なく、ダパグリフロジン群でプラセボ群よりも少なかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.2 項を参照されたい。

2.5.5.3.4.3 糖尿病ケトアシドーシス

「確実 (definite)」又は「可能性高い (probable)」と中央判定された DKA は、ダパグリフロジン群又は糖尿病非合併患者では認められなかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.3 項を参照されたい。

2.5.5.3.4.4 重度の低血糖事象

糖尿病非合併患者では重度の低血糖事象は認められなかった。重度の低血糖事象の発現例数は、ダパグリフロジン群 (14 例 [0.7%]) でプラセボ群 (28 例 [1.3%]) と比較して少なく、すべて T2DM 合併患者で認められた。ダパグリフロジン群の 1 例及びプラセボ群の 3 例を除き、重度の低血糖事象が発現したすべての患者は、同事象発現時にスルホニルウレア剤及び／又はインスリンを単独又は併用使用していた。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.4 項を参照されたい。

2.5.5.3.4.5 骨折

骨折として報告された事象全体での発現例数は、ダパグリフロジン群 85 例 (4.0%) 及びプラセボ群 69 例 (3.2%) であった。骨折について詳細に検討した結果、遅延性の骨折リスク (潜在的な骨のリモデリングの変化に伴う) とダパグリフロジン投与との間に関連性は認められなかったこと、並びに体液量減少に関連した転倒による二次的な骨折リスクの増加は認められなかったことから、ダパグリフロジンの投与と骨折のリスクとの因果関係はないと結論付けられた。

この結論は以下により支持される。

- 骨折の発現割合は、試験期間全体を通してダパグリフロジン群とプラセボ群で同程度の割合で推移した。
- 骨折は解剖学的に様々な部位に分布しており、特定の部位に集中することなく、骨粗鬆症に伴う骨折の典型的な部位での発現割合の増加は示唆されなかった。
- 骨折が最も懸念されるサブグループにおいて、骨折の増加は認められなかった。
 - 年齢 65 歳超のサブグループ及び eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満のサブグループにおいて、骨折はダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して少なかった。
 - 骨折の発現例数のダパグリフロジン群とプラセボ群との差は、男性よりも女性で小さかった。
 - 閉経後の女性 (年齢 55 歳超) 1,053 例において、骨折はダパグリフロジン群 (30 例) よりもプラセボ群 (32 例) が多かった。
- 骨折の発現日の 3 日前以内に体液量減少を示唆する有害事象が認められたのは 2 例のみであった。2 例ともダパグリフロジン群で、いずれも骨折の発現日と同日に体液量減少を示唆する有害事象が認められた。1 例は低血圧、別の 1 例は血液量減少症が認められた。血液量減少症が認められた患者は、事象発現前に治験薬 (ダパグリフロジン) の投与を中止していた (治験薬の投与中止は患者自身の判断によるもので、治験薬投与開始 863 日後であった)。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.5 項を参照されたい。

2.5.5.3.4.6 切断

全体的に、少なくとも 1 回切断 (外傷による切断を除く、外科的又は非外科的／自発的切断) を受けた患者数はダパグリフロジン群 (35 例 [1.6%]) 及びプラセボ群 (39 例 [1.8%]) で同程度であった。糖尿病非合併患者では非外傷性の切断が 1 例報告されたのみであり、この患者はプラセボ群であった。さらに、切断についてサブグループにおける切断の種類、原因、及び状況

を検討した結果、プラセボと比較してダパグリフロジンの投与による切断のリスクの増加は示唆されなかった。

欧州連合では、DAPA-CKD 試験は切断に関する市販後安全性試験に分類されていた。切断の評価に関する詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.6 項を参照されたい。有害事象又は EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee の定義による「前兆現象」の詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.7 項を参照されたい。

2.5.5.3.5 その他の安全性評価項目

2.5.5.3.5.1 フルニエ壊疽

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治験薬の投与中止に至った有害事象は、事前に規定した基本語のリストに基づいて特定した（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.14 を参照）。基本語のリストに該当した事象は、フルニエ壊疽と判断するために事前に規定した基準に従って、アストラゼネカ社により医学的に評価された。評価はすべて盲検解除前に実施した。フルニエ壊疽の可能性のある事象は 6 例報告され、プラセボ群の 1 例に認められた事象のみがフルニエ壊疽と確定された。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.1 項を参照されたい。

2.5.5.3.5.2 尿路感染

重篤な尿路感染及び治験薬の投与中止に至った尿路感染の発現例数は全体的に少なかった。重篤な尿路感染の発現割合は、ダパグリフロジン群（29 例 [1.3%]）でプラセボ群（18 例 [0.8%]）と比較してわずかに高かった。治験薬の投与中止に至った尿路感染は、ダパグリフロジン群で 8 例（0.4%）、プラセボ群で 3 例（0.1%）であった。糖尿病非合併患者における重篤な尿路感染又は治験薬の投与中止に至った尿路感染の発現例数はごく少数で、投与群間で同様であった（重篤な尿路感染はダパグリフロジン群 6 例 [0.9%]、プラセボ群 4 例 [0.6%]、治験薬の投与中止に至った尿路感染はダパグリフロジン群 1 例 [0.1%]、プラセボ群 0 例）。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.3 項を参照されたい。

2.5.5.3.5.3 性器感染

On-treatment 期において、重篤な性器感染及び治験薬の投与中止に至った性器感染の発現は稀であった。重篤な性器感染はダパグリフロジン群の 3 例で、プラセボ群では認められなかった。報告された有害事象は、龟头包皮灸、泌尿生殖器細菌感染、女性外陰部蜂巣炎であった。治験薬の投与中止に至った性器感染はダパグリフロジン群の 3 例でみられ、プラセボ群では認められなかった。糖尿病非合併患者における重篤な性器感染及び治験薬の投与中止に至った性器感染は認められなかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.2 項を参照されたい。

2.5.5.3.6 安全性の主なサブグループ解析

2.5.5.3.6.1 T2DM の合併の有無別の安全性

DAPA-CKD 試験の安全性解析対象集団には T2DM 合併患者 2,903 例（67.5%）、糖尿病非合併患者 1,395 例（32.5%）が含まれた。全体として、有害事象の発現割合は T2DM 合併患者で糖尿病非合併患者と比較して高かった。しかしながら、T2DM 患者は全般的により高齢で、合併症が多かった。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象及び骨折を含む特に注目すべき有害事象に基づいた安全性

プロファイルは、T2DM 合併患者サブグループと糖尿病非合併患者サブグループで同様で、全体集団と概ね一貫していた。

糖尿病非合併患者では DKA 及び重度の低血糖事象は認められず、非外傷性の切断はプラセボ群で 1 例に認められたのみであった。

T2DM 合併患者では、重度の低血糖事象はダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して少なく、切断は投与群間で同程度であった。ダパグリフロジンの投与による DKA は認められなかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1.1 項を参照されたい。

2.5.5.3.6.2 eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者における安全性

DAPA-CKD 試験では、選択基準における eGFR の下限値は eGFR 25 mL/min/1.73 m² で、eGFR に基づいた治験薬の投与中止基準はなかった。ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者は 624 例 (14.5%) (ダパグリフロジン群 293 例、プラセボ群 331 例) であった。

全般的に、有害事象の発現割合は eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者で 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者と比較して高かった。しかしながら、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者の安全性プロファイルは概ね全体集団と一貫していた。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して低かった。さらに、非外傷性の切断を含む特に注目すべき有害事象の発現割合は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して低かった。体液量減少を示唆する有害事象及び腎関連事象は投与群間で同程度であった。骨折は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して少なかった。DKA はダパグリフロジン群では認められなかったが、プラセボ群では 1 例に認められた。

eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満及び 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者で腎に対して一貫した有益な治療効果が認められたこと、並びにこれらの患者で新たな安全性上の懸念がないことに基づき

(2.5.4.2.2.4 項、2.5.5.3.4.2 項、2.5.5.3.6.2 項、及び臨床的安全性 2.7.4.5.1.2 項を参照)、腎機能障害患者におけるダパグリフロジンの投与開始前後の腎機能のさらなる監視は必要ないと考えられる。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1.2 項を参照されたい。

2.5.5.3.6.3 年齢別の安全性

ベースライン時の年齢が 65 歳超の患者は 1,818 例 (42.2%) (ダパグリフロジン群 905 例、プラセボ群 913 例) であった。全体として、有害事象の発現割合は 65 歳超の患者で 65 歳以下の患者と比較して高かった。

年齢が 65 歳超の患者における安全性プロファイルは、全体集団と概ね一貫していた。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ダパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。全体として、特に注目すべき有害事象の発現割合は全体集団と概ね一貫していた。腎関連事象についてはわずかな数値的な不均衡が認められ、腎関連事象の発現例数はダパグリフロジン群 (83 例 [9.2%]) で、プラセボ群 (74 例 [8.1%]) と比較して多かった。高齢者は体液量減少を示唆する有害事象及び骨折に対するリスクが高いグループであるにもかかわらず、体液量減少を示唆する有害事象は全体集団と比較して投与群間の差は顕著に増加せず、骨折はダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して少なかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1.3 項を参照されたい。

2.5.5.4 安全性の結果の考察

DAPA-CKD 試験の安全性データベースには CKD 患者 4,298 例（ダパグリフロジン群 2,149 例、プラセボ群 2,149 例）が含まれ、治験薬への曝露期間の中央値はダパグリフロジン群で 27.3 カ月、プラセボ群で 27.0 カ月であり、累積曝露は 4,448 人・年であった。当該安全性データベースは、成人 CKD 患者におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルの頑健な評価を可能とするものである。

さらに、DAPA-CKD 試験には、ダパグリフロジンの投与を受けた十分な例数の T2DM 合併 CKD 患者（1,455 例）、糖尿病非合併の CKD 患者（697 例）、重度腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）（293 例）、及び年齢 65 歳超の患者（905 例）が含まれている。

当該安全性データベースの限界は、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目的を設定し収集した安全性データがデータベースに含まれている点である。

2.5.5.5 安全性に関する結論

CKD 患者は、疾患の性質及び合併症の有病率の高さから、リスクが高い患者集団である。

上記の背景があるにもかかわらず CKD 患者におけるダパグリフロジンの忍容性は良好で、DAPA-CKD 試験において認められた安全性プロファイルは、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと一貫していた。新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- 重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して少なかった。
- 非重篤な体液量減少を示唆する有害事象に数値的な不均衡が認められた。しかし、医学的に重要である重篤な体液量減少を示唆する有害事象の発現割合はダパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。
- 腎関連事象はダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して少なかった。
- 「確実（definite）」又は「可能性高い（probable）」と中央判定された DKA は、ダパグリフロジン群又は糖尿病非合併患者では認められなかった。
- 糖尿病非合併患者では、重度の低血糖事象は認められなかった。重度の低血糖事象はダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して少なく、すべて T2DM 合併患者で認められた。
- 骨折について詳細に検討したが、ダパグリフロジンの投与と骨折のリスクとの関連性は認められなかった。
- 切断を受けた患者のほとんどは T2DM 合併患者であり、発現割合は投与群間で同程度であった。切断のリスクの増加はダパグリフロジンの使用に伴うものではなかった。
- ダパグリフロジン投与例では、フルニエ壊疽は認められなかった。
- 尿路感染の発現割合は全体として低かったが、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった。性器感染の発現は全体として稀であったが、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して高かった。このことはダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと一致していた。

DAPA-CKD 試験の安全性データベースは、T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルとの比較が可能で、eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満及び年齢 65 歳超といったリスクの高いサブグループにおけるダパグリフロジンの安全性プロファイルの評価も可能とするものである。

- T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルは、概ね全体集団の安全性プロファイルと一貫していた。しかし、ダパグリフロジン、プラセボ投与にかかわらず、すべてのカテゴリーにおいて T2DM 合併患者で糖尿病非合併患者と比較して有害事象の報告が多かった。
- eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者における安全性プロファイルは概ね既知のダパグリフロジンの安全性プロファイルと一貫しており、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の CKD 患者に対するダパグリフロジン 10 mg 投与を支持するものである。eGFR 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者における治療開始の経験は限られていることに留意すべきである。
- 65 歳超の患者における安全性プロファイルの一貫性は、65 歳超の CKD 患者に対するダパグリフロジン 10 mg 投与を支持するものである。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 序文

アストラゼネカ社は、米国研究製薬工業協会が提案した 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。

2.5.6.2 ダパグリフロジンの治療状況

治療状況、投与が予定される疾患、現在の治療方法、及びアンメットメディカルニーズについては 2.5.1 項を参照されたい。

2.5.6.3 慢性腎臓病治療におけるダパグリフロジンのベネフィット及びリスク

CKD のダパグリフロジンによる治療を支持するベネフィット-リスク評価は DAPA-CKD 試験に基づいており、DAPA-CKD 試験には T2DM の合併の有無を問わず標準治療を受けている成人 CKD 患者からなる広範な集団を組み入れた。

2.5.6.3.1 ベネフィット

DAPA-CKD 試験で、T2DM 合併又は糖尿病非合併 CKD 患者にダパグリフロジンを標準治療に追加投与したときの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、又は腎臓死）のイベント発現率において、標準治療に追加投与したプラセボに比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある低下が認められた。主要複合エンドポイントのすべての構成要素はダパグリフロジンの治療効果に寄与しており、eGFR に基づく評価による CKD の進行の抑制のみならず、慢性透析療法、腎臓移植、腎臓死、及び心血管死といったハードアウトカムも認められた。

さらに、ダパグリフロジン投与の臨床的に意義のある治療効果は、すべての副次的評価項目（eGFR の 50% 以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死からなる複合エンドポイント、心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイント、及び全死亡〔死因を問わない〕）においても示された。

主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、T2DM 合併の有無別サブグループ、ベースライン時の eGFR 別サブグループ、ベースライン時の UACR 別サブグループを含めサブグループ間で概ね一貫していた。

中央判定された死因を評価した結果、全死亡（死因を問わない）におけるダパグリフロジンの治療効果が心血管死（主に心不全）、心血管死以外の死亡（主に感染症、悪性腫瘍、及び腎臓

死)の数値的な減少によってもたらされたことが明らかとなった。また、原因不明の死亡も寄与していた。心血管死以外の死亡でみられたダパグリフロジンの治療効果は、ダパグリフロジンの心・腎保護作用に関連する可能性が高い。重度の疾患及び併発事象によって負担が生じた心機能及び腎機能をダパグリフロジンが安定化させ、生存期間の延長をもたらしたと考えられる。死亡率低下のもう1つの理由は、死亡率が高いことで知られる末期腎不全に進展する患者数をダパグリフロジンが減少させたことである。

以上の結果より、ダパグリフロジンによる治療が T2DM の合併の有無を問わず、すべての範囲の eGFR、並びにすべての範囲の UACR において腎機能の低下、末期腎不全への進展、腎臓死、心血管死、心不全による入院、及び全死亡（死因を問わない）のリスクの臨床的に重要な減少をもたらすことが示された。

2.5.6.3.2 リスク

DAPA-CKD 試験の対象集団は高リスクの患者集団であるにもかかわらず、DAPA-CKD 試験において新たな安全性上のリスクは確認されなかった（2.5.5.5 項を参照）。

過去の Benefit Risk Action Team のフレームワークによる評価で、ダパグリフロジンの使用に関連すると特定された唯一の重要なリスクは DKA である。DKA はダパグリフロジンを糖尿病治療で使用する場合にのみ該当する。DAPA-CKD 試験において、ダパグリフロジンの投与を受けた患者に DKA は認められなかった。

DAPA-CKD 試験から、糖尿病非合併患者、65 歳超の患者、及び eGFR 30 mL/min/1.73m² 未満の患者におけるダパグリフロジンの多くの使用経験が得られた。

- 65 歳超の糖尿病非合併患者における安全性の結果は、これらのサブグループにおける過去の結果と一致しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- eGFR 30 mL/min/1.73m² 未満の患者における安全性の結果は、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと一貫しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
eGFR 25 mL/min/1.73m² 未満に低下した患者でダパグリフロジンの投与を開始した経験は限られている。

2.5.6.3.3 ベネフィット-リスク評価

2.5.6.3.1 項及び 2.5.6.3.2 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、T2DM 合併及び糖尿病非合併患者の CKD 治療におけるダパグリフロジンのベネフィット-リスク・プロファイルは良好である。T2DM 及び心不全の治療で既に確立されているダパグリフロジンの良好なベネフィット-リスク・プロファイルに、T2DM 合併及び糖尿病非合併 CKD 患者における CKD の治療のベネフィットが DAPA-CKD 試験の結果に基づき加わった。

DAPA-CKD 試験の主要評価項目及び副次的評価項目の解析結果は、標準治療に追加したダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与が T2DM の合併の有無を問わず CKD 患者における腎機能の低下、末期腎不全への進展、腎臓死、心血管死、心不全による入院、及び全死亡（死因を問わない）のリスクを減少させることを示した。

さらに、DAPA-CKD 試験のサブグループ解析、DECLARE 試験及び主な SGLT2 阻害剤の腎アウトカム試験のメタアナリシスで、ダパグリフロジンの腎における治療効果の一貫性はすべての範囲の eGFR 及び UACR にわたって示されている。

DKA は依然として T2DM 患者に投与する場合には考慮すべきダパグリフロジンの特定されたリスクである。しかしながら、DAPA-CKD 試験においてダパグリフロジンの投与を受けた患者に DKA は認められず、DKA のリスクは管理可能で、各国のダパグリフロジンの添付文書に記載されている。

DAPA-CKD 試験から、eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満の患者又は年齢 65 歳超の患者におけるダパグリフロジンのベネフィットとリスクに関するデータも得られている。ベネフィット及びリスクが全体集団と一貫していたことから、全体的なベネフィット-リスク評価及び推奨される用法・用量はこれらの患者集団にも適用可能である。

さらに、eGFR 45 mL/min/1.73 m²未満及び 30 mL/min/1.73 m²未満の患者で腎に対して一貫した有益な治療効果が認められたこと、並びにこれらの患者で新たな安全性上の懸念がないことに基づき（2.5.4.2.2.4 項、2.5.5.3.4.2 項、2.5.5.3.6.2 項及び臨床的安全性 2.7.4.5.1.2 項を参照）、腎機能障害患者におけるダパグリフロジンの投与開始前後の腎機能のさらなる監視は必要ないと考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット-リスクの結論

DAPA-CKD 試験から、ダパグリフロジンの治療効果は糖尿病患者の血糖コントロール以外にも及ぶことを示す新たな重要なエビデンスが得られた。

DAPA-CKD 試験の結果から、CKD 患者 1,000 例に 27 カ月ダパグリフロジンを投与したとき、以下に示す結果が得られると推定される（臨床的有効性 2.7.3.6 項 Table 2.7.3.10 を参照）。

- 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、又は腎臓死において、54 件のイベント発現を予防する（27 カ月あたりの NNT は 19）。
- 心血管死又は心不全による入院において、21 件のイベント発現を予防する（27 カ月あたりの NNT は 47）。
- 死亡において、19 例の発現を予防する（27 カ月あたりの NNT は 54）。

DAPA-CKD 試験で示されたベネフィット-リスク・プロファイルは良好であり、得られた頑健なエビデンスは、ダパグリフロジンを成人 CKD 患者における新たな治療薬として承認申請することを支持するものである。さらに、糖尿病合併の有無、年齢、UACR 及び eGFR の程度にかかわらず認められたベネフィットとリスクの一貫性は、広範で制限のない申請効能・効果を支持するものである。

成人 CKD 患者の治療において推奨されるダパグリフロジンの用法・用量は 10 mg 1 日 1 回投与である。

2.5.7 参考文献

Agardh et al 1996

Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, Angelkort B, Barnett AH. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. J Hum hypertens. 1996;10(3):185-92.

Brenner et al 2001

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345(12):861-9.

Cherney et al 2014

Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation. 2014;129(5):587-97.

Dalrymple et al 2011

Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med*. 2011;26(4):379-85.

Dekkers et al 2018

Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1988-93.

Dhingra et al 2011

Dhingra R, Gaziano JM, Djousse L. Chronic kidney disease and the risk of heart failure in men. *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):138-44.

EMA 2016

EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/ slow progression of chronic renal insufficiency (EMA/CHMP/500825/2016) 2016 [cited 15 October 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf.

EMA 2020

EMA. Guidance on the Management of Clinical Trials During the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic 2020 [cited 15 October 2020]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf.

FDA 2019

FDA. Guidance for Industry: Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products. 2019 [cited 15 October 2020]. Available from: <https://www.fda.gov/media/121320/download>.

FDA 2020

FDA. Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medicinal Products during COVID-19 Public Health Emergency 2020 [cited 15 October 2020]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136238/download>.

Fioretto et al 2018

Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2532-40.

GBD Collaborators 2018

GBD Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.

Go et al 2004

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.

Heerspink et al 2018

Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39.

Heerspink et al 2016

Heerspink HJ, Ninomiya T, Persson F, Brenner BM, Brunel P, Chaturvedi N, et al. Is a reduction in albuminuria associated with renal and cardiovascular protection? A post hoc analysis of the ALTITUDE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):169-77.

Hill et al 2016

Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease- A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.

HOPE Study Investigators 2000

HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253-9.

Inker et al 2014

Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-35.

KDIGO 2013

KDIGO. 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013(2):1-150.

KDIGO 2020

KDIGO. 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-115.

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.

Lam et al 2019

Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(20):e013389.

Levey et al 2014

Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, et al. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(6):821-35.

Lewis et al 1993

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456-62.

Lewis et al 2001

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.

McMurray et al 2019

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober 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.

MHRA 2020

MHRA. Managing clinical trials during Coronavirus (COVID-19) 2020 [cited 15 October 2020]. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/managing-clinical-trials-during-coronavirus-covid-19>.

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.

Muntner et al 2002

Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal Insufficiency and Subsequent Death Resulting from Cardiovascular Disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(3):745-53.

Murphy et al 2019

Murphy EL, Dai F, Blount KL, Droher ML, Liberti L, Crews DC, et al. Revisiting racial differences in ESRD due to ADPKD in the United States. *BMC nephrology*. 2019;20(55):1-7.

Neuen et al 2019

Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845-54.

Packer et al 2020

Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.

Perkovic et al 2019

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.

Petrie et al 2020

Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *Jama*. 2020;323(14):1353-68.

Romeu et al 2014

Romeu M, Couchoud C, Delarozière J-C, Burtsey S, Chiche L, Harlé J-R, et al. Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014;107(7):545-55.

Schnaper 2014

Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(2):193-202.

Scholtes et al 2020

Scholtes RA, van Raalte DH, Correa-Rotter R, Toto RD, Heerspink HJL, Cain V, et al. The effects of dapagliflozin on cardio-renal risk factors in patients with type 2 diabetes with or without renin-angiotensin system inhibitor treatment: a post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(4):549-56.

Shiraishi et al 2003

Shiraishi M, Wang X, Walsh MP, Kargacin G, Loutzenhiser K, Loutzenhiser R. Myosin heavy chain expression in renal afferent and efferent arterioles: relationship to contractile kinetics and function. *The FASEB Journal.* 2003;17(15):2284-6.

Stefánsson et al 2020

Stefánsson BV, Heerspink HJL, Wheeler DC, Sjöström CD, Greasley PJ, Sartipy P, et al. Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2020;34(12):107729.

The GISEN Group 1997

The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet.* 1997;349(9069):1857-63.

Thompson et al 2015

Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2504-11.

United States Renal Data System 2018

United States Renal Data System. Chapter 5: Mortality. 2018 Annual Data Report [Internet]. 2018 27 August 2020; 2: End-Stage Renal Disease in the United States. Available from: https://www.usrds.org/media/1730/v2_c05_mortality_18_usrds.pdf.

van Raalte and Cherney 2018

van Raalte DH, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition and renal ischemia: implications for future clinical trials. *Kidney Int.* 2018;94(3):459-62.

Verma and McMurray 2018

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

Wanner et al 2016

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34.

Webster et al 2017

Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.

Wong and Goral 2019

Wong T, Goral S. Lupus Nephritis and Kidney Transplantation: Where Are We Today? *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2019;26(5):313-22.

World Health Organisation 2016

World Health Organisation. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060 2016 [cited 30 July 2019]. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/.

Xie et al 2018

Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018;94(3):567-81.

Zelniker and Braunwald 2018

Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(15):1845-55.

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.

2.5.8 付録