第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
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 3
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　緒言 4
2.7.1.1.2　分析法 4
2.7.1.1.3　各臨床試験に用いられた製剤 6

表目次

表 1　D169AC00001 試験におけるダパグリフロジンの測定法の要約 5
表 2　慢性腎臓病治療薬開発プログラムの臨床試験で用いた製剤 6

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
BMS-511926	ダパグリフロジンの脱エチル化体
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid：エチレンジアミン四酢酸
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
MS/MS	tandem mass spectrometry：タンデム質量分析法
SPE	solid phase extraction：固相抽出

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　緒言

ダパグリフロジンの生物薬剤学的特性として、ダパグリフロジンの 2 型糖尿病の当該製造販売承認申請時（初回申請時）には、原薬の物理化学的特性及び生物薬剤学的製剤分類、製剤開発及び溶出特性、相対バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性、食事の影響、並びにダパグリフロジン、BMS-511926 及びダパグリフロジン 3-*O*-グルクロン酸抱合体定量用の生物学的分析法についての試験結果を提出している。

本申請で新たに提出する生物薬剤学的試験成績はないが、本臨床概要には慢性腎臓病患者を対象とした本薬の国際共同第 III 相試験（D169AC00001 試験）における血漿中ダパグリフロジン濃度の分析法及び本試験で用いられた製剤について記載する。

2.7.1.1.2　分析法

臨床試験の薬物動態評価検体は [redacted] 社でバリデートされた測定法 “Validation of a Method for the Determination of Dapagliflozin in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection”（試験番号 8316647）によって測定された。この測定法において定量に用いる検体量は 75.0 µL であり、ダパグリフロジンの定量範囲は 0.200～200 ng/mL であった。

測定検体 75.0 µL に内部標準物質を含む溶液（アセトニトリル：水＝1：1）（容量比）25.0 µL 及び酢酸アンモニウム溶液 50 µL（濃度：1.0 M）を加え、分析対象物質をギ酸：アセトニトリル＝0.5：100（容量比）を用いたタンパク沈殿により分離し、[redacted] ([redacted])で固相抽出を行った。溶出液を窒素下約 50℃で乾固し、残渣を 100 µL の溶液（水：移動相 A＝50：50）（容量比）に再溶解させ、カラムスイッチングと陰イオン電子スプレー法による液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析で測定した。重み付け $1/x^2$ の線形最小二乗回帰により定量を行った。測定法の詳細は表 1 に示した。

表 1　　D169AC00001 試験におけるダパグリフロジンの測定法の要約

分析対象物質	検体の種類（抗凝固剤）	測定法	回帰モデル、及び重み付け	定量範囲（ng/mL）	測定精度（% CV）		真度（%偏差）	検体の安定性	測定法を使用した試験番号
					日間	日内			
ダパグリフロジン	血漿（K_3EDTA）	LC-MS/MS	Linear $1/x^2$	0.200 - 200	≤9.6%	≤10.3%	±1.7%	27 h at RT F/T= 5 cycles at both -20˚C and -70˚C LTS=373 days at -20˚C and 1163 days at -70˚C	D169AC00001

F/T：凍結融解、LC-MS/MS：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析、LTS：長期安定性、RT：室温

2.7.1.1.3　各臨床試験に用いられた製剤

表 2 に慢性腎臓病治療薬開発プログラムの臨床試験で用いたダパグリフロジン製剤の一覧を示す。

表 2　慢性腎臓病治療薬開発プログラムの臨床試験で用いた製剤

試験番号	製剤含量（mg）	製剤処方
D169AC00001 (DAPA-CKD)	5 及び 10	第 III 相製剤 [a]

[a] [redacted]は [redacted] を使用

慢性腎臓病治療薬開発プログラムの臨床試験（D169AC00001 試験）に用いた第 III 相製剤と市販用製剤の[redacted]は同じであるが、錠剤の[redacted]、[redacted]及び[redacted]が異なる。なお、いずれの製剤もフィルムコーティング錠であり、素錠に[redacted]に [redacted] を使用している。

第 III 相製剤と市販用製剤について、5 mg 及び 10 mg 錠の溶出挙動を比較した。試験は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）に準じて行った。パドル法 [redacted] rpm の条件下では、[redacted] の影響により、ベッセル内にマウントが認められ、溶出率のばらつきが大きくなった。このため、回転バスケット法 [redacted] rpm の条件（[redacted] mL、37°C）でも評価を行った。ダパグリフロジンの 2 型糖尿病の当該製造販売承認申請時の申請資料の 2.3.P.2.2.1 項に示したとおり、いずれの溶出試験液（[redacted]、pH [redacted]、[redacted]、[redacted]）においても速やかな溶出を示し（平均溶出率：[redacted] 分で [redacted]%以上）、第 III 相製剤及び市販用製剤は、5 mg 及び 10 mg 錠とも同様の溶出挙動を示した。これらの結果を「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準で評価すると、5 mg 及び 10 mg の各含量において、第 III 相製剤と市販用製剤は生物学的に同等とみなせると判定された。

第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

2.7.2　臨床薬理試験
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 3
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.2.4 特別な試験 5
2.7.2.5 付録 5

表目次

該当なし

図目次

該当なし

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度曲線下面積
CKD	Chronic kidney disease：慢性腎臓病
CL/F	Apparent clearance：経口クリアランス
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過量
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
popPK	Population PK：母集団薬物動態
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
Vc/F	Apparent volume of distribution：見かけの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

本概要では、CKD 患者の治療へのダパグリフロジンの適用を支持するため、DAPA-CKD 試験（D169AC00001 試験）のデータを用いた popPK 解析を要約する。

ダパグリフロジンの臨床薬理についての包括的な要約は、T2DM に対する適応に係る申請時に提出済みである。ダパグリフロジンの臨床薬理的特性及び、以前の適応取得時に構築された、臨床薬理に関連した添付文書上の注意事項は、CKD 患者においても同様である。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

DAPA-CKD 試験では、各々の患者からの PK 用検体は、52 週目投与前の 1 時点のみ収集したため、この成人 CKD 患者を対象とした試験におけるスパースなデータのみを用いて新たにモデルを構築することはできない。したがって、健康被験者並びに成人及び小児 T2DM 患者から得られたデータを用いて過去に構築した popPK 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と PK 特性を推定した。

目的

本探索的解析の目的は以下のとおりである。

- 健康被験者並びに成人及び小児 T2DM 患者から得られたデータを用いて過去に構築した popPK モデルを用いて、CKD 患者におけるダパグリフロジンの PK を評価すること。
- 異なる患者集団（T2DM 合併 CKD 患者、糖尿病非合併 CKD 患者、及び成人 T2DM 患者）間でダパグリフロジンの全身曝露量を比較すること。

データ及び方法

本 popPK 解析では、T2DM 合併又は糖尿病非合併成人 CKD 患者を対象とした第 III 相アウトカム試験（DAPA-CKD）、成人 T2DM 患者及び健康被験者を対象とした試験（成人 T2DM 患者：MB102003、MB102013、MB102032、D1690C00006；健康成人：MB102002）、並びに小児 T2DM 患者を対象とした試験（MB102091）から得られた血漿中ダパグリフロジン濃度データを用いた。3055 例から得られた計 9715 点の血漿中ダパグリフロジン濃度データを解析に用いた。DAPA-CKD 試験から CKD 患者 1778 例が解析対象に含まれ、そのうち 1218 例は T2DM を合併し、560 例は糖尿病を合併していなかった。

結果

PopPK 最終モデルは解析に用いたすべての血漿中ダパグリフロジン濃度データを適切に記述できた。過去の解析で特定された共変量の影響は今回の解析でも確認された。すなわち、CL/F に対する eGFR（eGFR の増加に伴う CL/F の増加）、CL/F に対する性別（男性における高い CL/F）、及び Vc/F に対する体重（体重の増加に伴う Vc/F の増加）の影響である。CL/F の母集団推定値は 21.6 L/h であり、健康被験者並びに成人及び小児 T2DM 患者を対象とした過去の解析における母集団推定値 22.9 L/h と同程度であった。

T2DM 合併成人 CKD 患者と糖尿病非合併成人 CKD 患者について、モデルから予測された AUC は同程度であった。T2DM 合併成人 CKD 患者の AUC の中央値は、CKD 非合併成人 T2DM 患者の約 1.6 倍であったが、この差は両患者集団の eGFR の違い（T2DM 合併成人 CKD 患者の中央

値：42 ml/min/1.73m^2、CKD 非合併成人 T2DM 患者の中央値：90 ml/min/1.73m^2）から想定されたものであった。

人種又は性別は AUC に影響しなかった。年齢が高い又は体重が低い患者において AUC が高かったが、この違いには臨床的な意義はないと考えられた。

腎機能が低下している患者は腎機能が正常な患者（eGFR＞90 mL/min/1.73m^2）と比べて AUC が高く、eGFR＝45～60 mL/min/1.73m^2 の集団では 1.6 倍、eGFR＝30～45 mL/min/1.73m^2 の集団では 2.0 倍、eGFR＝15～29 mL/min/1.73m^2 の集団では 2.4 倍であった。

結論

- T2DM 合併成人 CKD 患者と糖尿病非合併成人 CKD 患者について、モデルから予測された AUC には、臨床的な意義のある違いは認められなかった。
- モデルから予測された T2DM 合併成人 CKD 患者の AUC は、CKD 非合併成人 T2DM 患者より高かった。この結果は想定されたものであり、既知である CL/F に対する eGFR の影響の程度と一貫していた。
- 人種又は性別は AUC に影響しなかった。
- 年齢が高い又は体重が低い患者において AUC が高かったが、この違いには臨床的な意義はないと考えられた。
- 腎機能の低下に伴い AUC が増加することが示唆され、この結果は過去の試験と一貫していた。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

2.7.3　臨床的有効性
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
本概要で参照する試験 5
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 ダパグリフロジンの腎疾患における開発プログラムの目的と範囲 6
2.7.3.1.2 DAPA-CKD 試験デザインの概要 6
2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン 6
2.7.3.1.2.2 試験対象集団 7
2.7.3.1.2.3 無作為割付け 7
2.7.3.1.2.4 用量及び対照薬 7
2.7.3.1.2.5 試験前、試験中、及び試験後の治療 8
2.7.3.1.2.6 試験の目的 8
2.7.3.1.2.7 試験のエンドポイントの定義と判定 11
2.7.3.1.2.8 統計学的手法と症例数の設定 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 臨床試験一覧表 12
2.7.3.2.2 DAPA-CKD 試験の要約 12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.3.3.1 試験対象集団 14
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 14
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱 15
2.7.3.3.1.3 解析対象集団 15
2.7.3.3.1.4 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性並びに疾患特性 15
2.7.3.3.1.5 既往歴 18
2.7.3.3.1.6 併用薬剤の使用 18
2.7.3.3.1.6.1 無作為割付け時の薬剤 18
2.7.3.3.1.6.2 無作為割付け後の併用薬剤 18
2.7.3.3.1.7 治験薬の遵守状況 18
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 18
2.7.3.3.2.1 試験の階層及び全体的な有効性の結果の要約 18
2.7.3.3.2.2 主要評価項目：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） 19
2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目の感度分析 24
2.7.3.3.2.3 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） 24
2.7.3.3.2.4 副次的評価項目：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 25
2.7.3.3.2.5 副次的評価項目：全死亡（死因を問わない） 26
2.7.3.3.2.6 探索的評価項目 29
2.7.3.3.2.6.1 UACR 29

2.7.3.3.2.6.2 血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇 31
2.7.3.3.2.6.3 eGFR 31
2.7.3.3.2.6.4 収縮期血圧 33
2.7.3.3.2.6.5 HbA1c 33
2.7.3.3.2.6.6 体重 33
2.7.3.3.2.6.7 高カリウム血症 33
2.7.3.3.3 サブグループにおける結果の比較 33
2.7.3.3.3.1 糖尿病の合併の有無別の有効性 33
2.7.3.3.3.1.1 主要評価項目及び副次的評価項目の概要 33
2.7.3.3.3.1.2 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） 34
2.7.3.3.3.1.3 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） 39
2.7.3.3.3.1.4 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 39
2.7.3.3.3.1.5 全死亡（死因を問わない） 40
2.7.3.3.3.2 人口統計学的及びベースライン別特性の有効性 40
2.7.3.3.3.2.1 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） 40
2.7.3.3.3.2.2 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） 42
2.7.3.3.3.2.3 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 44
2.7.3.3.3.2.4 全死亡（死因を問わない） 46
2.7.3.3.4 有効性の結論 48
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 48
2.7.3.4.1 推奨用法・用量 48
2.7.3.4.2 推奨用量を裏付ける臨床データ 48
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 49
2.7.3.6 付録 49

表目次

表 1 DAPA-CKD 試験の主要目的及び副次的目的 9
表 2 DAPA-CKD 試験の本申請に関連する探索的目的 10
表 3 被験者のベースライン特性（FAS） 16
表 4 主要評価項目及び副次的評価項目の検証的解析（階層的手順）の概要（FAS） 19
表 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）のイベントの初回発現までの期間（FAS） 22
表 6 中央判定された死因の要約（FAS） 28
表 7 T2DM 合併の有無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）（各構成要素を含む）のイベントの初回発現までの期間（FAS） 37

表 8 主要複合エンドポイント（CKD の原因疾患別の 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）（各構成要素を含む）のイベントの初回発現までの期間（FAS） 38
表 9 T2DM 合併の有無別の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（各構成要素を含む）のイベントの初回発現までの期間（FAS） 39

図目次

図 1 被験者の内訳 15
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） 20
図 3 eGFR の 50%以上の持続的な低下の Kaplan-Meier 曲線（FAS） 23
図 4 末期腎不全への進展の Kaplan-Meier 曲線（FAS） 23
図 5 心血管死の Kaplan-Meier 曲線（FAS） 24
図 6 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 Kaplan-Meier 曲線（FAS） 25
図 7 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） 26
図 8 全死亡（死因を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（FAS） 27
図 9 反復測定モデルによる UACR のベースラインからの調整済み平均変化率及び 95% CI（FAS） 30
図 10 反復測定モデルによる eGFR（CKD-EPI）のベースラインからの調整済み平均変化率及び 95% CI（FAS） 32
図 11 主要評価項目及び副次的評価項目のベースラインにおける糖尿病の合併の有無別フォレストプロット（FAS） 34
図 12 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 T2DM 合併の有無別 Kaplan-Meier 曲線（FAS、T2DM 合併患者） 35
図 13 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 T2DM 合併の有無別 Kaplan-Meier 曲線（FAS、糖尿病非合併患者） 36
図 14 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）のサブグループ別フォレストプロット（FAS） 41
図 15 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）のサブグループ別フォレストプロット（FAS） 43
図 16 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サブグループ別フォレストプロット（FAS） 45
図 17 全死亡（死因を問わない）までの期間のサブグループ別フォレストプロット（FAS） 47

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ACE	Angiotensin converting enzyme：アンジオテンシン変換酵素
ARB	Angiotensin II receptor blocker：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
CEA	Clinical Event Adjudication：臨床イベント判定
CI	Confidence interval：信頼区間
CKD	Chronic kidney disease：慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration：CKD 疫学コラボレーション
CSR	Clinical study report：治験総括報告書
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
eCRF	Electronic case report form：電子症例報告書
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
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
HbA1c	Glycated haemoglobin：ヘモグロビン A1c（糖化ヘモグロビン）
IxRS	Interactive Voice/Web Response System：電話又は Web を使った応答による登録システム
PACD	Primary analysis censoring date：主要解析打ち切り日
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
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

本概要で参照する試験

第 II/III 相試験（試験番号、試験の略称及び第 5 部内の CSR の記載場所）

試験番号	試験の略称	第 5 部内の記載場所
D169AC00001	DAPA-CKD	5.3.5.1

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 ダパグリフロジンの腎疾患における開発プログラムの目的と範囲

CKD は、心血管疾患に関連する重篤で進行性の疾患であり、心不全（Dhingra et al 2011）及び早期死亡（Muntner et al 2002）、末期腎不全、及び腎代替療法の必要性（Webster et al 2017）等の有害アウトカムのリスクを増加させる（Go et al 2004）。本概要の目的は、CKD 成人患者の CKD 治療に対する SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジンの有効性の根拠となるデータを示すことである。CKD における医療上のアンメットニーズの詳細及びダパグリフロジンの製品開発の根拠は、臨床に関する概括評価 2.5.1 項を参照されたい。

本概要は、ダパグリフロジンの D169AC00001 試験（以下、DAPA-CKD 試験）に基づいている。DAPA-CKD 試験は、CKD 患者において現行の標準治療と併用したときの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、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［eGFR の 15 mL/min/1.73 m^2 未満の持続、慢性透析療法、又は腎臓移植］、心血管死、又は腎臓死）を評価した。

DAPA-CKD 試験の対象集団は、CKD（T2DM の合併の有無を問わない）と診断された成人とした。DAPA-CKD 試験は、CKD 患者におけるダパグリフロジンの腎保護作用及び心血管ベネフィットを検討する初めての臨床試験である。

2.7.3.1.2 DAPA-CKD 試験デザインの概要

2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン

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、国際共同試験であった。試験対象集団は、T2DM 合併又は糖尿病非合併の CKD 患者（eGFR が 25 mL/min/1.73 m^2 以上、75 mL/min/1.73 m^2 以下でアルブミン尿［UACR が 200 mg/g 以上、5,000 mg/g 以下］）で、ACE 阻害薬又は ARB を患者の最大耐量で変更なく継続的に服用している者とした。

DAPA-CKD 試験は、CKD 患者に対する CKD の進行、心血管死、又は腎臓死の抑制において、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、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［eGFR の 15 mL/min/1.73 m^2 未満の持続、慢性透析療法、又は腎臓移植］、心血管死、又は腎臓死）を評価した。副次的評価項目は、（1）eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死の複合エンドポイント、（2）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、（3）全死亡（死因を問わない）であった。安全性の目的は、当該対象患者集団におけるダパグリフロジンの安全性及び忍容性を評価することであった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に DMC は、[redacted] 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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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。アストラゼネカ社及び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。

詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 9 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.2 試験対象集団

DAPA-CKD 試験の適格患者として、Visit 1 で eGFR が 25 mL/min/1.73 m^2 以上、75 mL/min/1.73 m^2 以下（CKD-EPI 式）であり、Visit 1 の 3 カ月以上前からアルブミン尿の増加が認められ、Visit 1 における UACR が 200 mg/g 以上、5,000 mg/g 以下の CKD 成人患者を組み入れた。[redacted]、選択基準の UACR の下限値は 200 mg/g とした。これは、治験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。さらに、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対象とした。

バイアスを最小化し、患者の安全性を確保するために除外基準を設定した。主な除外基準は以下のとおりであった。

- 既知の多発性嚢胞腎が認められる者
- フレアを伴う糸球体腎炎（ループス腎炎又は抗好中球細胞質抗体関連血管炎）が認められる者
- 活動性の腎炎症が持続している者（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を受けた者）
- 1 型糖尿病を有する者
- 組入れ前 12 週間以内に心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建術等）を有した者
- 組入れ時にニューヨーク心臓協会心機能分類 IV のうっ血性心不全が認められる者

すべての選択基準及び除外基準は、DAPA-CKD 試験 CSR 9.3.1 項及び 9.3.2 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.3 無作為割付け

IxRS を用いて、患者をダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与又はプラセボ投与に 1:1 の比で無作為に割り付けた。各サブグループ内の投与群間がほぼ均衡となるよう、無作為割付け時の T2DM の合併の有無により層別割付けした。また、各投与群で UACR が 1,000 mg/g 以下及び 1,000 mg/g 超の患者の割合が等しくなるよう、IxRS を介して層別割付けした。さらに、無作為割付け時の eGFR が 60～75 mL/min/1.73 m^2 の患者数が、サブグループとして約 10%を超えないようモニタリングした。T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者の割付け例数は、いずれかのサブグループが 30%を下回らないようモニタリングした。無作為割付け例数が既定の上限に達した場合、無作為割付けを制限した。

詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 9.4 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.4 用量及び対照薬

本試験ではダパグリフロジン 10 mg の用量を選択した。ダパグリフロジンの海外における製造販売承認用量 10 mg は良好な忍容性を示し、T2DM の治療及び左室駆出率の低下した心不全を有する患者に対する治療で有効性が認められている。本用量は、CKD 及びアルブミン尿を認める T2DM 合併患者で血糖降下作用とは無関係に、腎関連リスク因子（血圧及びアルブミン尿）を効果的に低下させることが示されている（Petrykiv et al 2017）。また、CKD ステージ 3（eGFR：30～60 mL/min/1.73 m^2）の患者を対象とした試験で、本用量の忍容性は良好であった（Kohan et al 2014）。

臨床的に必要な場合、ダパグリフロジン 5 mg への減量を可能とした。ただし、減量又は投与を中断した場合、患者の症状が安定したと治験担当医師が判断した時点で、速やかにダパグリフロジン 10 mg（又はそれに対応するプラセボ製剤）に増量するか、投与を再開することとした。

すべての患者は、現在利用可能な CKD の標準治療を受けることとした。したがって、このような標準治療下で追加治療の評価を行う試験デザインでは、プラセボは適切な対照薬と考えられた。

詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 9.2.4 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.5 試験前、試験中、及び試験後の治療

すべての患者は、治験実施計画書に従い、心血管リスク因子（血圧、脂質、及び抗血栓治療等）、糖尿病、及び CKD 合併症（高リン血症、副甲状腺機能亢進症、高カリウム血症、アシドーシス、及び腎性貧血等）に対する各国の標準治療に従って治療することとした。患者の安全及び健康のために必要と考えられる場合、治験担当医師の判断により、以下に記載した以外の薬剤を投与した。

適格患者は、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、添付文書に記載された範囲内で、最大耐量で変更なく継続的に服用している者とした。患者が組入れ時に ACE 阻害薬又は ARB を服用していない場合は、その理由を eCRF に記録することとした。

試験期間を通して、以下の CKD 関連治療薬の詳細を eCRF に記録することとした。

- RAAS 阻害薬：ACE 阻害薬／ARB、レニン阻害薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
- 利尿薬：ループ利尿薬、チアジド系利尿薬、その他の利尿薬
- 腎疾患（基礎疾患）の治療：細胞傷害性薬剤、免疫抑制剤、その他の免疫療法
- リン吸着薬
- カリウム吸着薬

本試験の無作為割付け時に T2DM を合併していた患者は、それぞれの T2DM 治療を継続した。確立されたガイドラインに従い、実施医療機関で測定された臨床検査値に基づき治療を行うこととした。各患者の糖尿病治療薬の調節は、糖尿病の治療を担当している医師の裁量に委ねた。eCRF にはベースライン時の糖尿病治療薬を記録し、試験期間中に変更が生じた場合も記録することとした。インスリン及び／又はスルホニルウレア剤の投与を受けており、無作為割付け時（ベースライン時）の HbA1c 値が 7%以下の患者では、インスリンを 10～20%（1 日量）、スルホニルウレア剤を 25～50%減量し、血糖値の測定頻度を増やすことを検討することとした。

試験期間を通して、非盲検下で SGLT2 阻害薬（例：ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ertugliflozin、トホグリフロジン、ルセオグリフロジン、及びこれらの有効成分を含有する配合剤）を併用投与（つまり、治験薬との併用）することは禁止した。また、患者が治験薬を服用していない期間であっても、試験期間中に非盲検下で SGLT2 阻害薬を投与すると試験結果の解釈に影響を与える可能性があるため、患者を適切に治療する他の方法をすべて考慮したうえで、他に治療選択肢がない場合以外は、SGLT2 阻害薬を投与してはならないこととした。

詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 9 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.6 試験の目的

本試験の主要目的及び副次的目的を表 1 に、本申請に関連する探索的目的を表 2 にそれぞれ示す。すべての DAPA-CKD 試験の試験目的及び関連評価項目については、DAPA-CKD 試験 CSR 8 項を参照されたい。

表 1　　DAPA-CKD 試験の主要目的及び副次的目的

目的		評価項目
主要目的	eGFR が 25 mL/min/1.73 m^2 以上 75 mL/min/1.73 m^2 以下、かつアルブミン尿（UACR が 200 mg/g 以上 5,000 mg/g 以下）の患者において、現行の標準治療に追加したダパグリフロジンが、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）のイベント発現率を低下させるか否かについて、プラセボに対する優越性を検証する。	以下の複合エンドポイントに含まれる評価項目のうち、いずれかのイベントの初回発現までの期間 1　eGFR の 50%以上の持続的*な低下 2　末期腎不全への進展 　○　eGFR の 15 mL/min/1.73 m^2 未満の持続* 　○　慢性*透析療法又は 　○　腎臓移植 3　心血管死 4　腎臓死 ** CEA 規程の定義による*[1]
副次的目的	ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、腎機能悪化に関する複合エンドポイントのイベント発現率を低下させるか否かを評価する。	以下の複合エンドポイントに含まれる評価項目のうち、いずれかのイベントの初回発現までの期間 1　eGFR の 50%以上の持続的な低下 2　末期腎不全への進展 3　腎臓死
副次的目的	ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、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のイベント発現率を低下させるか否かを評価する。	以下の複合エンドポイントに含まれる評価項目のうち、いずれかのイベントの初回発現までの期間 1　心血管死 2　心不全による入院
副次的目的	ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、全死亡（死因を問わない）のイベント発現率を低下させるか否かを評価する。	全死亡（死因を問わない）までの期間
副次的目的（安全性）	対象患者集団におけるダパグリフロジンの安全性及び忍容性を評価する。	1　重篤な有害事象 2　治験薬の投与中止に至った有害事象 3　血液生化学検査／血液学的検査項目の変化 4　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、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」］）

[1] 持続とは、28 日以上の間隔をあけて連続した 2 回の中央検査機関による eGFR 測定値が基準を満たしている場合と定義した。以下のいずれかが当てはまる場合は慢性透析の基準を満たすとした。透析治療が 28 日間以上継続されていた又は死亡、無益若しくは患者の希望により透析治療が 28 日目までに中止された場合でも、腎機能悪化が不可逆的であるとみなされた場合。

表 2　　DAPA-CKD 試験の本申請に関連する探索的目的

目的		評価項目
探索的目的	ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、慢性透析療法、腎臓死又は腎臓移植の複合エンドポイントのイベント発現率を低下させるか否かを評価する。	以下の複合エンドポイントに含まれる評価項目のうち、いずれかの初回発現までの期間 1　慢性透析療法 2　腎臓移植 3　腎臓死
探索的目的	ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、主要エンドポイントの個々のイベント発現率を低下させるか否かを評価する。	以下の個々のイベントそれぞれの初回発現までの期間 1　eGFR の 50%以上の持続的な低下 2　末期腎不全への進展 3　心血管死 4　腎臓死
探索的目的	ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、腎機能の持続的な低下のイベント発現率を低下させるか否かを評価する。	連続した 2 回の eGFR（中央検査機関により測定）が以下のいずれかに当てはまるまでの期間（1 回目の時点を評価する） 1　eGFR のベースラインから 30%以上の低下 2　eGFR のベースラインから 40%以上の低下
探索的目的	eGFR に及ぼす経時的な影響について、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。	以下の期間における eGFR の経時的変化 1　ベースラインから投与終了時まで 2　投与開始後最初の測定時点から投与終了時まで
探索的目的	CKD ステージ 4（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満）に進展した患者の減少をもたらすか否かについて、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。	ベースライン時に eGFR が 40 mL/min/1.73 m^2 超であった患者のうち、試験期間中に CKD ステージ 4 に進展した患者の割合
探索的目的	UACR に及ぼす影響について、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。	UACR のベースラインからの変化
探索的目的	ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、高カリウム血症及び低カリウム血症の発現率を低下させるか否かを評価する。	以下の各血清カリウム値（中央検査機関により測定）の初回発現までの期間 • 6.0 mmol/L 超 • 5.5 mmol/L 超 • 3.5 mmol/L 未満 • 3.0 mmol/L 未満

表 2　　DAPA-CKD 試験の本申請に関連する探索的目的

目的		評価項目
探索的目的	ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、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を低下させるか否かを評価する。	血清クレアチニン値の 2 倍以上の上昇（中央検査機関による直近の検査値との比較）の初回発現までの期間
探索的目的	T2DM 合併患者サブグループの HbA1c 値に及ぼす影響について、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。	HbA1c のベースラインからの変化
探索的目的	収縮期血圧に及ぼす影響について、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。	収縮期血圧のベースラインからの変化
探索的目的	体重に及ぼす影響について、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。	体重のベースラインからの変化
探索的目的	心不全による入院の減少をもたらすか否かについて、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。	心不全による入院の初回発現までの期間

Table shows a selection of exploratory endpoints. For a Full list, see DAPA-CKD CSR Section 8.4 in CTD Module 5.3.5.1.

2.7.3.1.2.7　　試験のエンドポイントの定義と判定

本申請に関連する試験のエンドポイントの定義を本項で記述する。評価項目の定義の詳細は、DAPA-CKD 試験 治験実施計画書 5.1.3 項を参照されたい。判定の詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 9.7.1 項及び 6.3.4 項を参照されたい。

eGFR のベースラインからの 50%以上の持続的な低下及び 15 mL/min/1.73 m^2 未満の持続は、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とした。これらのエンドポイントは中央検査機関から導出されるものであり、中央判定されるものではなかった。eGFR は CKD-EPI 式（Levey et al 2009）を用いて算出した。

以下の潜在的エンドポイントを eCRF に記録し、中央判定のため CEA 委員会に提出した。なお、潜在的エンドポイントは、全死亡（死因を問わない）、腎関連エンドポイント（透析療法、腎臓移植、血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇［中央検査機関による直近の測定値との比較］）、心不全による入院、心虚血イベント、脳血管イベントとした。慢性透析療法は、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に判定された。有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に含めるためには、eGFR イベントを除き、CEA 委員会による確認を必須とした。

2.7.3.1.2.8　　統計学的手法と症例数の設定

症例数の設定の詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 9.8.3 項を参照されたい。解析対象集団の説明は、DAPA-CKD 試験 CSR 9.8.2 項を参照されたい。統計学的手法の詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 9.8 項を参照されたい。

主要評価項目及び副次的評価項目の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。統計学的有意性の検定は、DAPA-CKD試験CSR 9.8.1.3項で規定した評価項目に対して事前に定めた順序で評価した。検定手順は、先行する評価項目に関する帰無仮説が片側有意水準0.025で棄却された場合は次の階層に移行し、棄却されなかった場合は終了することとした。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。

治験実施計画書改訂第[redacted]版より、本試験では[redacted]しないこととした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 臨床試験一覧表

DAPA-CKD試験の臨床試験一覧表は、5.2項を参照されたい。

2.7.3.2.2 DAPA-CKD試験の要約

DAPA-CKD試験の要約は、「個々の試験のまとめ」に記載している。

本試験は、CKDの進行、心血管死、又は腎臓死の抑制において、現行の標準治療に追加したダパグリフロジン10 mgをプラセボと比較検討したevent-driven、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、国際共同試験であった。DAPA-CKD試験の対象集団は、アルブミン尿（UACRが200 mg/g以上、5,000 mg/g以下）を認めるCKD（eGFRが25 mL/min/1.73 m^2以上、75 mL/min/1.73 m^2以下）と診断された18歳以上の患者であり、T2DMの合併の有無は問わないこととした。患者は、現行の標準治療としてACE阻害薬又はARBを変更なく、患者の最大耐量で継続的に服用している者とした。

DAPA-CKD試験の主要目的は、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［eGFRの15 mL/min/1.73 m^2未満の持続、慢性透析療法、又は腎臓移植］、心血管死、又は腎臓死）のイベント発現率の低下において、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ことであった。副次的目的は、（1）eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死の複合エンドポイント（2）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（3）全死亡（死因を問わない）のイベント発現率の低下において、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ことであった。安全性の目的は、当該対象患者集団におけるダパグリフロジンの安全性及び忍容性を評価することであった。

DAPA-CKD試験はevent-driven試験であった。真のハザード比を0.78、片側αを2.5%と仮定し、主要評価項目の90%の統計学的検出力を得るために、681件の主要エンドポイントイベントを収集することを事前に計画した。これはダパグリフロジンとプラセボに1:1の比で割り付けることを前提としていた。DMCは定期的なデータレビューでダパグリフロジンの顕著な有効性が認められため、試験の早期中止を勧告した。治験運営委員会は2020年4月2日の会議で、アストラゼネカ社とともに治験終了日を2020年4月3日とすることを決定した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にデータベースロックを行った。

本試験は21カ国386施設で実施され、4,304例（ダパグリフロジン群2,152例、プラセボ群2,152例）を無作為割付けした。治験薬の早期投与中止例の割合は全体で13.5%であり、投与群間で同程度であった。全体で99.7%が試験を完了した。最終来院日までの試験期間の中央値は28.5カ月であった。

患者の人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で概ね同様であった。両投与群において、67.5%が T2DM 合併患者であった。eGFR の平均値は 43.1 mL/min/1.73 m^2、UACR の中央値は 949.3 mg/g、収縮期血圧の平均値は 137.1 mmHg であった。両投与群において、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満であった患者は 14.5%であった。

本試験は主要目的及びすべての副次的目的を達成した。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、ダパグリフロジン群のプラセボ群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］、$p < 0.0001$）。主要複合エンドポイントの構成要素はいずれも、ダパグリフロジンの治療効果に寄与していた。有効性主要評価項目の優越性が示されたため、有効性の副次的評価項目の階層的な検定を開始した。副次的エンドポイントのイベント発現率の低下において、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示され、各副次的評価項目のハザード比（95% CI）及び p 値は、心血管死を除く腎複合エンドポイントで 0.56（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で 0.71（0.55, 0.92）、$p = 0.0089$、並びに全死亡（死因を問わない）で 0.69（0.53, 0.88）、$p = 0.0035$ であった。主要評価項目及び副次的評価項目において、ダパグリフロジンの治療効果は、サブグループ間（ベースライン時の糖尿病の合併の有無、eGFR、及び UACR 別を含む）で概ね一貫した傾向がみられた。ダパグリフロジン投与により、30%以上及び 40%以上の eGFR が低下するまでの時間、並びに eGFR の経時的な低下といった腎不全の進行に関連する探索的評価項目のイベント発現率も低下した。さらに、ダパグリフロジン投与により、腎機能の急性悪化のイベント発現率が低下し（来院間の血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇によって評価）、試験期間を通して UACR 及び収縮期血圧等の腎障害の増悪に関連するリスクマーカーが低下した。

本試験全体でダパグリフロジンの曝露量は 4,448 人・年であった。治験薬の曝露期間の中央値はダパグリフロジン群で 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。新たな安全性上の懸念は認められなかった。ダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。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は投与群間で同程度であった。腎関連事象及び重度の低血糖事象は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。ダパグリフロジン群では DKA は認められなかった。体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多かったが、重篤な体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は両投与群で同程度であった。切断に至った有害事象の発現例数は投与群間で同程度であり、リスクの高いサブグループである 65 歳以上の患者及び eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者においても発現割合の増加はみられなかった。切断に至った有害事象（外傷を除く）は、1 例を除きすべて T2DM 合併患者でみられた。骨折はダパグリフロジン群の 4.0%、プラセボ群の 3.2%にみられた。経時的な発現割合、骨折の部位、及び骨折のリスクが高いサブグループ（高齢者、女性、腎機能の低い患者）における結果から、ダパグリフロジン投与と骨折のリスクに因果関係は認められなかった。糖尿病非合併患者では DKA と重度の低血糖事象は認められなかった。糖尿病非合併患者及び T2DM 合併患者において、全体的な安全性プロファイルは概ね一致していた。eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループにおける全体的な安全性プロファイルは、全体集団における安全性プロファイルと概ね一致していた。

DAPA-CKD 試験の全体的な結果に基づくと、CKD 患者（T2DM の合併の有無を問わない）において、標準治療に追加したダパグリフロジン 10 mg 投与は安全であり、腎不全、心不全、及び早期死亡のリスクを減少させることが示唆された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

試験対象集団に関する全結果は DAPA-CKD 試験 CSR 10 項、有効性に関する全結果は DAPA-CKD 試験 CSR 11 項を参照されたい。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本項では、DAPA-CKD 試験の被験者の内訳、被験者背景、及びその他のベースライン特性について記述する。

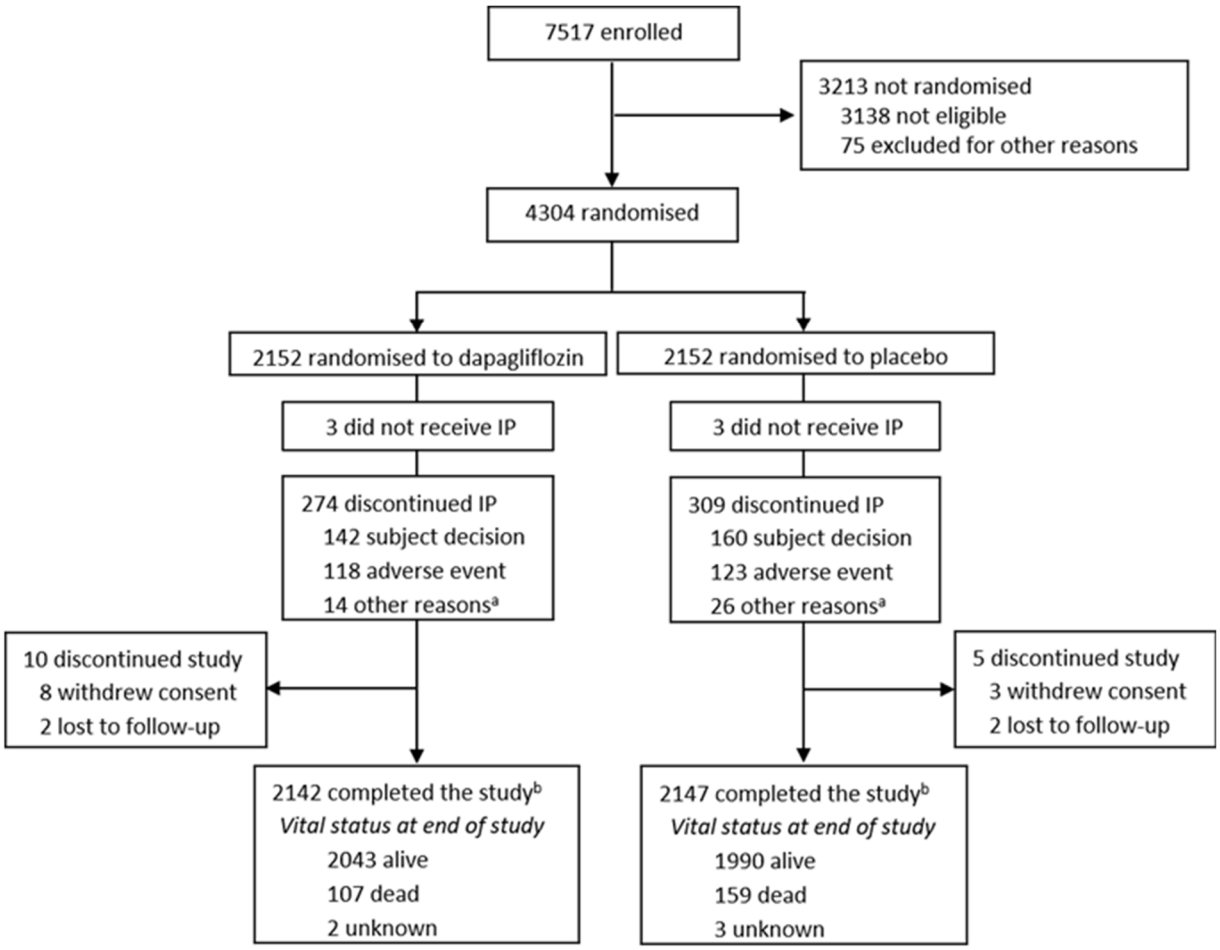
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

試験全体で 7,517 例が組み入れられ、4,304 例が無作為割付けされ、4,289 例が試験を完了した（図 1）。PACD までの試験期間の中央値は 27.6 カ月（範囲：0.1～38.2 カ月）であり、最終来院日までの試験期間の中央値は 28.5 カ月（範囲：0.3～39.2 カ月）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.10 を参照）。試験期間中の同意撤回は全体で 11 例（0.3%）であり、同意撤回例の割合は投与群間で同程度であった。全体で 15 例（ダパグリフロジン群 10 例、プラセボ群 5 例）が試験を中止した。全体で 5 例が生存状況不明であった。ダパグリフロジン群で 2,142 例（99.5%）、プラセボ群で 2,147 例（99.8%）が試験を完了した（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.1 を参照）。

治験薬の投与中止例は全体で 13.5%と少なく、ダパグリフロジン群（12.7%）とプラセボ群（14.4%）で同程度であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.1 及び図 3 を参照）。

詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 10.1 項を参照されたい。

図 1　　被験者の内訳



[a] Summed up remaining possible reasons for discontinuing IP: severe non-compliance to protocol, development of study specific discontinuation criteria (confirmed DKA, positive pregnancy test), other.

[b] Defined as all randomised subjects that did not discontinue study.

DKA, diabetic ketoacidosis; IP investigational product.

Source: DAPA-CKD CSR Figure 2 in CTD Module 5.3.5.1

2.7.3.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱は、DAPA-CKD 試験 CSR 10.2 項を参照されたい。

2.7.3.3.1.3　解析対象集団

各投与群 2,152 例を FAS とし、治験薬を投与されなかった 6 例は安全性解析対象集団から除外した。詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 10.3 項を参照されたい。

2.7.3.3.1.4　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性並びに疾患特性

患者の人口統計学的特性は、投与群間でバランスがとれていた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.4 を参照）。全体の 66.9%が男性であり、平均年齢は 61.8 歳であった。そのうち 42.2%が 65 歳超、57.8%が 65 歳以下であった。地域別では、28.6%がヨーロッパで、18.9%が北米で、

21.2%がラテン／南アメリカで、31.3%がアジアであった。人種別では、53.2%が白人で、34.1%がアジア人で、4.4%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。

全体の 67.5%が T2DM 合併患者で、32.5%が糖尿病非合併患者であった。両投与群における T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者の割合は同程度であった。T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者のサブグループにおける患者の人口統計学的特性及びベースライン特性を 2.7.3.6 項付録 Table 2.7.3.1 及び Table 2.7.3.2 に示す。

患者の一般的なベースライン特性及び CKD 関連のベースライン特性を表 3 に要約する。患者のベースライン特性は、投与群間で概ねバランスがとれていた。ベースライン時の eGFR の平均値は 43.1 mL/min/1.73 m^2、UACR の中央値は 949.3 mg/g、収縮期血圧の平均値は 137.1 mmHg であった。全体の 14.5%は eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満で、30 mL/min/1.73 m^2 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満は 44.5%であり、投与群間で同程度であった。全体で、治験担当医師の臨床的判断に基づく CKD の原因疾患の割合は、糖尿病性腎症が 58.3%と最も多く、次いで虚血性／高血圧性腎症が 16.0%、慢性糸球体腎炎が 16.1%であった。

表 3　　被験者のベースライン特性（FAS）

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N = 2152)	Placebo (N = 2152)	Total (N = 4304)
eGFR (ml/min/1.73m^2)	n	2152	2152	4304
	Mean	43.2	43.0	43.1
	SD	12.3	12.4	12.4
	Median	41.0	42.0	41.0
	Min	19	20	19
	Max	86	85	86
eGFR (ml/min/1.73m^2) n (%)	n	2152	2152	4304
	< 30	293 (13.6)	331 (15.4)	624 (14.5)
	30 - < 45	979 (45.5)	919 (42.7)	1898 (44.1)
	45 - < 60	646 (30.0)	682 (31.7)	1328 (30.9)
	≥ 60	234 (10.9)	220 (10.2)	454 (10.5)
UACR (mg/g)	n	2152	2152	4304
	Mean	1370.6	1356.4	1363.5
	SD	1197.9	1171.5	1184.7
	Median	964.8	933.8	949.3
	Min	23	124	23
	Max	11905	8963	11905
UACR (mg/g) n (%)	n	2152	2152	4304
	≤ 1000	1104 (51.3)	1121 (52.1)	2225 (51.7)
	> 1000	1048 (48.7)	1031 (47.9)	2079 (48.3)
Most likely etiology of CKD n (%)	n	2152	2152	4304
	Diabetic Nephropathy	1271 (59.1)	1239 (57.6)	2510 (58.3)
	Ischaemic/Hypertensive Nephropathy	324 (15.1)	363 (16.9)	687 (16.0)
	Chronic Glomerulonephritis	343 (15.9)	352 (16.4)	695 (16.1)
	FSGS	53 (2.5)	62 (2.9)	115 (2.7)
	IgA Nephropathy	137 (6.4)	133 (6.2)	270 (6.3)
	Membranous Nephropathy	19 (0.9)	24 (1.1)	43 (1.0)
	Minimal Change	7 (0.3)	4 (0.2)	11 (0.3)

表 3　　被験者のベースライン特性（FAS）

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N = 2152)	Placebo (N = 2152)	Total (N = 4304)
	Other Glomerulonephritis	127 (5.9)	129 (6.0)	256 (5.9)
	Chronic Interstitial Nephritis	33 (1.5)	20 (0.9)	53 (1.2)
	Chronic Pyelonephritis (Infectious)	30 (1.4)	39 (1.8)	69 (1.6)
	Obstructive Nephropathy	13 (0.6)	12 (0.6)	25 (0.6)
	Renal Artery Stenosis	6 (0.3)	4 (0.2)	10 (0.2)
	Unknown	110 (5.1)	104 (4.8)	214 (5.0)
	Other	22 (1.0)	19 (0.9)	41 (1.0)
T2DM n (%)[a]	n	2152	2152	4304
	Yes	1455 (67.6)	1451 (67.4)	2906 (67.5)
	No	697 (32.4)	701 (32.6)	1398 (32.5)
SBP (mmHg)	n	2152	2152	4304
	Mean	136.7	137.4	137.1
	SD	17.5	17.3	17.4
	Median	135.7	136.3	136.0
	Min	90	82	82
	Max	216	217	217
DBP (mmHg)	n	2152	2152	4304
	Mean	77.5	77.5	77.5
	SD	10.7	10.3	10.5
	Median	77.8	77.7	77.7
	Min	35	43	35
	Max	122	136	136
Body Mass Index (kg/m^2)	n	2149	2147	4296
	Mean	29.4	29.6	29.5
	SD	6.0	6.3	6.2
	Median	29.0	29.0	29.0
	Min	15	16	15
	Max	66	57	66

[a] Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes: Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both Visit 1 and Visit 2.

CKD, chronic kidney disease; Dapa, dapagliflozin; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FAS, full analysis set; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; HbA1c, glycated haemoglobin a1c; IgA, immunoglobulin A; Max, maximum; Min, minimum; N, number of subjects in treatment group; n, number of subjects included in analysis; Other Glomerulonephritis, other primary or secondary glomerulosclerosis; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.1.7 in CTD Module 5.3.5.1

詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.7 を参照されたい。

2.7.3.3.1.5 既往歴

内科的な既往歴、手術歴、及び喫煙歴は投与群間で同様であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.6.1、表 14.1.6.2、及び表 14.1.8 を参照）。全体で、患者の 37.4%は心血管関連の既往歴を有していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.6.3 を参照）。さらに、患者の 95.7%に高血圧、69.4%に脂質異常症、10.9%に心不全、9.1%に心筋梗塞、6.2%に虚血性脳卒中、及び 7.6%に末梢動脈閉塞性疾患の既往歴があった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.6.1 を参照）。

2.7.3.3.1.6 併用薬剤の使用

2.7.3.3.1.6.1 無作為割付け時の薬剤

無作為割付け時の CKD 及び心血管疾患に関連する併用薬の詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 表 10 を参照されたい。無作為割付け時に、現行の標準治療の腎保護療法として患者の最大耐量の ACE 阻害薬又は ARB が投与されていることとした。

全体で、患者の約 97%が無作為割付け時に ACE 阻害薬（31.5%）又は ARB（66.7%）の投与を受けていた。無作為割付け時における ACE 阻害薬又は ARB の使用状況は、投与群間でバランスがとれていた。最も多く使用されていた心血管治療薬の分類は、脂質低下薬（69.4%）、カルシウム拮抗薬（50.7%）、抗血栓薬（47.4%）、及び利尿薬（43.7%）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 10 を参照）。

最も多く使用されていた糖尿病治療薬は、インスリン（55.4%）であり、次いでビグアナイド（43.0%）及びスルホニルウレア剤（26.8%）であった。糖尿病治療薬の使用状況は、投与群間で概ねバランスがとれていた。無作為割付け時の糖尿病治療薬の詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.5.2 を参照されたい。

2.7.3.3.1.6.2 無作為割付け後の併用薬剤

患者は、試験期間を通して心血管リスク因子、糖尿病、及び CKD 合併症の治療を受けた（2.7.3.1.2.5 項を参照）。ACE 阻害薬及び ARB は、試験期間を通して高い使用率が維持され、投与群間でバランスがとれていた。CKD 及び心血管治療薬の使用状況においても、試験期間を通して投与群間でバランスがとれていた。局所投与を除くステロイドの使用状況は、試験期間を通してプラセボ群（8.2%）と比較してダパグリフロジン群（6.9%）で少なかったが、他の免疫抑制剤の使用は投与群間でバランスがとれていた。

両投与群において、34 例（0.8%）は、試験期間中に非盲検下で SGLT2 阻害薬が投与され、そのうち 14 例は併用禁止薬剤の使用（すなわち、治験薬との併用）に該当し、治験実施計画書からの重要な逸脱と判断された。併用禁止薬剤の使用状況は投与群間で類似していた。

無作為割付け後の併用薬剤の詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.5.4 を参照されたい。試験期間中の CKD 及び心血管治療薬の使用状況は、DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.5.5 を参照されたい。試験期間中の併用禁止薬剤の詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.5.3 を参照されたい。

2.7.3.3.1.7 治験薬の遵守状況

無作為割付けされた治験薬の遵守率は高く、投与群間で同様であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.9 を参照）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 試験の階層及び全体的な有効性の結果の要約

本試験は主要目的及びすべての副次的目的を達成した（表 4）。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、又は腎臓死からなる主要複合エンドポイントのイベント

発現率の低下において、ダパグリフロジンのプラセボに対する優越性が示された。主要複合エンドポイントの構成要素はいずれも、ダパグリフロジンの治療効果に寄与していた。有効性主要評価項目に対する優越性が示されたため、有効性副次的評価項目の階層的な検定を開始した。検証的解析の結果を表 4 に示す。副次的評価項目（（1）心血管死を除く腎複合エンドポイント、（2）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（3）全死亡［死因を問わない］のエンドポイント）のイベント発現率の低下において、ダパグリフロジンのプラセボに対する優越性が示された。

主要評価項目の結果の詳細は 2.7.3.3.2.2 項を、副次的評価項目の結果は 2.7.3.3.2.3 項～2.7.3.3.2.5 項を参照されたい。

表 4　　主要評価項目及び副次的評価項目の検証的解析（階層的手順）の概要（FAS）

		Dapa 10 mg (N = 2152)	Placebo (N = 2152)			
Variable	Type of endpoint	Subjects with event n (%)	Subjects with event n (%)	Hazard ratio	95% CI	p-value
Composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD and renal or CV death	Primary	197 (9.2)	312 (14.5)	0.61	(0.51, 0.72)	< 0.0001[ab]
Composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD and renal death	Secondary	142 (6.6)	243 (11.3)	0.56	(0.45, 0.68)	< 0.0001[ac]
Composite of CV death and hospitalisation for HF	Secondary	100 (4.6)	138 (6.4)	0.71	(0.55, 0.92)	0.0089[a]
Death from any cause	Secondary	101 (4.7)	146 (6.8)	0.69	(0.53, 0.88)	0.0035[a]

[a] Indicates statistical significance. Statistical testing was performed in the sequence above until the first non-significant result is observed, at a two-sided significance level of 0.05.

[b] Unformatted p-value 0.000000028267.

[c] Unformatted p-value 0.000000017998.

The eGFR event needs to be sustained (defined as two consecutive eGFR decline more than 28 days apart) to be an event, ≥ 50% eGFR decline is compared to baseline.

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.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; FAS, full analysis set; HF, heart failure; n, number of patients with event for time to first event analysis; N, Number of subjects in treatment group; T2DM, type 2 Diabetes Mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.2.1 in CTD Module 5.3.5.1.

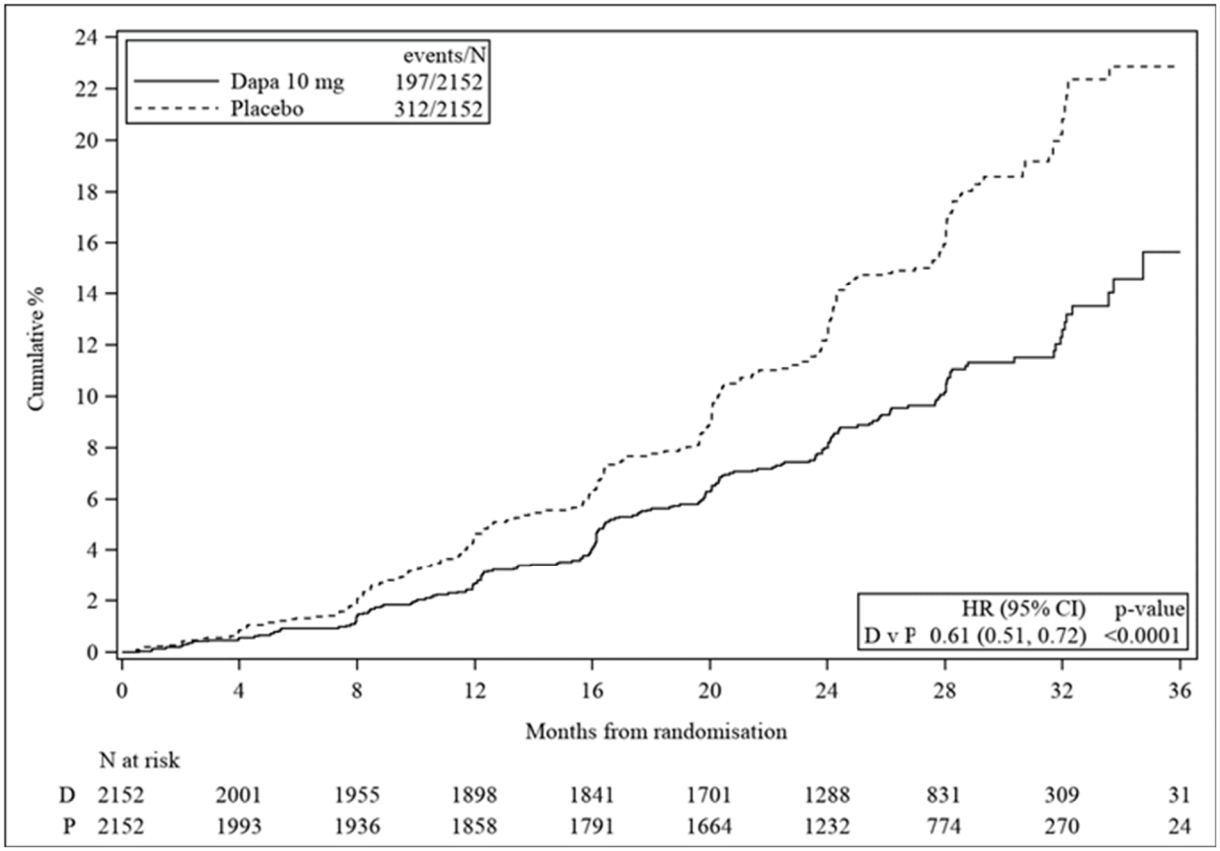
2.7.3.3.2.2　主要評価項目：主要複合エンドポイント（eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死、又は腎臓死）

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、ダパグリフロジン群のプラセボ群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）（表 5）。ダパグリフロジン群及びプラセボ群における主要複合エンドポイントのイベント発現例数は、それぞれ 197 例及び 312 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 4.6 及び 7.5 であった。主要複合エンドポイントに対するダパグリフロジンの治療効果は、eGFR の 50%以上の持続的な低下

の初回発現のみによってもたらされるものではないことが示された（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.2.2 を参照）。

ダパグリフロジン群とプラセボ群における主要複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線は、投与開始早期（4 カ月）から分離し、試験期間中を通して分離が継続した（図 2）。27 カ月あたりの治療必要数（Number Needed to Treat）は 19（95% CI：15, 27）であった（2.7.3.6 項付録 Table 2.7.3.10 を参照）。

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; FAS, full analysis set; HR, hazard ratio; N, number of subjects; P, placebo; v, versus.
Source: DAPA-CKD CSR Figure 14.2.2.10 in CTD Module 5.3.5.1

主要複合エンドポイントの各構成要素の結果を表 5 に示す。主要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については、DAPA-CKD 試験 CSR 図 14.2.2.9 を参照されたい。主要複合エンドポイントのすべての構成要素はいずれも、ダパグリフロジンの治療効果に寄与していた（表 5）。ダパグリフロジンの治療効果は、主要複合エンドポイントの各構成要素のイベント発現率低下により示された。各構成要素のハザード比（95% CI）及び名目上の p 値は、eGFR の 50%以上の持続的な低下で 0.53（0.42, 0.67）、$p < 0.0001$（表 5 及び図 3）、末期腎不全への進展で 0.64（0.50, 0.82）、$p = 0.0004$（表 5 及び図 4）、並びに心血管死で 0.81（0.58, 1.12）、

p = 0.2029（数値上の低下）であった（表 5 及び図 5）。腎臓死は 8 件（ダパグリフロジン群 2 件、プラセボ群 6 件）と少なく、統計解析計画書では両投与群計 15 件を超える場合のみを解析対象とすると規定したため、個別の構成要素としては解析されなかった。

末期腎不全への進展の各構成要素の解析結果から、末期腎不全への進展に対する治療効果は、eGFR の 15 mL/min/1.73 m^2 未満の持続（ハザード比：0.67、95% CI：0.51, 0.88、p = 0.0045［名目上］）及び慢性透析療法（ハザード比：0.66、95% CI：0.48, 0.90、p = 0.0080［名目上］）のイベント発現率の低下によるものであった。腎臓移植は 11 件（ダパグリフロジン群 3 件、プラセボ群 8 件）であった（表 5）。腎臓死、腎臓移植、及び慢性透析療法の探索的複合エンドポイントに対する治療効果は、末期腎不全への進展に対する治療効果と一貫した傾向がみられた（ハザード比：0.66、95% CI：0.49, 0.90、p = 0.0072［名目上］）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.17 を参照）。

表 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）のイベントの初回発現までの期間（FAS）

	Dapa 10 mg (N = 2152)		Placebo (N = 2152)				
Variable	Subjects with events n (%)	Event rate	Subjects with events n (%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value
Composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death	197 (9.2)	4.6	312 (14.5)	7.5	0.61	(0.51, 0.72)	< 0.0001[a]
≥ 50% decline in eGFR	112 (5.2)	2.6	201 (9.3)	4.8	0.53	(0.42, 0.67)	< 0.0001
ESRD	109 (5.1)	2.5	161 (7.5)	3.8	0.64	(0.50, 0.82)	0.0004
eGFR < 15mL/min/1.73 m^2	84 (3.9)	1.9	120 (5.6)	2.8	0.67	(0.51, 0.88)	0.0045
Chronic dialysis[b]	68 (3.2)	1.5	99 (4.6)	2.2	0.66	(0.48, 0.90)	0.0080
Receiving renal transplant[b]	3 (0.1)	0.1	8 (0.4)	0.2			
Renal death[b]	2 (<0.1)	0.0	6 (0.3)	0.1			
CV death[b]	65 (3.0)	1.4	80 (3.7)	1.7	0.81	(0.58, 1.12)	0.2029

[a] Unformatted p-value 0.000000028267.

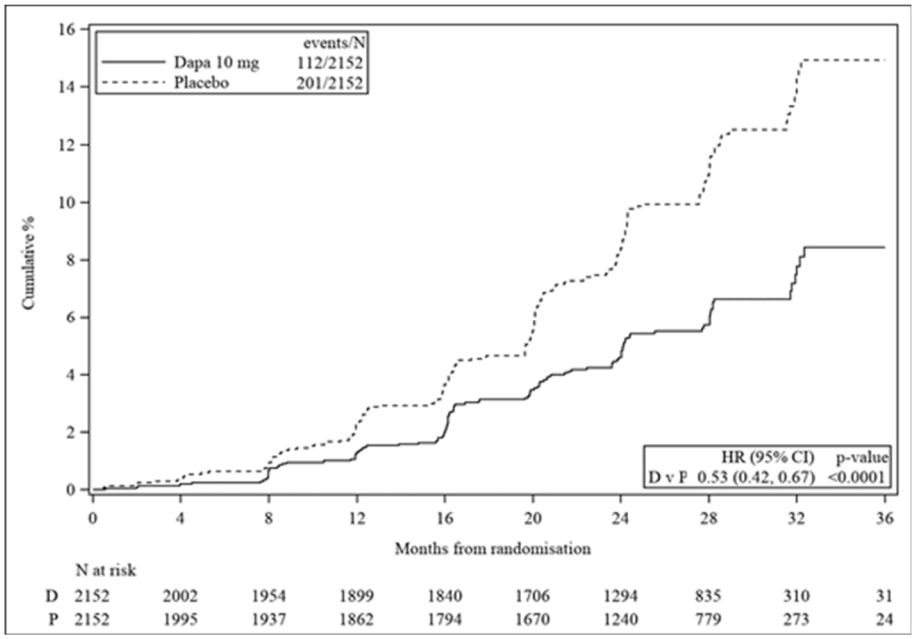
[b] Adjudicated

The eGFR event needs to be sustained (defined as two consecutive eGFR decline more than 28 days apart) to be an event, ≥ 50% eGFR decline is compared to baseline. 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. 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. This is not presented for variables with less than 15 events in total (both arms combined). All p-values are unadjusted. P-values for variables not included in the confirmatory testing sequence, or following a non-significant test in the sequence, are regarded as nominal.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; FAS, full analysis set; N, number of subjects in treatment group; n, number of subjects included in analysis; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio.

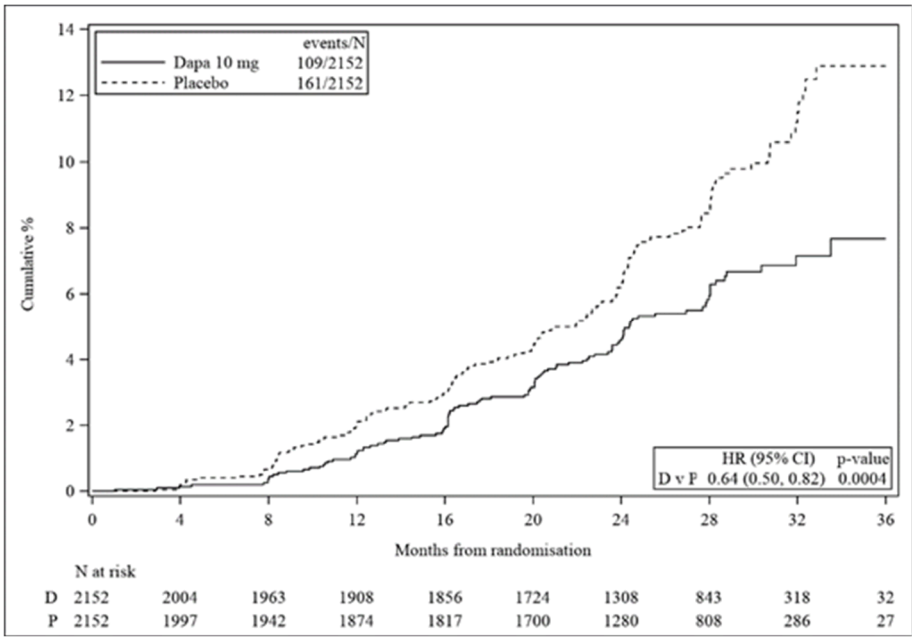
Source: DAPA-CKD CSR Table 14.2.2.1 in CTD Module 5.3.5.1

図 3　eGFR の 50%以上の持続的な低下の 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. P-value is nominal. 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; FAS, full analysis set; HR, hazard ratio; N, number of subjects; P, placebo; v, versus.
Source: DAPA-CKD CSR Figure 14.2.2.11 in CTD Module 5.3.5.1

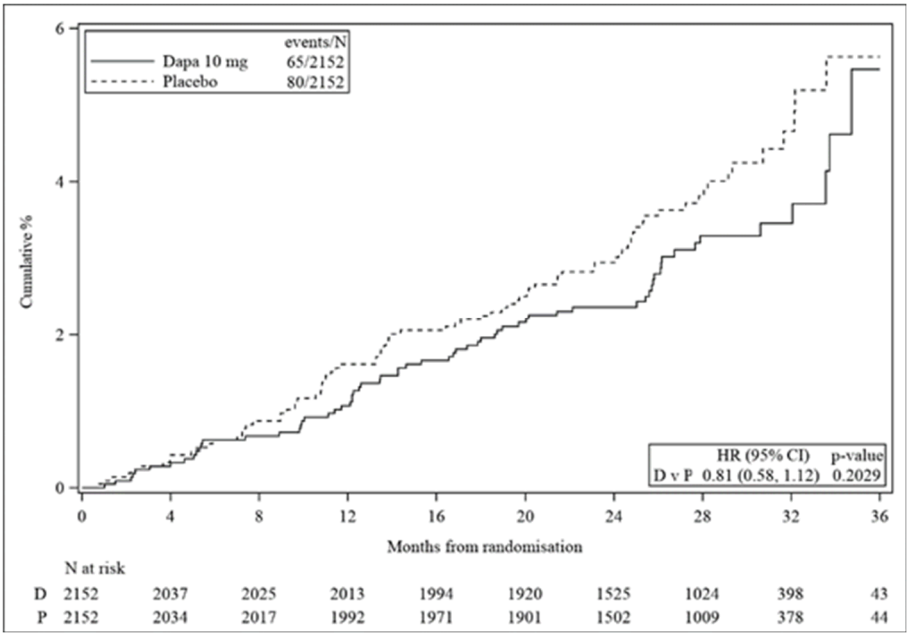
図 4　末期腎不全への進展の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



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. P-value is nominal. 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; v, versus.
Source: DAPA-CKD CSR Figure 14.2.2.12 in CTD Module 5.3.5.1

図 5　　心血管死の 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. P-value is nominal. 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; v, versus.
Source: DAPA-CKD CSR Figure 14.2.2.13 in CTD Module 5.3.5.1

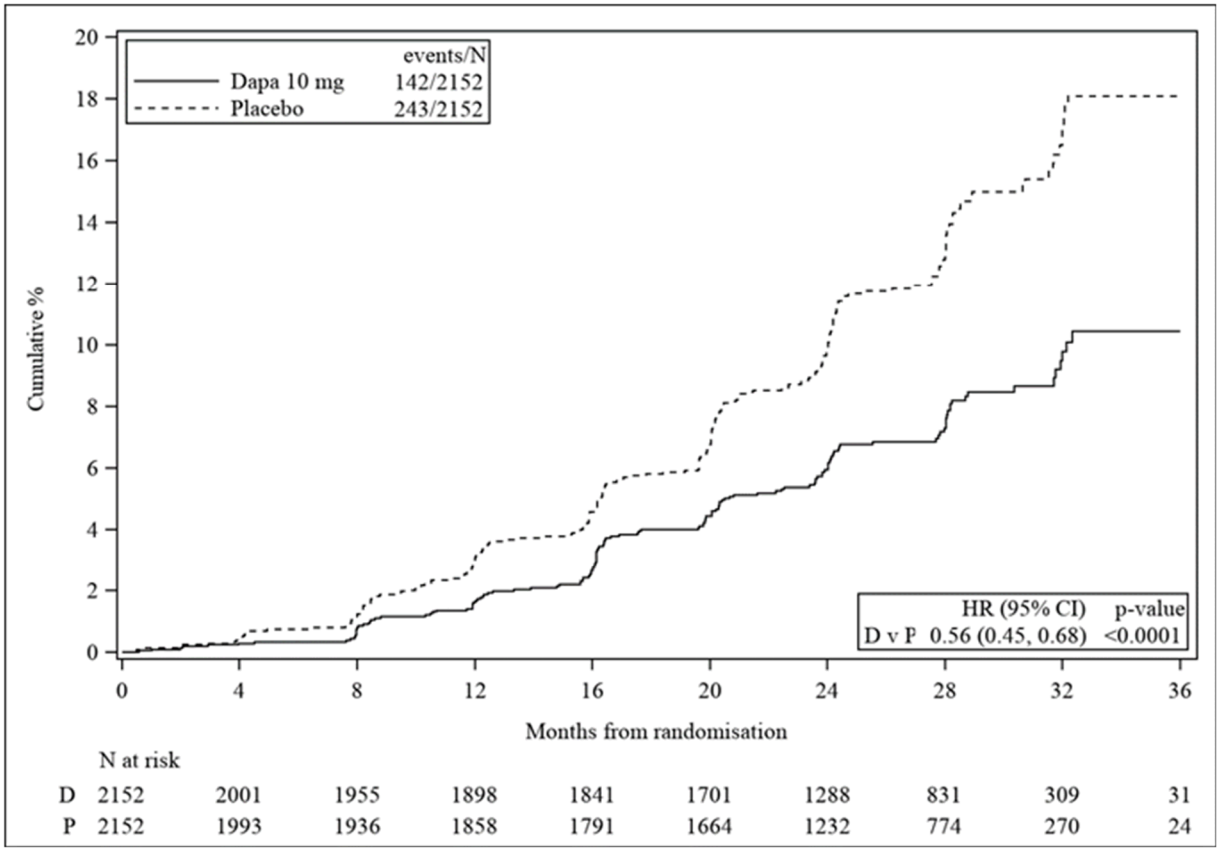
2.7.3.3.2.2.1　主要評価項目の感度分析

主要評価項目の感度分析の詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 11.1.1.1 項を参照されたい。

2.7.3.3.2.3　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）

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）のイベント発現率が低下し、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比：0.56［95% CI：0.45, 0.68］、$p < 0.0001$）（表 4、図 6、及び DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.3.1 を参照）。ダパグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 142 例及び 243 例に複合エンドポイントのいずれかのイベントが認められ、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 3.3 及び 5.8 であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.3.1 を参照）。本副次的評価項目の結果は、主要評価項目の結果と一貫していた。本エンドポイントのダパグリフロジン群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は投与開始早期から分離し、試験期間中を通して分離が継続した（図 6）。複合エンドポイントの各構成要素については、2.7.3.3.2.2 項に記載する。

図 6　　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 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; FAS, full analysis set; HR, hazard ratio; N, number of subjects; P, placebo; v, versus.
Source: DAPA-CKD CSR Figure 14.2.6.3 in CTD Module 5.3.5.1

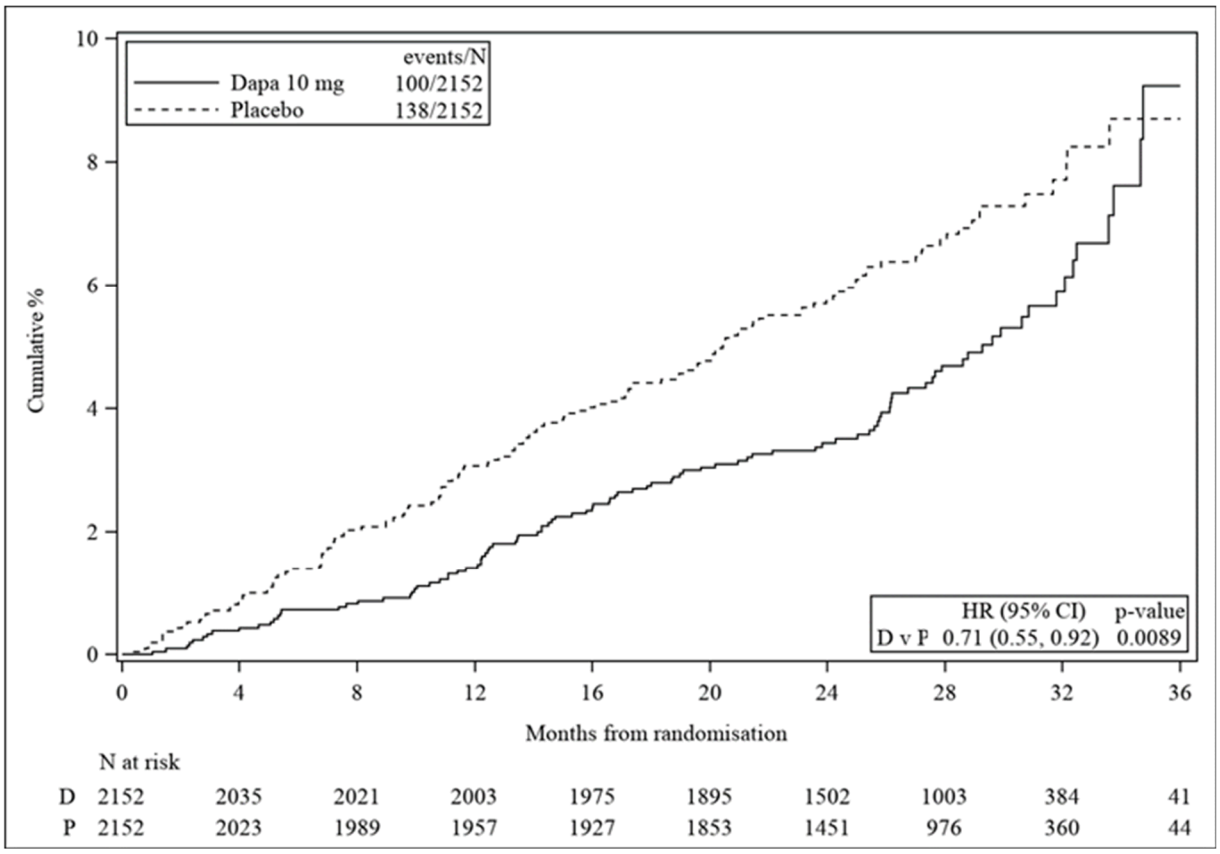
2.7.3.3.2.4　副次的評価項目：心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイント

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において、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比：0.71［95% CI：0.55, 0.92］、p = 0.0089）（表 4 及び DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.4.1 を参照）。ダパグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 100 例及び 138 例に複合エンドポイントのいずれかのイベントが認められ、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 2.2 及び 3.0 であった。本エンドポイントのダパグリフロジン群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は投与開始早期から分離し、試験期間中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 7）。

いずれの構成要素も、複合エンドポイントの治療効果に寄与していた。心不全による入院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低下した（ハザード比：0.51、95% CI：0.34, 0.76、p = 0.0007［名目上］）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.4.1 を参照）。心血管

死のイベント発現率は、ダパグリフロジン投与により数値上低下した（ハザード比：0.81、95% CI：0.58, 1.12、p = 0.2029［名目上］）（表 5）。

図 7　　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.

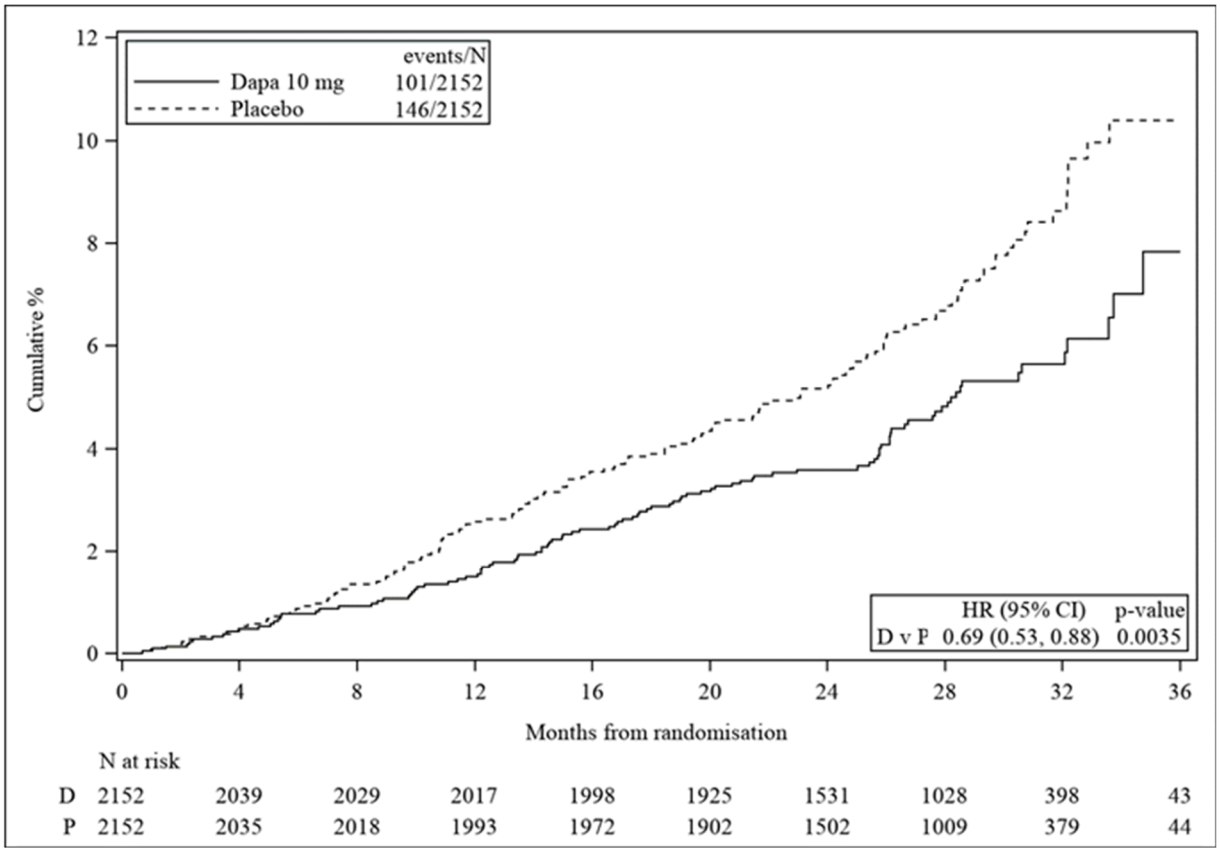
CI, confidence interval; Dapa, dapagliflozin; D, Dapa 10 mg; FAS, full analysis set; HF, heart failure; HR, hazard ratio; N, number of subjects; P, placebo; v, versus.

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

2.7.3.3.2.5　副次的評価項目：全死亡（死因を問わない）

全死亡（死因を問わない）のイベント発現率の低下において、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比：0.69［95% CI：0.53, 0.88］、p = 0.0035）（表 4 及び DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.5.1 を参照）。ダパグリフロジン群及びプラセボ群の死亡例数はそれぞれ 101 例及び 146 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 2.2 及び 3.1 であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.5.1 を参照）。全死亡（死因を問わない）におけるダパグリフロジン群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は投与開始早期から分離し、試験期間中を通して分離が継続した（図 8）。

図 8　　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 10 mg; FAS, full analysis set; HR, hazard ratio; N, number of subjects; P, placebo; v, versus.

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

中央判定された死因を表 6 に示す。全死亡（死因を問わない）におけるダパグリフロジン投与による治療効果は、心血管死以外の死亡（主に感染症、悪性腫瘍、及び腎臓死）及び心血管死（主に心不全）の両方の減少によって示された。また、ダパグリフロジン投与による治療効果は、原因不明の死亡の減少も寄与していた。

全体として、本試験で最も多かった死因は心血管死以外の死亡であり、102 例（ダパグリフロジン群 36 例、プラセボ群 66 例）に認められた。心血管死以外の死亡のうち、最も多かった死因は感染症 46 例（ダパグリフロジン群 18 例、プラセボ群 28 例）であり、次いで悪性腫瘍 27 例（ダパグリフロジン群 8 例、プラセボ群 19 例）、及び腎臓死 8 例（ダパグリフロジン群 2 例、プラセボ群 6 例）であった。心血管死は 91 例（ダパグリフロジン群 41 例、プラセボ群 50 例）に認められ、そのうち心突然死は 51 例、心不全による死亡は 14 例であった。原因不明の死亡は 54 例（ダパグリフロジン群 24 例、プラセボ群 30 例）に認められた。

ダパグリフロジンの投与により、末期腎不全への進展のイベント発現例数が減少した（ダパグリフロジン群 109 例、プラセボ群 161 例）（表 5）。末期腎不全への進展があった患者における全死亡（死因を問わない）のイベント発現率（15.9%）は全体集団（5.7%）と比較して高かった（2.7.3.6 項付録 Table 2.7.3.3 及び表 6 を参照）。

表 6　　中央判定された死因の要約（FAS）

	Dapa 10 mg (N = 2152)	Placebo (N = 2152)	Total (N = 4304)
All deaths	101 (4.7)	146 (6.8)	247 (5.7)
CV death	41 (1.9)	50 (2.3)	91 (2.1)
Death due to acute myocardial infarction	6 (0.3)	5 (0.2)	11 (0.3)
Sudden cardiac death	24 (1.1)	27 (1.3)	51 (1.2)
Death due to heart failure	3 (0.1)	11 (0.5)	14 (0.3)
Death due to stroke	5 (0.2)	5 (0.2)	10 (0.2)
Death due to cardiovascular procedures	0	1 (0.0)	1 (0.0)
Death due to cardiovascular haemorrhage	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Death due to other cardiovascular causes	2 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)
Non-CV death	36 (1.7)	66 (3.1)	102 (2.4)
Pulmonary failure	3 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)
Renal	2 (0.1)	6 (0.3)	8 (0.2)
Gastrointestinal causes	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
Hepatobiliary	0	3 (0.1)	3 (0.1)
Pancreatic	0	0	0
Infection (includes sepsis)	18 (0.8)	28 (1.3)	46 (1.1)
Non-infectious (e.g. SIRS)	0	0	0
Haemorrhage neither CV bleeding or stroke	0	4 (0.2)	4 (0.1)
Non-CV procedure or surgery	0	0	0
Trauma	3 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)
Suicide	0	1 (0.0)	1 (0.0)
Non-prescription drug reaction or overdose	0	0	0
Prescription drug reaction or overdose	0	0	0
Neurological (non-cardiovascular)	0	0	0
Malignancy	8 (0.4)	19 (0.9)	27 (0.6)
Inflammatory/immune	0	0	0
Other	0	1 (0.0)	1 (0.0)
Undetermined cause of death	24 (1.1)	30 (1.4)	54 (1.3)

This table presents deaths occurring on or prior to PACD, including death after withdrawal of consent.
Subject [redacted], who died after withdrawal of consent, was not included in this summary as the death was not submitted for adjudication.
CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; FAS, full analysis set; N, number of subjects in treatment group; PACD, primary analysis censoring date; SIRS, systemic inflammatory response syndrome .
Source: DAPA-CKD CSR Table 14.2.5.4 in CTD Module 5.3.5.1

表 6 は PACD 時点又は以前の死亡を示す。PACD 後の死亡（18 例）を含む解析でも同様の分布が認められ、投与群間でも同様の傾向であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.5.5 を参照）。

表 6 に示した中央判定された死亡は、事前に定義されたカテゴリーに基づいて分類した。死因に関する詳細を示すため、治験担当医師により報告された死亡（死亡に至った有害事象）及び重篤な有害事象から得られたデータを示す。

器官別大分類が「感染症および寄生虫症」で死亡に至った有害事象の発現例数は、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。認められた差異の主な原因となった基本語は、敗

血症性ショック、肺炎、及び敗血症であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.3.3 を参照）。ただし、器官別大分類が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現例数は投与群間で類似していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.4.2 を参照）。

悪性腫瘍による死亡に関して、器官別大分類が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の死亡に至った有害事象の発現例数は、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。この差は、主として肺の新生物に属する基本語によるものであった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.3.3 を参照）。器官別大分類が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の重篤な有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 59 例、プラセボ群で 71 例であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.4.2 を参照）。

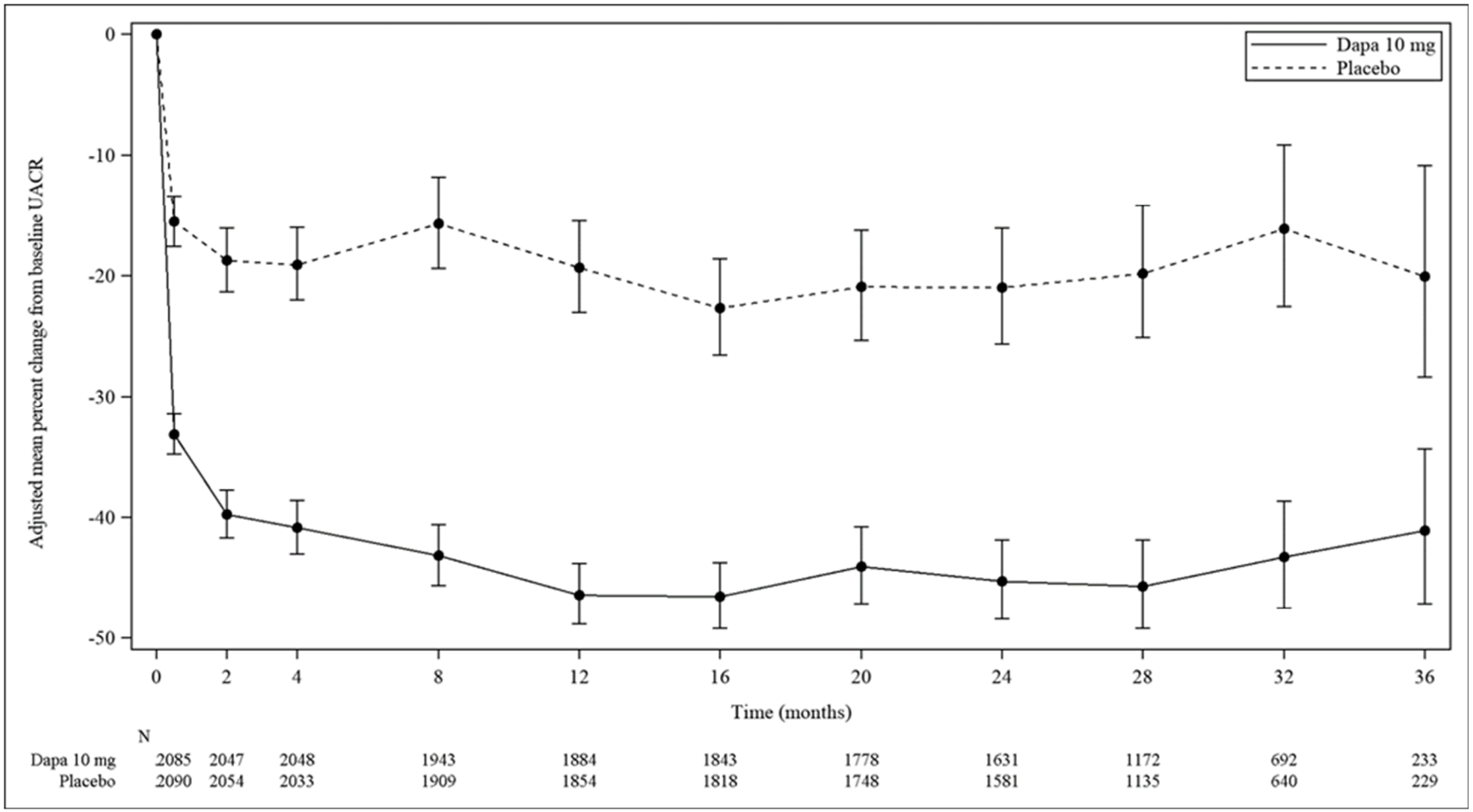
2.7.3.3.2.6 探索的評価項目

すべての探索的目的及び結果は、DAPA-CKD 試験 CSR 11.1.3 項及び 14.2.7 項を参照されたい。主要複合エンドポイント及び副次的複合エンドポイントの各構成要素の解析は、探索的目的に含まれていたものであるため、それぞれ 2.7.3.3.2.2 項及び 2.7.3.3.2.3 項に記載している。本項では、その他の主な探索的評価項目について記述する。

2.7.3.3.2.6.1 UACR

UACR のベースラインからの経時的な変化率の解析では、ダパグリフロジン群で、プラセボ群と比較して投与開始後 14 日からより大きな低下がみられた。36 カ月時点における UACR（mg/g）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 -41.10%、プラセボ群で -20.08%であり、投与群間の差は -26.31%（95% CI： -36.82, -14.04、p = 0.0001［名目上］）であった（図 9 及び DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.5 を参照）。

図 9　　反復測定モデルによる UACR のベースラインからの調整済み平均変化率及び 95% CI（FAS）



N is the number of patients at each visit. 1 month corresponds to 30 days.
CI, confidence interval; Dapa, dapagliflozin; FAS, full analysis set; UACR, urine albumin creatinine ratio.
Source: DAPA-CKD CSR Figure 14.2.7.30 in CTD Module 5.3.5.1

2.7.3.3.2.6.2 血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇

中央検査機関による直近の測定値と比較して血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇が認められた場合、急性腎障害の影響が評価され、中央判定された（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.7 を参照）。ダパグリフロジン群で、プラセボ群と比較して血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇の初回発現までの期間に対する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］）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.8 及び図 14.2.7.27 を参照）。

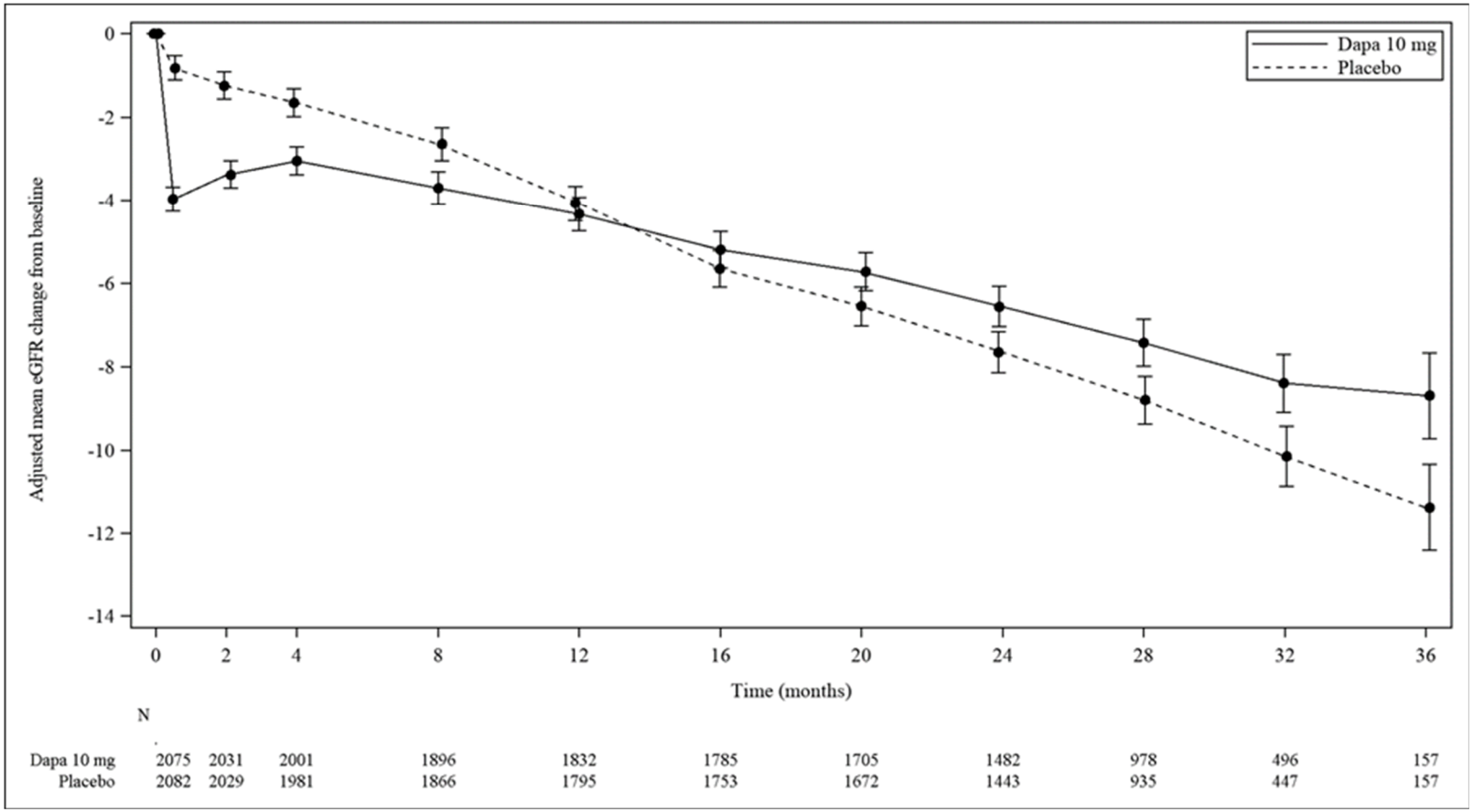
2.7.3.3.2.6.3 eGFR

eGFR（CKD-EPI）のベースラインからの経時的な平均変化率を図 10 に示す。ダパグリフロジン群で、プラセボ群と比較して SGLT2 阻害薬の既知の作用機序に基づく投与開始後初期の eGFR の低下が認められた。その後は、ダパグリフロジン群で、プラセボ群と比較して腎機能の低下は緩徐となった（図 10）。

ダパグリフロジン群で、プラセボ群と比較して 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（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.1 を参照）。この結果は、主要複合エンドポイントの構成要素である eGFR の 50%以上の持続的な低下の結果と一貫していた（表 5）。

eGFR が 40 mL/min/1.73 m^2 超の患者において、ダパグリフロジン群で、プラセボ群と比較して CKD ステージ 4（eGFR が持続的に 30 mL/min/1.73 m^2 未満）に進展した患者の割合が低下した（オッズ比：0.59、95% CI：0.44, 0.80、p = 0.0005［名目上］）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.4 を参照）。

図 10　　反復測定モデルによる eGFR（CKD-EPI）のベースラインからの調整済み平均変化率及び 95% CI（FAS）



The repeated measures model includes terms for randomised treatment group, baseline measurement, visit and visit by treatment group interaction.

The repeated measures model includes all windowed eGFR values through to 36 months that occur on or after first dose of study drug and on or before last dose of study drug. N is the number of patients at each visit. 1 month corresponds to 30 days.

CI, confidence interval; CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; Dapa, dapagliflozin; FAS, full analysis set; eGFR, estimated glomerular filtration rate

Source: DAPA-CKD CSR Figure 14.2.8.2 in CTD Module 5.3.5.1

2.7.3.3.2.6.4 収縮期血圧

収縮期血圧のベースラインからの変化の解析では、投与開始後 14 日から 36 カ月時点の測定時まで試験期間を通してダパグリフロジン群で収縮期血圧が低下し、ベースラインからの平均変化量の投与群間の差は -2.21 mmHg から -3.68 mmHg の範囲であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.11 を参照）。

2.7.3.3.2.6.5 HbA1c

T2DM 合併患者における、投与開始後 14 日から 16 カ月時点の測定時までの HbA1c のベースラインからの平均変化率の解析では、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較してより大きな低下がみられた。投与群間の平均変化率の差は -0.05%から -0.24%であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.10 を参照）。20 カ月から 36 カ月時点までは投与群間で有意な差は認められなかった。

2.7.3.3.2.6.6 体重

体重のベースラインからの経時的な変化量の解析では、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して投与開始後 14 日から 36 カ月時点においてより大きな減少が認められた。投与開始後 36 カ月時点におけるベースラインからの平均変化量は、ダパグリフロジン群で -1.73 kg、プラセボ群で -0.93 kg であり、投与群間の差は -0.80 kg（95% CI： -1.47, -0.14、p = 0.0177［名目上］）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.12 を参照）。

2.7.3.3.2.6.7 高カリウム血症

高カリウム血症（血清カリウム値が 5.5 mmol/L 超）の発現率は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して数値上低下した（ハザード比：0.93、95% CI：0.82, 1.04、p = 0.1998［名目上］）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.6 を参照）。

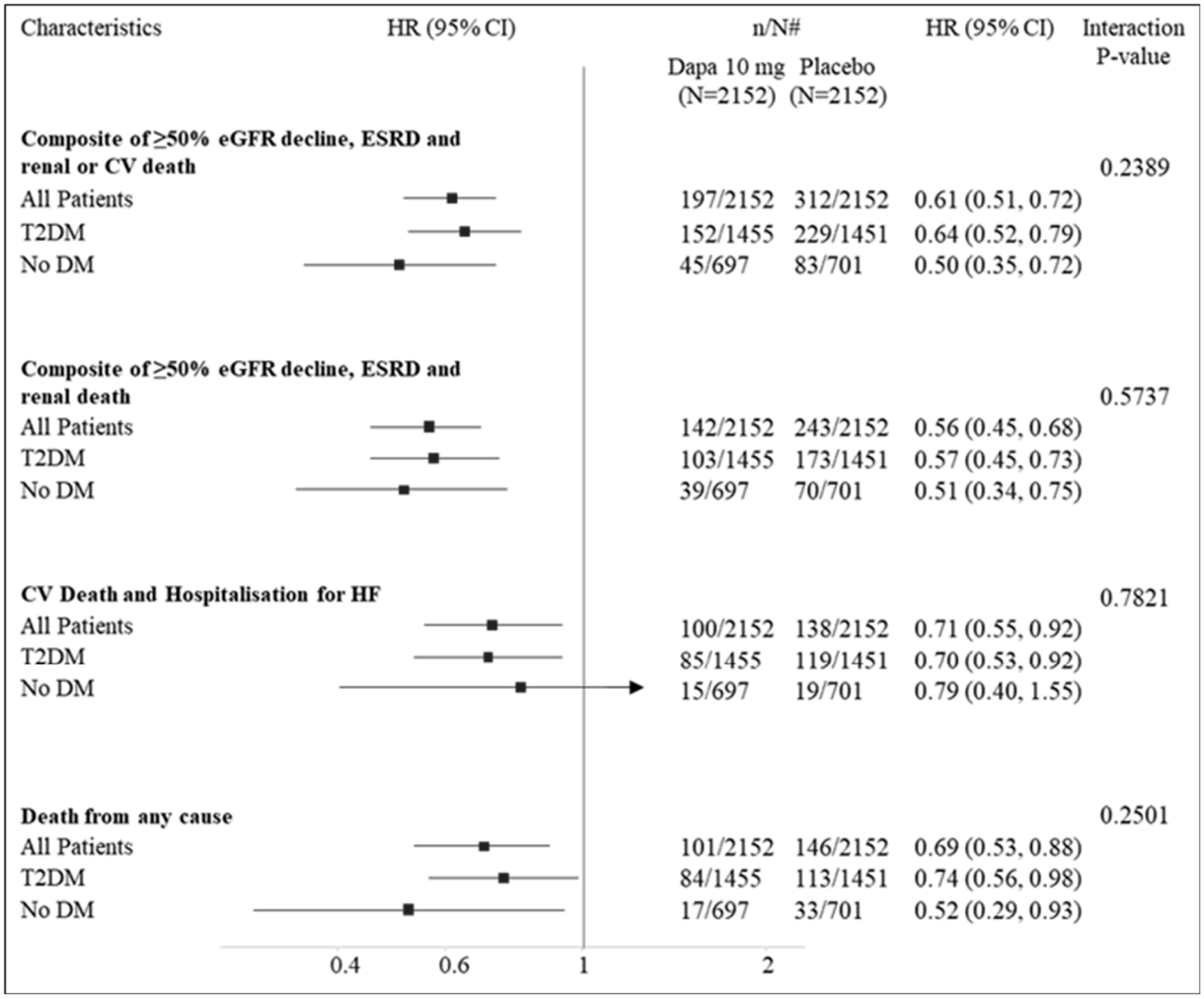
2.7.3.3.3 サブグループにおける結果の比較

2.7.3.3.3.1 糖尿病の合併の有無別の有効性

2.7.3.3.3.1.1 主要評価項目及び副次的評価項目の概要

主要評価項目及び副次的評価項目に対するダパグリフロジンの治療効果は、T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者のサブグループ間で一貫していた（図 11）。

図 11　主要評価項目及び副次的評価項目のベースラインにおける糖尿病の合併の有無別フォレストプロット（FAS）



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.

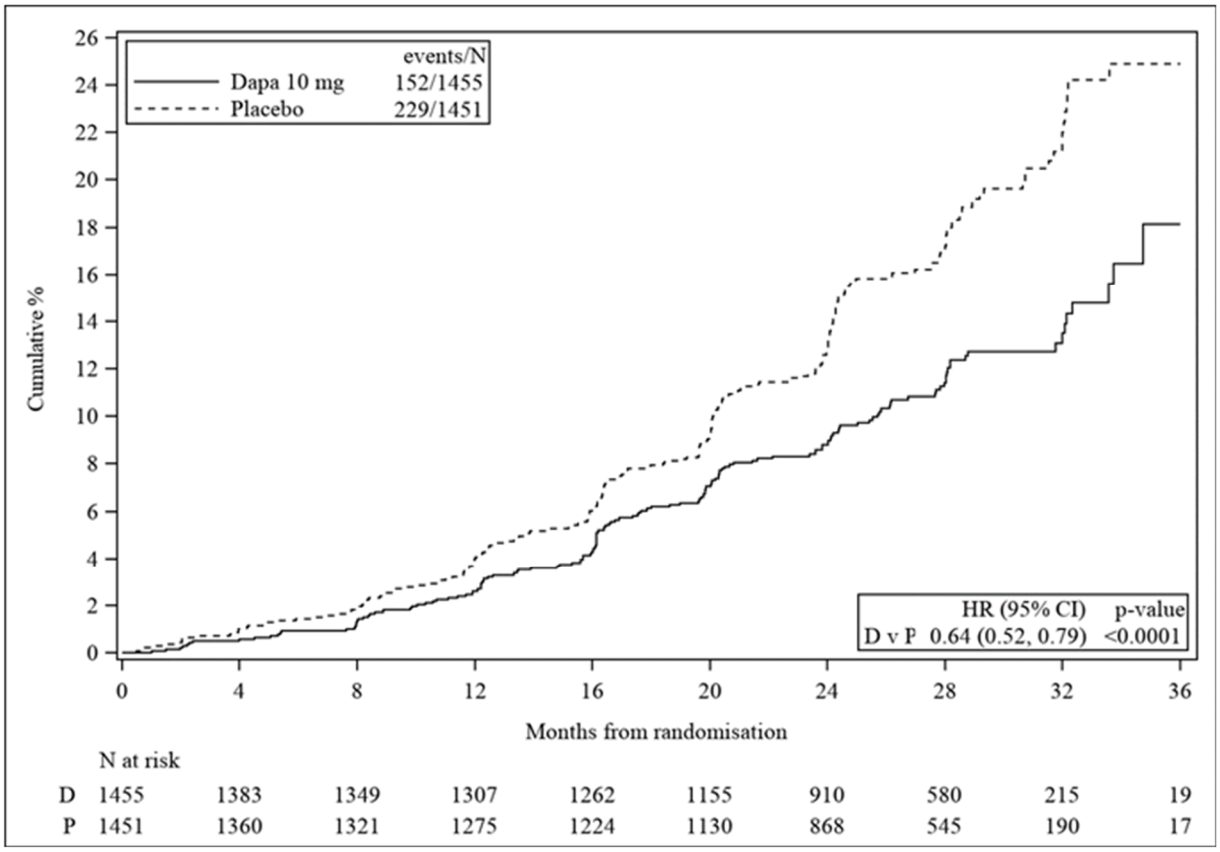
CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; FAS, full analysis set; HF, heart failure; HR, hazard ratio; n, number of patients with events; N, number of subjects in treatment group; 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, 14.2.5.2 in CTD Module 5.3.5.1

2.7.3.3.3.1.2　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）

主要評価項目のイベント発現率に対するダパグリフロジンの治療効果は、T2DM 合併患者（ハザード比：0.64、95% CI：0.52, 0.79）及び糖尿病非合併患者（ハザード比：0.50、95% CI：0.35, 0.72）のサブグループ間で一貫していた（図 11）。ダパグリフロジン群とプラセボ群の主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線は、T2DM 合併患者（図 12）及び糖尿病非合併患者（図 13）のいずれにおいても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 12　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 T2DM 合併の有無別 Kaplan-Meier 曲線（FAS、T2DM 合併患者）

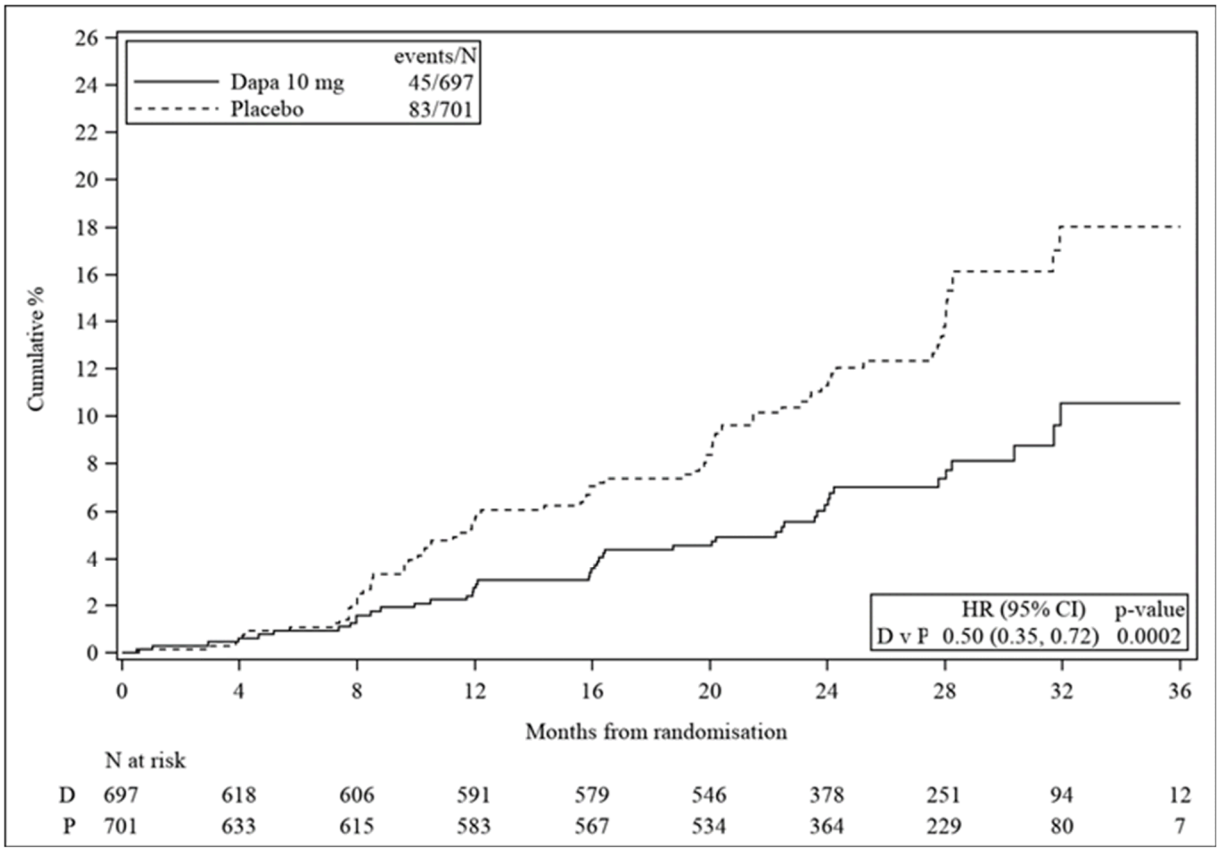


Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2. N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed. P-value is nominal. 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; FAS, full analysis set; HbA1c, glycated haemoglobin a1c; HR, hazard ratio; N, number of subjects in treatment group; P, placebo; T2DM, type 2 diabetes mellitus; v, versus.

Source: Figure 2.7.3.4

図 13　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 T2DM 合併の有無別 Kaplan-Meier 曲線（FAS、糖尿病非合併患者）



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. P-value is nominal. 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; FAS, full analysis set; HR, hazard ratio; N, number of subjects in treatment group; P, placebo; T2DM, type 2 diabetes mellitus; v, versus.
Source: Figure 2.7.3.4

T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者のいずれのサブグループにおいても、複合エンドポイントのすべての構成要素（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）は、治療効果に寄与していた（表 7）。

治験担当医師の臨床的判断に基づくベースライン時の CKD の原因疾患の情報を収集した。主要評価項目でみられたダパグリフロジン投与の治療効果は、CKD の原因疾患別サブグループ解析において、いずれの原因疾患においても一貫していた（表 8）。

表 7　　T2DM 合併の有無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）（各構成要素を含む）のイベントの初回発現までの期間（FAS）

	Dapa 10 mg		Placebo				
Variable	Subjects with events n (%)	Event rate	Subjects with events n (%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value[b]
Subjects with T2DM	(N = 1455)		(N = 1451)				
Composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death	152 (10.4)	5.2	229 (15.8)	8.0	0.64	(0.52, 0.79)	< 0.0001
≥ 50% decline in eGFR	79 (5.4)	2.7	140 (9.6)	4.9	0.55	(0.42, 0.72)	< 0.0001
ESRD	77 (5.3)	2.6	109 (7.5)	3.7	0.69	(0.51, 0.92)	0.0112
eGFR < 15ml/min/1.73 m^2	57 (3.9)	1.9	77 (5.3)	2.6	0.73	(0.52, 1.03)	0.0704
Chronic dialysis[a]	47 (3.2)	1.5	69 (4.8)	2.2	0.68	(0.47, 0.98)	0.0383
Receiving renal transplant[a]	1 (<0.1)	0.0	3 (0.2)	0.1			
Renal death[a]	2 (0.1)	0.1	4 (0.3)	0.1			
CV death[a]	56 (3.8)	1.7	66 (4.5)	2.1	0.85	(0.59, 1.21)	0.3608
Subjects without diabetes	(N = 697)		(N = 701)				
Composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death	45 (6.5)	3.4	83 (11.8)	6.3	0.50	(0.35, 0.72)	0.0002
≥ 50% decline in eGFR	33 (4.7)	2.5	61 (8.7)	4.6	0.49	(0.32, 0.75)	0.0009
ESRD	32 (4.6)	2.4	52 (7.4)	3.9	0.56	(0.36, 0.87)	0.0085
eGFR < 15ml/min/1.73 m^2	27 (3.9)	2.0	43 (6.1)	3.2	0.56	(0.35, 0.91)	0.0178
Chronic dialysis[a]	21 (3.0)	1.5	30 (4.3)	2.1	0.62	(0.36, 1.09)	0.0940
Receiving renal transplant[a]	2 (0.3)	0.1	5 (0.7)	0.3			
Renal death[a]	0	0	2 (0.3)	0.1			
CV death[a]	9 (1.3)	0.6	14 (2.0)	1.0	0.65	(0.28, 1.49)	0.3039

[a] Adjudicated.

[b] p-value is nominal

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.

The eGFR event needs to be sustained (defined as two consecutive eGFR decline more than 28 days apart) to be an event, ≥ 50% eGFR decline is compared to baseline. 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. 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 UACR, and adjusting for baseline eGFR. This is not presented for variables 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; HbA1c, glycated haemoglobin a1c; N, number of subjects in treatment group; n, number of subjects included in analysis; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio

Derived from: Table 2.7.3.5

表 8　主要複合エンドポイント（CKD の原因疾患別の 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）（各構成要素を含む）のイベントの初回発現までの期間（FAS）

	Dapa 10 mg (N = 2152)			Placebo (N = 2152)						
Subject characteristic Category	Number of subjects	Subjects with event n(%)	Event rate	Number of subjects	Subjects with event n(%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value	Interaction p-value
CKD etiology										0.5289
Diabetic Nephropathy	1271	139 (10.9)	5.4	1239	207 (16.7)	8.5	0.63	(0.51, 0.78)	<0.0001	
Ischaemic/Hypertensive Nephropathy	324	24 (7.4)	3.7	363	35 (9.6)	4.9	0.75	(0.44, 1.26)	0.2754	
Chronic Glomerulonephritis	343	22 (6.4)	3.4	352	49 (13.9)	7.5	0.43	(0.26, 0.71)	0.0007	
Other[a] or unknown cause of CKD	214	12 (5.6)	2.9	198	21 (10.6)	5.5	0.58	(0.29, 1.19)	0.1345	

[a] Includes Chronic Pyelonephritis (Infectious), Obstructive Nephropathy, Renal Artery Stenosis, or other cause.

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. This is not presented for categories with less than 15 events in total (both arms combined).

CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FAS, full analysis set; N, number of subject in treatment group; n, number of subjects included in analysis; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio.

Source: Table 2.7.3.6

2.7.3.3.3.1.3 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）

心血管死を除く副次的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治療効果は、T2DM 合併患者（ハザード比：0.57、95% CI：0.45, 0.73）及び糖尿病非合併患者（ハザード比：0.51、95% CI：0.34, 0.75）のサブグループ間で一貫しており、主要評価項目の結果と一貫していた（図 11）。本副次的複合エンドポイントの各構成要素の結果は、表 7 を参照されたい。

2.7.3.3.3.1.4 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

心血管死又は心不全による入院のイベント発現率におけるダパグリフロジン投与の治療効果は、T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者のサブグループ間で一貫していた（図 11）。本複合エンドポイントのイベント発現率は、ダパグリフロジン投与により T2DM 合併患者で低下し（ハザード比：0.70、95% CI：0.53, 0.92）、いずれの構成要素もダパグリフロジンの治療効果に寄与していた（表 9）。糖尿病非合併患者では、イベント数が少なかったもののイベント発現率はダパグリフロジン投与により数値上減少した（ダパグリフロジン群 15 件、プラセボ群 19 件）（ハザード比：0.79、95% CI：0.40, 1.55）（表 9）。

表 9　T2DM 合併の有無別の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（各構成要素を含む）のイベントの初回発現までの期間（FAS）

	Dapa 10 mg		Placebo				
Variable	Subjects with events n (%)	Event rate	Subjects with events n (%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value[b]
Subjects with T2DM	(N = 1455)		(N = 1451)				
Composite of CV death and hospitalisation for HF	85 (5.8)	2.7	119 (8.2)	3.8	0.70	(0.53, 0.92)	0.0115
CV death[a]	56 (3.8)	1.7	66 (4.5)	2.1	0.85	(0.59, 1.21)	0.3608
Hospitalisation for HF	31 (2.1)	1.0	64 (4.4)	2.1	0.47	(0.31, 0.73)	0.0005
Subjects without diabetes	(N = 697)		(N = 701)				
Composite of CV death and hospitalisation for HF	15 (2.2)	1.0	19 (2.7)	1.3	0.79	(0.40, 1.55)	0.4940
CV death[a]	9 (1.3)	0.6	14 (2.0)	1.0	0.65	(0.28, 1.49)	0.3039
Hospitalisation for HF	6 (0.9)	0.4	7 (1.0)	0.5			

[a] Adjudicated.

[b] p-value is nominal

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.

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. 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 UACR, and adjusting for baseline eGFR. This is not presented for variables with less than 15 events in total (both arms combined).

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FAS, full analysis set; HbA1c, glycated haemoglobin a1c; HF, heart failure; N, number of subjects in treatment group; n, number of subjects included in analysis; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio.

Derived from Table 2.7.3.5

2.7.3.3.3.1.5 全死亡（死因を問わない）

副次的評価項目の全死亡（死因を問わない）のイベント発現率におけるダパグリフロジン投与の治療効果は、T2DM 合併患者（ハザード比：0.74、95% CI：0.56, 0.98）及び糖尿病非合併患者（ハザード比：0.52、95% CI：0.29, 0.93）のいずれにおいても一貫していた（図 11）。T2DM 合併患者のサブグループでは、197 例（ダパグリフロジン群 84 例、プラセボ群 113 例）が死亡し、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 2.6 及び 3.5 であった（2.7.3.6 項付録 Table 2.7.3.5 を参照）。糖尿病非合併患者のサブグループでは、50 例（ダパグリフロジン群 17 例、プラセボ群 33 例）が死亡し、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 1.2 及び 2.3 であった（2.7.3.6 項付録 Table 2.7.3.5 を参照）。

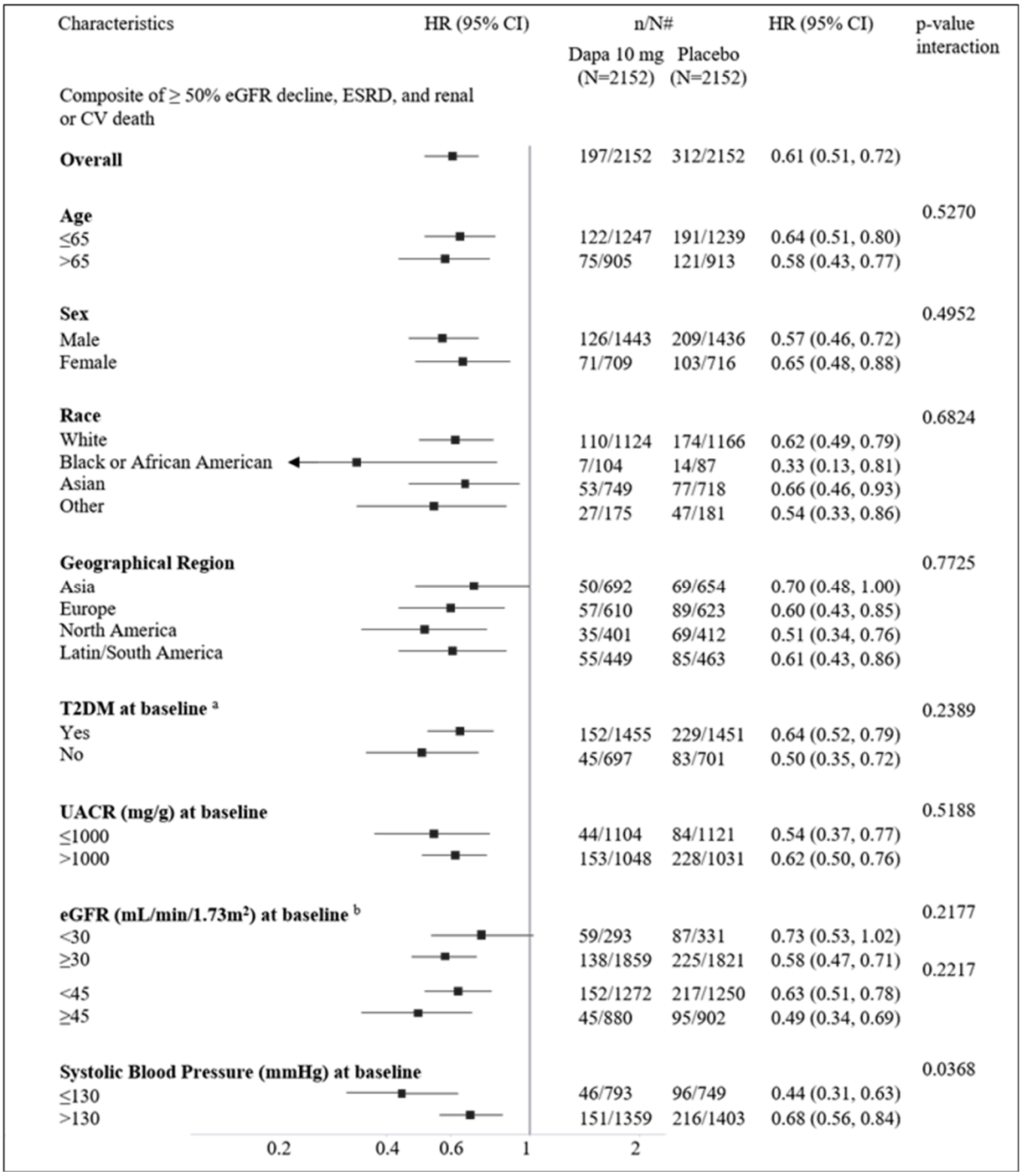
2.7.3.3.3.2 人口統計学的及びベースライン別特性の有効性

幅広いサブグループ解析を実施し、患者背景が試験結果に及ぼす影響を検討した。サブグループ解析の詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 11.1.1.2 項及び 11.1.2.1 項～11.1.2.3 項を参照されたい。

2.7.3.3.3.2.1 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）

主要評価項目におけるダパグリフロジンの治療効果は、年齢（65 歳以下、65 歳超）、eGFR（30 mL/min/1.73 m^2 未満、30 mL/min/1.73 m^2 以上、45 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 以上）、及び UACR（1,000 mg/g 以下、1,000 mg/g 超）を含む人口統計学的特性及びベースライン時の腎関連パラメータに基づくサブグループ間で概ね一貫していた。収縮期血圧のサブグループ（130 mmHg 以下、130 mmHg 超）において有意な交互作用 p 値が認められたが、いずれのサブグループにおいてもダパグリフロジンの良好な治療効果が認められた（図 14 及び DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.2.3 を参照）。

図 14　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）のサブグループ別フォレストプロット（FAS）



[a] Defined as history of T2DM or HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.　n/N#, Number of subjects with event / number of subjects in the subgroup.

[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.

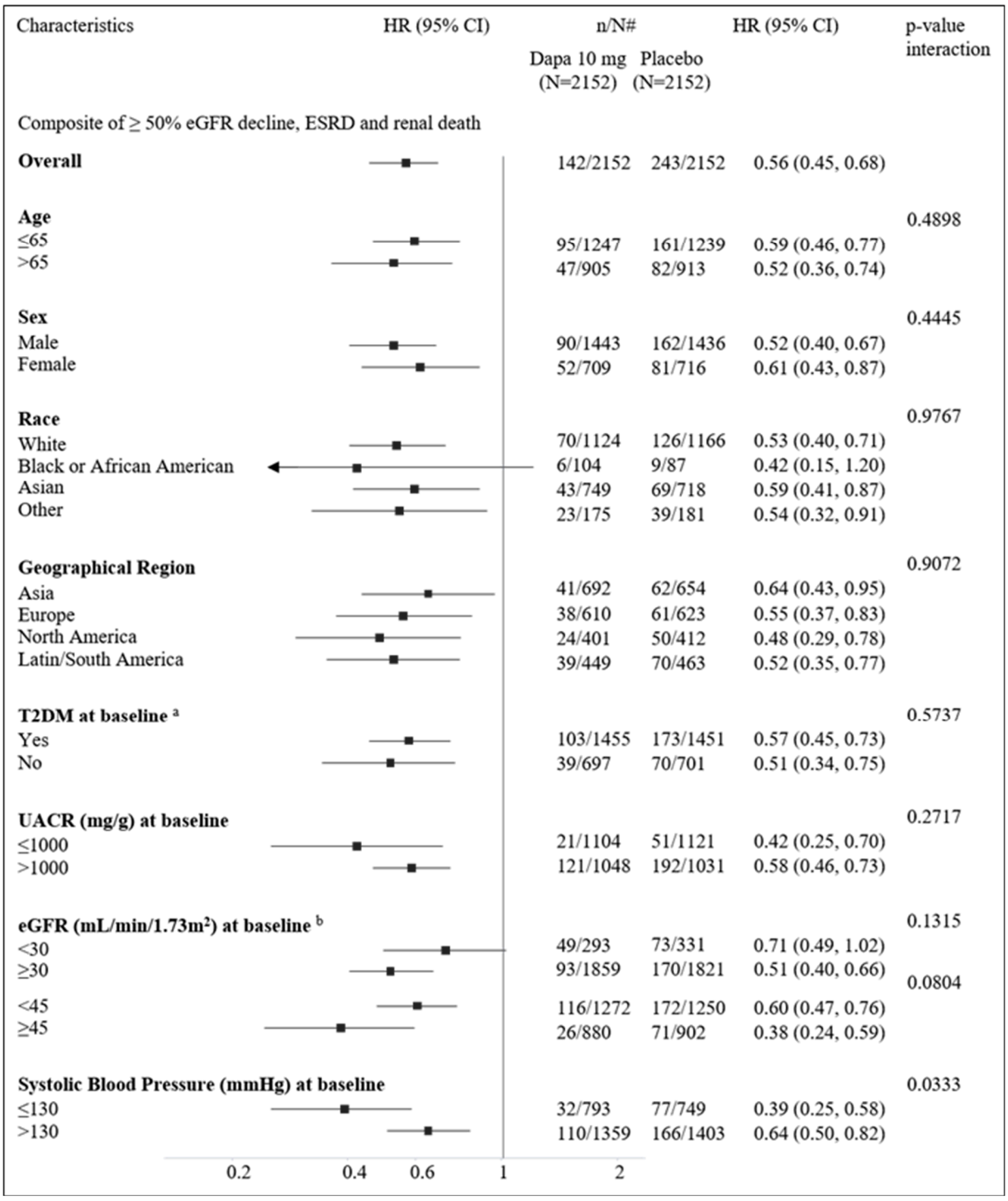
CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; FAS, full analysis set; HbA1c, glycated haemoglobin a1c; HR, hazard ratio; N, number of subjects; n, number of subjects included in analysis; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio.

Source: DAPA-CKD CSR Figure 5 in CTD Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.3.2.2 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）

心血管死を除く副次的複合エンドポイントにおけるダパグリフロジン投与の治療効果は、年齢（65 歳以下、65 歳超）、eGFR（30 mL/min/1.73 m^2 未満、30 mL/min/1.73 m^2 以上、45 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 以上）、及び UACR（1,000 mg/g 以下、1,000 mg/g 超）を含む人口統計学的特性及びベースライン時の腎関連パラメータに基づくサブグループ間で概ね一貫していた。これらの結果は、主要評価項目のサブグループ解析の結果と一貫していた（図 15 及び DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.3.2 を参照）。

図 15　　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）のサブグループ別フォレストプロット（FAS）



[a] Defined as history of T2DM or HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.　n/N# = Number of subjects with event / number of subjects in the subgroup.

[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.

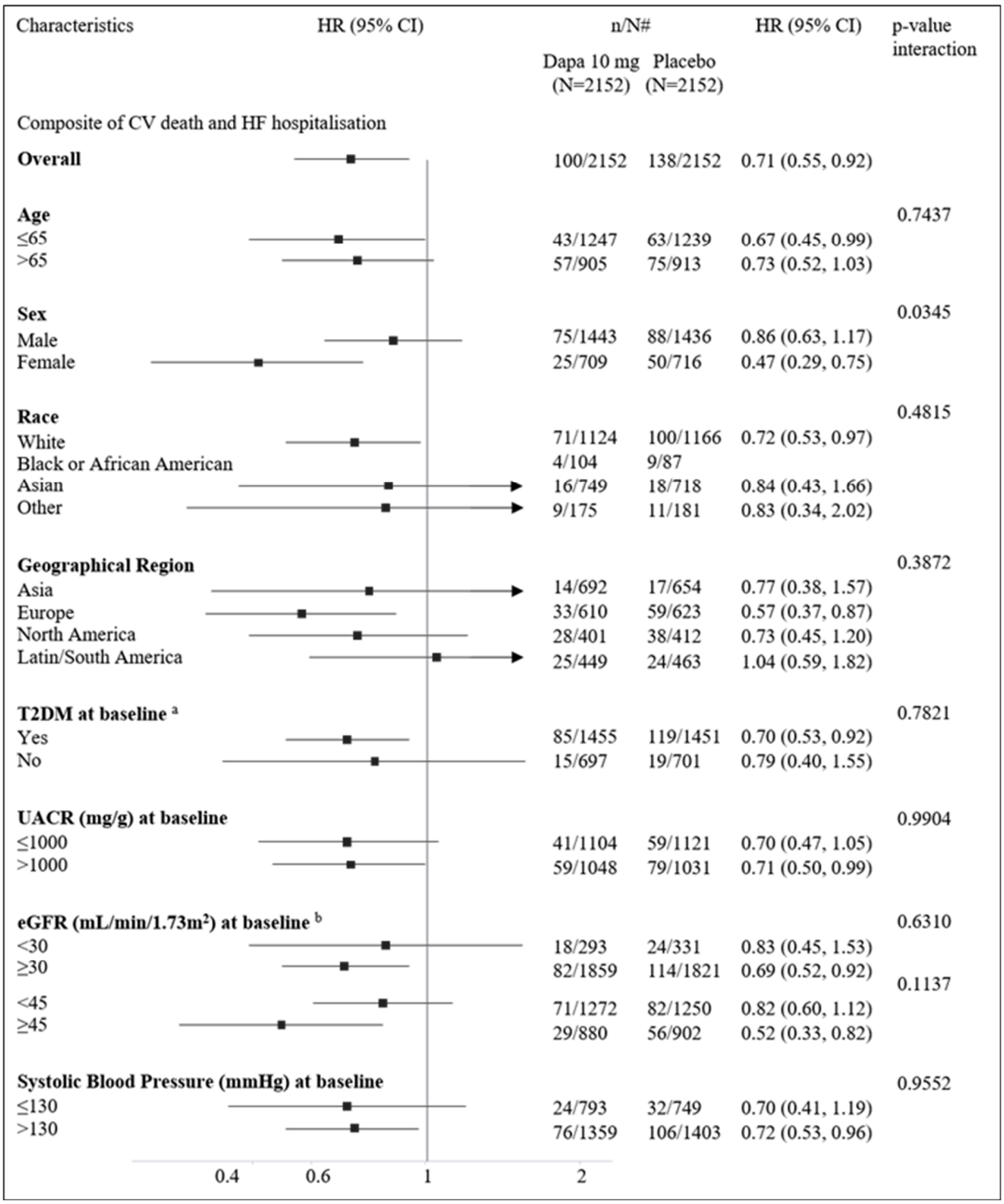
CI, confidence interval; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; FAS, full analysis set; HbA1c, glycated haemoglobin a1c; HR, hazard ratio; N, number of subjects; n, number of subjects included in analysis; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio.

Source: DAPA-CKD CSR Figure 7 in CTD Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.3.2.3 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

心血管死又は心不全による入院からなる副次的複合エンドポイントにおけるダパグリフロジン投与の治療効果は、年齢（65 歳以下、65 歳超）、eGFR（30 mL/min/1.73 m^2 未満、30 mL/min/1.73 m^2 以上、45 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 以上）、及び UACR（1,000 mg/g 以下、1,000 mg/g 超）を含む人口統計学的特性及びベースライン時の腎関連パラメータに基づくサブグループ間で概ね一貫していた（図 16 及び DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.4.2 を参照）。性別に有意な交互作用が認められたが、男性と女性のいずれのハザード比においてもダパグリフロジンの良好な治療効果が認められた（図 16）。

図 16　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サブグループ別フォレストプロット（FAS）



[a] Defined as history of T2DM or HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.　n/N# = Number of subjects with event / number of subjects in the subgroup.

[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.

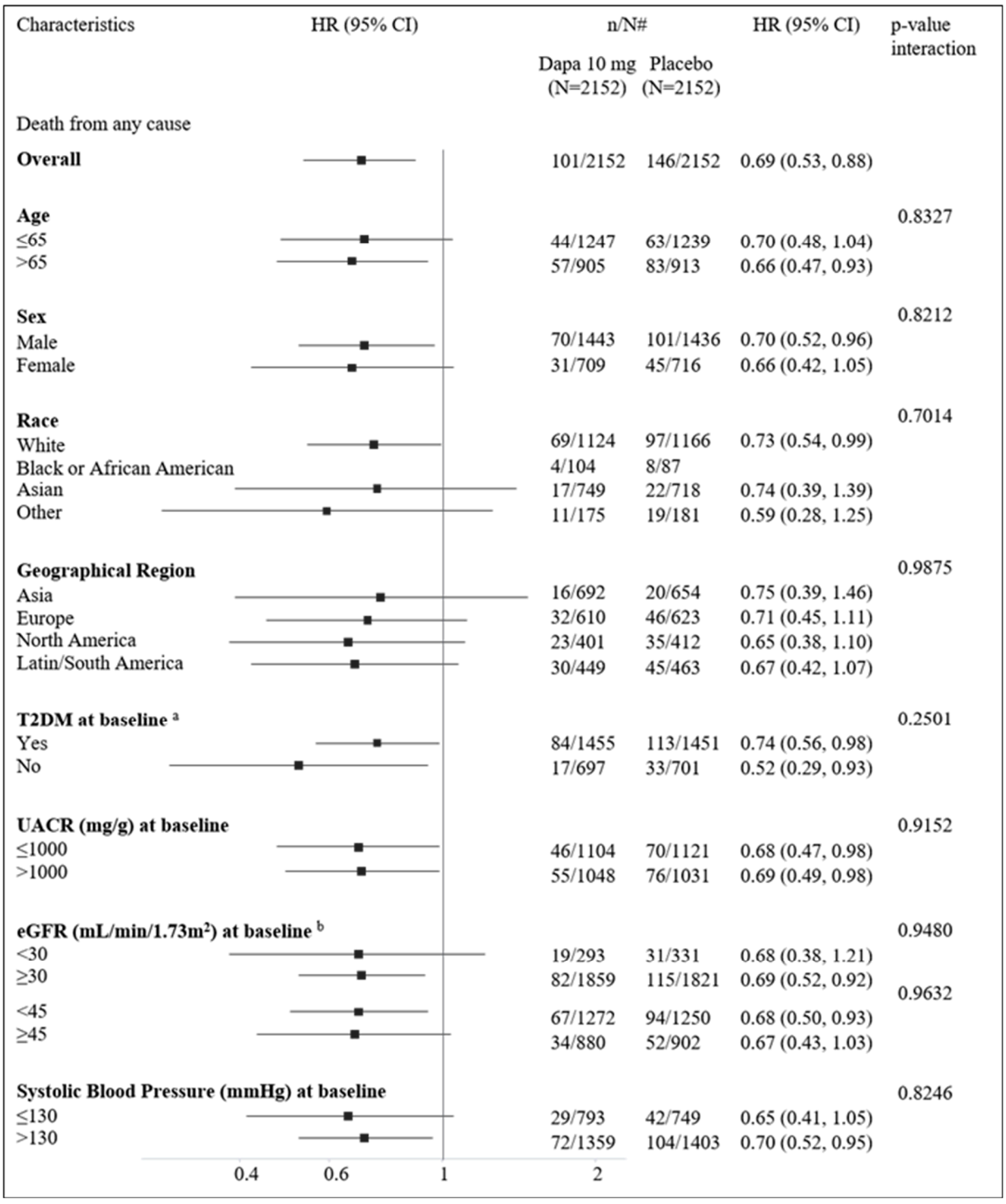
CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FAS, full analysis set; HbA1c, glycated haemoglobin a1c; HF, heart failure; HR, hazard ratio; N, number of subjects; n, number of subjects included in analysis; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio.

Source: DAPA-CKD CSR Figure 9 in CTD Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.3.2.4 全死亡（死因を問わない）

副次的評価項目である全死亡（死因を問わない）までの期間におけるダパグリフロジンの治療効果は、年齢（65 歳以下、65 歳超）、eGFR（30 mL/min/1.73 m^2 未満、30 mL/min/1.73 m^2 以上、45 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 以上）、及び UACR（1,000 mg/g 以下、1,000 mg/g 超）を含む人口統計学的特性及びベースライン時の腎関連パラメータに基づくサブグループ間で一貫していた（図 17 及び DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.5.2 を参照）。

図 17　　全死亡（死因を問わない）までの期間のサブグループ別フォレストプロット（FAS）



[a] Defined as history of T2DM or HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2. n/N# = Number of subjects with event / number of subjects in the subgroup.

[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.
CI, confidence interval; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FAS, full analysis set; HbA1c, glycated haemoglobin a1c; N, number of subjects; n, number of subjects included in analysis; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio.
Source: DAPA-CKD CSR Figure 11 in CTD Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.4 有効性の結論

- DAPA-CKD 試験は、T2DM 合併又は糖尿病非合併の CKD 患者集団を対象とし、ダパグリフロジン 10 mg の CKD 治療に対する投与を適切に検討するために実施された試験であった。試験対象集団は、様々な病期及び原因疾患を含んだ幅広い CKD 集団を代表するものであった。
- 標準治療を受けている成人 CKD 患者において、DAPA-CKD 試験は主要目的及びすべての副次的目的を満たし、以下の結論が得られた。
  - 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、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された。
  - 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において、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された。
  - 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のイベント発現率の低下において、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された。
  - 全死亡（死因を問わない）のイベント発現率の低下において、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された。
- DAPA-CKD 試験は T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者を含むすべてのサブグループで一貫した治療ベネフィットを示した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

CKD 患者におけるダパグリフロジンの推奨用法・用量は、腎機能及び T2DM 等の併存疾患を問わず、10 mg の 1 日 1 回経口投与である。

2.7.3.4.2 推奨用量を裏付ける臨床データ

米国を除く海外では T2DM 合併患者におけるダパグリフロジンの推奨用法・用量は 10 mg の 1 日 1 回投与であり、広範な臨床開発プログラムにより、心不全等の心血管疾患を有する患者を含む T2DM 合併患者及び糖尿病非合併症患者において有効かつ忍容性が良好であることが示されている。

本概要及び「臨床的安全性 2.7.4 項」に記載したように、広範な CKD 患者集団においてダパグリフロジン 10 mg の有効性及び安全性を検討し、以下の結論が得られた。（1）主要評価項目及び副次的評価項目においてダパグリフロジン 10 mg のプラセボに対する優越性が示された。

（2）65 歳以上及び腎機能が著しく低下した患者（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）が含まれる本試験において、ダパグリフロジン 10 mg 投与の忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者、並びにベースライン時の eGFR 及び UACR 別を含むすべてのサブグループ間で一貫していた。

試験期間を通して、ダパグリフロジン（又はそれに対応するプラセボ製剤）10 mg から 5 mg に減量された患者はほとんどいなかった（ダパグリフロジン群 90 例［4.2%］、プラセボ群 61 例［2.8%］）。これらの患者のうち、ダパグリフロジン群の 67 例（3.1%）及びプラセボ群の 48 例（2.2%）は、ダパグリフロジン（又はそれに対応するプラセボ製剤）10 mg に戻らなかった（DAPA-CKD 試験 CSR 12.1.1 項を参照）。

これらの所見より、ダパグリフロジン 10 mg は、糖尿病の合併の有無及び腎機能を問わずに、CKD 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示された（臨床に関する概括評価 2.5.6 項を参照）。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

DAPA-CKD 試験は、CKD（T2DM の合併の有無を問わない）患者に対する CKD の進行、心血管死、及び腎臓死の抑制において、ダパグリフロジンを現行の標準治療に追加して、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た。PACD までの試験期間の中央値は 27.6 カ月であった。

主要複合エンドポイントの生存時間解析の結果、ダパグリフロジン群とプラセボ群の 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 2）。有効性の主要複合エンドポイントに対する効果が減弱する徴候は、試験期間を通して認められなかった。また、副次的複合エンドポイント（心血管死を除く腎複合エンドポイント）においても、ダパグリフロジン群とプラセボ群の 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 6）。さらに、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（図 7）及び全死亡（死因を問わない）（図 8）における両投与群の Kaplan-Meier 曲線も同様に、投与開始早期に分離し、試験期間を通して分離が継続した。

UACR のベースラインからの経時的変化率の解析では、投与開始後 14 日から最終評価時点の 36 カ月まで、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較してより大きな UACR の低下がみられ、主要解析で示されたダパグリフロジンの持続的な腎保護作用を裏付けるものであった（2.7.3.3.2.6.1 項を参照）。さらに、eGFR のベースラインからの経時的変化率の解析で示されているように、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して腎機能の低下が抑制された（2.7.3.3.2.6.3 項を参照）。試験期間中のダパグリフロジンの治療効果に関する追加データは、DAPA-CKD 試験 CSR 11.1 項を参照されたい。

2.7.3.6 付録

第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

2.7.3　臨床的有効性　補遺
フォシーガ®錠

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
本概要で参照する試験 5
本概要の位置づけ 5
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 ダパグリフロジンの腎疾患における開発プログラムの目的と範囲 6
2.7.3.1.2 DAPA-CKD 試験デザインの概要 6
2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン 6
2.7.3.1.2.2 試験対象集団 8
2.7.3.1.2.3 無作為割付け 8
2.7.3.1.2.4 用量及び対照薬 8
2.7.3.1.2.5 試験前、試験中、及び試験後の治療 8
2.7.3.1.2.6 試験の目的 8
2.7.3.1.2.7 試験のエンドポイントの定義と判定 8
2.7.3.1.2.8 統計学的手法と症例数の設定 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 臨床試験一覧表 8
2.7.3.2.2 DAPA-CKD 試験の要約 8
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.3.3.1 試験対象集団 8
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 8
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱 10
2.7.3.3.1.3 解析対象集団 10
2.7.3.3.1.4 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性並びに疾患特性 11
2.7.3.3.1.5 既往歴 13
2.7.3.3.1.6 併用薬剤の使用 13
2.7.3.3.1.6.1 無作為割付け時の薬剤 13
2.7.3.3.1.6.2 無作為割付け後の併用薬剤 13
2.7.3.3.1.7 治験薬の遵守状況 14
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 14
2.7.3.3.2.1 試験の階層及び全体的な有効性の結果の要約 14
2.7.3.3.2.2 主要評価項目：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） 14
2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目の感度分析 17
2.7.3.3.2.3 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） 17
2.7.3.3.2.4 副次的評価項目：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 18
2.7.3.3.2.5 副次的評価項目：全死亡（死因を問わない） 18
2.7.3.3.2.6 探索的評価項目 19

2.7.3.3.2.6.1 UACR 19
2.7.3.3.2.6.2 血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇 19
2.7.3.3.2.6.3 eGFR 19
2.7.3.3.2.6.4 収縮期血圧 21
2.7.3.3.2.6.5 HbA1c 21
2.7.3.3.2.6.6 体重 21
2.7.3.3.2.6.7 高カリウム血症 21
2.7.3.3.3 サブグループにおける結果の比較 21
2.7.3.3.3.1 糖尿病の合併の有無別の有効性 21
2.7.3.3.3.2 人口統計学的及びベースライン特性別の有効性 22
2.7.3.3.4 有効性の結論 22
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 22
2.7.3.4.1 推奨用法・用量 22
2.7.3.4.2 推奨用量を裏付ける臨床データ 22
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 23
2.7.3.5.1 DAPA-CKD 試験における有効性の持続 23

表目次

表 1 日本人集団における被験者の内訳 9
表 2 日本人集団における被験者のベースライン特性（FAS） 11
表 3 日本人集団における主要評価項目及び副次的評価項目の検証的解析（階層的手順）の概要（FAS） 14
表 4 日本人集団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）のイベントの初回発現までの期間（FAS） 16
表 5 日本人集団におけ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）のイベントの初回発現までの期間（FAS） 17
表 6 日本人集団における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の初回発現までの期間（FAS） 18
表 7 日本人集団における全死亡（死因を問わない）までの期間（FAS） 18
表 8 日本人集団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、腎臓死、又は心血管死）の T2DM 合併の有無別のイベントの初回発現までの期間（FAS） 21

図目次

図 1 試験のフローチャート 7
図 2 日本人集団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 Kaplan-Meier 曲線（FAS） 15

図 3 日本人集団における反復測定モデルによる eGFR（CKD-EPI）のベースラインからの調整済み平均変化率及び 95% CI（FAS） 20

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ACE	Angiotensin converting enzyme：アンジオテンシン変換酵素
ARB	Angiotensin II receptor blockers：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
CI	Confidence interval：信頼区間
CKD	Chronic kidney disease：慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration：CKD 疫学コラボレーション
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
HbA1c	Glycated Haemoglobin A1c：ヘモグロビン A1c（糖化ヘモグロビン）
PACD	Primary analysis censoring date：主要解析打ち切り日
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
UACR	Urine albumin-to-creatinine ratio：尿中アルブミン／クレアチニン比

本概要で参照する試験

本概要の本体の「本概要で参照する試験」を参照されたい。

本概要の位置づけ

本書（臨床的有効性 補遺）は、D169AC00001 試験（以下、DAPA-CKD 試験）の日本人集団における臨床的有効性の概要を記載し、臨床に関する概括評価 補遺の 2.5.1.1 項の表 1 に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（販売名：フォシーガ®錠、以下、ダパグリフロジン）の本邦における医薬品承認事項一部変更承認申請を補足するものである。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 ダパグリフロジンの腎疾患における開発プログラムの目的と範囲

詳細は、本概要の本体の 2.7.3.1.1 項を参照されたい。本邦における CKD のアンメットメディカルニーズに関しては、臨床に関する概括評価の補遺 2.5.1.2 項を参照されたい。

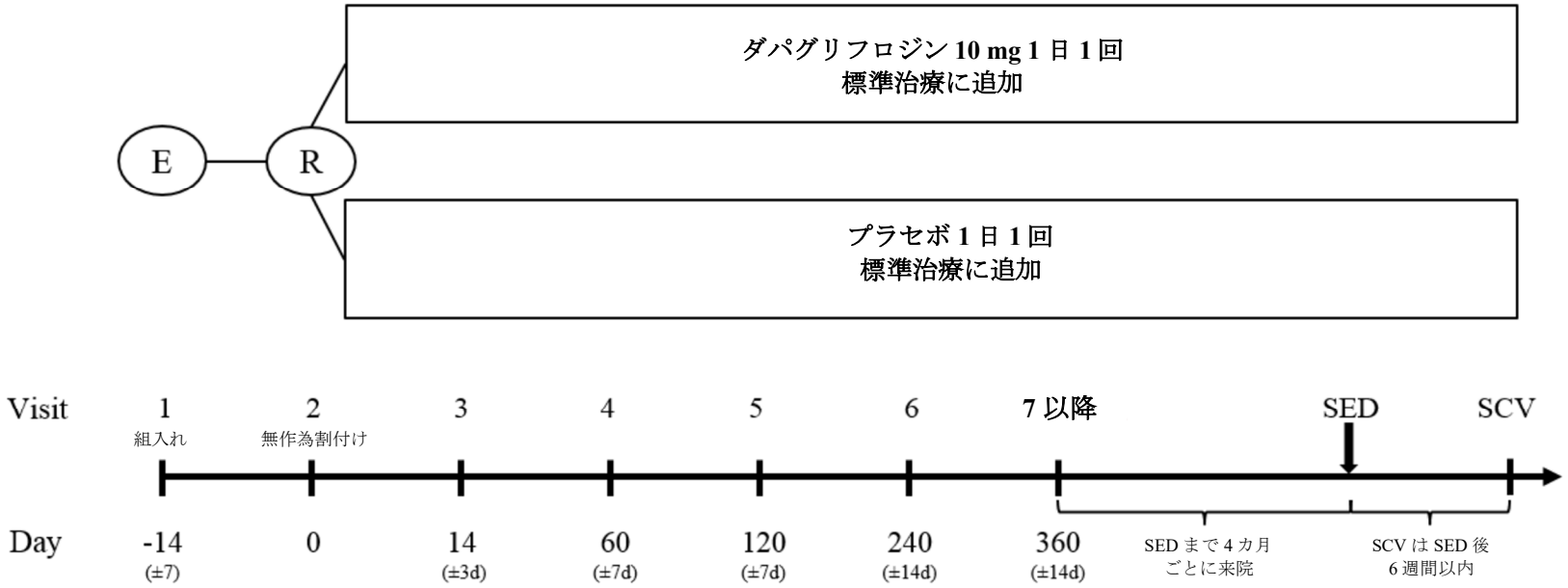
2.7.3.1.2 DAPA-CKD 試験デザインの概要

2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン

詳細は、本概要の本体の 2.7.3.1.2.1 項を参照されたい。

本邦では CKD 患者 244 例が無作為に割り付けられた（表 1 を参照）。なお、本邦では、被験者の安全確保のため Day 28 に追加来院を実施した。試験のフローチャートを図 1 に示す。

図 1　　試験のフローチャート



DAPA-CKD 試験　治験実施計画書 図 1 から引用
SED：治験終了日（中央判定された主要評価項目のイベントが既定数に達した日付）、E：組入れ、SCV：治験終了来院、R：無作為割付け
本邦では、被験者の安全確保のため Day 28 に追加来院を実施した。

2.7.3.1.2.2 試験対象集団

本概要の本体の 2.7.3.1.2.2 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.3 無作為割付け

本概要の本体の 2.7.3.1.2.3 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.4 用量及び対照薬

本概要の本体の 2.7.3.1.2.4 項を参照されたい。また、用量設定の根拠に関する詳細は、臨床に関する概括評価の補遺の 2.5.4.1.2 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.5 試験前、試験中、及び試験後の治療

本概要の本体の 2.7.3.1.2.5 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.6 試験の目的

本概要の本体の 2.7.3.1.2.6 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.7 試験のエンドポイントの定義と判定

本概要の本体の 2.7.3.1.2.7 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.8 統計学的手法と症例数の設定

有効性の主要評価項目、副次的評価項目及び一部の探索的評価項目について、日本人集団の解析を実施した。原則として全体集団における解析と同様のモデル・方法を適用し、該当する場合はハザード比、95% CI、及び名目上の p 値を算出した。日本人集団に対して、検証的な仮説検定は意図しておらず、すべての解析は記述的な結果として述べる。日本から参加する患者数は、主に実施可能性を考慮して決定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 臨床試験一覧表

本概要の本体の 2.7.3.2.1 項を参照されたい。

2.7.3.2.2 DAPA-CKD 試験の要約

本概要の本体の 2.7.3.2.2 項を参照されたい。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、DAPA-CKD 試験における日本人集団の結果を以下に要約する。日本の実施医療機関で組み入れられた患者を日本人集団として取り扱った。

2.7.3.3.1 試験対象集団

日本人集団の内訳、患者背景、及びその他のベースライン特性について以下に記述する。

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

本邦では 52 施設が参加し、49 施設から被験者が無作為割付けされた。304 例が組み入れられ、244 例（ダパグリフロジン群 128 例、プラセボ群 116 例）が無作為割付けされ、243 例が試験を完了した（表 1）。PACD までの期間の中央値は 22.3 カ月（範囲：1.0～24.2 カ月）であった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.10 を参照）。日本人患者の組入れ開始時期が[redacted]

[redacted]（試験全体の最初の患者の組入れ日：2017 年 2 月 2 日、日本における最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）ため、PACD までの期間の中央値は、全体集団（27.6 カ月）と比較して約 5 カ月短かった。試験期間中の同意撤回はダパグリフロジン群の 1 例（0.4%）であった。日本人集団においては、試験終了時点ですべての被験者の生存状況が確認された。

日本人集団において、治験薬の投与を中止した患者は 9.4%であり、ダパグリフロジン群（9.4%）とプラセボ群（9.5%）で同程度であった（表 1）。

表 1　　日本人集団における被験者の内訳

	Number (%) of subjects
	Total
Subjects enrolled	304
Subjects who were not randomised[a]	60
Withdrawal by subject	1 (1.7)
Eligibility criteria not fulfilled	59 (98.3)
Failed inclusion criteria	
Evidence of increased albuminuria 3 months or more before visit 1 and UACR ≥200 and ≤5000 mg/g at visit 1.	33 (55.0)
eGFR ≥25 and ≤75 mL/min/1.73m^2 (CKD-EPI Formula) at visit 1.	30 (50.0)
Stable, and for the patient maximum tolerated labelled daily dose, treatment with ACE-I or ARB for at least 4 weeks before visit 1, if not medically contraindicated.	1 (1.7)
Failed exclusion criteria	
Inability of the patient to understand and/or comply with IP, procedures and/or follow-up OR any conditions that may render the patient unable to complete the study.	2 (3.3)
Active malignancy requiring treatment at the time of visit 1 (with the exception of successfully treated basal cell or treated squamous cell carcinoma).	1 (1.7)
Autosomal dominant or autosomal recessive polycystic kidney disease, lupus nephritis or ANCA-associated vasculitis.	1 (1.7)
Coronary revascularization or valvular repair/replacement within 12 weeks prior to enrolment or is planned to undergo any of these procedures after randomisation.	1 (1.7)

表 1 日本人集団における被験者の内訳

	Number (%) of subjects		
	Dapa 10 mg	Placebo	Total
Subjects randomised	128	116	244
Subjects who did not receive IP	0	0	0
Subjects who discontinued IP	12 (9.4)	11 (9.5)	23 (9.4)
Subject decision	5 (3.9)	2 (1.7)	7 (2.9)
Adverse event	7 (5.5)	8 (6.9)	15 (6.1)
Severe non-compliance to protocol	0	0	0
Development of study specific discontinuation criteria	0	0	0
Confirmed DKA	0	0	0
Positive Pregnancy Test	0	0	0
Other	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Subjects who completed study[b]	127 (99.2)	116 (100.0)	243 (99.6)
Subjects who discontinued study	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Withdrew consent	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Lost to Follow-up	0	0	0
Subjects vital status at end of study	128 (100.0)	116 (100.0)	244 (100.0)
Dead	2 (1.6)	1 (0.9)	3 (1.2)
Alive	126 (98.4)	115 (99.1)	241 (98.8)
Vital status unknown	0	0	0

[a] Percentage is based on number of subjects not randomised.

[b] Defined as all randomised subjects that did not discontinue study.

ACE-I Angiotensin converting enzyme inhibitor. ANCA Anti-neutrophil cytoplasmic antibody. ARB Angiotensin receptor blockers. CKD Chronic kidney disease. Dapa Dapagliflozin. DKA Diabetic ketoacidosis. eGFR Estimated glomerular filtration rate. IP Investigational product. UACR Urine albumin creatinine ratio.

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.1.1

2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱

日本人集団において、治験実施計画書からの重要な逸脱が 2 例（0.8%）に認められ、内訳はダパグリフロジン群で 2 例であり、プラセボ群では認められなかった。これら 2 例の逸脱理由は、ACE 阻害薬又は ARB による治療を Visit 1 の 4 週間以上前から変更なく継続的に受けておらず、選択基準を満たしていなかったことであった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.2 を参照）。

2.7.3.3.1.3 解析対象集団

日本人集団において、128 例がダパグリフロジン群、116 例がプラセボ群に無作為割付けされ、1 回以上治験薬が投与されたすべての患者を FAS 及び安全性解析対象集団のいずれにも含めた（Japanese Sub-population Output 表 14.1.3 を参照）。

2.7.3.3.1.4 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性並びに疾患特性

日本人集団における 65 歳超の患者の割合は、全体集団と比較して高かった（全体集団 42.2%、日本人集団 54.1%）。日本人集団における女性の割合は、全体集団と比較して低かった（全体集団 33.1%、日本人集団 24.2%）。全体として、患者の人口統計学的特性は、投与群間でバランスがとれており、日本人集団と全体集団で概ね類似していた（Japanese Sub-population Output 表 14.1.4 を参照）。

日本人集団におけるベースライン特性は投与群間でバランスがとれており、体重、BMI、及び T2DM 合併患者の割合を除き、全体集団と概ね類似していた（表 2）。

日本人集団において、体重の中央値（全体集団 79.2 kg、日本人集団 68.0 kg）、BMI が 30 kg/m^2 以上の患者の割合（全体集団 44.6%、日本人集団 16.8%）、及び T2DM 合併患者の割合（全体集団 67.5%、日本人集団 54.5%）は、全体集団と比較して低かった（表 2）。

日本人集団におけるベースライン時の eGFR の平均値（40.4 mL/min/1.73 m^2）、UACR の中央値（927.8 mg/g）、及び腎障害の各重症度の割合は全体集団と類似していた（表 2）。日本人集団における CKD の原因疾患の割合は、全体集団と概ね類似していた（表 2）。

全体として、本試験の日本人集団は、本邦において CKD の標準治療を受けている一般の CKD 患者を代表するものであった。

全体として、患者の人口統計学的特性及びベースライン特性において、全体集団と日本人集団で大きな違いは認められなかった。

表 2 日本人集団における被験者のベースライン特性（FAS）

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 116)	Total (N = 244)
eGFR (ml/min/1.73m^2)	n	128	116	244
	Mean	41.2	39.5	40.4
	SD	10.2	9.6	9.9
	Median	40.0	37.5	39.0
	Min	25	25	25
	Max	60	60	60
eGFR (ml/min/1.73m^2) n (%)	n	128	116	244
	<30	22 (17.2)	21 (18.1)	43 (17.6)
	30 - <45	56 (43.8)	55 (47.4)	111 (45.5)
	45 - <60	48 (37.5)	39 (33.6)	87 (35.7)
	≥ 60	2 (1.6)	1 (0.9)	3 (1.2)
UACR (mg/g)	n	128	116	244
	Mean	1229.7	1348.8	1286.3
	SD	1059.6	1024.8	1042.7
	Median	880.5	930.0	927.8
	Min	177	191	177
	Max	4719	4242	4719
UACR (mg/g) n (%)	n	128	116	244
	≤ 1000	71 (55.5)	60 (51.7)	131 (53.7)
	>1000	57 (44.5)	56 (48.3)	113 (46.3)

表 2 日本人集団における被験者のベースライン特性（FAS）

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 116)	Total (N = 244)
Most likely etiology of CKD n (%)	n	128	116	244
	Diabetic Nephropathy	54 (42.2)	49 (42.2)	103 (42.2)
	Ischaemic/Hypertensive Nephropathy	35 (27.3)	22 (19.0)	57 (23.4)
	Chronic Glomerulonephritis	34 (26.6)	35 (30.2)	69 (28.3)
	FSGS	4 (3.1)	6 (5.2)	10 (4.1)
	Iga Nephropathy	18 (14.1)	19 (16.4)	37 (15.2)
	Membranous Nephropathy	1 (0.8)	3 (2.6)	4 (1.6)
	Minimal Change	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
	Other Glomerulonephritis	10 (7.8)	6 (5.2)	16 (6.6)
	Chronic Pyelonephritis (Infectious)	0	1 (0.9)	1 (0.4)
	Other	2 (1.6)	3 (2.6)	5 (2.0)
	Unknown	2 (1.6)	6 (5.2)	8 (3.3)
	Renal Artery Stenosis	1 (0.8)	0	1 (0.4)
T2DM n (%)[a]	n	128	116	244
	Yes	67 (52.3)	66 (56.9)	133 (54.5)
	No	61 (47.7)	50 (43.1)	111 (45.5)
SBP (mmHg)	n	128	116	244
	Mean	130.4	132.7	131.4
	SD	15.8	15.7	15.8
	Median	128.5	133.2	131.5
	Min	90	89	89
	Max	184	172	184
DBP (mmHg)	n	128	116	244
	Mean	73.8	75.2	74.5
	SD	12.6	10.4	11.6
	Median	74.3	74.7	74.3
	Min	35	51	35
	Max	107	102	107
Weight (kg)	n	128	116	244
	Mean	70.0	68.6	69.3
	SD	15.1	14.6	14.9
	Median	69.1	67.8	68.0
	Min	39	34	34
	Max	125	127	127
Body Mass Index (kg/m^2)	n	128	116	244
	Mean	26.0	25.4	25.8
	SD	4.8	4.5	4.6
	Median	25.0	25.0	25.0
	Min	18	16	16
	Max	44	40	44

表 2 日本人集団における被験者のベースライン特性（FAS）

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 116)	Total (N = 244)
Body Mass Index group (kg/m^2) n (%)	n	128	116	244
	< 30	106 (82.8)	97 (83.6)	203 (83.2)
	≥ 30	22 (17.2)	19 (16.4)	41 (16.8)

[a] Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.

Pre-diabetes No history of T2DM and HbA1c ≥ 5.7% at visit 1 or at visit 2. Normo-glycemic No history of T2DM and HbA1c < 5.7% at both visit 1 and at visit 2.

CKD Chronic kidney disease. Dapa Dapagliflozin. DBP Diastolic blood pressure. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum. N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. FSGS Focal Segmental Glomerulosclerosis. Other Glomerulonephritis Other Primary or Secondary Glomerulonephritis. SBP Systolic blood pressure. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.1.7

2.7.3.3.1.5 既往歴

日本人集団において、患者の 96.3%に高血圧、84.0%に脂質異常症、11.1%に虚血性脳卒中、5.7%に心不全、4.9%に心筋梗塞、及び 3.3%に末梢動脈閉塞性疾患の既往歴があった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.6.1 を参照）。

2.7.3.3.1.6 併用薬剤の使用

2.7.3.3.1.6.1 無作為割付け時の薬剤

日本人集団における CKD 及び心血管疾患に関連する併用薬の詳細を Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.1 に示す。無作為割付け時において日本人集団のすべての患者は本邦におけるガイドラインに従い、現行の標準治療の腎保護療法として患者の最大耐量の ACE 阻害薬又は ARB が投与されていることとした。日本人集団において、患者の 98.4%が無作為割付け時に ACE 阻害薬（8.6%）又は ARB（90.6%）の投与を受けていた。無作為割付け時における ACE 阻害薬又は ARB の使用割合は、投与群間でバランスがとれていた。高頻度に使用されていた心血管疾患治療薬の分類は、脂質低下薬（73.4%）、カルシウム拮抗薬（70.9%）、及び抗血栓薬（29.9%）であった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.1 を参照）。

日本人集団において高頻度に使用されていた糖尿病治療薬は、DPP-4 阻害薬（58.0%）、インスリン（37.4%）、及び α-グルコシダーゼ阻害薬（20.6%）であった。糖尿病治療薬の使用割合は、投与群間で概ねバランスがとれていた（Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.2 を参照）。使用されていた糖尿病治療薬の割合は、一般的な日本人の CKD を合併する T2DM 患者集団における血糖降下薬の使用状況を反映していると考えられた。

2.7.3.3.1.6.2 無作為割付け後の併用薬剤

日本人集団において ACE 阻害薬又は ARB は、試験期間を通して高い使用率が維持され、投与群間でバランスがとれていた（Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.5 を参照）。その他の CKD 治療薬及び心血管治療薬の使用状況も、試験期間を通して全般的に投与群間でバランスがとれていた（Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.5 を参照）。局所投与を除くステロイドの使

用割合は、ダパグリフロジン群が 8.6%、プラセボ群が 6.0%であった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.4 を参照）。

プラセボ群の 1 例は、試験期間中に非盲検下で SGLT2 阻害薬が投与されたが（Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.4 を参照）、当該被験者は治験薬と SGLT2 阻害薬を同時期に服用していなかったことから併用禁止には該当せず、最終的に治験実施計画書からの重要な逸脱には該当しないと判断された。

2.7.3.3.1.7 治験薬の遵守状況

日本人集団において、治験薬の遵守率は良好で、その中央値はダパグリフロジン群で 99.2%（四分位範囲：96.9～99.9%）、プラセボ群で 98.9%（四分位範囲：97.1～99.8%）であった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.9 を参照）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 試験の階層及び全体的な有効性の結果の要約

日本人集団における主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、全体集団の結果と概ね一貫していた（表 3）。

表 3 日本人集団における主要評価項目及び副次的評価項目の検証的解析（階層的手順）の概要（FAS）

		Dapa 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 116)			
Variable	Type of endpoint	Subjects with event n (%)	Subjects with event n (%)	Hazard ratio	95% CI	p-value
Composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD and renal or CV death	Primary	5 (3.9)	7 (6.0)	-	-	-
Composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD and renal death	Secondary	4 (3.1)	6 (5.2)	-	-	-
Composite of CV death and hospitalization for HF	Secondary	2 (1.6)	3 (2.6)	-	-	-
Death from any cause	Secondary	2 (1.6)	1 (0.9)	-	-	-

The eGFR event needs to be sustained (defined as two consecutive eGFR decline more than 28 days apart) to be an event, ≥ 50% eGFR decline is compared to baseline.

CI Confidence interval. CV Cardiovascular. Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. ESRD End stage renal disease. FAS Full analysis set. HF Heart failure.

n is the number of patients with event for time to first event analysis. N Number of subjects in treatment group.

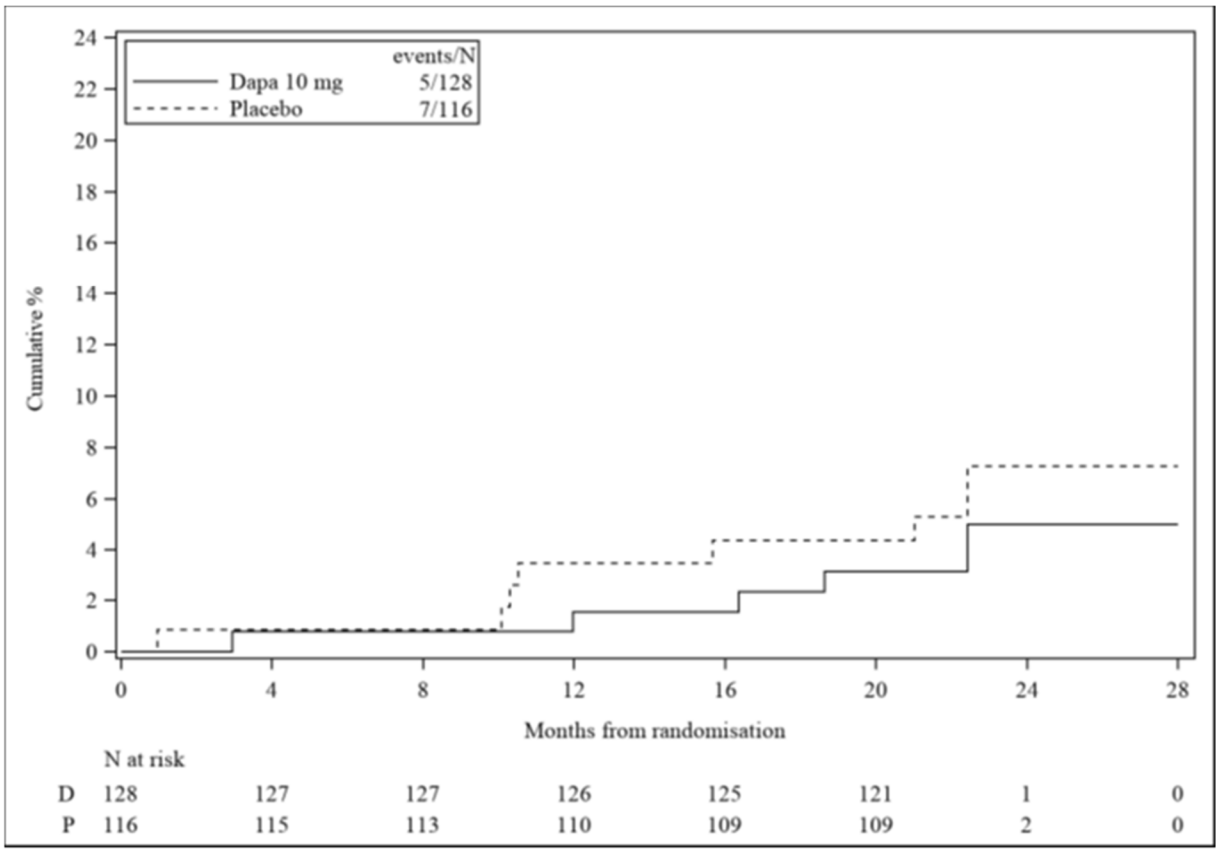
Source: Japanese Sub-population Output 表 14.2.1

2.7.3.3.2.2 主要評価項目：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）

日本人集団において、主要複合エンドポイントのイベント発現率は、イベント数が少なかったもののダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して数値上低く、全体集団と一貫した傾向がみられた（表 4）。主要複合エンドポイントイベントの発現例数は、ダパグリフロジン群で 5 例、プラセボ群で 7 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率は 2.1 及び 3.4 であった。

日本人集団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 Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

図 2　　日本人集団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 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.
Dapa Dapagliflozin.　D Dapa 10 mg.　FAS Full analysis set.　N Number of subjects.　P Placebo.
Source: Japanese Sub-population Output 図 14.2.2.10

日本人集団における主要複合エンドポイントの各構成要素の探索的解析結果を表 4 に要約する。eGFR の 50%以上の持続的な低下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上低かった。イベント発現例数は、ダパグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 3 例及び 6 例で、100 人・年あたりのイベント発現率は、それぞれ 1.3 及び 2.9 であった。末期腎不全への進展のイベント発現例数はダパグリフロジン群及びプラセボ群で各 4 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はダパグリフロジン群で 1.7、プラセボ群で 1.9 であった。日本人集団において腎臓死は認められなかった。心血管死のイベント発現例数は全体で 3 件と少なく、ダパグリフロジン群で 2 件、プラセボ群で 1 件であった（表 4）。

表 4 日本人集団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）のイベントの初回発現までの期間（FAS）

	Dapa 10 mg (N = 128)		Placebo (N = 116)				
Variable	Subjects with events n (%)	Event rate	Subjects with events n (%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value
Composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death	5 (3.9)	2.1	7 (6.0)	3.4	-	-	-
≥ 50% decline in eGFR	3 (2.3)	1.3	6 (5.2)	2.9	-	-	-
ESRD	4 (3.1)	1.7	4 (3.4)	1.9	-	-	-
eGFR < 15ml/min/1.73 m^2	3 (2.3)	1.3	4 (3.4)	1.9	-	-	-
Chronic dialysis[a]	1 (0.8)	0.4	2 (1.7)	0.9	-	-	-
Receiving renal transplant[a]	0	0	0	0	-	-	-
Renal death[a]	0	0	0	0	-	-	-
CV death[a]	2 (1.6)	0.8	1 (0.9)	0.5	-	-	-

[a] Adjudicated.

The eGFR event needs to be sustained (defined as two consecutive eGFR decline more than 28 days apart) to be an event, ≥ 50% eGFR decline is compared to baseline.

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.

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.

This is not presented for variables 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. N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. T2DM Type 2 Diabetes Mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.2.2.1

2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目の感度分析

本概要の本体の 2.7.3.3.2.2.1 項を参照されたい。

2.7.3.3.2.3 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）

日本人集団において、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）のイベント発現率は、イベント数が少なかったもののダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して数値上低かった（表 5）。イベント発現例数はダパグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 4 例及び 6 例で、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 1.7 及び 2.9 であった（表 5）。この結果は、日本人集団における主要複合エンドポイントの結果と一貫しており、また全体集団の結果との一貫性も示唆された。

表 5 日本人集団におけ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）のイベントの初回発現までの期間（FAS）

	Dapa 10 mg (N=128)		Placebo (N=116)				
Variable	Subjects with events n (%)	Event rate	Subjects with events n (%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value
Composite of ≥50% eGFR decline, ESRD and renal death	4 (3.1)	1.7	6 (5.2)	2.9	-	-	-
≥50% decline in eGFR	3 (2.3)	1.3	6 (5.2)	2.9	-	-	-
ESRD	4 (3.1)	1.7	4 (3.4)	1.9	-	-	-
eGFR <15ml/min/1.73 m^2	3 (2.3)	1.3	4 (3.4)	1.9	-	-	-
Chronic dialysis[a]	1 (0.8)	0.4	2 (1.7)	0.9	-	-	-
Receiving renal transplant[a]	0	0	0	0	-	-	-
Renal death[a]	0	0	0	0	-	-	-

[a] Adjudicated.

The eGFR event needs to be sustained (defined as two consecutive eGFR decline more than 28 days apart) to be an event, ≥ 50% eGFR decline is compared to baseline.

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.

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.

This is not presented for variables with less than 15 events in total (both arms combined).

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. ESRD End stage renal disease. FAS Full analysis set. N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.2.3.1

2.7.3.3.2.4 副次的評価項目：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

日本人集団において、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のイベント発現率は、イベント数が少なかったもののダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して数値上低かった（表 6）。イベント発現例数はダパグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例及び 3 例で、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 0.9 及び 1.4 であった（表 6）。この結果は、日本人集団における主要複合エンドポイントの結果と一貫しており、また全体集団の結果との一貫性も示唆された。

表 6 日本人集団における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の初回発現までの期間（FAS）

	Dapa 10 mg (N = 128)		Placebo (N = 116)				
Variable	Subjects with events n (%)	Event rate	Subjects with events n (%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value
Composite of CV death and hospitalization for HF	2 (1.6)	0.9	3 (2.6)	1.4	-	-	-
Hospitalization for HF	1 (0.8)	0.4	2 (1.7)	0.9	-	-	-
CV death	2 (1.6)	0.8	1 (0.9)	0.5	-	-	-

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.

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.

CI Confidence interval. CV Cardiovascular. Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. HF Heart failure. N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.2.4.1

2.7.3.3.2.5 副次的評価項目：全死亡（死因を問わない）

日本人集団において、全死亡（死因を問わない）のイベント発現例数は全体で 3 例と少なく、ダパグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例及び 1 例であった（表 7）。

表 7 日本人集団における全死亡（死因を問わない）までの期間（FAS）

	Dapa 10 mg (N = 128)		Placebo (N = 116)				
Variable	Subjects with events n (%)	Event rate	Subjects with events n (%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value
Death from any cause	2 (1.6)	0.8	1 (0.9)	0.5	-	-	-

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.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.2.5.1

日本人集団における死因は、すべて心血管疾患であった（ダパグリフロジン群 2 例、プラセボ群 1 例）（表 6）。

基本語別では、ダパグリフロジン群で急性心筋梗塞及び心室性頻脈、プラセボ群で急性心筋梗塞であった（臨床的安全性の補遺の 2.7.4.2.1.2 項を参照）。

2.7.3.3.2.6 探索的評価項目

2.7.3.3.2.6.1 UACR

日本人集団において、24 カ月時点の UACR（mg/g）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 -20.91%、プラセボ群で 11.19%であり、投与群間の差は -28.87%（95% CI： -42.65, -11.78、p = 0.0021［名目上］）であった（Japanese Sub-population Output 表 14.2.7.5 を参照）。

2.7.3.3.2.6.2 血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇

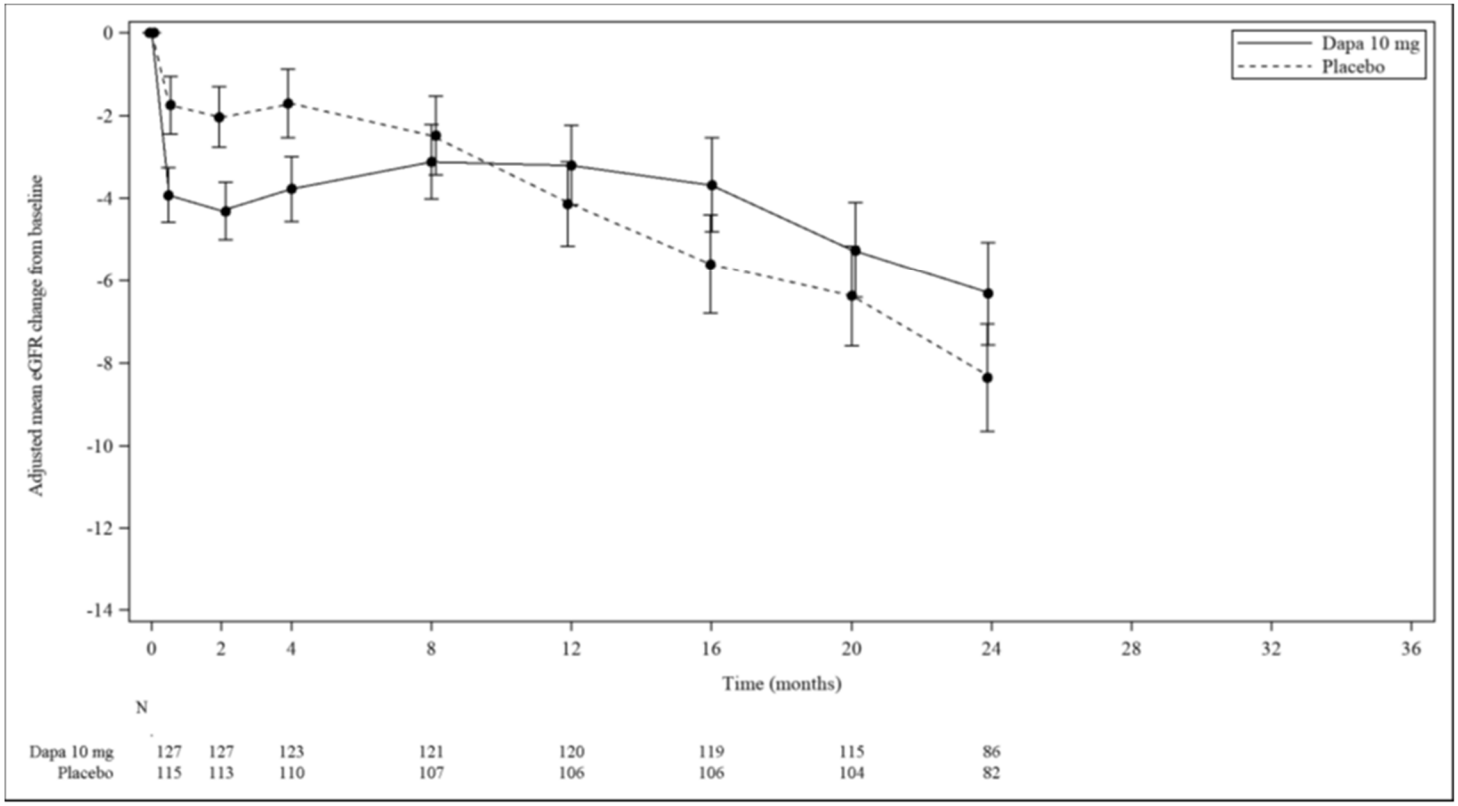
日本人集団において、血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇のイベント発現例数は、ダパグリフロジン群で 1 例、プラセボ群で 2 例であった（Japanese Sub-population Output 表 14.2.7.8 を参照）。

2.7.3.3.2.6.3 eGFR

日本人集団における eGFR（CKD-EPI）のベースラインからの経時的な調整済み平均変化率を図 3 に示す。

日本人集団において、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して eGFR の 30%以上の低下（ハザード比：0.53、95% CI：0.26, 1.06、p = 0.0681［名目上］）及び 40%以上の低下（ハザード比：0.69、95% CI：0.26, 1.80、p = 0.4436［名目上］）のイベント発現率が数値上低下した（Japanese Sub-population Output 表 14.2.7.1 を参照）。この数値上の低下は、主要複合エンドポイントの構成要素である eGFR の 50%以上の持続的な低下の結果と一貫していた（表 4）。

図 3　　日本人集団における反復測定モデルによる eGFR（CKD-EPI）のベースラインからの調整済み平均変化率及び 95% CI（FAS）



The repeated measures model includes terms for randomised treatment group, baseline measurement, visit and visit by treatment group interaction.

The repeated measures model includes all windowed eGFR values through to 24 months that occur on or after first dose of study drug and on or before last dose of study drug.

N is the number of patients at each visit.　1 month corresponds to 30 days.

CI Confidence interval.　Dapa Dapagliflozin.　FAS Full analysis set.　eGFR Estimated glomerular filtration rate.

Source: Japanese Sub-population Output 図 14.2.8.2

2.7.3.3.2.6.4 収縮期血圧

日本人集団において、投与開始後 14 日から 24 カ月時点の測定時まで試験期間を通してダパグリフロジン群で収縮期血圧が数値的に低下し、ベースラインからの調整済み平均変化量の投与群間の差は -1.32 mmHg から -5.46 mmHg の範囲であった（Japanese Sub-population Output 表 14.2.7.11 を参照）。

2.7.3.3.2.6.5 HbA1c

日本人集団の T2DM 合併患者において、投与開始後 14 日から 24 カ月時点の測定時までの HbA1c のベースラインからの調整済み平均変化量の投与群間の差は、0.08%から -0.15%の範囲であった（Japanese Sub-population Output 表 14.2.7.10 を参照）。

2.7.3.3.2.6.6 体重

日本人集団において、投与開始後 14 日から 24 カ月時点の測定時まで試験期間を通してダパグリフロジン群で体重の減少が認められた。投与開始後 24 カ月時点におけるベースラインからの調整済み平均変化量は、ダパグリフロジン群で -0.94 kg、プラセボ群で -0.03 kg であり、投与群間の差は -0.91 kg（95% CI： -1.80, -0.02、p = 0.0453［名目上］）であった（Japanese Sub-population Output 表 14.2.7.12 を参照）。

2.7.3.3.2.6.7 高カリウム血症

日本人集団では、本探索的評価項目の解析は実施しなかった。

2.7.3.3.3 サブグループにおける結果の比較

2.7.3.3.3.1 糖尿病の合併の有無別の有効性

日本人集団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、腎臓死、又は心血管死）のダパグリフロジンによる治療効果は、T2DM 合併患者（ダパグリフロジン群 1 例、プラセボ群 2 例）及び糖尿病非合併患者（ダパグリフロジン群 4 例、プラセボ群 5 例）のサブグループ間で一貫した傾向が認められた（表 8）。

表 8 日本人集団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、腎臓死、又は心血管死）の T2DM 合併の有無別のイベントの初回発現までの期間（FAS）

	Dapa 10 mg (N = 128)			Placebo (N = 116)						
Subject characteristic Category	Number of subjects	Subjects with event n(%)	Event rate	Number of subjects	Subjects with event n(%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value	Interaction p-value
T2DM at baseline[a]										0.9383
Yes	67	1 (1.5)	0.8	66	2 (3.0)	1.7	-	-	-	-
No	61	4 (6.6)	3.7	50	5 (10.0)	5.7	-	-	-	-

[a] Defined as history of T2DM or HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.

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. This is not presented for categories with less than 15 events in total (both arms combined).

Subgroup analyses for T2DM only use UACR as stratification variable in the model and vice versa.
CI Confidence interval. CV Cardiovascular. Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.
Source: Japanese Sub-population Output 表 14.2.2.3

日本人集団では、被験者数が少なく、かつイベント数が十分ではないため、副次的評価項目についてさらなるサブグループ解析は実施しなかった。

2.7.3.3.3.2 人口統計学的及びベースライン特性別の有効性

日本人集団では、被験者数が少なく、かつイベント数が十分ではないため、さらなるサブグループ解析は実施しなかった。

2.7.3.3.4 有効性の結論

日本人集団において以下の結果が得られた。

- 主要複合エンドポイントのイベント発現率は、イベント数が少なかったもののダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して数値上低かった。
- 主要評価項目におけるダパグリフロジンの治療効果は、T2DM 合併患者と糖尿病非合併患者の間で一貫した傾向が認められた。
- 副次的評価項目の結果は、主要複合エンドポイントの結果と概ね一貫していた。なお、死亡例数は合計で 3 例のみであり、ダパグリフロジン群で 2 例、プラセボ群で 1 例であった。
- 探索的評価項目において、ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較して UACR の調整済み平均変化率、eGFR の調整済み平均変化率、並びに 30%以上及び 40%以上の eGFR 低下のイベント発現率が数値上低下した。
- 日本人集団における主要評価項目及び副次的評価項目の結果は全体集団の結果と概ね一貫しており、全体集団で認められた臨床的に重要、かつ顕著なベネフィットは日本人 CKD 患者においても同様に期待できると考えられた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

本概要の本体の 2.7.3.4.1 項を参照されたい。

2.7.3.4.2 推奨用量を裏付ける臨床データ

全体集団において、本概要の本体の 2.7.3.4.1 項に記載したように、T2DM の合併及び非合併を含む様々な原因疾患を有する CKD 患者集団におけるダパグリフロジン 10 mg の有効性及び安全性の検討結果から、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、ダパグリフロジン 10 mg のプラセボに対する優越性が示された。本邦からの試験参加が[redacted]、データモニタリング委員会の勧告に従って試験が早期中止となったことから、観察期間がより短くなった影響があり、日本人集団における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、イベント数が少なかったものの全体集団と概ね一貫した傾向がみられた（2.7.3.3 項を参照）。全体集団と日本人集団の間で有効性の結果に概ね一貫性が認められたことから、全体集団の結果を日本人集団にも適用できると考えられた。

日本人集団において、ダパグリフロジン（又は対応するプラセボ）10 mg から 5 mg に減量された患者はいずれの投与群でも少なく、ダパグリフロジン群で 1 例（0.8%）、プラセボ群で 1 例（0.9%）であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.1.2 を参照）。これらの患者のうち、ダパグリフロジン群の 1 例（0.8%）はダパグリフロジン 10 mg に戻らなかった。

臨床的安全性の補遺に記載したように、安全性の結果においても日本人集団と全体集団の結果は概ね同様であり、日本人 CKD 患者における本剤の忍容性は良好であった。日本人集団に特有の安全性の懸念は特定されなかった。

日本人が DAPA-CKD 試験に参加するうえで、ダパグリフロジンの薬物動態及び薬力学作用に影響を及ぼしうる民族間の内因性要因及び外因性民族的要因について評価を行ったところ、大きな懸念となるものはなかった。

日本人集団における治療ベネフィット及び安全性プロファイルは全体集団のものと概ね一貫しており、全体集団におけるベネフィット-リスク・プロファイルは日本人集団にも当てはまると考えられた（臨床に関する概括評価の補遺の 2.5.6 項を参照）。

以上のことから、日本人 CKD 患者に対する臨床推奨用法・用量は、海外と同様にダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与が適切であると考えられた。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1　DAPA-CKD 試験における有効性の持続

日本人集団における試験期間の中央値は 22.3 カ月（範囲：1.0～24.2 カ月）であった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.10 を参照）。日本人集団では全体集団と比較してイベント数が少なかったが、主要複合エンドポイントの解析の結果は、日本人集団と全体集団で概ね一貫した傾向がみられた。全体集団の結果から、試験期間を通して有効性の主要評価項目に対する効果が減弱する徴候は認められなかった。したがって、日本人集団においても、有効性の持続が期待できると考えられた（図 2）。

2020 - 10 - 06

Table of Contents **1**
Appendix 2.7.3 ..... **2**
TABLE 2.7.3.1 Demographic characteristics by T2DM status (FAS) 2
TABLE 2.7.3.2 Subject characteristics by T2DM status (FAS) 6
TABLE 2.7.3.3 Summary of adjudicated death classification in subjects who had ESRD (FAS) 14
FIGURE 2.7.3.4 Kaplan-Meier plot of the composite of >= 50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death by T2DM status (FAS) 15
TABLE 2.7.3.5 Time to first event of the composite of the primary and secondary endpoints (including components) by T2DM status (FAS) 17
TABLE 2.7.3.6 Time to first event of the composite of >= 50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death by CKD etiologies 19
TABLE 2.7.3.7 CKD and CV medication at randomisation by T2DM status (FAS) 20
TABLE 2.7.3.8 Time to first event of the composite of >= 50% eGFR decline, ESRD and renal death by T2DM status and subgroups (FAS) 22
FIGURE 2.7.3.9 Kaplan-Meier plot of the composite of >= 50% eGFR decline, ESRD, and renal death for T2DM subjects (FAS) 26
TABLE 2.7.3.10 Number needed to treat at 27 months (FAS) 27

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.3.1 Demographic characteristics by T2DM status (FAS)

T2DM subjects

Demographic characteristic		Dapa 10 mg (N=1455)	Placebo (N=1451)	Total (N=2906)
Age (years)	n	1455	1451	2906
	Mean	64.1	64.7	64.4
	SD	9.8	9.5	9.7
	Median	65.0	65.0	65.0
	Min	26	26	26
	Max	93	90	93
Age group (years) n (%)	≤ 65	770 (52.9)	737 (50.8)	1507 (51.9)
	> 65	685 (47.1)	714 (49.2)	1399 (48.1)
	≤ 65	770 (52.9)	737 (50.8)	1507 (51.9)
	66 - 75	508 (34.9)	528 (36.4)	1036 (35.7)
	> 75	177 (12.2)	186 (12.8)	363 (12.5)
	Total	1455	1451	2906
Sex n (%)	Male	961 (66.0)	980 (67.5)	1941 (66.8)
	Female	494 (34.0)	471 (32.5)	965 (33.2)
	Total	1455	1451	2906
Race n (%)	White	751 (51.6)	790 (54.4)	1541 (53.0)
	Black or African American	76 (5.2)	61 (4.2)	137 (4.7)
	Asian	481 (33.1)	451 (31.1)	932 (32.1)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.1)	1 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	53 (3.6)	58 (4.0)	111 (3.8)
	Other	94 (6.5)	90 (6.2)	184 (6.3)
	Total	1455	1451	2906
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	398 (27.4)	396 (27.3)	794 (27.3)
	Not Hispanic or Latino	1057 (72.6)	1055 (72.7)	2112 (72.7)
	Total	1455	1451	2906
Region/ Country n (%)	Asia	438 (30.1)	403 (27.8)	841 (28.9)

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum. N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90110.sas t2070301.rtf 06OCT2020:14:43 kshn765

Table 2.7.3.1 Demographic characteristics by T2DM status (FAS)

T2DM subjects

Demographic characteristic		Dapa 10 mg (N=1455)	Placebo (N=1451)	Total (N=2906)
	China	45 (3.1)	50 (3.4)	95 (3.3)
	India	81 (5.6)	78 (5.4)	159 (5.5)
	Japan	67 (4.6)	66 (4.5)	133 (4.6)
	Philippines	56 (3.8)	36 (2.5)	92 (3.2)
	South Korea	80 (5.5)	86 (5.9)	166 (5.7)
	Vietnam	109 (7.5)	87 (6.0)	196 (6.7)
	Europe	367 (25.2)	404 (27.8)	771 (26.5)
	Denmark	14 (1.0)	9 (0.6)	23 (0.8)
	Germany	39 (2.7)	45 (3.1)	84 (2.9)
	Hungary	46 (3.2)	66 (4.5)	112 (3.9)
	Poland	38 (2.6)	43 (3.0)	81 (2.8)
	Russia	73 (5.0)	72 (5.0)	145 (5.0)
	Spain	83 (5.7)	99 (6.8)	182 (6.3)
	Sweden	7 (0.5)	7 (0.5)	14 (0.5)
	UK	14 (1.0)	16 (1.1)	30 (1.0)
	Ukraine	53 (3.6)	47 (3.2)	100 (3.4)
	North America	308 (21.2)	315 (21.7)	623 (21.4)
	Canada	99 (6.8)	107 (7.4)	206 (7.1)
	USA	209 (14.4)	208 (14.3)	417 (14.3)
	Latin/South America	342 (23.5)	329 (22.7)	671 (23.1)
	Argentina	90 (6.2)	76 (5.2)	166 (5.7)
	Brazil	91 (6.3)	95 (6.5)	186 (6.4)
	Mexico	55 (3.8)	69 (4.8)	124 (4.3)
	Peru	106 (7.3)	89 (6.1)	195 (6.7)

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum. N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90110.sas t2070301.rtf 06OCT2020:14:43 kshn765

Table 2.7.3.1 Demographic characteristics by T2DM status (FAS)

Non-T2DM subjects

Demographic characteristic		Dapa 10 mg (N=697)	Placebo (N=701)	Total (N=1398)
Age (years)	n	697	701	1398
	Mean	56.9	56.0	56.4
	SD	14.6	14.6	14.6
	Median	58.0	57.0	58.0
	Min	23	18	18
	Max	91	91	91
Age group (years) n (%)	≤ 65	477 (68.4)	502 (71.6)	979 (70.0)
	> 65	220 (31.6)	199 (28.4)	419 (30.0)
	≤ 65	477 (68.4)	502 (71.6)	979 (70.0)
	66 - 75	155 (22.2)	139 (19.8)	294 (21.0)
	> 75	65 (9.3)	60 (8.6)	125 (8.9)
	Total	697	701	1398
Sex n (%)	Male	482 (69.2)	456 (65.0)	938 (67.1)
	Female	215 (30.8)	245 (35.0)	460 (32.9)
	Total	697	701	1398
Race n (%)	White	373 (53.5)	376 (53.6)	749 (53.6)
	Black or African American	28 (4.0)	26 (3.7)	54 (3.9)
	Asian	268 (38.5)	267 (38.1)	535 (38.3)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.1)	0	1 (0.1)
	American Indian or Alaska Native	9 (1.3)	16 (2.3)	25 (1.8)
	Other	18 (2.6)	16 (2.3)	34 (2.4)
	Total	697	701	1398
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	124 (17.8)	154 (22.0)	278 (19.9)
	Not Hispanic or Latino	573 (82.2)	547 (78.0)	1120 (80.1)
	Total	697	701	1398
Region/ Country n (%)	Asia	254 (36.4)	251 (35.8)	505 (36.1)

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum. N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90110.sas t2070301.rtf 06OCT2020:14:43 kshn765

Table 2.7.3.1 Demographic characteristics by T2DM status (FAS)

Non-T2DM subjects

Demographic characteristic		Dapa 10 mg (N=697)	Placebo (N=701)	Total (N=1398)
	China	59 (8.5)	56 (8.0)	115 (8.2)
	India	22 (3.2)	20 (2.9)	42 (3.0)
	Japan	61 (8.8)	50 (7.1)	111 (7.9)
	Philippines	8 (1.1)	15 (2.1)	23 (1.6)
	South Korea	65 (9.3)	63 (9.0)	128 (9.2)
	Vietnam	39 (5.6)	47 (6.7)	86 (6.2)
	Europe	243 (34.9)	219 (31.2)	462 (33.0)
	Denmark	12 (1.7)	10 (1.4)	22 (1.6)
	Germany	33 (4.7)	21 (3.0)	54 (3.9)
	Hungary	15 (2.2)	13 (1.9)	28 (2.0)
	Poland	11 (1.6)	11 (1.6)	22 (1.6)
	Russia	57 (8.2)	53 (7.6)	110 (7.9)
	Spain	42 (6.0)	36 (5.1)	78 (5.6)
	Sweden	15 (2.2)	11 (1.6)	26 (1.9)
	UK	14 (2.0)	16 (2.3)	30 (2.1)
	Ukraine	44 (6.3)	48 (6.8)	92 (6.6)
	North America	93 (13.3)	97 (13.8)	190 (13.6)
	Canada	34 (4.9)	40 (5.7)	74 (5.3)
	USA	59 (8.5)	57 (8.1)	116 (8.3)
	Latin/South America	107 (15.4)	134 (19.1)	241 (17.2)
	Argentina	31 (4.4)	38 (5.4)	69 (4.9)
	Brazil	49 (7.0)	67 (9.6)	116 (8.3)
	Mexico	14 (2.0)	16 (2.3)	30 (2.1)
	Peru	13 (1.9)	13 (1.9)	26 (1.9)

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum. N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90110.sas t2070301.rtf 06OCT2020:14:43 kshn765

Table 2.7.3.2 Subject characteristics by T2DM status (FAS)

T2DM subjects

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N=1455)	Placebo (N=1451)	Total (N=2906)
eGFR (ml/min/1.73m^2)	n	1455	1451	2906
	Mean	44.0	43.6	43.8
	SD	12.6	12.6	12.6
	Median	43.0	42.0	42.0
	Min	19	20	19
	Max	86	82	86
eGFR (ml/min/1.73m^2) n (%)	n	1455	1451	2906
	<30	190 (13.1)	211 (14.5)	401 (13.8)
	30- <45	636 (43.7)	603 (41.6)	1239 (42.6)
	45- <60	450 (30.9)	468 (32.3)	918 (31.6)
	≥ 60	179 (12.3)	169 (11.6)	348 (12.0)
UACR (mg/g)	n	1455	1451	2906
	Mean	1474.9	1445.9	1460.4
	SD	1296.1	1245.4	1270.9
	Median	1024.5	1004.5	1016.5
	Min	23	124	23
	Max	11905	8963	11905
UACR (mg/g) n (%)	n	1455	1451	2906
	≤ 1000	714 (49.1)	719 (49.6)	1433 (49.3)
	>1000	741 (50.9)	732 (50.4)	1473 (50.7)
Most likely etiology of CKD n (%)	n	1455	1451	2906
	Diabetic Nephropathy	1271 (87.4)	1239 (85.4)	2510 (86.4)
	Ischaemic/Hypertensive Nephropathy	86 (5.9)	114 (7.9)	200 (6.9)
	Chronic Glomerulonephritis	47 (3.2)	50 (3.4)	97 (3.3)
	FSGS	6 (0.4)	16 (1.1)	22 (0.8)
	Iga Nephropathy	24 (1.6)	14 (1.0)	38 (1.3)

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Pre-diabetes No history of T2DM and HbA1c ≥ 5.7% at visit 1 or at visit 2. Normo-glycemic No history of T2DM and HbA1c < 5.7% at both visit 1 and at visit 2.
CKD Chronic kidney disease. Dapa Dapagliflozin. DBP Diastolic blood pressure. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum.
N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. FSGS Focal Segmental Glomerulosclerosis. Other Glomerulonephritis Other Primary or Secondary Glomerulosclerosis.
SBP Systolic blood pressure. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90107.sas t2070302.rtf 06OCT2020:14:45 kshn765

Table 2.7.3.2 Subject characteristics by T2DM status (FAS)

T2DM subjects

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N=1455)	Placebo (N=1451)	Total (N=2906)
	Membranous Nephropathy	3 (0.2)	7 (0.5)	10 (0.3)
	Minimal Change	2 (0.1)	0	2 (0.1)
	Other Glomerulonephritis	12 (0.8)	13 (0.9)	25 (0.9)
	Chronic Interstitial Nephritis	7 (0.5)	6 (0.4)	13 (0.4)
	Chronic Pyelonephritis (Infectious)	5 (0.3)	7 (0.5)	12 (0.4)
	Renal Artery Stenosis	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
	Obstructive Nephropathy	1 (0.1)	4 (0.3)	5 (0.2)
	Unknown	26 (1.8)	21 (1.4)	47 (1.6)
	Other	11 (0.8)	8 (0.6)	19 (0.7)
T2DM n (%)[a]	n	1455	1451	2906
	Yes	1455 (100.0)	1451 (100.0)	2906 (100.0)
Duration of diabetes (years)	n	1438	1439	2877
	Mean	14.9	15.1	15.0
	SD	9.8	9.7	9.7
	Median	13.7	13.8	13.8
	Min	0	0	0
	Max	75	55	75
SBP (mmHg)	n	1455	1451	2906
	Mean	138.8	139.6	139.2
	SD	17.6	17.1	17.3
	Median	138.0	138.7	138.0
	Min	90	82	82
	Max	216	209	216
SBP (mmHg) n (%)	n	1455	1451	2906
	≤130	455 (31.3)	418 (28.8)	873 (30.0)
	>130	1000 (68.7)	1033 (71.2)	2033 (70.0)

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Pre-diabetes No history of T2DM and HbA1c ≥ 5.7% at visit 1 or at visit 2. Normo-glycemic No history of T2DM and HbA1c < 5.7% at both visit 1 and at visit 2.
CKD Chronic kidney disease. Dapa Dapagliflozin. DBP Diastolic blood pressure. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum.
N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. FSGS Focal Segmental Glomerulosclerosis. Other Glomerulonephritis Other Primary or Secondary Glomerulosclerosis.
SBP Systolic blood pressure. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90107.sas t2070302.rtf 06OCT2020:14:45 kshn765

Table 2.7.3.2 Subject characteristics by T2DM status (FAS)

T2DM subjects

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N=1455)	Placebo (N=1451)	Total (N=2906)
DBP (mmHg)	n	1455	1451	2906
	Mean	76.5	76.5	76.5
	SD	10.4	9.9	10.1
	Median	76.7	76.7	76.7
	Min	35	43	35
	Max	122	117	122
Pulse (bpm)	n	1455	1451	2906
	Mean	73.8	73.2	73.5
	SD	11.4	11.6	11.5
	Median	73.0	72.7	73.0
	Min	44	41	41
	Max	122	122	122
Height (cm)	n	1453	1447	2900
	Mean	165.3	165.6	165.5
	SD	10.2	10.0	10.1
	Median	166.0	166.0	166.0
	Min	135	116	116
	Max	195	196	196
Weight (kg)	n	1454	1450	2904
	Mean	83.2	83.8	83.5
	SD	20.9	21.2	21.0
	Median	80.0	81.0	80.6
	Min	39	41	39
	Max	158	174	174
Body Mass Index (kg/m^2)	n	1453	1446	2899
	Mean	30.2	30.4	30.3

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Pre-diabetes No history of T2DM and HbA1c ≥ 5.7% at visit 1 or at visit 2. Normo-glycemic No history of T2DM and HbA1c < 5.7% at both visit 1 and at visit 2.
CKD Chronic kidney disease. Dapa Dapagliflozin. DBP Diastolic blood pressure. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum.
N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. FSGS Focal Segmental Glomerulosclerosis. Other Glomerulonephritis Other Primary or Secondary Glomerulosclerosis.
SBP Systolic blood pressure. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90107.sas t2070302.rtf 06OCT2020:14:45 kshn765

Table 2.7.3.2 Subject characteristics by T2DM status (FAS)

T2DM subjects

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N=1455)	Placebo (N=1451)	Total (N=2906)
	SD	6.2	6.3	6.3
	Median	29.0	29.0	29.0
	Min	16	18	16
	Max	66	57	66
Body Mass Index group (kg/m^2) n (%)	n	1453	1446	2899
	<30	736 (50.7)	726 (50.2)	1462 (50.4)
	≥30	717 (49.3)	720 (49.8)	1437 (49.6)

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Pre-diabetes No history of T2DM and HbA1c ≥ 5.7% at visit 1 or at visit 2. Normo-glycemic No history of T2DM and HbA1c < 5.7% at both visit 1 and at visit 2.
CKD Chronic kidney disease. Dapa Dapagliflozin. DBP Diastolic blood pressure. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum.
N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. FSGS Focal Segmental Glomerulosclerosis. Other Glomerulonephritis Other Primary or Secondary Glomerulosclerosis.
SBP Systolic blood pressure. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90107.sas t2070302.rtf 06OCT2020:14:45 kshn765

Table 2.7.3.2 Subject characteristics by T2DM status (FAS)

Non-T2DM subjects

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N=697)	Placebo (N=701)	Total (N=1398)
eGFR (ml/min/1.73m^2)	n	697	701	1398
	Mean	41.7	41.8	41.7
	SD	11.5	11.9	11.7
	Median	39.0	40.0	40.0
	Min	23	22	22
	Max	78	85	85
eGFR (ml/min/1.73m^2) n (%)	n	697	701	1398
	<30	103 (14.8)	120 (17.1)	223 (16.0)
	30- <45	343 (49.2)	316 (45.1)	659 (47.1)
	45- <60	196 (28.1)	214 (30.5)	410 (29.3)
	≥ 60	55 (7.9)	51 (7.3)	106 (7.6)
UACR (mg/g)	n	697	701	1398
	Mean	1153.1	1171.0	1162.1
	SD	925.0	976.1	950.7
	Median	870.5	841.5	861.0
	Min	147	153	147
	Max	6468	5834	6468
UACR (mg/g) n (%)	n	697	701	1398
	≤ 1000	390 (56.0)	402 (57.3)	792 (56.7)
	>1000	307 (44.0)	299 (42.7)	606 (43.3)
Most likely etiology of CKD n (%)	n	697	701	1398
	Ischaemic/Hypertensive Nephropathy	238 (34.1)	249 (35.5)	487 (34.8)
	Chronic Glomerulonephritis	296 (42.5)	302 (43.1)	598 (42.8)
	FSGS	47 (6.7)	46 (6.6)	93 (6.7)
	Iga Nephropathy	113 (16.2)	119 (17.0)	232 (16.6)
	Membranous Nephropathy	16 (2.3)	17 (2.4)	33 (2.4)

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Pre-diabetes No history of T2DM and HbA1c ≥ 5.7% at visit 1 or at visit 2. Normo-glycemic No history of T2DM and HbA1c < 5.7% at both visit 1 and at visit 2.
CKD Chronic kidney disease. Dapa Dapagliflozin. DBP Diastolic blood pressure. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum.
N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. FSGS Focal Segmental Glomerulosclerosis. Other Glomerulonephritis Other Primary or Secondary Glomerulosclerosis.
SBP Systolic blood pressure. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90107.sas t2070302.rtf 06OCT2020:14:45 kshn765

Table 2.7.3.2 Subject characteristics by T2DM status (FAS)

Non-T2DM subjects

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N=697)	Placebo (N=701)	Total (N=1398)
	Minimal Change	5 (0.7)	4 (0.6)	9 (0.6)
	Other Glomerulonephritis	115 (16.5)	116 (16.5)	231 (16.5)
	Chronic Interstitial Nephritis	26 (3.7)	14 (2.0)	40 (2.9)
	Chronic Pyelonephritis (Infectious)	25 (3.6)	32 (4.6)	57 (4.1)
	Renal Artery Stenosis	5 (0.7)	2 (0.3)	7 (0.5)
	Obstructive Nephropathy	12 (1.7)	8 (1.1)	20 (1.4)
	Unknown	84 (12.1)	83 (11.8)	167 (11.9)
	Other	11 (1.6)	11 (1.6)	22 (1.6)
T2DM n (%)[a]	n	697	701	1398
	No	697 (100.0)	701 (100.0)	1398 (100.0)
	Pre-diabetic	329 (47.2)	331 (47.2)	660 (47.2)
	Normo-glycemic	368 (52.8)	370 (52.8)	738 (52.8)
SBP (mmHg)	n	697	701	1398
	Mean	132.3	132.9	132.6
	SD	16.4	16.9	16.7
	Median	131.0	131.7	131.2
	Min	90	91	90
	Max	184	217	217
SBP (mmHg) n (%)	n	697	701	1398
	≤130	338 (48.5)	331 (47.2)	669 (47.9)
	>130	359 (51.5)	370 (52.8)	729 (52.1)
DBP (mmHg)	n	697	701	1398
	Mean	79.6	79.6	79.6
	SD	10.9	10.8	10.9
	Median	80.0	79.7	80.0
	Min	44	46	44

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.

Pre-diabetes No history of T2DM and HbA1c ≥ 5.7% at visit 1 or at visit 2. Normo-glycemic No history of T2DM and HbA1c < 5.7% at both visit 1 and at visit 2.

CKD Chronic kidney disease. Dapa Dapagliflozin. DBP Diastolic blood pressure. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum.

N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. FSGS Focal Segmental Glomerulosclerosis. Other Glomerulonephritis Other Primary or Secondary Glomerulosclerosis.

SBP Systolic blood pressure. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.

root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90107.sas t2070302.rtf 06OCT2020:14:45 kshn765

Table 2.7.3.2 Subject characteristics by T2DM status (FAS)

Non-T2DM subjects

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N=697)	Placebo (N=701)	Total (N=1398)
	Max	115	136	136
Pulse (bpm)	n	697	701	1398
	Mean	71.0	72.2	71.6
	SD	11.4	11.6	11.5
	Median	70.0	71.3	70.7
	Min	42	43	42
	Max	112	109	112
Height (cm)	n	696	701	1397
	Mean	167.2	166.4	166.8
	SD	9.9	10.0	9.9
	Median	167.3	166.0	167.0
	Min	134	132	132
	Max	205	192	205
Weight (kg)	n	697	701	1398
	Mean	77.9	78.3	78.1
	SD	17.8	19.9	18.9
	Median	76.3	76.6	76.5
	Min	40	34	34
	Max	152	156	156
Body Mass Index (kg/m^2)	n	696	701	1397
	Mean	27.7	28.1	27.9
	SD	5.2	5.9	5.6
	Median	27.0	27.0	27.0
	Min	15	16	15
	Max	58	54	58
Body Mass Index group (kg/m^2) n (%)	n	696	701	1397

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Pre-diabetes No history of T2DM and HbA1c ≥ 5.7% at visit 1 or at visit 2. Normo-glycemic No history of T2DM and HbA1c < 5.7% at both visit 1 and at visit 2.
CKD Chronic kidney disease. Dapa Dapagliflozin. DBP Diastolic blood pressure. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum.
N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. FSGS Focal Segmental Glomerulosclerosis. Other Glomerulonephritis Other Primary or Secondary Glomerulosclerosis.
SBP Systolic blood pressure. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90107.sas t2070302.rtf 06OCT2020:14:45 kshn765

Table 2.7.3.2 Subject characteristics by T2DM status (FAS)

Non-T2DM subjects

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N=697)	Placebo (N=701)	Total (N=1398)
	<30	472 (67.8)	445 (63.5)	917 (65.6)
	≥30	224 (32.2)	256 (36.5)	480 (34.4)

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Pre-diabetes No history of T2DM and HbA1c ≥ 5.7% at visit 1 or at visit 2. Normo-glycemic No history of T2DM and HbA1c < 5.7% at both visit 1 and at visit 2.
CKD Chronic kidney disease. Dapa Dapagliflozin. DBP Diastolic blood pressure. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum.
N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. FSGS Focal Segmental Glomerulosclerosis. Other Glomerulonephritis Other Primary or Secondary Glomerulosclerosis.
SBP Systolic blood pressure. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90107.sas t2070302.rtf 06OCT2020:14:45 kshn765

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.3.3 Summary of adjudicated death classification in subjects who had ESRD (FAS)

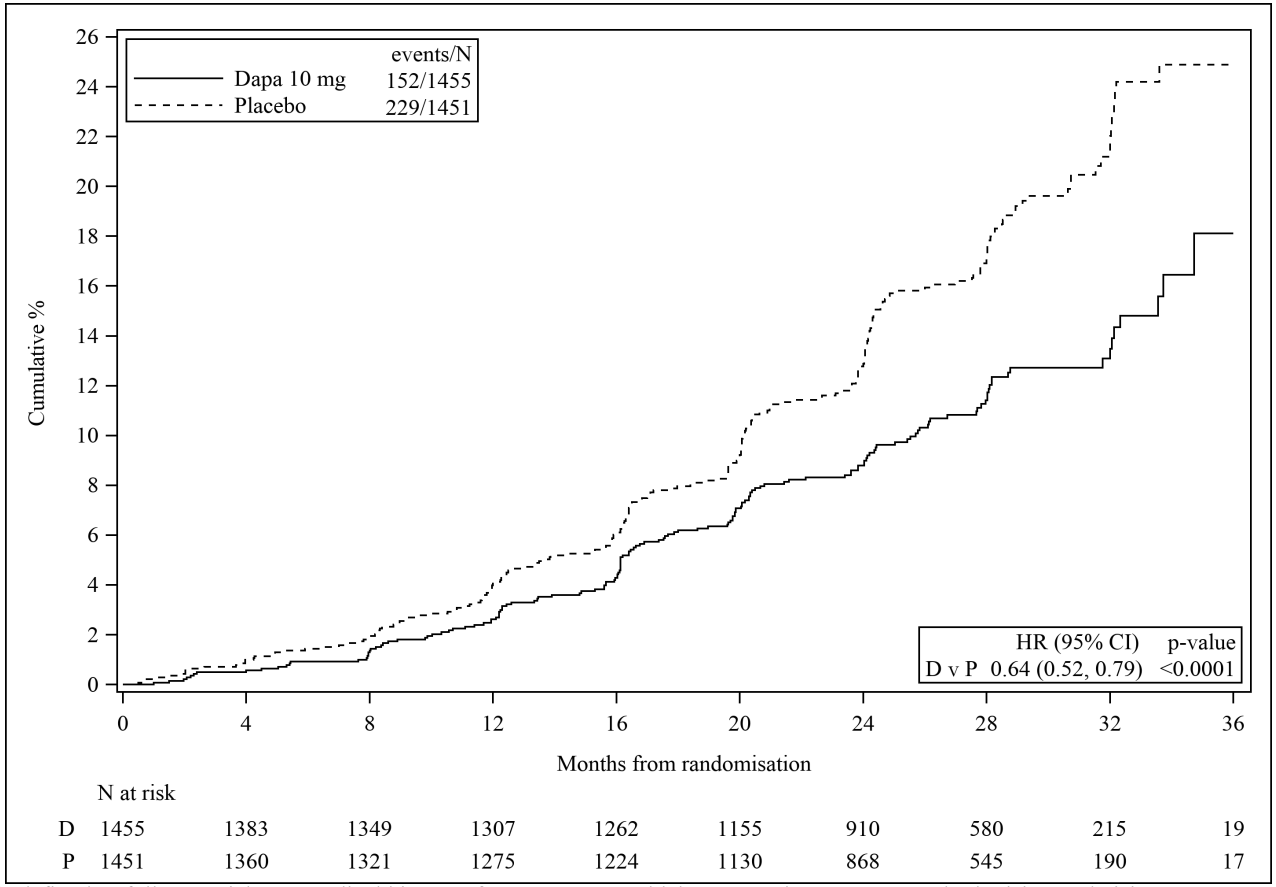
	Dapa 10 mg (N=109)	Placebo (N=161)	Total (N=270)
All deaths	16 (14.7)	27 (16.8)	43 (15.9)
CV death	6 (5.5)	6 (3.7)	12 (4.4)
Death Due to Acute Myocardial Infarction	1 (0.9)	1 (0.6)	2 (0.7)
Sudden Cardiac Death	4 (3.7)	3 (1.9)	7 (2.6)
Death Due to Heart Failure	1 (0.9)	2 (1.2)	3 (1.1)
Non-CV death	7 (6.4)	19 (11.8)	26 (9.6)
Renal	2 (1.8)	4 (2.5)	6 (2.2)
Gastrointestinal Causes	0	2 (1.2)	2 (0.7)
Hepatobiliary	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Infection (Includes Sepsis)	5 (4.6)	10 (6.2)	15 (5.6)
Haemorrhage Neither CV Bleeding or Stroke	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Malignancy	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Undetermined cause of death	3 (2.8)	2 (1.2)	5 (1.9)

This table presents deaths occurring on or prior to PACD, including death after withdrawal of consent.
CV Cardiovascular. Dapa Dapagliflozin. ESRD End stage renal disease. FAS Full analysis set. N Number of subject in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus. PACD Primary analysis censoring date.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t9014702.sas t2070303.rtf 06OCT2020:14:48 kshn765

Protocol: D169AC00001

Figure 2.7.3.4 Kaplan-Meier plot of the composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death by T2DM status (FAS)

T2DM subjects

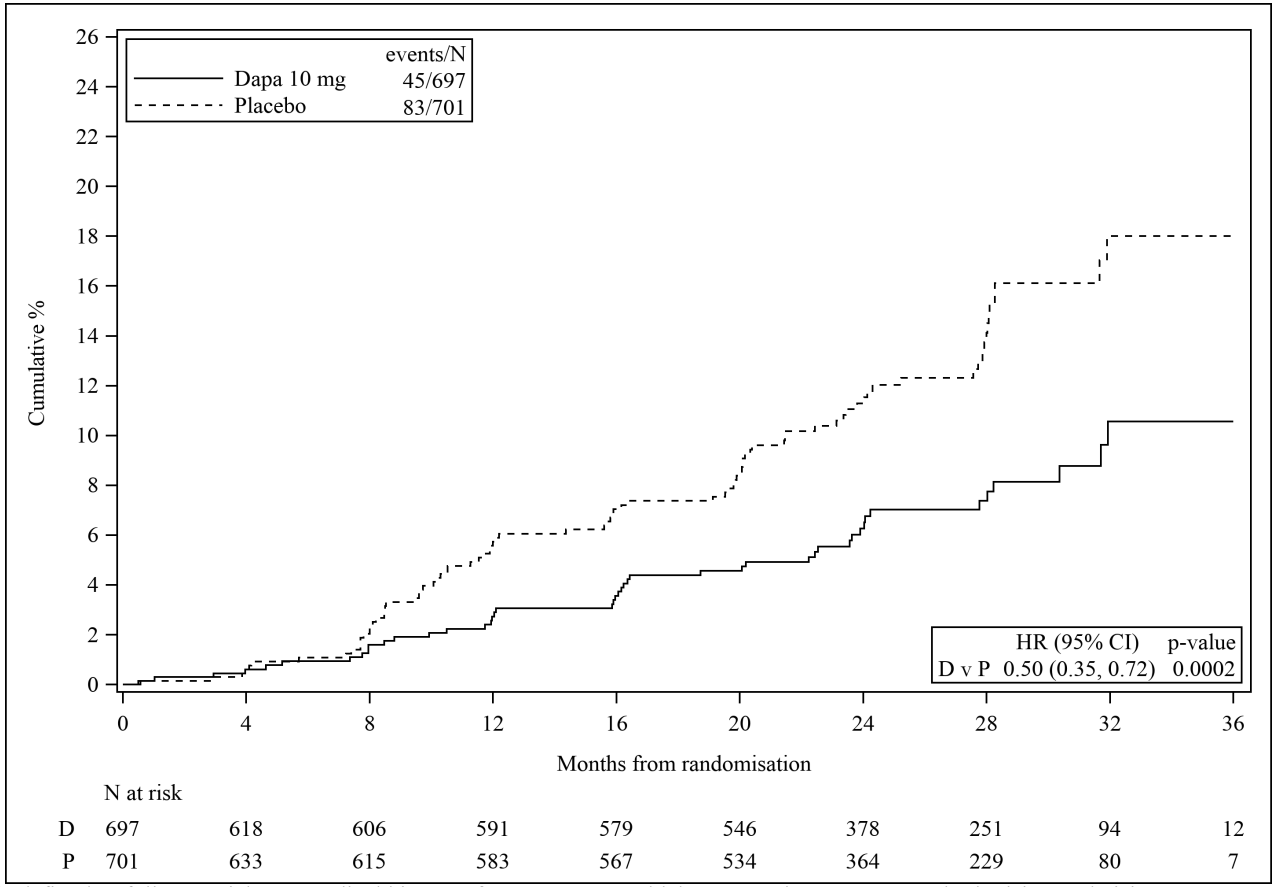


Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.
HR, CI and p-value 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 in treatment group. P Placebo. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

Source: root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/f90201.sas f2070304.rtf 06OCT2020:14:54 kshn765

Figure 2.7.3.4 Kaplan-Meier plot of the composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death by T2DM status (FAS)

Non-T2DM subjects



Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
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 in treatment group. P Placebo. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

Source: root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/f90201.sas f2070304.rtf 06OCT2020:14:54 kshn765

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.3.5 Time to first event of the composite of the primary and secondary endpoints (including components) by T2DM status (FAS)

T2DM subjects

Variable	Dapa 10 mg (N=1455) Subjects with events n (%)	Event rate	Placebo (N=1451) Subjects with events n (%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value
Primary Endpoint							
Composite of ≥50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death	152 (10.4)	5.2	229 (15.8)	8.0	0.64	(0.52, 0.79)	<0.0001
Secondary Endpoints							
Composite of ≥50% eGFR decline, ESRD and renal death	103 (7.1)	3.5	173 (11.9)	6.0	0.57	(0.45, 0.73)	<0.0001
Composite of CV death and hospitalization for HF	85 (5.8)	2.7	119 (8.2)	3.8	0.70	(0.53, 0.92)	0.0115
Death from any cause	84 (5.8)	2.6	113 (7.8)	3.5	0.74	(0.56, 0.98)	0.0345
Components of the composite endpoints							
≥50% decline in eGFR	79 (5.4)	2.7	140 (9.6)	4.9	0.55	(0.42, 0.72)	<0.0001
ESRD	77 (5.3)	2.6	109 (7.5)	3.7	0.69	(0.51, 0.92)	0.0112
eGFR <15ml/min/1.73 m^2	57 (3.9)	1.9	77 (5.3)	2.6	0.73	(0.52, 1.03)	0.0704
Chronic dialysis[a]	47 (3.2)	1.5	69 (4.8)	2.2	0.68	(0.47, 0.98)	0.0383
Receiving renal transplant[a]	1 (<0.1)	0.0	3 (0.2)	0.1			
Renal death[a]	2 (0.1)	0.1	4 (0.3)	0.1			
CV death[a]	56 (3.8)	1.7	66 (4.5)	2.1	0.85	(0.59, 1.21)	0.3608
Hospitalization for HF	31 (2.1)	1.0	64 (4.4)	2.1	0.47	(0.31, 0.73)	0.0005

[a] Adjudicated. Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
The eGFR event needs to be sustained (defined as two consecutive eGFR decline more than 28 days apart) to be an event, ≥ 50% eGFR decline is compared to baseline.
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.
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 UACR, and adjusting for baseline eGFR.
This is not presented for variables 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.
N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. T2DM Type 2 Diabetes Mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio. HF Heart failure.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90105.sas t2070305.rtf 06OCT2020:14:56 kshn765

Table 2.7.3.5 Time to first event of the composite of the primary and secondary endpoints (including components) by T2DM status (FAS)

Non-T2DM subjects

Variable	Dapa 10 mg (N=697) Subjects with events n (%)	Event rate	Placebo (N=701) Subjects with events n (%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value
Primary Endpoint							
Composite of ≥50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death	45 (6.5)	3.4	83 (11.8)	6.3	0.50	(0.35, 0.72)	0.0002
Secondary Endpoints							
Composite of ≥50% eGFR decline, ESRD and renal death	39 (5.6)	2.9	70 (10.0)	5.3	0.51	(0.34, 0.75)	0.0006
Composite of CV death and hospitalization for HF	15 (2.2)	1.0	19 (2.7)	1.3	0.79	(0.40, 1.55)	0.4940
Death from any cause	17 (2.4)	1.2	33 (4.7)	2.3	0.52	(0.29, 0.93)	0.0238
Components of the composite endpoints							
≥50% decline in eGFR	33 (4.7)	2.5	61 (8.7)	4.6	0.49	(0.32, 0.75)	0.0009
ESRD	32 (4.6)	2.4	52 (7.4)	3.9	0.56	(0.36, 0.87)	0.0085
eGFR <15ml/min/1.73 m^2	27 (3.9)	2.0	43 (6.1)	3.2	0.56	(0.35, 0.91)	0.0178
Chronic dialysis[a]	21 (3.0)	1.5	30 (4.3)	2.1	0.62	(0.36, 1.09)	0.0940
Receiving renal transplant[a]	2 (0.3)	0.1	5 (0.7)	0.3			
Renal death[a]	0	0	2 (0.3)	0.1			
CV death[a]	9 (1.3)	0.6	14 (2.0)	1.0	0.65	(0.28, 1.49)	0.3039
Hospitalization for HF	6 (0.9)	0.4	7 (1.0)	0.5			

[a] Adjudicated. Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.

The eGFR event needs to be sustained (defined as two consecutive eGFR decline more than 28 days apart) to be an event, ≥ 50% eGFR decline is compared to baseline.

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.

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 UACR, and adjusting for baseline eGFR.

This is not presented for variables 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.

N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. T2DM Type 2 Diabetes Mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio. HF Heart failure.

root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90105.sas t2070305.rtf 06OCT2020:14:56 kshn765

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.3.6 Time to first event of the composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death by CKD etiologies

Subject characteristic Category	Dapa 10 mg (N=2152) Number of subjects	Dapa 10 mg (N=2152) Subjects with event n(%)	Dapa 10 mg (N=2152) Event rate	Placebo (N=2152) Number of subjects	Placebo (N=2152) Subjects with event n(%)	Placebo (N=2152) Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value	Interaction p-value
CKD etiology										0.5289
Diabetic Nephropathy	1271	139 (10.9)	5.4	1239	207 (16.7)	8.5	0.63	(0.51, 0.78)	<0.0001	
Ischaemic/Hypertensive Nephropathy	324	24 (7.4)	3.7	363	35 (9.6)	4.9	0.75	(0.44, 1.26)	0.2754	
Chronic Glomerulonephritis	343	22 (6.4)	3.4	352	49 (13.9)	7.5	0.43	(0.26, 0.71)	0.0007	
Other[a] or unknown cause of CKD	214	12 (5.6)	2.9	198	21 (10.6)	5.5	0.58	(0.29, 1.19)	0.1345	

[a] Includes Chronic Pyelonephritis (Infectious), Obstructive Nephropathy, Renal Artery Stenosis, or other cause.

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. This is not presented for categories with less than 15 events in total (both arms combined).

CI Confidence interval. CV Cardiovascular death. Dapa Dapagliflozin. eGFR estimated glomerular filtration rate. ESRD End stage renal disease. FAS Full analysis set. N Number of subject in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.

root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90145.sas t2070306.rtf 06OCT2020:15:25 kshn765

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.3.7 CKD and CV medication at randomisation by T2DM status (FAS)

T2DM subjects

Treatments	Dapa 10 mg (N=1455)	Placebo (N=1451)	Total (N=2906)
ACE inhibitor (ACE-I)	451 (31.0)	443 (30.5)	894 (30.8)
Angiotensin receptor blocker (ARB)	984 (67.6)	974 (67.1)	1958 (67.4)
ACE-I or ARB	1419 (97.5)	1398 (96.3)	2817 (96.9)
Renin inhibitor	0	0	0
ARNI	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Calcium channel blocker	767 (52.7)	782 (53.9)	1549 (53.3)
Beta blocker	627 (43.1)	640 (44.1)	1267 (43.6)
Diuretics	718 (49.3)	747 (51.5)	1465 (50.4)
Loop diuretics	418 (28.7)	423 (29.2)	841 (28.9)
Thiazide diuretics	352 (24.2)	363 (25.0)	715 (24.6)
Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)	82 (5.6)	89 (6.1)	171 (5.9)
Other diuretics	9 (0.6)	9 (0.6)	18 (0.6)
Phosphate binders	16 (1.1)	23 (1.6)	39 (1.3)
Potassium binders	43 (3.0)	45 (3.1)	88 (3.0)
Antithrombotic agents	820 (56.4)	829 (57.1)	1649 (56.7)
Any antiplatelet	776 (53.3)	767 (52.9)	1543 (53.1)
Other	75 (5.2)	83 (5.7)	158 (5.4)
Lipid lowering agents	1098 (75.5)	1108 (76.4)	2206 (75.9)
Statins	1039 (71.4)	1043 (71.9)	2082 (71.6)
Other lipid lowering agents	209 (14.4)	243 (16.7)	452 (15.6)

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c $\geq$ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
This table includes medication with at least one dose taken before date of randomisation and with no stop date before date of randomisation.
Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90111.sas t2070307.rtf 06OCT2020:15:28 kshn765

Table 2.7.3.7 CKD and CV medication at randomisation by T2DM status (FAS)

Non-T2DM subjects

Treatments	Dapa 10 mg (N=697)	Placebo (N=701)	Total (N=1398)
ACE inhibitor (ACE-I)	222 (31.9)	238 (34.0)	460 (32.9)
Angiotensin receptor blocker (ARB)	460 (66.0)	452 (64.5)	912 (65.2)
ACE-I or ARB	675 (96.8)	682 (97.3)	1357 (97.1)
Renin inhibitor	3 (0.4)	0	3 (0.2)
ARNI	0	0	0
Calcium channel blocker	307 (44.0)	327 (46.6)	634 (45.4)
Beta blocker	219 (31.4)	194 (27.7)	413 (29.5)
Diuretics	210 (30.1)	207 (29.5)	417 (29.8)
Loop diuretics	105 (15.1)	110 (15.7)	215 (15.4)
Thiazide diuretics	100 (14.3)	91 (13.0)	191 (13.7)
Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)	27 (3.9)	31 (4.4)	58 (4.1)
Other diuretics	4 (0.6)	5 (0.7)	9 (0.6)
Phosphate binders	7 (1.0)	2 (0.3)	9 (0.6)
Potassium binders	8 (1.1)	21 (3.0)	29 (2.1)
Antithrombotic agents	202 (29.0)	191 (27.2)	393 (28.1)
Any antiplatelet	176 (25.3)	161 (23.0)	337 (24.1)
Other	34 (4.9)	33 (4.7)	67 (4.8)
Lipid lowering agents	397 (57.0)	385 (54.9)	782 (55.9)
Statins	356 (51.1)	356 (50.8)	712 (50.9)
Other lipid lowering agents	111 (15.9)	82 (11.7)	193 (13.8)

Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c $\geq$ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
This table includes medication with at least one dose taken before date of randomisation and with no stop date before date of randomisation.
Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90111.sas t2070307.rtf 06OCT2020:15:28 kshn765

Table 2.7.3.8 Time to first event of the composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD and renal death by T2DM status and subgroups (FAS)

T2DM subjects

Subject characteristic Category	Dapa 10 mg (N=1455) Number of subjects	Subjects with event n(%)	Event rate	Placebo (N=1451) Number of subjects	Subjects with event n(%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value	Interaction p-value
Age (years)										0.7021
≤65	770	64 (8.3)	4.1	737	105 (14.2)	7.2	0.60	(0.44, 0.82)	0.0010	
>65	685	39 (5.7)	2.8	714	68 (9.5)	4.8	0.55	(0.37, 0.81)	0.0024	
Sex										0.1617
Male	961	58 (6.0)	3.0	980	116 (11.8)	6.0	0.50	(0.36, 0.68)	<0.0001	
Female	494	45 (9.1)	4.4	471	57 (12.1)	6.1	0.72	(0.48, 1.06)	0.0917	
Race										0.9979
White	751	48 (6.4)	3.0	790	84 (10.6)	5.0	0.58	(0.41, 0.83)	0.0025	
Black or African American	76	6 (7.9)	3.6	61	7 (11.5)	6.1				
Asian	481	27 (5.6)	3.1	451	46 (10.2)	5.7	0.56	(0.35, 0.90)	0.0144	
Other	147	22 (15.0)	7.1	149	36 (24.2)	12.5	0.56	(0.33, 0.95)	0.0283	
Geographic region										0.7528
Asia	438	26 (5.9)	3.3	403	41 (10.2)	5.9	0.59	(0.36, 0.97)	0.0357	
Europe	367	25 (6.8)	3.2	404	34 (8.4)	3.9	0.74	(0.44, 1.25)	0.2573	
North America	308	20 (6.5)	3.1	315	38 (12.1)	6.1	0.56	(0.32, 0.96)	0.0328	
Latin/South America	342	32 (9.4)	4.3	329	60 (18.2)	8.8	0.49	(0.32, 0.76)	0.0010	
UACR (mg/g) at baseline										0.4415
≤1000	714	13 (1.8)	0.9	719	30 (4.2)	2.0	0.44	(0.23, 0.84)	0.0108	
>1000	741	90 (12.1)	6.2	732	143 (19.5)	10.5	0.59	(0.45, 0.76)	<0.0001	
eGFR (ml/min/1.73m^2) at baseline[a]										0.2294
<45	826	80 (9.7)	4.9	814	118 (14.5)	7.6	0.61	(0.46, 0.81)	0.0005	
≥45	629	23 (3.7)	1.7	637	55 (8.6)	4.2	0.43	(0.26, 0.70)	0.0004	

[a] This analysis does not adjust for baseline eGFR. T2DM is defined as history of T2DM or HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.

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 UACR, adjusting for baseline eGFR, with factors for treatment group, subgroup, and the interaction between treatment group and the subgroup variable.

Subgroup analyses for UACR will not include the UACR randomization stratum. This is not presented for categories with less than 15 events in total (both arms combined).

N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis.

CI Confidence interval. CV Cardiovascular. Dapa Dapagliflozin. eGFR estimated glomerular filtration rate. ESRD End stage renal disease. FAS Full analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.

root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90152.sas t2070308.rtf 06OCT2020:15:32 kshn765

Table 2.7.3.8 Time to first event of the composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD and renal death by T2DM status and subgroups (FAS)

T2DM subjects

Subject characteristic Category	Dapa 10 mg (N=1455) Number of subjects	Dapa 10 mg (N=1455) Subjects with event n(%)	Dapa 10 mg (N=1455) Event rate	Placebo (N=1451) Number of subjects	Placebo (N=1451) Subjects with event n(%)	Placebo (N=1451) Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value	Interaction p-value
eGFR (ml/min/1.73m^2) at baseline[a]										0.0231
<30	190	37 (19.5)	10.7	211	47 (22.3)	12.2	0.89	(0.58, 1.37)	0.6035	
≥30	1265	66 (5.2)	2.5	1240	126 (10.2)	5.1	0.49	(0.36, 0.66)	<0.0001	
Systolic blood pressure (mmHg) at baseline										0.0619
≤130	455	21 (4.6)	2.3	418	47 (11.2)	5.7	0.39	(0.23, 0.65)	0.0002	
>130	1000	82 (8.2)	4.1	1033	126 (12.2)	6.2	0.66	(0.50, 0.87)	0.0033	

[a] This analysis does not adjust for baseline eGFR. T2DM is defined as history of T2DM or HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.

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 UACR, adjusting for baseline eGFR, with factors for treatment group, subgroup, and the interaction between treatment group and the subgroup variable.

Subgroup analyses for UACR will not include the UACR randomization stratum. This is not presented for categories with less than 15 events in total (both arms combined).

N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis.

CI Confidence interval. CV Cardiovascular. Dapa Dapagliflozin. eGFR estimated glomerular filtration rate. ESRD End stage renal disease. FAS Full analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.

root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90152.sas t2070308.rtf 06OCT2020:15:32 kshn765

Table 2.7.3.8 Time to first event of the composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD and renal death by T2DM status and subgroups (FAS)

Non-T2DM subjects

Subject characteristic Category	Dapa 10 mg (N=697) Number of subjects	Subjects with event n(%)	Event rate	Placebo (N=701) Number of subjects	Subjects with event n(%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value	Interaction p-value
Age (years)										0.3778
≤65	477	31 (6.5)	3.5	502	56 (11.2)	6.0	0.59	(0.38, 0.91)	0.0161	
>65	220	8 (3.6)	1.8	199	14 (7.0)	3.7	0.40	(0.16, 0.96)	0.0336	
Sex										0.3503
Male	482	32 (6.6)	3.4	456	46 (10.1)	5.3	0.55	(0.35, 0.87)	0.0088	
Female	215	7 (3.3)	1.7	245	24 (9.8)	5.4	0.36	(0.15, 0.83)	0.0125	
Race										0.6519
White	373	22 (5.9)	2.8	376	42 (11.2)	5.5	0.45	(0.27, 0.75)	0.0018	
Black or African American	28	0	0	26	2 (7.7)	3.5				
Asian	268	16 (6.0)	3.7	267	23 (8.6)	5.3	0.66	(0.35, 1.26)	0.2084	
Other	28	1 (3.6)	1.9	32	3 (9.4)	4.9				
Geographic region										0.3011
Asia	254	15 (5.9)	3.7	251	21 (8.4)	5.3	0.71	(0.36, 1.37)	0.3007	
Europe	243	13 (5.3)	2.5	219	27 (12.3)	5.8	0.36	(0.18, 0.70)	0.0017	
North America	93	4 (4.3)	2.1	97	12 (12.4)	6.3	0.26	(0.08, 0.83)	0.0153	
Latin/South America	107	7 (6.5)	3.2	134	10 (7.5)	3.7	0.79	(0.30, 2.09)	0.6391	
UACR (mg/g) at baseline										0.4815
≤1000	390	8 (2.1)	1.1	402	21 (5.2)	2.7	0.40	(0.18, 0.90)	0.0213	
>1000	307	31 (10.1)	5.4	299	49 (16.4)	8.9	0.55	(0.35, 0.87)	0.0093	
eGFR (ml/min/1.73m^2) at baseline[a]										0.1003
<45	446	36 (8.1)	4.4	436	54 (12.4)	7.0	0.58	(0.38, 0.88)	0.0101	
≥45	251	3 (1.2)	0.6	265	16 (6.0)	2.9	0.20	(0.06, 0.70)	0.0050	

[a] This analysis does not adjust for baseline eGFR. T2DM is defined as history of T2DM or HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.

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 UACR, adjusting for baseline eGFR, with factors for treatment group, subgroup, and the interaction between treatment group and the subgroup variable.

Subgroup analyses for UACR will not include the UACR randomization stratum. This is not presented for categories with less than 15 events in total (both arms combined).

N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis.

CI Confidence interval. CV Cardiovascular. Dapa Dapagliflozin. eGFR estimated glomerular filtration rate. ESRD End stage renal disease. FAS Full analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.

root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90152.sas t2070308.rtf 06OCT2020:15:32 kshn765

Table 2.7.3.8 Time to first event of the composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD and renal death by T2DM status and subgroups (FAS)

Non-T2DM subjects

Subject characteristic Category	Dapa 10 mg (N=697) Number of subjects	Dapa 10 mg (N=697) Subjects with event n(%)	Dapa 10 mg (N=697) Event rate	Placebo (N=701) Number of subjects	Placebo (N=701) Subjects with event n(%)	Placebo (N=701) Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value	Interaction p-value
eGFR (ml/min/1.73m^2) at baseline[a]										0.4853
<30	103	12 (11.7)	6.5	120	26 (21.7)	13.2	0.42	(0.21, 0.84)	0.0115	
≥30	594	27 (4.5)	2.3	581	44 (7.6)	3.9	0.59	(0.36, 0.94)	0.0266	
Systolic blood pressure (mmHg) at baseline										0.4568
≤130	338	11 (3.3)	1.7	331	30 (9.1)	4.8	0.41	(0.20, 0.82)	0.0088	
>130	359	28 (7.8)	4.1	370	40 (10.8)	5.8	0.56	(0.35, 0.92)	0.0193	

[a] This analysis does not adjust for baseline eGFR. T2DM is defined as history of T2DM or HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.

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 UACR, adjusting for baseline eGFR, with factors for treatment group, subgroup, and the interaction between treatment group and the subgroup variable.

Subgroup analyses for UACR will not include the UACR randomization stratum. This is not presented for categories with less than 15 events in total (both arms combined).

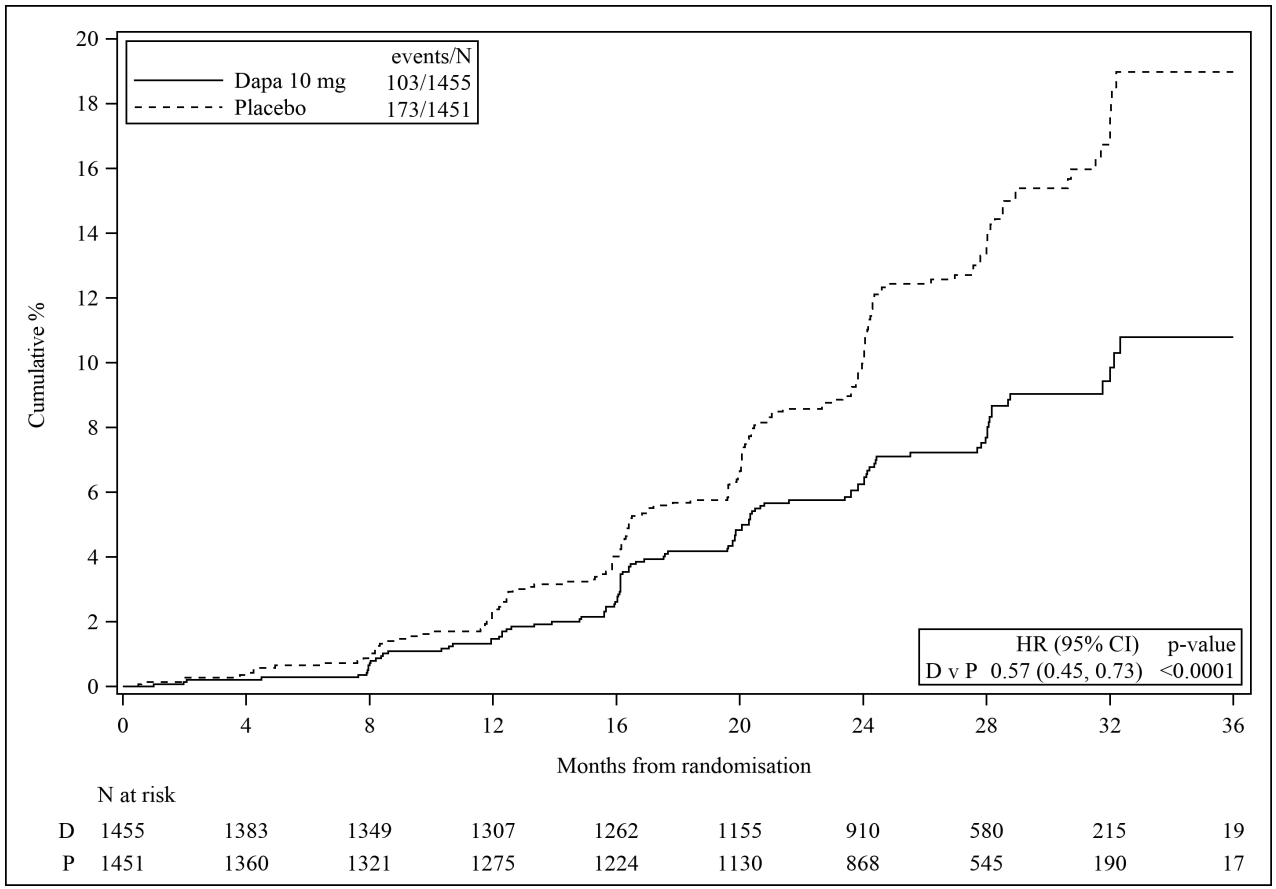
N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis.

CI Confidence interval. CV Cardiovascular. Dapa Dapagliflozin. eGFR estimated glomerular filtration rate. ESRD End stage renal disease. FAS Full analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UACR Urine albumin creatinine ratio.

root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90152.sas t2070308.rtf 06OCT2020:15:32 kshn765

Protocol: D169AC00001

Figure 2.7.3.9 Kaplan-Meier plot of the composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD, and renal death for T2DM subjects (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.
T2DM is defined as history of T2DM or HbA1c ≥6.5% at both visit 1 and visit 2. T2DM Type 2 diabetes mellitus
CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

Source: root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/f90214.sas f2070309.rtf 06OCT2020:15:45 kshn765

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.3.10 Number needed to treat at 27 months (FAS)

	Dapa 10 mg (N=2152)			Placebo (N=2152)				
	Subjects with events at 27 months	No. of subjects at risk at 27 months	KM event rate, %	Subjects with events at 27 months	No. of subjects at risk at 27 months	KM event rate, %	KM event rate difference, % (95% CI)	Number needed to treat (95% CI)
Composite of ≥50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death	171	928	9.65	266	884	15.02	5.37 (3.82, 6.92)	19 (15, 27)
Composite of ≥50% eGFR decline, ESRD, and renal death	121	928	6.85	206	884	11.94	5.09 (3.71, 6.47)	20 (16, 27)
Composite of CV death and hospitalizations for HF	81	1116	4.33	125	1083	6.47	2.14 (1.12, 3.16)	47 (32, 90)
Death from any cause	86	1141	4.55	122	1118	6.42	1.87 (0.83, 2.91)	54 (35, 121)

All events were adjudicated and confirmed by CEC. KM event rate is estimated at 27 months (810 days). Number needed to treat is calculated as 100/KM event rate difference, %. Number needed to treat is the number of subjects who need to be treated for 27 months to prevent one additional event.
95% CI calculated as KM event rate difference ±1.96*pooled stderr.
FAS Full analysis set; N number of subjects per treatment group; KM Kaplan Meier; CI Confidence interval.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90121.sas t2070310.rtf 06OCT2020:15:46 kshn765

第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

2.7.4　臨床的安全性
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
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験の概略 6
2.7.4.1.1.2 収集した安全性評価項目及び評価方法 6
2.7.4.1.1.2.1 収集した安全性評価項目 6
2.7.4.1.1.2.2 中央判定 6
2.7.4.1.1.2.3 統計解析手法 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.2.1 治験薬の減量 7
2.7.4.1.2.2 治験薬の投与中断 7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.2 有害事象 8
2.7.4.2.1 有害事象の解析 8
2.7.4.2.1.1 全般的な有害事象 8
2.7.4.2.1.2 死亡 9
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 11
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 13
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 13
2.7.4.2.1.4.2 その他の重要な有害事象 14
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.5.1 体液量減少を示唆する有害事象 14
2.7.4.2.1.5.2 腎関連事象 17
2.7.4.2.1.5.3 糖尿病ケトアシドーシス 19
2.7.4.2.1.5.4 重度の低血糖事象 19
2.7.4.2.1.5.5 骨折 21
2.7.4.2.1.5.6 切断 25
2.7.4.2.1.5.7 下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象） 27
2.7.4.2.1.6 追加の安全性解析 27
2.7.4.2.1.6.1 フルニエ壊疽 27
2.7.4.2.1.6.2 性器感染 27
2.7.4.2.1.6.3 尿路感染 27
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 28
2.7.4.3 臨床検査値の評価 28
2.7.4.3.1 血液学的検査 28
2.7.4.3.2 血液生化学検査 28
2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値の経時的変化 28
2.7.4.3.2.2 臨床上重要と思われる臨床検査値異常 28
2.7.4.3.2.3 尿検査 29

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 29
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 29
2.7.4.4.2 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 29
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 29
2.7.4.5.1 内因性要因 29
2.7.4.5.1.1 糖尿病の影響 29
2.7.4.5.1.2 腎機能の影響 31
2.7.4.5.1.3 年齢の影響（65 歳以下、65 歳超） 36
2.7.4.5.1.4 性別の影響 38
2.7.4.5.1.5 血圧の影響 38
2.7.4.5.2 外因性要因 38
2.7.4.5.3 薬物相互作用 39
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 39
2.7.4.5.5 過量投与 39
2.7.4.5.6 薬物乱用 39
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 39
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 39
2.7.4.6 市販後データ 39
2.7.4.7 安全性に関する結論 39
2.7.4.8 付録 40

表目次

表 1 全般的な有害事象の要約 8
表 2 死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上）：on/off treatment 期（安全性解析対象集団） 10
表 3 重篤な有害事象（基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0.5%以上）：on-treatment 期（安全性解析対象集団） 11
表 4 治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上）（安全性解析対象集団） 13
表 5 体液量減少を示唆する有害事象の要約：on-treatment 期（安全性解析対象集団） 15
表 6 体液量減少を示唆する有害事象（基本語別）：on-treatment 期（安全性解析対象集団） 16
表 7 腎関連事象の要約：on-treatment 期（安全性解析対象集団） 17
表 8 腎関連事象（基本語別）：on-treatment 期（安全性解析対象集団） 19
表 9 重度の低血糖事象の要約：on-treatment 期（安全性解析対象集団） 20
表 10 骨折の要約：on/off treatment 期（安全性解析対象集団） 21
表 11 骨折（基本語別）：on/off treatment 期（安全性解析対象集団） 22
表 12 骨折の要約（サブグループ別）：on/off treatment 期（安全性解析対象集団） .. 24

表 13 切断の種類及び部位：on/off treatment 期（安全性解析対象集団） 26
表 14 有害事象の要約：ベースライン時の糖尿病合併の有無別（安全性解析対象集団） 30
表 15 有害事象の要約：ベースラインの eGFR 別（45 mL/min/1.73 m^2 未満又は 45 mL/min/1.73 m^2 以上）（安全性解析対象集団） 33
表 16 有害事象の要約：ベースラインの eGFR 別（30 mL/min/1.73 m^2 未満）（安全性解析対象集団） 34
表 17 有害事象の要約：ベースラインの年齢別（65 歳以下、65 歳超）（安全性解析対象集団） 37

図目次

図 1 体液量減少を示唆する有害事象の Kaplan-Meier 曲線：on-treatment 期（安全性解析対象集団） 17
図 2 骨折の Kaplan-Meier 曲線：on/off treatment 期（安全性解析対象集団） 22

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
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine transaminase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate transaminase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CKD	Chronic kidney disease：慢性腎臓病
CSR	Clinical study report：治験総括報告書
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
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
HbA1c	Glycated haemoglobin：ヘモグロビン A1c
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation reports：定期的ベネフィット - リスク評価報告
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee：ファーマコビジランス・リスク評価委員会
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
UACR	Urine albumin creatinine ratio：尿中アルブミン／クレアチニン比
WHO	World Health Organization：世界保健機関

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験の概略

臨床的安全性に関する本概要は、CKD を新たな効能・効果として追加するダパグリフロジンの製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）を裏付ける目的で、D169AC00001 試験（以下、DAPA-CKD 試験）の安全性を要約するものである。

DAPA-CKD 試験は、第 III 相、event-driven、国際、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、標準治療にダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回を追加したときの CKD の進行又は心血管死／腎臓死に対する抑制効果をプラセボと比較検討した。

本試験の対象集団は、アルブミン尿（UACR が 200 mg/g 以上、5,000 mg/g 以下）を認める CKD 患者（eGFR が 25 mL/min/1.73 m^2 以上、75 mL/min/1.73 m^2 以下）とした。本試験の対象集団には T2DM 患者及び糖尿病非合併患者が含まれるため、ベースライン時の T2DM の合併の有無及び UACR（UACR が 1,000 mg/g 超、1,000 mg/g 以下）で層別割付けした。

この event-driven 試験は、21 カ国、386 施設で実施され、患者 4,304 例が無作為に割り付けられた。本試験の予定実施期間は約 45 カ月であり、1 例あたりの推定平均投与期間は 33 カ月であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に DMC は、[redacted] 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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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。アストラゼネカ社及び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。

DAPA-CKD 試験の要約は、臨床的有効性 2.7.3.2.1 項を参照されたい。

2.7.4.1.1.2 収集した安全性評価項目及び評価方法

2.7.4.1.1.2.1 収集した安全性評価項目

ダパグリフロジンの安全性及び忍容性は、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、血液生化学検査／血液学検査項目における変化、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］）に基づき評価した。

有害事象は、重篤な有害事象の基準を満たす場合、治験薬の投与中止、投与中断又は治験薬の減量に至った場合、特に注目すべき有害事象の基準を満たす場合若しくは潜在的な事象のエンドポイントが有害事象の基準を満たす場合のみ記録することとした。

2.7.4.1.1.2.2 中央判定

すべての潜在的な DKA イベントは、独立した DKA 判定委員会（臨床イベント判定委員会とは別の委員会）が盲検下で評価した。

詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 6.3.5 項を参照されたい。

2.7.4.1.1.2.3 統計解析手法

安全性の評価は安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団は、割り付けられた治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者とし、実際に投与された治験薬に従い解析した。

以降で記述する有害事象、臨床検査データ、及びバイタルサインの要約はすべて、on-treatment 期について示しており、有害事象は治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 30 日目までに

発現した有害事象を解析対象とした。また、on/off treatment 期について示す場合は、当該事象発現時に患者が治験薬を投与中か投与中止しているかに関わらず、治験薬の初回投与日以降の有害事象が含まれる。特に注目すべき有害事象に関して、骨折及び切断は on/off treatment 期（安全性解析対象集団とのみ表記）を主要な解析アプローチとし、その他の特に注目すべき有害事象は on-treatment 期（on-treatment 期［安全性解析対象集団］と表記）を主要な解析アプローチとした。

体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象、骨折、及び下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）は、事前に規定した基本語のリストに基づき特定した（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.14 を参照）。前兆事象に該当する基本語は、EMA の PRAC により特定されている。

本概要には尿路感染、性器感染、及びフルニエ壊疽の評価も含む。これらは治験実施計画書において安全性評価項目として特定されていないが、事前に規定した基本語のリストには含まれていた。

有害事象は MedDRA Version 23.0 を用いてコード化した。薬剤は WHO Drug Dictionary に従い分類した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

治験薬の曝露期間は 0～39.0 カ月であった。試験全体でのダパグリフロジンへの曝露は 4,448 人・年であった。治験薬の曝露期間の中央値は、ダパグリフロジン群で 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（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.1.1 を参照）。

ダパグリフロジンの市販後使用における曝露については 2.7.4.6 項に要約する。

2.7.4.1.2.1 治験薬の減量

ダパグリフロジン 10 mg 又は対応するプラセボの投与を可能な限り継続することとした。なお、臨床的に重要な体液量減少、低血圧及び／又は腎機能の予期しない低下が認められ、治療に必須ではない併用薬の減量又は投与中止を行っても回復しない場合、ダパグリフロジン 5 mg 又は対応するプラセボ 5 mg に減量することを可とした。

治験薬を減量した患者はダパグリフロジン群で 90 例（4.2%）、プラセボ群で 61 例（2.8%）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.1.2 を参照）。これらの患者のうち、ダパグリフロジン群の 67 例（3.1%）及びプラセボ群の 48 例（2.2%）はそれぞれダパグリフロジン 10 mg 又は対応するプラセボ 10 mg に戻らなかった。

減量の理由は有害事象が最も多く、ダパグリフロジン群で 48 例（2.2%）、プラセボ群で 35 例（1.6%）であった。重篤な有害事象による減量は、ダパグリフロジン群で 4 例（0.2%）、プラセボ群で 3 例（0.1%）に認められた。最も発現割合の高い治験薬の減量に至った有害事象（基本語）はダパグリフロジン群では慢性腎臓病及び血液量減少症（各 5 例［0.2%］）、プラセボ群では腎機能障害（9 例［0.4%］）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.5.5 を参照）。

2.7.4.1.2.2 治験薬の投与中断

治験薬の一時的な投与中断は、ダパグリフロジン群で 378 例（17.6%）、プラセボ群で 380 例（17.7%）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.1.3 を参照）。多くの患者において中断は 1 回のみであった。1 回あたりの中断日数の中央値は、ダパグリフロジン群で 14 日、プラセボ群で 9 日であった。投与中断の理由は有害事象が最も多く、ダパグリフロジン群で 265 例（12.3%）、プラセボ群で 269 例（12.5%）であった。最も発現割合の高い治験薬の投与中断に至った有害事象（基本語）はダパグリフロジン群では尿路感染（ダパグリフロジン群 15 例［0.7%］、プラセボ群 8 例［0.4%］）であり、プラセボ群では急性腎障害（ダパグリフロジン群 14 例［0.7%］、プラセボ群 18 例［0.8%］）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.5.4 を参照）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

DAPA-CKD 試験は、CKD 患者（eGFR が 25 mL/min/1.73 m^2 以上、75 mL/min/1.73 m^2 以下及び UACR が 200 mg/g 以上、5,000 mg/g 以下である T2DM 患者又は糖尿病非合併患者）を対象とし、標準治療に、ダパグリフロジン又はプラセボを追加した。本試験の対象集団は幅広い疾患ステージ及び原因疾患の患者を代表するものであった（DAPA-CKD 試験 CSR 10.4 項を参照）。

心血管疾患及び CKD の標準治療、既往歴を含めた人口統計学的特性及びベースラインの特性は投与群間で概ね一貫していた。ベースライン時の治療薬は CKD 及び心血管疾患の代表的な標準治療であった。予測された通り、T2DM 患者は概して高齢であり、糖尿病非合併患者よりも合併症が多かった（2.7.3.6 項付録 Table 2.7.3.1、Table 2.7.3.2、及び Table 2.7.3.7 を参照）。

FAS における人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細は、DAPA-CKD 試験 CSR 10.4 項を参照されたい。治験薬を投与されず安全性解析対象集団から除外された患者は 6 例（各群 3 例）のみであったことから、FAS の人口統計学的特性は、安全性解析対象集団の特性とみなしても差し支えないものと考えられる。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 全般的な有害事象

有害事象の要約を表 1 に示す。

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、及び特に注目すべき有害事象については以降の項に記載する。治験薬の減量に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象についてはそれぞれ 2.7.4.1.2.1 項及び 2.7.4.1.2.2 項に記載する。

表 1 全般的な有害事象の要約

AE category	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N = 2149)	Placebo (N = 2149)
死亡に至った有害事象（On-treatment 期）	67 (3.1)	85 (4.0)
死亡に至った有害事象（On/off treatment 期）	106 (4.9)	159 (7.4)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）（On-treatment 期）	594 (27.6)	674 (31.4)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）（On/off treatment 期）	633 (29.5)	729 (33.9)
投与中止に至った有害事象	118 (5.5)	123 (5.7)
投与中断に至った有害事象	272 (12.7)	268 (12.5)
減量に至った有害事象	39 (1.8)	31 (1.4)
因果関係が否定できない有害事象 [b]	275 (12.8)	222 (10.3)
糖尿病ケトアシドーシス [c]	0	2 (0.1)
重度の低血糖事象 [d]	14 (0.7)	28 (1.3)
体液量減少を示唆する有害事象 [e]	120 (5.6)	84 (3.9)
骨折 [e]	85 (4.0)	69 (3.2)
腎関連事象 [e]	144 (6.7)	169 (7.9)

表 1　　全般的な有害事象の要約

AE category	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N = 2149)	Placebo (N = 2149)
切断 [f]	35 (1.6)	39 (1.8)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.

[c] Events adjudicated as definite or probable diabetic ketoacidosis.

[d] AE with the following criteria confirmed by the investigator: i) Symptoms of severe impairment in consciousness or behaviour ii) need of external assistance iii) intervention to treat hypoglycaemia iv) prompt recovery of acute symptoms following the intervention.

[e] Based on predefined list of preferred terms (see DAPA-CKD CSR Table 14.3.14 in CTD Module 5.3.5.1).

[f] Surgical or spontaneous/non-surgical amputation, excluding amputation due to trauma.

Fractures and amputations are presented for the on- and off- treatment period; AEs with outcome death and SAEs are presented for both the on-treatment and on- and off- treatment periods. All other safety variables are presented for the on-treatment period (AE onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug). When summarising AEs leading to discontinuation, interruption, or dose reduction no upper cut-off day window (ie, 30 days from last dosing date) was applied. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; IP, investigational product; SAE, serious AE.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.2.1 and Table 14.3.2.2 in CTD Module 5.3.5.1

2.7.4.2.1.2　　死亡

死亡はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。

On-treatment 期において、死亡例数はダパグリフロジン群で 67 例（3.1%）、プラセボ群で 85 例（4.0%）であった（表 1）。これらの結果は、年齢別（65 歳以下、65 歳超）、ベースライン時の eGFR 別（30 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 未満及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上）、及び糖尿病合併の有無別のすべてのサブグループでも一貫していた（それぞれ DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.6、表 14.3.2.7、表 14.3.2.5、及び表 14.3.2.1.1 を参照）。追加のサブグループ解析の結果は 2.7.4.5.1 項に示す。

On/off treatment 期において死亡に至った有害事象を表 2 に示す。On/off treatment 期では、死亡に至った有害事象はダパグリフロジン群で 106 例（4.9%）、プラセボ群で 159 例（7.4%）に認められた。最も発現割合の高い死亡に至った有害事象（器官別大分類）は、いずれの投与群でも心臓障害であった。発現割合の高い死亡に至った有害事象（基本語）は、ダパグリフロジン群では死亡、急性心筋梗塞、心筋梗塞、及び敗血症性ショック、プラセボ群では死亡、急性心筋梗塞、肺炎、及び敗血症性ショックであった。年齢別（65 歳以下、65 歳超）、ベースライン時の eGFR 別（30 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 未満及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上）、及び糖尿病合併の有無別のサブグループの結果は on-treatment 期と on/off treatment 期で一貫していた（それぞれ DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.9、表 14.3.2.10、表 14.3.2.8、及び表 14.3.2.2.1 を参照）。

有効性の評価項目としての心血管死、腎臓死、及び全死亡（死因を問わない）の概要については、臨床的有効性 2.7.3 項を参照されたい。

死亡に至った有害事象の叙述は DAPA-CKD 試験 CSR 14.4.1 項を参照されたい。

表 2　　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上）：on/off treatment 期（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with AE with outcome of death	106 (4.9)	159 (7.4)
感染症および寄生虫症	15 (0.7)	31 (1.4)
敗血症性ショック	5 (0.2)	9 (0.4)
肺炎	4 (0.2)	11 (0.5)
敗血症	1 (0.0)	7 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (0.4)	17 (0.8)
遠隔転移を伴う前立腺癌	2 (0.1)	0
肺の悪性新生物	1 (0.0)	4 (0.2)
非小細胞肺癌	0	2 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.0)	3 (0.1)
神経系障害	5 (0.2)	9 (0.4)
虚血性脳卒中	2 (0.1)	3 (0.1)
脳血管発作	1 (0.0)	2 (0.1)
心臓障害	34 (1.6)	41 (1.9)
急性心筋梗塞	8 (0.4)	11 (0.5)
心筋梗塞	5 (0.2)	3 (0.1)
心不全	4 (0.2)	8 (0.4)
心肺停止	4 (0.2)	1 (0.0)
心停止	3 (0.1)	8 (0.4)
急性心不全	2 (0.1)	0
心筋虚血	2 (0.1)	0
うっ血性心不全	0	4 (0.2)
血管障害	1 (0.0)	2 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (0.4)	6 (0.3)
急性肺水腫	2 (0.1)	0
急性呼吸不全	2 (0.1)	0
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.1)	1 (0.0)
肺塞栓症	2 (0.1)	1 (0.0)
呼吸不全	0	2 (0.1)
胃腸障害	2 (0.1)	4 (0.2)
上部消化管出血	0	2 (0.1)
肝胆道系障害	0	4 (0.2)
肝硬変	0	2 (0.1)
腎および尿路障害	6 (0.3)	10 (0.5)
末期腎疾患	2 (0.1)	4 (0.2)
腎不全	1 (0.0)	2 (0.1)

表 2　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上）：on/off treatment 期（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (1.0)	31 (1.4)
死亡	15 (0.7)	27 (1.3)
突然死	4 (0.2)	1 (0.0)
多臓器機能不全症候群	2 (0.1)	0
心突然死	1 (0.0)	2 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.1)	0

[a] Number (%) of subjects with AE with outcome of death, sorted by international order for system organ class and by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.

Subjects with multiple events are counted once for each system organ class / preferred term. This table includes deaths that occurred on or after date of first dose of study drug, with a frequency ≥ 0.1% in either treatment group. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version: 23.0.

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.3.3 in CTD Module 5.3.5.1

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

On-treatment 期において、重篤な有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 594 例（27.6%）、プラセボ群で 674 例（31.4%）であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。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（表 3）。

表 3　重篤な有害事象（基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0.5%以上）：on-treatment 期（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any SAE	594 (27.6)	674 (31.4)
急性腎障害	36 (1.7)	44 (2.0)
肺炎	36 (1.7)	58 (2.7)
心不全	35 (1.6)	48 (2.2)
急性心筋梗塞	28 (1.3)	38 (1.8)
末期腎疾患	23 (1.1)	29 (1.3)
虚血性脳卒中	21 (1.0)	22 (1.0)
尿路感染	20 (0.9)	13 (0.6)
慢性腎臓病	15 (0.7)	27 (1.3)
蜂巣炎	14 (0.7)	15 (0.7)
不安定狭心症	12 (0.6)	22 (1.0)

表 3　重篤な有害事象（基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0.5%以上）：on-treatment 期（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
腎機能障害	12 (0.6)	13 (0.6)
一過性脳虚血発作	11 (0.5)	8 (0.4)
うっ血性心不全	10 (0.5)	16 (0.7)
脳血管発作	10 (0.5)	8 (0.4)
心筋梗塞	10 (0.5)	5 (0.2)
骨髄炎	10 (0.5)	10 (0.5)
前立腺癌	10 (0.5)	5 (0.2)
低血糖	9 (0.4)	17 (0.8)
敗血症	9 (0.4)	14 (0.7)
心房細動	6 (0.3)	17 (0.8)
死亡	6 (0.3)	11 (0.5)
高カリウム血症	6 (0.3)	11 (0.5)
高血糖	5 (0.2)	15 (0.7)

[a] Number (%) of subjects with SAEs, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. This table includes SAEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug, with a frequency ≥ 0.5% in either treatment group. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version: 23.0.

Dapa, dapagliflozin; SAE, serious adverse event.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.4.3 in CTD Module 5.3.5.1

サブグループ解析の結果では、65 歳以下及び 65 歳超、並びにベースライン時の eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 未満及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上のサブグループの結果は全体集団の結果と一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.6 及び表 14.3.2.5 を参照）。

eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループにおいて、重篤な有害事象はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なく、全体集団の結果と一貫していたが、重篤な有害事象の発現割合はダパグリフロジン群で 93 例（31.7%）、プラセボ群で 123 例（37.2%）であり、いずれの投与群でも全体集団と比較してわずかに高かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.4.6 を参照）。

糖尿病合併の有無別のサブグループにおける結果も一貫しており、T2DM 患者と比較して糖尿病非合併患者で重篤な有害事象は少なかったが、投与群間の差は小さかった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.1.1 を参照）。

追加のサブグループ解析の結果は 2.7.4.5.1 項に示す。

On/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同様であり、重篤な有害事象はダパグリフロジン群で 633 例（29.5%）、プラセボ群で 729 例（33.9%）に認められ、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.4.2 及び表 14.3.4.4 を参照）。

On-treatment 期の結果と概ね一致し、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肺炎、急性腎障害、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。

重篤な有害事象を発現した個々の患者の一覧表は DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.4.5 を、叙述は DAPA-CKD 試験 CSR 14.4.2 項を参照されたい。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 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の発現割合は投与群間で同程度であった（DAPA-CKD 試験 CSR 図 14.3.1.4 を参照）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数は全体的に少なく、ダパグリフロジン群で 118 例（5.5%）、プラセボ群で 123 例（5.7%）に認められた。発現割合の高い投与中止に至った有害事象（基本語）は、ダパグリフロジン群では慢性腎臓病、糸球体濾過率減少、及び腎機能障害、プラセボ群では腎機能障害、糸球体濾過率減少、及び末期腎疾患であった（表 4）。

表 4 治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any AE leading to discontinuation of IP[b]	118 (5.5)	123 (5.7)
慢性腎臓病	11 (0.5)	6 (0.3)
糸球体濾過率減少	9 (0.4)	10 (0.5)
腎機能障害	9 (0.4)	12 (0.6)
尿路感染	7 (0.3)	3 (0.1)
末期腎疾患	6 (0.3)	7 (0.3)
急性腎障害	5 (0.2)	6 (0.3)
下痢	4 (0.2)	3 (0.1)
虚血性脳卒中	4 (0.2)	2 (0.1)
急性心筋梗塞	2 (0.1)	5 (0.2)
血中クレアチニン増加	2 (0.1)	1 (0.0)
心不全	2 (0.1)	1 (0.0)
血液量減少症	2 (0.1)	1 (0.0)
骨髄炎	2 (0.1)	0
前立腺癌	2 (0.1)	1 (0.0)
腎不全	2 (0.1)	2 (0.1)
皮膚潰瘍	2 (0.1)	0
外陰腟真菌感染	2 (0.1)	0
うっ血性心不全	1 (0.0)	2 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.0)	2 (0.1)
無力症	0	2 (0.1)
糖尿病性腎症	0	2 (0.1)
低血糖	0	2 (0.1)

表 4　治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
肺炎	0	3 (0.1)
呼吸不全	0	2 (0.1)

[a] Number (%) of subjects with an AE leading to discontinuation of IP, sorted in descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.

[b] Action taken, drug permanently discontinued.

Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
This table includes all DAEs with a frequency ≥ 0.1% in either treatment group.
MedDRA version: 23.0.
AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; IP investigational product.
Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.5.2 in CTD Module 5.3.5.1

65 歳以下及びベースライン時の eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 以上のサブグループの結果は全体集団の結果と一貫していた。65 歳超及びベースライン時の eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループでは、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合がプラセボ群でわずかに低かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.5 及び表 14.3.2.6 を参照）。

eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループの結果は全体集団の結果と一貫していたが、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 28 例（9.6%）、プラセボ群で 36 例（10.9%）であり、いずれの投与群でも全体集団と比較して高かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.5.6 を参照）。本サブグループで予期されていた通り、いずれの投与群でも主な治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類）は腎および尿路障害であった。

いずれの投与群でも T2DM 患者より糖尿病非合併患者で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、糖尿病非合併患者ではダパグリフロジン群でプラセボ群と比較してわずかに高かった（表 14）。

追加のサブグループ解析の結果は 2.7.4.5.1 項に示す。

治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した個々の患者の一覧表は DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.5.3 を、叙述は DAPA-CKD 試験 CSR 14.4.3 項を参照されたい。

治験薬の減量及び投与中断については、それぞれ 2.7.4.1.2.1 項及び 2.7.4.1.2.2 項を参照されたい。

2.7.4.2.1.4.2　その他の重要な有害事象

本試験ではその他の重要な有害事象に分類された有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、特に注目すべき有害事象について記述する。

2.7.4.2.1.5.1　体液量減少を示唆する有害事象

On-treatment 期における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で 120 例（5.6%）、プラセボ群で 84 例（3.9%）であり、100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ

2.68 及び 1.91 であった（表 5）。重篤な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で 16 例（0.7%）、プラセボ群で 15 例（0.7%）であり、投与群間で同程度であった。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の発現例数は、ダパグリフロジン群で 4 例（0.2%）、プラセボ群で 1 例（0.0%）と少なかった。

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（ダパグリフロジン群 47 例［2.2%］、プラセボ群 28 例［1.3%］）、次いで血液量減少（ダパグリフロジン群 37 例［1.7%］、プラセボ群 21 例［1.0%］）であった。その他のすべての有害事象はいずれの投与群でも発現割合が 1.0%未満であった（表 6）。重症度別では、多くの有害事象が軽度であり、ダパグリフロジン群で 7 例及びプラセボ群で 6 例が重度であった。

表 5　　体液量減少を示唆する有害事象の要約：on-treatment 期（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any AE of symptoms of volume depletion[b]	120 (5.6)	84 (3.9)
Event rate per 100 subject years	2.68	1.91
Any SAE	16 (0.7)	15 (0.7)
With outcome death	0	0
SAE excluding death	16 (0.7)	15 (0.7)
Any DAE	4 (0.2)	1 (0.0)
Any SAE leading to discontinuation of IP	2 (0.1)	0
Any AE leading to dose reduction	11 (0.5)	5 (0.2)
Any AE leading to interruption	12 (0.6)	6 (0.3)
Maximum intensity[c]		
Mild	77 (3.6)	53 (2.5)
Moderate	45 (2.1)	25 (1.2)
Severe	7 (0.3)	6 (0.3)
Any AE possibly related to IP[d]	54 (2.5)	30 (1.4)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] Based on predefined list of preferred terms.

[c] As reported by the investigator for each event.

[d] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.

The event rate is calculated as 100 times the number of patients with event, divided by the total duration of treatment (including 30 days after last dose) in the given group. This table includes AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; DAE, AE leading to discontinuation of IP; IP, investigational product; SAE, serious AE.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.8.1 in CTD Module 5.3.5.1

表 6　体液量減少を示唆する有害事象（基本語別）：on-treatment 期（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any AE of symptoms of volume depletion [b]	120 (5.6)	84 (3.9)
低血圧	47 (2.2)	28 (1.3)
血液量減少症	37 (1.7)	21 (1.0)
脱水	17 (0.8)	12 (0.6)
失神	12 (0.6)	10 (0.5)
起立性低血圧	11 (0.5)	10 (0.5)
血圧低下	2 (0.1)	3 (0.1)
血液量減少性ショック	1 (0.0)	0
尿流量減少	1 (0.0)	0
尿量減少	1 (0.0)	0

[a] Number (%) of subjects with symptoms of volume depletion, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group. Subjects with multiple events are counted once for each preferred term.

[b] Based on predefined list of preferred terms.

This table includes AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

MedDRA version: 23.0.

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; N, number of subjects in treatment group.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.8.2 in CTD Module 5.3.5.1

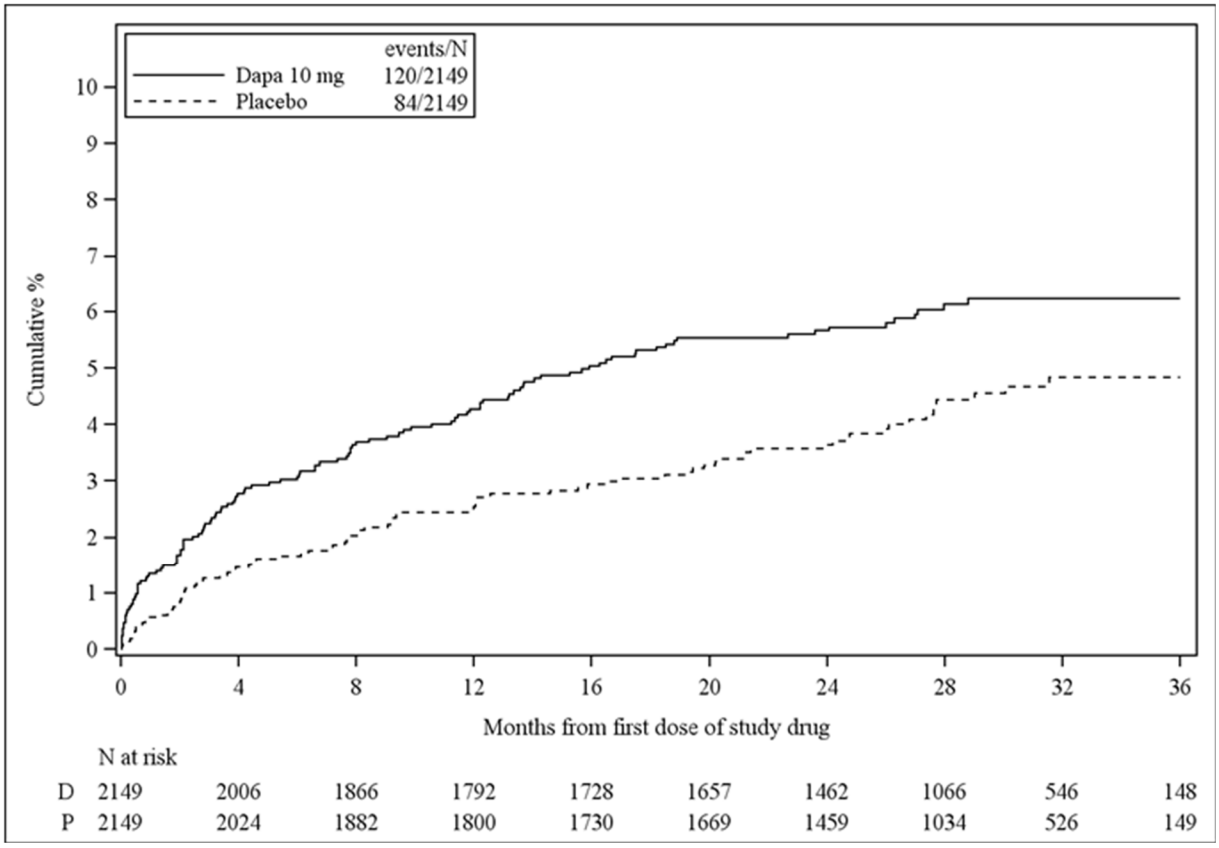
65 歳以下及び 65 歳超、eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 未満及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上、並びにベースライン時の収縮期血圧 130 mmHg 以下及び 130 mmHg 超のサブグループの結果は、全体集団の結果と概ね一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.8.3 を参照）。ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループでは、体液量減少を示唆する有害事象の発現例数が両投与群で同程度であった。

いずれの投与群でも T2DM 患者より糖尿病非合併患者で体液量減少を示唆する有害事象は少なく、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して多かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.8.5 を参照）。

追加のサブグループ解析の結果は 2.7.4.5.1 項に示した。

体液量減少を示唆する有害事象の Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ群とダパグリフロジン群の曲線は投与開始後、非常に早期に分離したが、その後は試験期間を通して差は拡大しなかった（図 1）。

図 1　　体液量減少を示唆する有害事象の Kaplan-Meier 曲線：on-treatment 期（安全性解析対象集団）



N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days.
Dapa, dapagliflozin; D, Dapa 10 mg; N, number of subjects; P, Placebo.
Source: DAPA-CKD CSR Figure 14.3.8.4 in CTD Module 5.3.5.1

2.7.4.2.1.5.2　腎関連事象

On-treatment 期における腎関連事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 144 例（6.7%）、プラセボ群で 169 例（7.9%）であり、100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 3.21 及び 3.85 であった（表 7）。

重篤な腎関連事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 54 例（2.5%）、プラセボ群で 69 例（3.2%）であった。投与中止に至った腎関連事象の発現例数はダパグリフロジン群で 16 例（0.7%）、プラセボ群で 20 例（0.9%）と少なかった。重症度別では、ダパグリフロジン群で 37 例及びプラセボ群で 47 例が重度であった。

表 7　　腎関連事象の要約：on-treatment 期（安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any renal AE[b]	144 (6.7)	169 (7.9)
Event rate per 100 subject years	3.21	3.85

表 7　　腎関連事象の要約：on-treatment 期（安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Any SAE	54 (2.5)	69 (3.2)
With outcome death	1 (0.0)	1 (0.0)
SAE excluding death	52 (2.4)	68 (3.2)
Any DAE	16 (0.7)	20 (0.9)
Any SAE leading to discontinuation of IP	6 (0.3)	8 (0.4)
Any AE leading to dose reduction	6 (0.3)	11 (0.5)
Any AE leading to interruption	25 (1.2)	28 (1.3)
Maximum intensity[c]		
Mild	44 (2.0)	40 (1.9)
Moderate	72 (3.4)	93 (4.3)
Severe	37 (1.7)	47 (2.2)
Any AE possibly related to IP[d]	35 (1.6)	27 (1.3)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
[b] Based on predefined list of preferred terms.
[c] As reported by the investigator for each event.
[d] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.

The event rate is calculated as 100 times the number of patients with event, divided by the total duration of treatment (including 30 days after last dose) in the given group. This table includes AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; DAE, AE leading to discontinuation of IP; IP, investigational product; SAE, Serious AE.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.10.1 in CTD Module 5.3.5.1

発現割合の高い腎関連事象（基本語）は、急性腎障害（ダパグリフロジン群 74 例［3.4%］、プラセボ群 81 例［3.8%］）、次いで腎機能障害（ダパグリフロジン群 58 例［2.7%］、プラセボ群 71 例［3.3%］）であった（表 8）。

表 8　　腎関連事象（基本語別）：on-treatment 期（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with a renal AE [b]	144 (6.7)	169 (7.9)
急性腎障害	74 (3.4)	81 (3.8)
腎機能障害	58 (2.7)	71 (3.3)
腎不全	11 (0.5)	14 (0.7)
中毒性ネフロパシー	3 (0.1)	4 (0.2)
腎前性腎不全	1 (0.0)	3 (0.1)
高窒素血症	0	1 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with renal AE, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group. Subjects with multiple events are counted once for each preferred term.

[b] Based on predefined list of preferred terms.

This table includes AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

MedDRA version: 23.0.

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; N, number of subjects in treatment group.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.10.2 in CTD Module 5.3.5.1

65 歳以下及び 65 歳超、eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満、並びに eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 未満及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上のサブグループ解析の結果は全体集団の結果と概ね一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.10.3 を参照）。ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループでは、進行した腎疾患のサブグループに予期されていた通り、腎関連事象の発現割合はいずれの投与群も全体集団と比較して高かった。

いずれの投与群でも T2DM 患者より糖尿病非合併患者で腎関連事象は少なく、腎関連事象の発現割合はダパグリフロジン群と比較してプラセボ群で高かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.1.1 を参照）。

追加のサブグループ解析の結果は 2.7.4.5.1 項に示した。

2.7.4.2.1.5.3　糖尿病ケトアシドーシス

On-treatment 期では、潜在的な DKA はダパグリフロジン群で 22 例（1.0%）、プラセボ群で 20 例（0.9%）に認められた。中央判定の結果、「確実（definite）」又は「可能性高い（probable）」と判定されたのはダパグリフロジン群で 0 例、プラセボ群で 2 例であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.6.1 を参照）。プラセボ群の 2 例はいずれも「確実（definite）」と判定された（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.6.2 を参照）。いずれも死亡に至った有害事象ではなかった。糖尿病非合併患者では DKA は認められなかった（表 14）。

2.7.4.2.1.5.4　重度の低血糖事象

On-treatment 期において、重度の低血糖事象の発現例数はダパグリフロジン群で 14 例（0.7%）、プラセボ群で 28 例（1.3%）であり、100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 0.31 及び 0.64 であった（表 9）。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（表 14）。

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、両投与群で重度の低血糖事象が発現したすべての患者は、事象発現時にスルホニルウレア剤若しくはインスリンを単独使用又は併用していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.7.3 を参照）。

表 9　　重度の低血糖事象の要約：on-treatment 期（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any major hypoglycaemic event [b]	14 (0.7)	28 (1.3)
Event rate per 100 subject years	0.31	0.64
Any SAE	6 (0.3)	14 (0.7)
With outcome death	0	0
SAE excluding death	6 (0.3)	14 (0.7)
Any DAE	0	1 (0.0)
Any SAE leading to discontinuation of IP	0	1 (0.0)
Any AE leading to dose reduction	0	1 (0.0)
Any AE leading to interruption	2 (0.1)	2 (0.1)
Maximum intensity [c]		
Mild	4 (0.2)	5 (0.2)
Moderate	4 (0.2)	11 (0.5)
Severe	8 (0.4)	13 (0.6)
Any AE possibly related to IP [d]	2 (0.1)	6 (0.3)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] AE with the following criteria confirmed by the investigator: i) symptoms of severe impairment in consciousness or behaviour ii) need of external assistance iii) intervention to treat hypoglycaemia iv) prompt recovery of acute symptoms following the intervention.

[c] As reported by the investigator for each event.

[d] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.

The event rate is calculated as 100 times the number of patients with event, divided by the total duration of treatment (including 30 days after last dose) in the given group. This table includes AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; DAE, AE leading to discontinuation of IP; IP, investigational product; SAE, serious AE.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.7.1 in CTD Module 5.3.5.1

65 歳以下及び 65 歳超、eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 未満、及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上のサブグループの結果は、全体集団の結果と概ね一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.5、表 14.3.2.6、及び表 14.3.7.4 を参照）。ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループでは、重度の低血糖事象はダパグリフロジン群で 2 例（0.7%）、プラセボ群で 8 例（2.4%）に認められた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.7.4 を参照）。

追加のサブグループ解析の結果は 2.7.4.5.1 項に示した。

2.7.4.2.1.5.5 骨折

骨折は、on/off treatment 期（投与 1 日目から最終来院まで）に発現した有害事象について主要解析を実施した。

骨折の発現例数は、ダパグリフロジン群で 85 例（4.0%）、プラセボ群で 69 例（3.2%）であり、100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 1.75 及び 1.43 であった（表 10）。

表 10　骨折の要約：on/off treatment 期（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any AE of fracture [b]	85 (4.0)	69 (3.2)
Event rate per 100 subject years	1.75	1.43
Any SAE	40 (1.9)	28 (1.3)
With outcome death	0	0
SAE excluding death	40 (1.9)	28 (1.3)
Any DAE	0	1 (0.0)
Any SAE leading to discontinuation of IP	0	1 (0.0)
Any AE leading to dose reduction	0	1 (0.0)
Any AE leading to interruption	10 (0.5)	4 (0.2)
Maximum intensity [c]		
Mild	24 (1.1)	18 (0.8)
Moderate	49 (2.3)	43 (2.0)
Severe	15 (0.7)	11 (0.5)
Any AE possibly related to IP [d]	4 (0.2)	3 (0.1)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
[b] Based on predefined list of preferred terms.
[c] As reported by the investigator for each event.
[d] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.

The event rate is calculated as 100 times the number of patients with event divided by the total duration of follow-up in the given group. This table includes AEs with an onset date on or after date of first dose of study drug. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

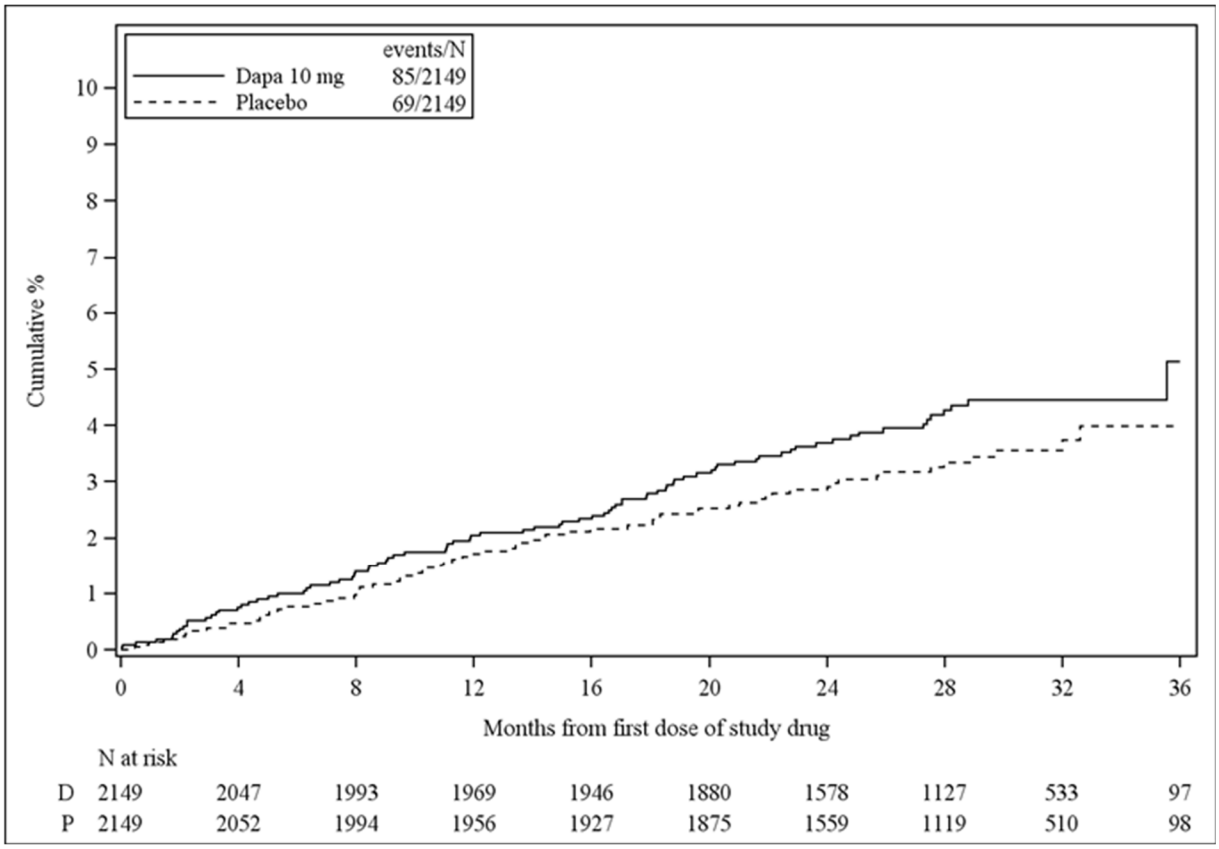
AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; DAE, AE leading to discontinuation of IP; IP, investigational product; SAE, serious AE.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.9.1 in CTD Module 5.3.5.1

医薬品の中には骨形成及び／又は骨吸収を通じた骨恒常性に影響を与えることにより、骨折のリスクに影響を及ぼすものがある。骨のリモデリングは時間を要する継続的なプロセスであり、有害な影響は主に高齢者、閉経後の女性、腎機能が低いなどの重度の慢性疾患を有することなどのため、骨密度が低い患者で最初に認められうる。更に、典型的な骨粗鬆症性骨折と考えられる特有の骨折しやすい解剖学的部位がある。経時的な影響、骨折のリスクが高いサブグループへの影響、報告された骨折の部位について以下に示す。

骨折の Kaplan-Meier 曲線は、両投与群で同様の傾向を示し、試験期間全体を通して同程度の発現率で推移した（図 2）。

図 2　　骨折の Kaplan-Meier 曲線：on/off treatment 期（安全性解析対象集団）



N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days.
Dapa, dapagliflozin; D, Dapa 10 mg; N, number of subjects; P, placebo.
Source: DAPA-CKD CSR Figure 14.3.9.4 in CTD Module 5.3.5.1

両投与群あわせて発現割合の高い骨折（基本語）は、肋骨骨折、足骨折、及び上腕骨骨折であった（表 11）。これらは骨粗鬆症性骨折に特有の部位ではなかった。

骨粗鬆症により骨折しやすい部位で報告された骨折（基本語）は、大腿骨骨折、大腿骨頚部骨折、股関節部骨折、脊椎骨折、脊椎圧迫骨折、腰椎骨折、胸椎骨折、手首関節骨折、及び橈骨骨折であった（大腿骨の特定の部位が必ずしも報告書に含まれているとは限らないため、一般的に骨粗鬆症により骨折しやすい大腿骨頚部骨折に加えて、完全を期すために大腿骨骨折も含めている）。これらの部位での骨折が認められた被験者数は全体の結果と一致しており、投与群間の差は小さかった。骨折部位は基本語のグループ内での違いであり、明らかなパターンは認められなかった。

表 11　　骨折（基本語別）：on/off treatment 期（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any AE of fracture [b]	85 (4.0)	69 (3.2)
肋骨骨折	12 (0.6)	8 (0.4)

表 11　　骨折（基本語別）：on/off treatment 期（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
足骨折	11 (0.5)	7 (0.3)
上腕骨骨折	9 (0.4)	6 (0.3)
大腿骨骨折	8 (0.4)	4 (0.2)
脛骨骨折	6 (0.3)	2 (0.1)
足関節部骨折	5 (0.2)	3 (0.1)
下肢骨折	5 (0.2)	0
橈骨骨折	4 (0.2)	3 (0.1)
脊椎骨折	4 (0.2)	1 (0.0)
上肢骨折	4 (0.2)	4 (0.2)
手骨折	3 (0.1)	8 (0.4)
膝蓋骨骨折	3 (0.1)	2 (0.1)
脊椎圧迫骨折	3 (0.1)	5 (0.2)
手首関節骨折	3 (0.1)	4 (0.2)
頚椎骨折	2 (0.1)	1 (0.0)
顔面骨骨折	2 (0.1)	1 (0.0)
大腿骨頚部骨折	2 (0.1)	3 (0.1)
股関節部骨折	2 (0.1)	2 (0.1)
多発骨折	2 (0.1)	2 (0.1)
肩甲骨骨折	2 (0.1)	0
鎖骨骨折	1 (0.0)	0
肋軟骨骨折	1 (0.0)	0
腓骨骨折	1 (0.0)	0
四肢外傷性切断	1 (0.0)	0
腰椎骨折	1 (0.0)	0
骨盤骨折	1 (0.0)	0
骨亀裂	0	1 (0.0)
前腕骨折	0	1 (0.0)
骨折による偽関節	0	2 (0.1)
ストレス骨折	0	1 (0.0)
胸椎骨折	0	1 (0.0)
外傷性骨折	0	1 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with an AE of fracture, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group. Subjects with multiple events are counted once for each preferred term.

[b] Based on predefined list of preferred terms.

This table includes AEs with an onset date on or after date of first dose of study drug.

MedDRA version: 23.0.

AE, adverse event; Dapa; dapagliflozin; N, number of subjects in treatment group.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.9.2 in CTD Module 5.3.5.1

骨折の要約をサブグループ別（年齢［65 歳以下、65 歳超］、性別［男性、女性］、ベースライン時の eGFR［30 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 未満及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上］）に表 12 に示す。女性、高齢者、及び腎機能の低い患者など骨折のリスクが高いサブグループにおいて、ダパグリフロジンの投与による骨折のリスク増加は認められなかった。骨折は、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満及び 65 歳超の患者においてプラセボ群と比較してダパグリフロジン群でわずかに少なく、男性に比べて女性で投与群間に大きな違いはみられなかった。糖尿病非合併患者では骨折は両投与群間で発現頻度は同程度であり、いずれの投与群でも T2DM 患者よりも骨折は少なかった。

表 12　　骨折の要約（サブグループ別）：on/off treatment 期（安全性解析対象集団）

Subgroup	Dapa 10 mg (N=2149)		Placebo (N=2149)	
Subject characteristic Category	Number of subjects	Subjects with any AE of fracture n (%) [a, b]	Number of subjects	Subjects with any AE of fracture n (%) [a, b]
All patients	2149	85 (4.0)	2149	69 (3.2)
Age (years)				
≤ 65 years	1246	44 (3.5)	1238	25 (2.0)
> 65 years	903	41 (4.5)	911	44 (4.8)
Sex				
Male	1440	48 (3.3)	1433	35 (2.4)
Female	709	37 (5.2)	716	34 (4.7)
Female > 55 years	525	30 (5.7)	528	32 (6.1)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)				
< 30	293	11 (3.8)	331	15 (4.5)
< 45	1270	60 (4.7)	1248	43 (3.4)
≥ 45	879	25 (2.8)	901	26 (2.9)
By diabetes status				
Patients with T2DM	1453	65 (4.5)	1450	51 (3.5)
Patients without T2DM	696	20 (2.9)	699	18 (2.6)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] Based on predefined list of preferred terms.

This table includes AEs with an onset date on or after date of first dose of study drug. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; T2DM, Type 2 diabetes mellitus.

Source: Table 2.7.4.1 and DAPA-CKD CSR Table 14.3.9.1, Table 14.3.9.3, and Table 14.3.2.2.1 in CTD Module 5.3.5.1

リスクの高いサブグループで骨折リスクに対するダパグリフロジンの影響を更に検討するために、閉経後の女性（55 歳超の女性を定義）を対象に骨折の発現割合を検討した。いずれの投与群も約 74%が 55 歳超の女性であった（合計で 1,053 例、2.7.4.8 項付録 Table 2.7.4.1 を参照）。55 歳超の女性において、骨折はダパグリフロジン群で 30 例（5.7%）、プラセボ群で 32 例（6.1%）に認められた。

体液量減少を示唆する有害事象が転倒のリスクを増加させる可能性があり、それにより骨折のリスクが増加する可能性がある。体液量減少を示唆する有害事象が骨折リスクを二次的に増加させる可能性を評価するため、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を発現した患者を検討したが、骨折のリスク増加はみられなかった。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を発現した患者は 2 例のみであり、いずれもダパグリフロジン群であった。1 例で低血圧、残りの 1 例で血液量減少症が報告され、いずれも骨折の発現日と同日に発現した（2.7.4.8 項付録 Table 2.7.4.2 を参照）。血液量減少症を発現した 1 例は、当該事象発現日の前日に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）。

追加のサブグループ解析の結果は 2.7.4.5.1 項に示した。

以下に骨折について要約を示す。

骨折はダパグリフロジン群で 4.0%、プラセボ群で 3.2%に認められた。経時的な発現割合、骨折の部位、及びリスクの高いサブグループにおける結果の評価より、ダパグリフロジン投与と骨折のリスクに因果関係を示す根拠は認められなかった。

- 試験期間を通して、ダパグリフロジン群及びプラセボ群で同程度の発現割合で推移した。
- 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。
- 女性、高齢者、及び腎機能の低い患者を含めた骨折リスクの高いサブグループにおいて、骨折の増加は認められなかった。骨折リスクの高い閉経後の女性においては、骨折はダパグリフロジン群よりもプラセボ群で多かった。
- On-treatment 期に骨折を発現した患者において、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ダパグリフロジン群の 2 例のみであった。

2.7.4.2.1.5.6 切断

切断は、on/off treatment 期（投与 1 日目から最終来院まで）に発現した有害事象について主要解析を実施した。

On/off treatment 期において、切断を少なくとも 1 回受けた患者（外傷を除く）は、ダパグリフロジン群で 35 例（1.6%）、プラセボ群で 39 例（1.8%）と投与群間で同程度であった。100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 0.72 及び 0.81 であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.11.1 を参照）。2 回以上切断を受けた患者はダパグリフロジン群で 12 例、プラセボ群で 11 例であり、そのうちダパグリフロジン群の 1 例及びプラセボ群の 3 例は 4 回以上切断を受けた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.11.3 を参照）。糖尿病非合併患者 1 例（プラセボ群）でのみ非外傷性切断が報告された（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.2.1 を参照）。

膝下及び膝上の切断は、ダパグリフロジン群（13 例）でプラセボ群（20 例）よりも数値上少なかった。

大部分の患者が外科的切断であり、外傷性又は非外科的切断は一部の患者でのみ発現した。外科的切断の患者の多くは 1 回のみの下肢切断であった（表 13）。

表 13　　切断の種類及び部位：on/off treatment 期（安全性解析対象集団）

Category	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with at least one amputation [b]	36 (1.7)	39 (1.8)
1 amputation	24 (1.1)	28 (1.3)
2 amputations	9 (0.4)	4 (0.2)
3 amputations	2 (0.1)	4 (0.2)
> 3 amputations	1 (0.0)	3 (0.1)
Type of event		
Trauma by accident	1 (0.0)	0
Surgical amputation	34 (1.6)	38 (1.8)
Spontaneous/non-surgical amputation	1 (0.0)	1 (0.0)
Anatomic localisation		
Lower limb amputation	35 (1.6)	39 (1.8)
Big toe	9 (0.4)	11 (0.5)
Index toe	6 (0.3)	4 (0.2)
Middle toe	7 (0.3)	3 (0.1)
Fourth toe	5 (0.2)	6 (0.3)
Little toe	4 (0.2)	4 (0.2)
Trans metatarsal	0	5 (0.2)
Foot	0	1 (0.0)
Below knee	7 (0.3)	8 (0.4)
Above knee	6 (0.3)	12 (0.6)
Other	6 (0.3)	9 (0.4)
Upper limb amputation	1 (0.0)	0
Thumb	0	0
Index finger	0	0
Middle finger	0	0
Ring finger	0	0
Little finger	0	0
Hand	0	0
Below elbow	0	0
Above elbow	0	0
Missing	1 (0.0)	0

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
[b] Reported by the investigator on the CRF amputation form.
This table includes events with an onset date on or after date of first dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
Dapa, dapagliflozin.
Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.11.3 in CTD Module 5.3.5.1

年齢別（65 歳以下、65 歳超）、性別、腎機能別（ベースライン時の eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 未満、及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上）のサブグループ解析の結果は全体集

団の結果と概ね一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.11.6 を参照）。65 歳超及び eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のリスクが高いサブグループで、発現割合が高くなる傾向は認められなかった。追加のサブグループ解析の結果は 2.7.4.5.1 項に示した。

すべての切断に至った個々の患者の一覧については、DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.11.5 を参照されたい。

切断に影響する因子及びトリガーとなる条件は、投与群間で類似していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.11.4 を参照）。切断のトリガーとなる主な条件は感染で、ダパグリフロジン群で 30 例（1.4%）、プラセボ群で 32 例（1.5%）に認められた。切断に影響する主な因子は、ニューロパチー（両投与群 0.6%）であった。

ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して切断のリスクの増加は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.7 下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）

EMA の PRAC が指定した基本語のリストに基づき、on/off treatment 期（投与 1 日目から最終来院まで）に発現した「前兆事象」の解析を実施した。（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.14 を参照）。

「前兆事象」の発現例数は、ダパグリフロジン群で 220 例（10.2%）、プラセボ群で 200 例（9.3%）であり、100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 4.53 及び 4.15 であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.12.1 を参照）。このうち、その後切断に至った患者は、ダパグリフロジン群で 18 例、プラセボ群で 23 例であった。

eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループにおける前兆事象の発現率は全体集団の結果と一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.12.4 を参照）。本サブグループでその後切断に至った患者は、プラセボ群の 2 例のみであった。追加のサブグループ解析の結果は 2.7.4.5.1 項に示した。

2.7.4.2.1.6 追加の安全性解析

2.7.4.2.1.6.1 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き特定し（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.14 を参照）、フルニエ壊疽と判断するための既定の基準を用い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。フルニエ壊疽と報告された 6 例（ダパグリフロジン群 3 例、プラセボ群 3 例）が医学的評価（盲検解除前に実施）の対象として特定された（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.13 を参照）。これらの事象のうちプラセボ群の 1 例（肛門膿瘍）でフルニエ壊疽と確定された。

2.7.4.2.1.6.2 性器感染

On-treatment 期において、重篤な性器感染及び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 例のみであり、報告された有害事象は、亀頭包皮炎、泌尿生殖器細菌感染、女性外陰部蜂巣炎であった（2.7.4.8 項付録 Table 2.7.4.5 を参照）。投与中止に至った性器感染もダパグリフロジン群の 3 例のみであった（2.7.4.8 項付録 Table 2.7.4.6 を参照）。

糖尿病合併の有無の影響は内因性要因として 2.7.4.5.1.1 項に記載する。

2.7.4.2.1.6.3 尿路感染

On-treatment 期において、重篤な尿路感染及び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で 29 例（1.3%）、プラセボ群

で 18 例（0.8%）であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群でわずかに高かった。最も発現割合の高い重篤な有害事象（基本語）は尿路感染であり、ダパグリフロジン群で 20 例（0.9%）、プラセボ群で 13 例（0.6%）であった（2.7.4.8 項付録 Table 2.7.4.3 を参照）。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。最も発現割合の高い投与中止に至った有害事象（基本語）は尿路感染であり、ダパグリフロジン群で 7 例（0.3%）、プラセボ群で 3 例（0.1%）であった（2.7.4.8 項付録 Table 2.7.4.4 を参照）。

糖尿病合併の有無の影響は内因性要因として 2.7.4.5.1.1 項に記載する。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

個々の患者についての叙述は、DAPA-CKD 試験 CSR 14.4 項を参照されたい。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

血液学的検査において、予期しない臨床的に重要な経時的変化は認められなかった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.16.1～表 14.3.16.3 を参照）。ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較してヘモグロビンの平均値の増加が認められた（最終測定時のベースラインからの平均変化量はダパグリフロジン群で 3.9 g/L、プラセボ群で -3.2 g/L）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値の経時的変化

ALT、ALP、AST、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、eGFR、HbA1c、リン酸塩、カリウム、及びナトリウムにおけるベースラインからの経時的な平均変化量は DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.16.1 及び表 14.3.16.3 を参照されたい。

血清クレアチニンの平均値は試験開始後、早期に増加し、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して増加量が大きかった。しかしながら、その後は差がみられなくなり、12 カ月時点以降はベースラインからの増加量はプラセボ群で大きかった。

血清クレアチニンの推移と一致して、ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較して試験開始後、早期に eGFR の低下が認められたが、投与群間の差は経時的に変化し、16 カ月時点及び 32 カ月時点までの低下量はプラセボ群でわずかに大きかった。

ALT、ALP、AST、総ビリルビン、BUN、HbA1c、リン酸塩、カリウム、及びナトリウムは、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.3.2.2 臨床上重要と思われる臨床検査値異常

ヘマトクリット増加の臨床検査値異常が認められた被験者は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して多かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.16.2 を参照）。

ALP、ALT、AST、総ビリルビン、及びクレアチニン増加の臨床検査値異常が認められた被験者はダパグリフロジン群ではわずかであった。高カリウム血症、低ナトリウム血症、及び高ナトリウム血症の臨床検査値異常が認められた被験者もダパグリフロジン群でわずかであった。高カリウム血症に関して、on-treatment 期に 6.0 mmol/L 以上の血清カリウム値が少なくとも 1 回認められた患者は、ダパグリフロジン群で 206 例（9.6%）、プラセボ群で 229 例（10.7%）であった。

臨床上重要と思われる臨床検査値異常は DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.16.2 を参照されたい。

2.7.4.3.2.3 尿検査

尿検査は、Visit 1 及び Visit 2 でディップスティック妊娠検査、並びにスポット尿検査にて尿アルブミン（UACR 評価を含む）及び尿中クレアチニンを測定した。UACR の結果は DAPA-CKD 試験 CSR 11.1.3.1 項を参照されたい。本試験中に報告された妊娠の要約を 2.7.4.4.2 項に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重

体重及びバイタルサインの変化の要約は DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.15 を参照されたい。

体重はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で減少した（投与 36 カ月時点でのベースラインからの平均変化量はダパグリフロジン群 -1.9 kg、プラセボ群 -1.0 kg）。収縮期血圧はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低下した（投与 36 カ月時点でのベースラインからの平均変化量はダパグリフロジン群 -2.2 mmHg、プラセボ群 3.3 mmHg）。拡張期血圧及び脈拍はいずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.4.2 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

8 例（ダパグリフロジン群で 2 例、プラセボ群で 6 例）で妊娠が報告された。

ダパグリフロジン群で報告された 2 例のうち、1 例は無胎芽妊娠（重篤な有害事象として報告、DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.4.5 を参照）、1 例は人工妊娠中絶であった。

プラセボ群で報告された 6 例のうち、2 例は自然流産（重篤な有害事象として報告、DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.4.5 を参照）、1 例は人工妊娠中絶であった。1 例は健康乳児を出産し、1 例は先天性異常がある乳児を出産したことが報告されている。1 例の転帰は不明である。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 糖尿病の影響

T2DM の既往歴のある患者又は HbA1c が Visit 1 及び Visit 2 のいずれも 6.5%以上の患者を、ベースライン時に T2DM ありと定義した。

ベースライン時において、安全性解析対象集団 4,298 例のうち、2,903 例（67.5%）が T2DM 患者であり、1,395 例（32.5%）が糖尿病非合併患者であった。すべての有害事象の分類及び特に注目すべき有害事象について、ベースライン時の糖尿病合併の有無の影響を評価した（表 14）。

糖尿病合併の有無別の安全性評価において、安全性プロファイルは、T2DM 患者及び糖尿病非合併患者間で全体的に類似していることが示された。全体的に有害事象の発現例数は T2DM 患者で糖尿病非合併患者よりも多かった。糖尿病非合併患者において、プラセボ群の 1 例で非外傷性切断が報告され、DKA 及び重度の低血糖事象は認められなかった。

表 14　　有害事象の要約：ベースライン時の糖尿病合併の有無別（安全性解析対象集団）

	T2DM subjects [g]		Non-T2DM subjects	
	Number (%) of subjects [a]		Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg	Placebo	Dapa 10 mg	Placebo
AE category	(N = 1453)	(N = 1450)	(N = 696)	(N = 699)
死亡に至った有害事象（On-treatment 期）	56 (3.9)	66 (4.6)	11 (1.6)	19 (2.7)
死亡に至った有害事象（On/off treatment 期）	89 (6.1)	126 (8.7)	17 (2.4)	33 (4.7)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）（On-treatment 期）	453 (31.2)	521 (35.9)	141 (20.3)	153 (21.9)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）（On/off treatment 期）	483 (33.2)	562 (38.8)	150 (21.6)	167 (23.9)
投与中止に至った有害事象	82 (5.6)	94 (6.5)	36 (5.2)	29 (4.1)
投与中断に至った有害事象	212 (14.6)	217 (15.0)	60 (8.6)	51 (7.3)
減量に至った有害事象	26 (1.8)	19 (1.3)	13 (1.9)	12 (1.7)
因果関係が否定できない有害事象 [b]	186 (12.8)	165 (11.4)	89 (12.8)	57 (8.2)
糖尿病ケトアシドーシス [c]	0	2 (0.1)	0	0
重度の低血糖事象 [d]	14 (1.0)	28 (1.9)	0	0
体液量減少を示唆する有害事象 [e]	86 (5.9)	65 (4.5)	34 (4.9)	19 (2.7)
骨折 [e]	65 (4.5)	51 (3.5)	20 (2.9)	18 (2.6)
腎関連事象 [e]	113 (7.8)	131 (9.0)	31 (4.5)	38 (5.4)
切断 [f]	35 (2.4)	38 (2.6)	0	1 (0.1)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.

[c] Events adjudicated as definite or probable diabetic ketoacidosis.

[d] AE with the following criteria confirmed by the investigator: i) Symptoms of severe impairment in consciousness or behaviour ii) need of external assistance iii) intervention to treat hypoglycaemia iv) prompt recovery of acute symptoms following the intervention.

[e] Based on predefined list of preferred terms (see DAPA-CKD CSR Table 14.3.14 in CTD Module 5.3.5.1).

[f] Surgical or spontaneous/non-surgical amputation, excluding amputation due to trauma.

[g] T2DM defined as Type 2 Diabetes Mellitus as recorded on the Medical History eCRF or Central Laboratory HbA1c ≥ 6.5% at Visit 1 and Visit 2.

Fractures and amputations are presented for the on- and off- treatment period; AEs with outcome death and SAEs are presented for both the on-treatment and on- and off- treatment periods. All other safety variables are presented for the on-treatment period (AE onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug). When summarising AEs leading to discontinuation, interruption, or dose reduction no upper cut-off day window (ie, 30 days from last dosing date) was applied. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; IP, investigational product; T2DM, type 2 diabetes mellitus; SAE, serious AE.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.2.1.1 and Table 14.3.2.2.1 in CTD Module 5.3.5.1.

T2DM 患者

T2DM 患者のサブグループにおける結果（表 14）は、全体集団の結果（表 1）と概ね一貫していた。全体集団と同様に、ダパグリフロジン群における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は少なかった。特に注目すべき有害事象の発現状況も全体集団の結果と同様であり、ダパグリフロジン群において重度の低血糖事象、腎関連事象、及び切断の発現例数は少ない一方で、骨折（ダパグリフロジン群 65 例［4.5%］、プラセボ群 51 例［3.5%］）及び体液量減少を示唆する有害事象（ダパグリフロジン群 86 例［5.9%］、プラセボ群 65 例［4.5%］）はプラセボ群より多かった。T2DM 患者における重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも全体集団と比較して高かった。

T2DM 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全体的に少なかったが、ダパグリフロジン群で多かった（重篤な尿路感染はダパグリフロジン群 23 例［1.6%］、プラセボ群 14 例［1.0%］、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 7 例［0.5%］、プラセボ群 3 例［0.2%］）（それぞれ 2.7.4.8 項付録 Table 2.7.4.7 及び Table 2.7.4.8 を参照）。T2DM 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少なく、ダパグリフロジン群でのみ認められた（重篤な性器感染はダパグリフロジン群 3 例、プラセボ群 0 例、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 3 例、プラセボ群 0 例）（それぞれ 2.7.4.8 項付録 Table 2.7.4.9 及び Table 2.7.4.10 を参照）。

糖尿病非合併患者

糖尿病非合併患者のサブグループにおける結果（表 14）は、全体集団の結果（表 1）と概ね一貫していた。ダパグリフロジン群における死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は少なかったが、治験薬の投与中止に至った有害事象はダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して数値上多かった（ダパグリフロジン群 36 例［5.2%］、プラセボ群 29 例［4.1%］）。全体集団と同様に、腎関連事象はダパグリフロジン群でプラセボ群よりも少なく、体液量減少を示唆する有害事象はダパグリフロジン群で多かった。全体集団における骨折の発現例数は投与群間でわずかに差があったが、糖尿病非合併患者のサブグループにおける骨折の発現例数は投与群間で同様であった（ダパグリフロジン群 20 例［2.9%］、プラセボ群 18 例［2.6%］）。糖尿病非合併患者において、プラセボ群の 1 例で非外傷性切断が報告され、DKA 及び重度の低血糖事象はいずれの投与群でも認められなかった。糖尿病非合併患者における特に注目すべき有害事象の発現割合は全体集団と比較して低かった。

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）（それぞれ 2.7.4.8 項付録 Table 2.7.4.7 及び Table 2.7.4.8 を参照）。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。

結論

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は、ベースライン時の糖尿病合併の有無に関わらず同様であり、ダパグリフロジンの既知の確立された安全性プロファイルと良く一致していた。T2DM 患者では概して糖尿病非合併患者よりも有害事象の発現が多かったが、これは T2DM 患者のサブグループがより高齢で、一般的に罹患率も高いことから説明できる。糖尿病非合併患者において 1 例のみが切断を受け、DKA 及び重度の低血糖事象はみられなかった。

2.7.4.5.1.2 腎機能の影響

すべての有害事象の分類及び特に注目すべき有害事象について、ベースライン時の腎機能の影響を評価した（表 15 及び表 16）。ベースライン時において、安全性解析対象集団 4,298 例のう

ち、1,780 例（41.4%）が eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 以上、2,518 例（58.6%）が eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 未満、624 例（14.5%）が eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満であった。

表 15　有害事象の要約：ベースラインの eGFR 別（45 mL/min/1.73 m^2 未満又は 45 mL/min/1.73 m^2 以上）（安全性解析対象集団）

AE category	Baseline eGFR < 45 Number (%) of subjects[a]		Baseline eGFR ≥ 45 Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=1270)	Placebo (N=1248)	Dapa 10 mg (N=879)	Placebo (N=901)
死亡に至った有害事象（On-treatment 期）	44 (3.5)	60 (4.8)	23 (2.6)	25 (2.8)
死亡に至った有害事象（On/off treatment 期）	72 (5.7)	104 (8.3)	34 (3.9)	55 (6.1)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）（On-treatment 期）	372 (29.3)	406 (32.5)	222 (25.3)	268 (29.7)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）（On/off treatment 期）	396 (31.2)	440 (35.3)	237 (27.0)	289 (32.1)
投与中止に至った有害事象	88 (6.9)	81 (6.5)	30 (3.4)	42 (4.7)
投与中断に至った有害事象	172 (13.5)	164 (13.1)	100 (11.4)	104 (11.5)
減量に至った有害事象	22 (1.7)	18 (1.4)	17 (1.9)	13 (1.4)
因果関係が否定できない有害事象[b]	174 (13.7)	133 (10.7)	101 (11.5)	89 (9.9)
糖尿病ケトアシドーシス[c]	0	2 (0.2)	0	0
重度の低血糖事象[d]	10 (0.8)	17 (1.4)	4 (0.5)	11 (1.2)
体液量減少を示唆する有害事象[e]	73 (5.7)	49 (3.9)	47 (5.3)	35 (3.9)
骨折[e]	60 (4.7)	43 (3.4)	25 (2.8)	26 (2.9)
腎関連事象[e]	103 (8.1)	111 (8.9)	41 (4.7)	58 (6.4)
切断[f]	17 (1.3)	15 (1.2)	18 (2.0)	24 (2.7)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] As assessed by the investigator.

[c] Events adjudicated as definite or probable diabetic ketoacidosis.

[d] AE with the following criteria confirmed by the investigator: i) Symptoms of severe impairment in consciousness or behaviour ii) need of external assistance iii) intervention to treat hypoglycaemia iv) prompt recovery.

[e] Based on predefined list of preferred terms.

[f] Surgical or spontaneous/non-surgical amputation, excluding amputation due to trauma.

Fractures and amputations are presented for the on- and off- treatment period; AEs with outcome death and SAEs are presented for both the on-treatment and on- and off-treatment periods. All other safety variables are presented for the on-treatment period (AE onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug). When summarising AEs leading to discontinuation, interruption, or dose reduction no upper cut-off day window (ie, 30 days from last dosing date) was applied. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IP, investigational product; SAE, serious AE.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.2.5 and 14.3.2.8 in CTD Module 5.3.5.1

ベースライン時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以上の患者

ベースライン時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以上の患者のサブグループにおける結果（表 15）は、全体集団の結果（表 1）と概ね一貫していた。全体集団と同様に、ダパグリフロジン群における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はプラセボ群よりも少なかった。特に注目すべき有害事象の発現状況も全体集団と同様であり、ダパグリフロジン群において重度の低血糖事象、腎関連事象、及び切断の発現例数は少ない一方で、体液量減少を示唆する有害事象はプラセボ群より多かった（ダパグリフロジン群 47 例［5.3%］、プラセボ群 35 例［3.9%］）。本サブグループでは、骨折の発現例数は投与群間で類似していた（ダパグリフロジン群 25 例［2.8%］、プラセボ群 26 例［2.9%］）。DKA はいずれの投与群でも認められなかった。ベースライン時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以上の患者において、切断を除いた特に注目すべき有害事象の発現割合はいずれの投与群でも全体集団と比較して低かった。

ベースライン時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者

ベースライン時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者のサブグループにおける結果（表 15）は、全体集団の結果（表 1）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例数は少なく、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数は投与群間で類似していた。全体集団と同様に、ダパグリフロジン群における重度の低血糖事象及び腎関連事象はプラセボ群よりも少なく、体液量減少を示唆する有害事象及び骨折はプラセボ群よりも多かった。切断の発現例数は投与群間で類似しており、DKA はプラセボ群の 2 例のみで認められた。ベースライン時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者において、特に注目すべき有害事象の発現割合は全体集団と比較して高かった。

ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者

ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者のサブグループにおける結果（表 16）は、全体集団の結果（表 1）と概ね一貫していた。本サブグループで、ダパグリフロジン群における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はプラセボ群と比較して少ない一方で、ダパグリフロジン群における治験薬の投与中断又は治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は高かった（治験薬の投与中断に至った有害事象はダパグリフロジン群 47 例［16.0%］、プラセボ群 46 例［13.9%］、治験薬の減量に至った有害事象はダパグリフロジン群 9 例［3.1%］、プラセボ群 3 例［0.9%］）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象の発現例数は投与群間で類似していた。

表 16　有害事象の要約：ベースラインの eGFR 別（30 mL/min/1.73 m^2 未満）（安全性解析対象集団）

AE category	Baseline eGFR < 30 Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=293)	Placebo (N=331)
死亡に至った有害事象（On-treatment 期）	11 (3.8)	17(5.1)
死亡に至った有害事象（On/off treatment 期）	21 (7.2)	36 (10.9)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）（On-treatment 期）	93 (31.7)	123 (37.2)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）（On/off treatment 期）	101 (34.5)	138 (41.7)
投与中止に至った有害事象	28 (9.6)	36 (10.9)

表 16 有害事象の要約：ベースラインの eGFR 別（30 mL/min/1.73 m^2 未満）（安全性解析対象集団）

AE category	Baseline eGFR < 30 Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=293)	Placebo (N=331)
投与中断に至った有害事象	47 (16.0)	46 (13.9)
減量に至った有害事象	9 (3.1)	3 (0.9)
因果関係が否定できない有害事象[b]	42 (14.3)	43 (13.0)
糖尿病ケトアシドーシス[c]	0	1 (0.3)
重度の低血糖事象[d]	2 (0.7)	8 (2.4)
体液量減少を示唆する有害事象[e]	13 (4.4)	14 (4.2)
骨折[e]	11 (3.8)	15 (4.5)
腎関連事象[e]	42 (14.3)	39 (11.8)
切断[f]	3 (1.0)	4 (1.2)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
[b] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.
[c] Events adjudicated as definite or probable diabetic ketoacidosis.
[d] AE with the following criteria confirmed by the investigator: i) Symptoms of severe impairment in consciousness or behaviour ii) need of external assistance iii) intervention to treat hypoglycaemia iv) prompt recovery.
[e] Based on predefined list of preferred terms (see DAPA-CKD CSR Table 14.3.14 in CTD Module 5.3.5.1).
[f] Surgical or spontaneous/non-surgical amputation, excluding amputation due to trauma.

Fractures and amputations are presented for the on- and off- treatment period; AEs with outcome death and SAEs are presented for both the on-treatment and on- and off- treatment periods. All other safety variables are presented for the on-treatment period (AE onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug). When summarising AEs leading to discontinuation, interruption, or dose reduction no upper cut-off day window (ie, 30 days from last dosing date) was applied.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. IP Investigational product. SAE Serious AE.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.2.7 and Table 14.3.2.10 in CTD Module 5.3.5.1

ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者のサブグループにおいて、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い又は同程度であった。DKA はプラセボ群で 1 例に認められたが、ダパグリフロジン群では認められなかった。全体集団では体液量減少を示唆する有害事象及び骨折はダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して多かったが、ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者のサブグループでは同様の差はみられなかった。腎関連事象について、投与群間の差は 3 例のみであった（ダパグリフロジン群 42 例［14.3%］、プラセボ群 39 例［11.8%］）。重篤な腎関連事象は少なく（ダパグリフロジン群 19 例［6.5%］、プラセボ群 17 例［5.1%］）、非重篤な腎関連事象と同様に、発現割合は投与群間で同程度であった。最も発現割合の高い有害事象（基本語）は腎機能障害であり、ダパグリフロジン群で 22 例（7.5%）、プラセボ群で 18 例（5.4%）に認められた（2.7.4.8 項付録 Table 2.7.4.11 を参照）。急性腎障害はダパグリフロジン群で 16 例（5.5%）、プラセボ群で 18 例（5.4%）に認められ、投与群間で同程度であった。

概して、ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者のサブグループにおける特に注目すべき有害事象の発現割合は全体集団の結果（表 1）と一貫しており、全体集団と比較してプラセボ群では本サブグループが高く、ダパグリフロジン群では本サブグループが低い傾向が認められた。全体集団と比較していずれの投与群でも発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は腎関連事象のみであった。これは、ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者のサブグループは腎機能が低いことから予想できる結果であった。

結論

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は、ベースライン時の腎機能に関わらず同様であり、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。重要なことに、ベースライン時の eGFR が最も低い（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）患者では、特に体液量減少又は骨折のリスクが高いと考えられているにもかかわらず、プラセボ群と比較して体液量減少又は骨折のリスク増加は示唆されず、安全性プロファイルは良好であった。ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループの例数は少ないものの、以前はほとんどデータがなかった本集団において、ダパグリフロジンの安全性プロファイルに関する重要な新しいデータが示された。

2.7.4.5.1.3 年齢の影響（65 歳以下、65 歳超）

ベースライン時において、安全性解析対象集団 4,298 例のうち、2,484 例（57.8%）が 65 歳以下、1,814 例（42.2%）が 65 歳超であった。すべての有害事象の分類及び特に注目すべき有害事象について、年齢の影響を評価した（表 17）。

表 17　　有害事象の要約：ベースラインの年齢別（65 歳以下、65 歳超）（安全性解析対象集団）

AE category	≤ 65 years		> 65 years	
	Number (%) of subjects[a]		Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=1246)	Placebo (N=1238)	Dapa 10 mg (N=903)	Placebo (N=911)
死亡に至った有害事象（On-treatment 期）	31 (2.5)	38 (3.1)	36 (4.0)	47 (5.2)
死亡に至った有害事象（On/off treatment 期）	45 (3.6)	68 (5.5)	61 (6.8)	91 (10.0)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）（On-treatment 期）	282 (22.6)	348 (28.1)	312 (34.6)	326 (35.8)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）（On/off treatment 期）	296 (23.8)	374 (30.2)	337 (37.3)	355 (39.0)
投与中止に至った有害事象	56 (4.5)	62 (5.0)	62 (6.9)	61 (6.7)
投与中断に至った有害事象	127 (10.2)	133 (10.7)	145 (16.1)	135 (14.8)
減量に至った有害事象	20 (1.6)	21 (1.7)	19 (2.1)	10 (1.1)
因果関係が否定できない有害事象[b]	137 (11.0)	120 (9.7)	138 (15.3)	102 (11.2)
糖尿病ケトアシドーシス[c]	0	2 (0.2)	0	0
重度の低血糖事象[d]	2 (0.2)	14 (1.1)	12 (1.3)	14 (1.5)
体液量減少を示唆する有害事象[e]	63 (5.1)	44 (3.6)	57 (6.3)	40 (4.4)
骨折[e]	44 (3.5)	25 (2.0)	41 (4.5)	44 (4.8)
腎関連事象[e]	61 (4.9)	95 (7.7)	83 (9.2)	74 (8.1)
切断[f]	22 (1.8)	29 (2.3)	13 (1.4)	10 (1.1)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.

[c] Events adjudicated as definite or probable diabetic ketoacidosis.

[d] AE with the following criteria confirmed by the investigator: i) Symptoms of severe impairment in consciousness or behaviour ii) need of external assistance iii) intervention to treat hypoglycaemia iv) prompt recovery.

[e] Based on predefined list of preferred terms (see DAPA-CKD CSR Table 14.3.14 in CTD Module 5.3.5.1).

[f] Surgical or spontaneous/non-surgical amputation, excluding amputation due to trauma.

Fractures and amputations are presented for the on- and off- treatment period; AEs with outcome death and SAEs are presented for both the on-treatment and on- and off-treatment periods. All other safety variables are presented for the on-treatment period (AE onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug). When summarising AEs leading to discontinuation, interruption, or dose reduction no upper cut-off day window (ie, 30 days from last dosing date) was applied. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; IP, investigational product; SAE, serious AE.

Source: DAPA-CKD CSR Table 14.3.2.6 and Table 14.3.2.9 in CTD Module 5.3.5.1

65 歳以下

65 歳以下のサブグループにおける結果（表 17）は、全体集団の結果（表 1）と概ね一貫していた。ダパグリフロジン群における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は少なかった。特に注目すべき有害事象についても全体集団の結果と同様であり、ダパグリフロジン群における重度の低血糖事象、腎関連事象、及び切断の発現例数は少なく、体液量減少を示唆する有害事象及び骨折はわずかに多かった。

65 歳超

65 歳超のサブグループにおける結果（表 17）は、予想していた通り、いずれの投与群でも全体集団の結果（表 1）と比較して有害事象の発現割合が全体的に高かった。全体集団と同様に、ダパグリフロジン群における死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現例数は少なかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況は投与群間で類似していた。特に注目すべき有害事象の発現例数は全体集団と概ね一貫していたが、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く（ダパグリフロジン群 41 例［4.5%］、プラセボ群 44 例［4.8%］）、全体集団とは対照的であった。この結果は高齢者が骨折のリスクが高いことを考慮すると、重要な所見である。体液量減少のリスクが高いにも関わらず、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しなかったことも同様に重要な所見である（全体集団はダパグリフロジン群 5.6%、プラセボ群 3.9%、65 歳超ではダパグリフロジン群 6.3%、プラセボ群 4.4%）。腎関連事象はダパグリフロジン群で多く（ダパグリフロジン群 83 例［9.2%］、プラセボ群 74 例［8.1%］）、全体集団ではみられなかった数値上のわずかな不均衡が認められた。

結論

65 歳以下、65 歳超の患者における安全性プロファイルは全体集団の結果と一貫していた。65 歳超の患者では、一般的に体液量減少を示唆する有害事象及び骨折を含めた安全性上の懸念があるが、全体集団の結果と概ね一貫していた。

2.7.4.5.1.4 性別の影響

安全性解析対象集団 4,298 例のうち、66.8%が男性、33.2%が女性であった。切断及び骨折について性別によるサブグループ解析を実施した。

切断の発現例数は、投与群間で概ね一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.11.6 を参照）。

性別のサブグループでは骨折の発現例数は、投与群間で概ね一貫しており、全体集団でみられた投与群間のわずかな差（ダパグリフロジン群 85 例［4.0%］、プラセボ群 69 例［3.2%］）（表 1）は、女性では小さくなっていた（ダパグリフロジン群 37 例［5.2%］、プラセボ群 34 例［4.7%］）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.9.3 を参照）。

2.7.4.5.1.5 血圧の影響

体液量減少を示唆する有害事象について、ベースライン時の収縮期血圧別（130 mmHg 以下、130 mmHg 超）のサブグループ解析を実施した（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.8.3 を参照）。収縮期血圧が 130 mmHg 以下の患者では、収縮期血圧が 130 mmHg 超の患者と比較していずれの投与群でも有害事象の発現割合が高かった。重篤な有害事象の発現例数は両サブグループの投与群間で類似していた。両サブグループの発現状況は、全体集団の結果と一貫していた。

2.7.4.5.2 外因性要因

本試験では外因性要因は評価しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ダパグリフロジンと他の薬剤又は食物との相互作用について、T2DM 患者を対象とした実施済みの臨床試験成績に基づき評価した。要約については、ダパグリフロジンの添付文書を参照されたい。CKD 患者において薬物相互作用が安全性に及ぼす潜在的な影響について、新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

DAPA-CKD 試験では、妊婦を試験の対象から除外した。本試験の試験期間中に 8 例の妊娠が認められた（2.7.4.4.2 項を参照）。

2.7.4.5.5 過量投与

DAPA-CKD 試験において、過量投与は、偶発的又は意図的にダパグリフロジン 10 mg 錠を 1 回に 50 錠以上服用、又は 10 錠以上を複数回服用することと定義した。本試験の試験期間中に過量投与は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

ダパグリフロジンの薬物乱用の可能性について臨床試験では検討していない。薬理学的特性からダパグリフロジンの乱用の可能性は低いと考えられ、これまでの臨床開発プログラムにおいてダパグリフロジンが薬物乱用又は依存を誘発することを示唆する所見は認められていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

ダパグリフロジンの離脱症状及び反跳作用について臨床試験では検討していない。離脱症状及び反跳現象が生じる危険性を示唆する情報は得られていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作の能力又は精神機能の障害に対する影響を検討する試験は実施していない。この点に関して、ダパグリフロジンが何らかの作用を及ぼすことを示唆する情報は得られていない。

2.7.4.6 市販後データ

ダパグリフロジンは T2DM 患者の治療薬として 2012 年 10 月 5 日にオーストラリアで初めて承認され、本申請時現在 100 カ国以上で承認されている。

承認適応症における市販後使用実績は、各国の規制当局に提出される PBRER に要約されている。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータロックした PBRER（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの累積約 11,800,000 人・年の市販後曝露実績を含む）が、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付で作成された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータロック時点で、承認適応症における全般的に良好なベネフィット - リスク・プロファイルの変更を要するような新たな情報はなかった。

2.7.4.7 安全性に関する結論

本試験で確立された安全性プロファイル及び集積した安全性データに基づいて、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- ダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり、ダパグリフロジン群における重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はプラセボ群と比較して少なかった。治

験薬の投与中止に至った有害事象、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は投与群間で同程度であった。

- 体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は、全体的にダパグリフロジン群で高かったが、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。体液量減少を示唆する有害事象の多くは軽度であり、最も発現割合の高い有害事象（基本語）は低血圧であった。年齢別及び腎機能別のサブグループ解析の結果は、全体集団の結果と概ね一貫しており、ベースライン時の eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループにおける発現例数は投与群間で同程度であった。
- 腎関連事象の発現例数は、最も発現割合の高い有害事象であった急性腎障害を含めて、ダパグリフロジン群で少なかった。
- 切断を受けた患者は投与群間で同程度であった。65 歳超の患者及び eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のリスクの高い患者において、発現割合は増加しなかった。すべての切断（外傷を除く）は 1 例を除いて T2DM 患者で報告された。
- 骨折はダパグリフロジン群で 4.0%、プラセボ群で 3.2%に発現した。経時的な発現率の推移、骨折の部位、及び骨折のリスクが高いサブグループ（高齢者、閉経後の女性、腎機能の低い患者）に関する評価を行った結果、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。
- 重度の低血糖事象の発現例数は少なく、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。重度の低血糖事象は T2DM 患者のみで報告された。
- DKA が「確実（definite）」と判定された 2 例はいずれもプラセボ群の T2DM 患者であった。
- 安全性プロファイルは全体的に T2DM 患者及び糖尿病非合併患者で概ね一貫していたが、いずれの投与群においても T2DM 患者で糖尿病非合併患者と比較して有害事象は多かった。
- eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者における安全性プロファイルは全体集団の結果と概ね一貫しており、投与群間でも一貫していた。

2.7.4.8 付録

第 2 部 CTD の概要
一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
版番号：[redacted]

2.7.4 臨床的安全性 補遺
フォシーガ®錠

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要の位置づけ 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験の概略 5
2.7.4.1.1.2 収集した安全性評価項目及び評価方法 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 5
2.7.4.1.2.1 治験薬の減量 5
2.7.4.1.2.2 治験薬の投与中断 5
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 5
2.7.4.2 有害事象 6
2.7.4.2.1 有害事象の解析 6
2.7.4.2.1.1 全般的な有害事象 6
2.7.4.2.1.2 死亡 7
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 7
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 8
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 8
2.7.4.2.1.4.2 その他の重要な有害事象 9
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 9
2.7.4.2.1.5.1 体液量減少を示唆する有害事象 9
2.7.4.2.1.5.2 腎関連事象 11
2.7.4.2.1.5.3 糖尿病ケトアシドーシス 13
2.7.4.2.1.5.4 重度の低血糖事象 13
2.7.4.2.1.5.5 骨折 13
2.7.4.2.1.5.6 切断 14
2.7.4.2.1.5.7 下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象） 14
2.7.4.2.1.6 追加の安全性解析 14
2.7.4.2.1.6.1 フルニエ壊疽 14
2.7.4.2.1.6.2 性器感染 15
2.7.4.2.1.6.3 尿路感染 15
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 15
2.7.4.3 臨床検査値の評価 15
2.7.4.3.1 血液学的検査 15
2.7.4.3.2 血液生化学検査 15
2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値の経時的変化 15
2.7.4.3.2.2 臨床上重要と思われる臨床検査値異常 15
2.7.4.3.2.3 尿検査 15
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 16

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 16
2.7.4.4.2 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 16
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 16
2.7.4.5.1 内因性要因 16
2.7.4.5.1.1 糖尿病の影響 16
2.7.4.5.1.2 腎機能の影響 16
2.7.4.5.1.3 年齢の影響（65 歳以下、65 歳超） 16
2.7.4.5.1.4 性別の影響 17
2.7.4.5.2 外因性要因 17
2.7.4.5.3 薬物相互作用 17
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 17
2.7.4.5.5 過量投与 17
2.7.4.5.6 薬物乱用 17
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 17
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 17
2.7.4.6 市販後データ 17
2.7.4.7 安全性に関する結論 17
2.7.4.8 付録 18

表目次

表 1 全般的な有害事象の要約：on-treatment 期（日本人集団） 6
表 2 重篤な有害事象（基本語別、発現例数 2 例以上）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団） 8
表 3 治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語別）（日本人集団、安全性解析対象集団） 9
表 4 体液量減少を示唆する有害事象の要約：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団） 10
表 5 体液量減少を示唆する有害事象（基本語別）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団） 10
表 6 腎関連事象の要約：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団） 11
表 7 腎関連事象（基本語別）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団） 12
表 8 骨折の要約：on/off treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団） 13
表 9 骨折（基本語別）：on/off treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団） .. 14

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine transaminase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate transaminase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CKD	Chronic kidney disease：慢性腎臓病
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病ケトアシドーシス
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1 型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病

本概要の位置づけ

本書（臨床的安全性　補遺）は、D169AC00001 試験（以下、DAPA-CKD 試験）の日本人集団における臨床的安全性の概要を記載し、臨床に関する概括評価 補遺 2.5.1.1 項の表 1 に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（販売名：フォシーガ®錠、以下、ダパグリフロジン）の日本における医薬品承認事項一部変更承認申請を補足するものである。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要の補遺は、DAPA-CKD 試験の日本人集団における安全性及び忍容性に関するデータについて記載する。

2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験の概略

本概要の本体の 2.7.4.1.1.1 項を参照されたい。

2.7.4.1.1.2 収集した安全性評価項目及び評価方法

本概要の本体の 2.7.4.1.1.2 項を参照されたい。

日本人集団の安全性解析対象集団は、ダパグリフロジン群 128 例、プラセボ群 116 例であり、全体で 244 例であった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

日本人集団における治験薬の曝露期間は 0.9～25.3 カ月であった。試験全体における日本人集団でのダパグリフロジンへの曝露は 230 人・年であった。治験薬の曝露期間の中央値は、いずれの投与群も 22.9 カ月であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.1.1 を参照）。

2.7.4.1.2.1 治験薬の減量

日本人集団において治験薬を減量した患者はいずれの投与群でも少なく、ダパグリフロジン群で 1 例（0.8%）、プラセボ群で 1 例（0.9%）であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.1.2 を参照）。これらの患者のうち、ダパグリフロジン群の 1 例（0.8%）はダパグリフロジン 10 mg に増量しなかった。

減量の理由はダパグリフロジン群の 1 例は重篤な有害事象、プラセボ群の 1 例は有害事象であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.1.2、表 14.3.2.1、及び表 14.3.5.5 を参照）。

日本人集団における治験薬を減量した割合は、全体集団と同様であった。

2.7.4.1.2.2 治験薬の投与中断

日本人集団において治験薬の投与中断は、ダパグリフロジン群で 16 例（12.5%）、プラセボ群で 14 例（12.1%）であり投与群間で同程度であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.1.3 を参照）。多くの患者において治験薬の投与中断は 1 回のみであった。1 回あたりの中断日数の中央値は、ダパグリフロジン群で 13 日、プラセボ群で 4 日であった。治験薬の投与中断の理由はいずれの投与群もほとんどが有害事象であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.1.3 を参照）。

日本人集団における治験薬の投与を中断した割合は、全体集団と同様であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

日本人集団における人口統計学的特性及びその他の特性は、臨床的有効性 補遺 2.7.3.3.1.4 項を参照されたい。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

日本人集団における有害事象の要約は、安全性解析対象集団を対象に、全体集団と同様の評価項目及び評価方法を用いて、重要な解析項目に限定して実施した。全体集団の解析結果に対応する日本人集団の結果を、以下に記載する。

2.7.4.2.1.1 全般的な有害事象

日本人集団における有害事象の要約を表 1 に示す。

日本人集団における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、及び治験薬の減量に至った有害事象の発現例数はいずれの投与群も同程度であった（表 1）。

特に注目すべき有害事象ついては、日本人集団のダパグリフロジン群で全体集団と比較して体液量減少を示唆する有害事象の発現例数が多かった。骨折及び腎関連事象の発現例数はいずれの投与群でも同程度であった。日本人集団において DKA 及び切断は認められなかった。ダパグリフロジン群で重度の低血糖事象は認められなかった。

日本人集団における on/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同様であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.2 を参照）。

有害事象の発現状況に関して、全体集団と日本人集団で臨床的に重要な差は認められなかった。

表 1 全般的な有害事象の要約：on-treatment 期（日本人集団）

	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg	Placebo
AE category	(N=128)	(N=116)
死亡に至った有害事象	2 (1.6)	1 (0.9)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）	28 (21.9)	29 (25.0)
投与中止に至った有害事象	7 (5.5)	8 (6.9)
投与中断に至った有害事象	16 (12.5)	12 (10.3)
減量に至った有害事象	0	1 (0.9)
因果関係が否定できない有害事象[b]	30 (23.4)	13 (11.2)
糖尿病ケトアシドーシス[c]	0	0
重度の低血糖事象[d]	0	1 (0.9)
体液量減少を示唆する有害事象[e]	15 (11.7)	7 (6.0)
骨折[e]	8 (6.3)	10 (8.6)
腎関連事象[e]	9 (7.0)	7 (6.0)
切断[f]	0	0

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] As assessed by the investigator.

[c] Events adjudicated as definite or probable diabetic ketoacidosis.

[d] AE with the following criteria confirmed by the investigator: i) Symptoms of severe impairment in consciousness or behavior ii) need of external assistance iii) intervention to treat hypoglycemia iv) prompt recovery of acute symptoms following the intervention.

[e] Based on pre-defined list of preferred terms (see DAPA-CKD CSR Table 14.3.14 in CTD Module 5.3.5.1).

[f] Surgical or spontaneous/non-surgical amputation, excluding amputation due to trauma.

Fractures and amputations are presented for patients on- and off- treatment periods, and AEs with outcome deaths are presented for both the on-treatment and on- and off- treatment periods. All other safety variables are presented for the on-treatment period (AE onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug). When summarising AEs leading to discontinuation, interruption, or dose reduction no upper cut-off day window (ie, 30 days from last dosing date) was applied. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin.

Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.2.1.

2.7.4.2.1.2 死亡

日本人集団における on/off treatment 期での死亡例数は、ダパグリフロジン群で 2 例（1.6%）、プラセボ群で 1 例（0.9%）であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.3.2 を参照）。いずれの投与群でもすべての死亡に至った有害事象（器官別大分類）は、心臓障害であった。死亡に至った有害事象（基本語）は、ダパグリフロジン群では急性心筋梗塞及び心室性頻脈、プラセボ群では急性心筋梗塞であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.3.3 を参照）。

死亡に至った有害事象の発現割合は、全体集団と日本人集団で臨床的に重要な差はみられなかった。

日本人集団で報告された死亡に至った有害事象に関する簡単な叙述を以下に示す（DAPA-CKD 試験 CSR 14.4.1 項参照）。

ダパグリフロジン群

- 被験者番号 [redacted]：糖尿病の既往を有する 6[redacted] 歳男性で、投与 558 日目（on-treatment 期）に心室性頻脈が発現した。入浴中の突然死であり心不全の既往を有していたことから、治験薬との因果関係は否定された。当該患者は治験薬の最終投与から 2 日後の投与 559 日目に死亡した。
- 被験者番号 [redacted]：糖尿病の既往を有さない 5[redacted] 歳男性で、高血圧及び高脂血症の既往を有していた。投与 87 日目（on-treatment 期）に急性心筋梗塞が発現した。治験薬との因果関係は否定されなかった。当該事象により治験薬の投与は中止された。当該患者は治験薬の最終投与から 6 日後の投与 92 日目に死亡した。

プラセボ群

- 被験者番号 [redacted]：糖尿病の既往を有する 5[redacted] 歳男性で、頚動脈狭窄、脂質異常症、痛風、及び高血圧の既往を有していた。投与 27 日目（on-treatment 期）に急性心筋梗塞が発現した。治験薬との因果関係は否定された。当該事象により治験薬の投与は中止された。当該患者は治験薬の最終投与から 3 日後の投与 29 日目に死亡した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

日本人集団における on-treatment 期での重篤な有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 28 例（21.9%）、プラセボ群で 29 例（25.0%）であり投与群間で同程度であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象（基本語）は、ダパグリフロジン群では急性心筋梗塞、狭心症、足関節部骨折、心不全、脳梗塞、及び肺炎（各 2 例［1.6%］）、プラセボ群では白内障及び慢性腎臓病（各 3 例［2.6%］）、並びに急性心筋梗塞、心不全、及び不安定狭心症（各 2 例［1.7%］）であった（表 2）。

ダパグリフロジン群において、重篤な有害事象の発現はいずれも 2 例以下であり、日本人集団における新たな安全性上の懸念はなかった。

表 2 重篤な有害事象（基本語別、発現例数 2 例以上）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg	Placebo
Preferred term	(N=128)	(N=116)
Subjects with any SAE	28 (21.9)	29 (25.0)
急性心筋梗塞	2 (1.6)	2 (1.7)
狭心症	2 (1.6)	1 (0.9)
足関節部骨折	2 (1.6)	0
心不全	2 (1.6)	2 (1.7)
脳梗塞	2 (1.6)	1 (0.9)
肺炎	2 (1.6)	1 (0.9)
白内障	1 (0.8)	3 (2.6)
慢性腎臓病	1 (0.8)	3 (2.6)
不安定狭心症	0	2 (1.7)

[a] Number (%) of subjects with SAEs, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

This table includes SAEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug, with a frequency >1 patient in either treatment group.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version: 23.0.

Dapa Dapagliflozin. SAE Serious adverse event.

Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.4.3.

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人集団における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数は少なく、ダパグリフロジン群で 7 例（5.5%）、プラセボ群で 8 例（6.9%）であり投与群間で同程度であった。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）は、ダパグリフロジン群では慢性腎臓病（3 例［2.3%］）、プラセボ群では急性心筋梗塞（2 例［1.7%］）であった（表 3）。

ダパグリフロジン群において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はいずれも 3 例以下であり、日本人集団における新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 3 治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語別）（日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Dapa 10 mg (N=128)	Placebo (N=116)
Subjects with any AE leading to discontinuation of IP[b]	7 (5.5)	8 (6.9)
慢性腎臓病	3 (2.3)	1 (0.9)
急性心筋梗塞	1 (0.8)	2 (1.7)
皮膚嚢腫	1 (0.8)	0
胃癌	1 (0.8)	0
腎機能障害	1 (0.8)	0
脳梗塞	0	1 (0.9)
下痢	0	1 (0.9)
肝機能異常	0	1 (0.9)
腎不全	0	1 (0.9)
膣癌	0	1 (0.9)

[a] Number (%) of subjects with an AE leading to discontinuation of IP, sorted in descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.

[b] Action taken, drug permanently discontinued.

Subjects with multiple events are counted once for each preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version: 23.0.

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. IP Investigational product.

Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.5.2.

2.7.4.2.1.4.2 その他の重要な有害事象

本試験ではその他の重要な有害事象に分類された有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

特に注目すべき有害事象について、以下に記載する。

2.7.4.2.1.5.1 体液量減少を示唆する有害事象

日本人集団における on-treatment 期での体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 15 例（11.7%）、プラセボ群で 7 例（6.0%）であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多かった。100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 6.49 及び 3.37 であった（表 4）。重篤な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の 1 例（0.8%）のみであった。投与中止に至った体液量減少を示唆する有害事象は認められなかった。

ダパグリフロジン群で最も発現割合の高い体液量減少を示唆する有害事象（基本語）は血液量減少症（ダパグリフロジン群 5 例［3.9%］、プラセボ群 0 例）であった（表 5）。重症度別では、ほとんどの有害事象が軽度であり、ダパグリフロジン群の 1 例のみが重度であった。

日本人集団のダパグリフロジン群で報告された重篤な体液量減少を示唆する有害事象に関する簡単な叙述を以下に示す（DAPA-CKD 試験 CSR 14.4.4.4 項を参照）。

- 被験者番号 [redacted]：糖尿病の既往を有さない 8[redacted] 歳男性で、投与 337 日目（on-treatment 期）に重篤かつ重度の失神が発現した。治験薬との因果関係は否定された。治験薬は用量変更することなく投与が継続され、当該患者は 5 日後に回復した。

表 4　体液量減少を示唆する有害事象の要約：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=128)	Placebo (N=116)
Subjects with any AE of symptoms of volume depletion[b]	15 (11.7)	7 (6.0)
Event rate per 100 subject years	6.49	3.37
Any SAE	1 (0.8)	0
With outcome death	0	0
SAE excluding death	1 (0.8)	0
Any DAE	0	0
Any SAE leading to discontinuation of IP	0	0
Any AE leading to dose reduction	0	1 (0.9)
Any AE leading to interruption	1 (0.8)	0
Maximum intensity[c]		
Mild	14 (10.9)	7 (6.0)
Moderate	1 (0.8)	0
Severe	1 (0.8)	0
Any AE possibly related to IP[d]	6 (4.7)	1 (0.9)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] Based on pre-defined list of preferred terms.

[c] As reported by the investigator for each event.

[d] As assessed by the investigator.

The event rate is calculated as 100 times the number of patients with event, divided by the total duration of treatment (including 30 days after last dose) in the given group.

This table includes adverse events with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. DAE AE leading to discontinuation of IP. IP Investigational product. SAE Serious AE.

Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.8.1.

表 5　体液量減少を示唆する有害事象（基本語別）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=128)	Placebo (N=116)
Subjects with an AE of symptoms of volume depletion[b]	15 (11.7)	7 (6.0)
血液量減少症	5 (3.9)	0

表 5 体液量減少を示唆する有害事象（基本語別）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg	Placebo
Preferred term	(N=128)	(N=116)
低血圧	3 (2.3)	2 (1.7)
血圧低下	2 (1.6)	3 (2.6)
脱水	2 (1.6)	2 (1.7)
起立性低血圧	2 (1.6)	0
失神	1 (0.8)	0

[a] Number (%) of subjects with symptoms of volume depletion, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group. Subjects with multiple events are counted once for each preferred term.

[b] Based on pre-defined list of preferred terms.

This table includes adverse events with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

MedDRA version: 23.0.

Dapa Dapagliflozin. N Number of subjects in treatment group.

Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.8.2.

2.7.4.2.1.5.2 腎関連事象

日本人集団における on-treatment 期での腎関連事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 9 例（7.0%）、プラセボ群で 7 例（6.0%）であり、投与群間で同程度であった。100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 3.89 及び 3.37 であった（表 6）。重篤な腎関連事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 1 例（0.8%）、プラセボ群で 2 例（1.7%）、投与中止に至った腎関連事象の発現例数は少なく、ダパグリフロジン群で 1 例（0.8%）、プラセボ群で 1 例（0.9%）であった。重症度別では、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であり、ダパグリフロジン群の 1 例のみが重度であった。

ダパグリフロジン群で最も発現割合の高い腎関連事象（基本語）は、腎機能障害（ダパグリフロジン群 5 例［3.9%］、プラセボ群 3 例［2.6%］）であった（表 7）。

表 6 腎関連事象の要約：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg	Placebo
AE category	(N=128)	(N=116)
Subjects with any renal AE[b]	9 (7.0)	7 (6.0)
Event rate per 100 subject years	3.89	3.37
Any SAE	1 (0.8)	2 (1.7)
With outcome death	0	0
SAE excluding death	1 (0.8)	2 (1.7)
Any DAE	1 (0.8)	1 (0.9)
Any SAE leading to discontinuation of IP	0	1 (0.9)
Any AE leading to dose reduction	0	0

表 6 腎関連事象の要約：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=128)	Placebo (N=116)
Any AE leading to interruption	2 (1.6)	0
Maximum intensity[c]		
Mild	4 (3.1)	4 (3.4)
Moderate	4 (3.1)	3 (2.6)
Severe	1 (0.8)	0
Any AE possibly related to IP[d]	2 (1.6)	0

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] Based on pre-defined list of preferred terms.

[c] As reported by the investigator for each event.

[d] As assessed by the investigator.

The event rate is calculated as 100 times the number of patients with event, divided by the total duration of treatment (including 30 days after last dose) in the given group.

This table includes adverse events with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. DAE AE leading to discontinuation of IP. IP Investigational product. SAE Serious AE.

Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.10.1.

表 7 腎関連事象（基本語別）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=128)	Placebo (N=116)
Subjects with a renal AE[b]	9 (7.0)	7 (6.0)
腎機能障害	5 (3.9)	3 (2.6)
急性腎障害	3 (2.3)	3 (2.6)
中毒性ネフロパシー	1 (0.8)	0
腎不全	0	1 (0.9)

[a] Number (%) of subjects with renal AE, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group. Subjects with multiple events are counted once for each preferred term.

[b] Based on pre-defined list of preferred terms.

This table includes adverse events with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

MedDRA version: 23.0.

Dapa Dapagliflozin. N Number of subjects in treatment group.

Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.10.2.

2.7.4.2.1.5.3 糖尿病ケトアシドーシス

日本人集団において、on-treatment 期で潜在的な DKA はダパグリフロジン群で 1 例（0.8%）、プラセボ群で 2 例（1.7%）に認められた。中央判定の結果、「確実（definite）」又は「可能性高い（probable）」と判定された事象は認められなかった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.6.1 を参照）。

2.7.4.2.1.5.4 重度の低血糖事象

日本人集団における on-treatment 期での重度の低血糖事象はダパグリフロジン群では認められなかった。プラセボ群では T2DM 患者の 1 例（0.9%）に認められ、100 人・年あたりの事象発現率は 0.48 であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.1.1 及び表 14.3.7.1 を参照）。

2.7.4.2.1.5.5 骨折

日本人集団における on/off treatment 期での骨折の発現例数は、ダパグリフロジン群で 9 例（7.0%）、プラセボ群で 10 例（8.6%）であり投与群間で同程度であった。100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 3.70 及び 4.53 であった（表 8）。

発現割合の高い骨折（基本語）は、ダパグリフロジン群では足関節部骨折、足骨折、及び橈骨骨折（各 2 例［1.6%］）、プラセボ群では脊椎圧迫骨折（4 例［3.4%］）及び足骨折（2 例［1.7%］）であった（表 9）。

表 8　　骨折の要約：on/off treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=128)	Placebo (N=116)
Subjects with any AE of fracture[b]	9 (7.0)	10 (8.6)
Event rate per 100 subject years	3.70	4.53
Any SAE	5 (3.9)	2 (1.7)
With outcome death	0	0
SAE excluding death	5 (3.9)	2 (1.7)
Any DAE	0	0
Any SAE leading to discontinuation of IP	0	0
Any AE leading to dose reduction	0	0
Any AE leading to interruption	2 (1.6)	1 (0.9)
Maximum intensity[c]		
Mild	4 (3.1)	3 (2.6)
Moderate	5 (3.9)	6 (5.2)
Severe	1 (0.8)	1 (0.9)
Any AE possibly related to IP[d]	0	0

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] Based on pre-defined list of preferred terms.

[c] As reported by the investigator for each event.

[d] As assessed by the investigator.

The event rate is calculated as 100 times the number of patients with event divided by the total duration of follow-up in the given group.

This table includes adverse events with an onset date on or after date of first dose of study drug.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. DAE AE leading to discontinuation of IP. IP Investigational product. SAE Serious AE.
Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.9.1.

表 9 骨折（基本語別）：on/off treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg	Placebo
Preferred term	(N=128)	(N=116)
Subjects with any AE of fracture[b]	9 (7.0)	10 (8.6)
足関節部骨折	2 (1.6)	0
足骨折	2 (1.6)	2 (1.7)
橈骨骨折	2 (1.6)	1 (0.9)
下肢骨折	1 (0.8)	0
膝蓋骨骨折	1 (0.8)	1 (0.9)
肋骨骨折	1 (0.8)	0
脊椎骨折	1 (0.8)	0
脊椎圧迫骨折	0	4 (3.4)
上肢骨折	0	1 (0.9)
手首関節骨折	0	1 (0.9)

[a] Number (%) of subjects with an AE of fracture, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group. Subjects with multiple events are counted once for each preferred term.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
This table includes adverse events with an onset date on or after date of first dose of study drug.
MedDRA version: 23.0.
Dapa Dapagliflozin. N Number of subjects in treatment group.
Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.9.2.

2.7.4.2.1.5.6 切断

日本人集団において on/off treatment 期に切断に至った有害事象は認められなかった（表 1）。

2.7.4.2.1.5.7 下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）

日本人集団における on/off treatment 期での下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）の発現例数は、ダパグリフロジン群で 16 例（12.5%）、プラセボ群で 7 例（6.0%）であり、100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 6.57 及び 3.17 であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.12.1 を参照）。このうち、その後切断に至った患者はいずれの投与群でも認められなかった。

2.7.4.2.1.6 追加の安全性解析

2.7.4.2.1.6.1 フルニエ壊疽

日本人集団において on/off treatment 期に医学的評価（盲検解除前に実施）の対象となるフルニエ壊疽は認められなかった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.13 を参照）。

2.7.4.2.1.6.2 性器感染

本概要の本体の 2.7.4.2.1.6.2 項を参照されたい。

2.7.4.2.1.6.3 尿路感染

本概要の本体の 2.7.4.2.1.6.3 項を参照されたい。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

本概要の本体の 2.7.4.2.2 項を参照されたい。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

日本人集団において、血液学的検査では臨床的に重要な経時的変化は認められなかった。ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較して、作用機序に基づくヘモグロビンの平均値の増加が認められた（最終測定時のベースラインからの平均変化量はダパグリフロジン群で 10.5 g/L、プラセボ群で -1.2 g/L）（Japanese Sub-population Output 表 14.3.16.1 を参照）。

日本人集団における血液学的検査の結果は、全体集団の結果と概ね同様であった。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値の経時的変化

日本人集団において、ALT、ALP、AST、総ビリルビン、及び BUN は、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった。

血清クレアチニンの平均値は試験開始後、早期に増加し、4 カ月時点まではダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して平均変化量が大きかった。しかしながら、その後は差が見られなくなり、8 カ月時点以降はベースラインからの平均変化量の増加はプラセボ群でより大きかった。血清クレアチニンの推移と一致して、ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較して試験開始後、作用機序に基づく早期の一過性の eGFR の軽度の低下が認められ、8 カ月時点まではダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して平均変化量の低下が大きかった。しかし、20 カ月時点でのベースラインからの平均変化量の低下は投与群間で同程度であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.16.1 を参照）。

日本人集団における血液生化学検査値の結果は、全体集団の結果と概ね同様であった。

2.7.4.3.2.2 臨床上重要と思われる臨床検査値異常

日本人集団において、いずれの投与群でもヘマトクリット、ヘモグロビン、ALP、ALT、AST、及びビリルビンで臨床上重要と思われる臨床検査値異常は認められなかった。低ナトリウム血症及び高カリウム血症の異常が認められた患者数は、投与群間で概ね同様であった。ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較して血清クレアチニン増加の異常は少なかった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.16.2 を参照）。

日本人集団における臨床検査値異常の結果は、全体集団の結果と同様であった。

2.7.4.3.2.3 尿検査

本概要の本体の 2.7.4.3.2.3 項を参照されたい。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重

日本人集団において、体重はダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して減少した（投与 24 カ月後のベースラインからの平均変化量はダパグリフロジン群 -0.8 kg、プラセボ群 0 kg）。収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍はいずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.15 を参照）。

日本人集団におけるバイタルサインの結果は、全体集団の結果と同様であった。

2.7.4.4.2 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

日本人集団において、本試験の期間中に妊娠検査で陽性となった患者は認められなかった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.1 を参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

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、治験薬の減量に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象、因果関係が否定できない有害事象並びに特に注目すべき有害事象について、ベースライン時の糖尿病合併の有無別（T2DM、糖尿病非合併）、ベースライン時の eGFR 別（45 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 以上）、年齢別（65 歳以下、65 歳超）、及び性別（男性、女性）によるサブグループ解析を日本人集団においても実施した。なお、収縮期血圧別（130 mmHg 未満、130 mmHg 以上）のサブグループ解析は日本人集団では実施しなかった。

症例数が少なく結果の解釈に限界があるものの、全体集団での内因性要因に基づく評価と異なる傾向は示唆されなかった。

2.7.4.5.1.1 糖尿病の影響

糖尿病合併の有無別（T2DM、糖尿病非合併）のサブグループ解析結果を Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.1.1 及び表 14.3.2.2.1 に提示する。

日本人集団において、安全性解析対象集団 244 例のうち、128 例（52.5%）が T2DM であり、116 例（47.5%）が糖尿病非合併であった。

日本人集団における糖尿病合併の有無別の評価において、T2DM 患者及び糖尿病非合併患者間で安全性プロファイルは概ね同様であった。

2.7.4.5.1.2 腎機能の影響

ベースライン時の eGFR 別（45 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 以上）のサブグループ解析結果を Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.5 に提示する。

2.7.4.5.1.3 年齢の影響（65 歳以下、65 歳超）

年齢別（65 歳以下、65 歳超）のサブグループ解析結果を Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.6 に提示する。

2.7.4.5.1.4 性別の影響

性別（男性、女性）のサブグループ解析結果を Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.a1 に提示する。

2.7.4.5.2 外因性要因

本試験では外因性要因は評価しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本概要の本体の 2.7.4.5.3 項を参照されたい。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本概要の本体の 2.7.4.5.4 項を参照されたい。

2.7.4.5.5 過量投与

日本人集団において本試験の試験期間中に過量投与は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本概要の本体の 2.7.4.5.6 項を参照されたい。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本概要の本体の 2.7.4.5.7 項を参照されたい。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本概要の本体の 2.7.4.5.8 項を参照されたい。

2.7.4.6 市販後データ

国内においては、2014 年 3 月 24 日に T2DM、2019 年 3 月 26 日に T1DM の適応症で承認されている。国内市販後に実施した製造販売後調査及び国内市販後における副作用のまとめは、T2DM については、第 8 回安全性定期報告書（調査単位期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、2019 年 12 月 27 日提出）、T1DM については、第 3 回安全性定期報告書（調査単位期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、2020 年 6 月 24 日提出）に記載のとおり。

2.7.4.7 安全性に関する結論

- DAPA-CKD 試験の日本人集団における、ダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 日本人集団における on-treatment 期及び on/off treatment 期の安全性の結果は、全体集団の結果と概ね一貫していた。
- 死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び重篤な有害事象の発現状況において新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 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で多かったが、重篤な体液量減少を示唆する有害事象はダパグリフロジン群で 1 例のみであった。重症度はほとんどが軽度であった。
- 腎関連事象及び骨折の発現例数は、投与群間で同程度であった。
- 重度の低血糖事象はダパグリフロジン群では認められなかった。

- 日本人集団では、「確実（definite）」又は「可能性高い（probable）」と中央判定された DKA は認められなかった。切断に至った有害事象も認められなかった。また、医学的評価の対象となるフルニエ壊疽は報告されなかった。
- T2DM 患者及び糖尿病非合併患者において、安全性プロファイルは概ね一貫しており、いずれの患者集団においても新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.8 付録

2020 - 10 - 06

Table of Contents **1**
Appendix 2.7.4 ..... **2**
TABLE 2.7.4.1 Number of subjects with events of fracture by sex and age group (SAS) 2
TABLE 2.7.4.2 Adverse events of fractures and volume depletion in subjects with volume depletion AEs within 3 days prior to or on the day of onset of fracture (SAS) 3
TABLE 2.7.4.3 Number of subjects with SAEs of urinary tract infection by preferred term - on treatment (SAS) 4
TABLE 2.7.4.4 Number of subjects with DAEs of urinary tract infection by preferred term (SAS) 5
TABLE 2.7.4.5 Number of subjects with SAEs of genital infection by preferred term - on treatment (SAS) 6
TABLE 2.7.4.6 Number of subjects with DAEs of genital infection by preferred term (SAS) 7
TABLE 2.7.4.7 Number of subjects with SAEs of urinary tract infection by T2DM status by preferred term - on treatment (SAS) 8
TABLE 2.7.4.8 Number of subjects with DAEs of urinary tract infection by T2DM by preferred term (SAS) 10
TABLE 2.7.4.9 Number of subjects with SAEs of genital infection by T2DM status by preferred term - on treatment (SAS) 12
TABLE 2.7.4.10 Number of subjects with DAEs of genital infection by T2DM by preferred term (SAS) 14
TABLE 2.7.4.11 Renal adverse events by preferred term in subjects with eGFR < 30 (ml/min/1.73 m^2) - on treatment (SAS) 16

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.4.1 Number of subjects with events of fracture by sex and age group (SAS)

Subject characteristic category		Dapa 10 mg (N=2149)		Placebo (N=2149)	
Sex	**Age group**	**Number of subjects**	**Subjects (%) with event**	**Number of subjects**	**Subjects (%) with event**
Female	≤ 55 years	184	7 (3.8)	188	2 (1.1)
	>55 years	525	30 (5.7)	528	32 (6.1)
Male	≤ 55 years	374	6 (1.6)	384	5 (1.3)
	>55 years	1066	42 (3.9)	1049	30 (2.9)

Events of fracture are based on pre-defined list of preferred terms.
This table includes fractures with an onset date on or after date of first dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group and subgroup.
Dapa Dapagliflozin. SAS Safety analysis set.

root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/output\t2070401.rtf t90144.sas 06OCT2020:15:49

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.4.2 Adverse events of fractures and volume depletion in subjects with volume depletion AEs within 3 days prior to or on the day of onset of fracture (SAS)

Subject identifier /Country	Actual arm	Age/ Sex/ Race	Dictionary-derived term[a]/Reported term for the adverse event	Study day of start of adverse event[b] /Duration of adverse event (days)	Severity/ intensity	Serious event	Action taken with study treatment	Reasonable possibility AE caused by IP[c]	IP dose at AE onset (unit)	Outcome of adverse event	Adverse Event of interest[d]
[redacted]/ United States	Dapa 10 mg	6[redacted]/ M/ White	Rib fracture/NONDISPLACED FRACTURE OF RIGHT 9TH RIB	97/9	Mild	Y	Dose Not Changed	N	10 mg	Recovered/Resolved	FR
			Orthostatic hypotension/ORTHOSTATIC HYPOTENSION	97/9	Mild	Y	Dose Not Changed	N	10 mg	Recovered/Resolved	VD
[redacted]/ Vietnam	Dapa 10 mg	6[redacted]/ M/ Asian	Wrist fracture/FRACTURE, CRACKED BONES OF THE WRIST	864/	Mild	N	Not Applicable	N		Recovering/Resolving	FR
			Hypovolaemia/VOLUME DEPLETION	864/	Moderate	N	Not Applicable	N		Recovering/Resolving	VD

[a]MedDRA version 23.0.
[b]Onset day is given in relation to the first dose date. A negative onset day indicates that the AE started before the first dose date.
[c]As assessed by the investigator.
[d]Adverse event of interest: FR Fracture. VD Symptoms suggestive of volume depletion.
AE Adeverse Event. Dapa Dapagliflozin. F Female. IP Investigational Product. M Male. N No. SAS Safety analysis set. Y Yes.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90142.sas t2070402.rtf 06OCT2020:15:51 kshn765

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.4.3 Number of subjects with SAEs of urinary tract infection by preferred term - on treatment (SAS)

	Number (%) of subjects[a]	
Preferred term	**Dapa 10 mg (N=2149)**	**Placebo (N=2149)**
Subjects with any SAE of UTI[b]	29 (1.3)	18 (0.8)
Urinary tract infection	20 (0.9)	13 (0.6)
Pyelonephritis acute	5 (0.2)	1 (0.0)
Cystitis	1 (0.0)	2 (0.1)
Escherichia urinary tract infection	1 (0.0)	0
Pyelonephritis	1 (0.0)	2 (0.1)
Pyonephrosis	1 (0.0)	0
Urinary tract infection bacterial	1 (0.0)	0
Urogenital infection bacterial	1 (0.0)	0

[a] Number (%) of subjects with SAEs of UTI, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes SAEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
Dapa Dapagliflozin. SAE Serious adverse event. SAS safety analysis set. UTI Urinary tract infection.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90112.sas t2070403.rtf 06OCT2020:15:53 kshn765

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.4.4 Number of subjects with DAEs of urinary tract infection by preferred term (SAS)

Preferred term	Number (%) of subjects[a] Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any DAE of UTI[b]	8 (0.4)	3 (0.1)
Urinary tract infection	7 (0.3)	3 (0.1)
Urogenital infection bacterial	1 (0.0)	0

[a] Number (%) of subjects with DAEs of UTI, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes DAEs with an onset date on or after date of first dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
Dapa Dapagliflozin. DAE AE leading to discontinuation of IP. IP Investigational product. SAS safety analysis set. UTI Urinary tract infection.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90114.sas t2070404.rtf 06OCT2020:16:00 kshn765

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.4.5 Number of subjects with SAEs of genital infection by preferred term - on treatment (SAS)

Preferred term	Number (%) of subjects[a] Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any SAE of GI[b]	3 (0.1)	0
Balanoposthitis	1 (0.0)	0
Urogenital infection bacterial	1 (0.0)	0
Vulval cellulitis	1 (0.0)	0

[a] Number (%) of subjects with SAEs of GI, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes SAEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
Dapa Dapagliflozin. GI Genital infection. SAE Serious adverse event. SAS safety analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90116.sas t2070405.rtf 06OCT2020:16:03 kshn765

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.4.6 Number of subjects with DAEs of genital infection by preferred term (SAS)

Preferred term	Number (%) of subjects[a] Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any DAE of GI[b]	3 (0.1)	0
Vulvovaginal mycotic infection	2 (0.1)	0
Urogenital infection bacterial	1 (0.0)	0

[a] Number (%) of subjects with DAEs of GI, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes DAEs with an onset date on or after date of first dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
Dapa Dapagliflozin. DAE AE leading to discontinuation of IP. GI Genital infection. IP Investigational product. SAS safety analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90118.sas t2070406.rtf 06OCT2020:16:08 kshn765

Table 2.7.4.7 Number of subjects with SAEs of urinary tract infection by T2DM status by preferred term - on treatment (SAS)

T2DM subjects

Preferred term	Number (%) of subjects[a] Dapa 10 mg (N=1453)	Placebo (N=1450)
Subjects with any SAE of UTI[b]	23 (1.6)	14 (1.0)
Urinary tract infection	17 (1.2)	10 (0.7)
Pyelonephritis acute	2 (0.1)	1 (0.1)
Cystitis	1 (0.1)	2 (0.1)
Escherichia urinary tract infection	1 (0.1)	0
Pyonephrosis	1 (0.1)	0
Urinary tract infection bacterial	1 (0.1)	0
Urogenital infection bacterial	1 (0.1)	0
Pyelonephritis	0	1 (0.1)

[a] Number (%) of subjects with SAEs of UTI, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c $\geq$ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes SAEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
Dapa Dapagliflozin. SAE Serious adverse event. SAS safety analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UTI Urinary tract infection.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90113.sas t2070407.rtf 06OCT2020:16:11 kshn765

Table 2.7.4.7 Number of subjects with SAEs of urinary tract infection by T2DM status by preferred term - on treatment (SAS)

Non-T2DM subjects

	Number (%) of subjects[a]	
Preferred term	**Dapa 10 mg (N=696)**	**Placebo (N=699)**
Subjects with any SAE of UTI[b]	6 (0.9)	4 (0.6)
Pyelonephritis acute	3 (0.4)	0
Urinary tract infection	3 (0.4)	3 (0.4)
Pyelonephritis	1 (0.1)	1 (0.1)

[a] Number (%) of subjects with SAEs of UTI, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes SAEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
Dapa Dapagliflozin. SAE Serious adverse event. SAS safety analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UTI Urinary tract infection.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90113.sas t2070407.rtf 06OCT2020:16:11 kshn765

Table 2.7.4.8 Number of subjects with DAEs of urinary tract infection by T2DM by preferred term (SAS)

T2DM subjects

Preferred term	Number (%) of subjects[a] Dapa 10 mg (N=1453)	Placebo (N=1450)
Subjects with any DAE of UTI[b]	7 (0.5)	3 (0.2)
Urinary tract infection	6 (0.4)	3 (0.2)
Urogenital infection bacterial	1 (0.1)	0

[a] Number (%) of subjects with DAEs of UTI, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes DAEs with an onset date on or after date of first dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
Dapa Dapagliflozin. DAE AE leading to discontinuation of IP. IP Investigational product. SAS safety analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UTI Urinary tract infection.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90115.sas t2070408.rtf 06OCT2020:16:13 kshn765

Table 2.7.4.8 Number of subjects with DAEs of urinary tract infection by T2DM by preferred term (SAS)

Non-T2DM subjects

Preferred term	Number (%) of subjects[a] Dapa 10 mg (N=696)	Placebo (N=699)
Subjects with any DAE of UTI[b]	1 (0.1)	0
Urinary tract infection	1 (0.1)	0

[a] Number (%) of subjects with DAEs of UTI, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes DAEs with an onset date on or after date of first dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
Dapa Dapagliflozin. DAE AE leading to discontinuation of IP. IP Investigational product. SAS safety analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus. UTI Urinary tract infection.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90115.sas t2070408.rtf 06OCT2020:16:13 kshn765

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.4.9 Number of subjects with SAEs of genital infection by T2DM status by preferred term - on treatment (SAS)

T2DM subjects

Preferred term	Number (%) of subjects[a] Dapa 10 mg (N=1453)	Placebo (N=1450)
Subjects with any SAE of GI[b]	3 (0.2)	0
Balanoposthitis	1 (0.1)	0
Urogenital infection bacterial	1 (0.1)	0
Vulval cellulitis	1 (0.1)	0

[a] Number (%) of subjects with SAEs of GI, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes SAEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
Dapa Dapagliflozin. GI Genital infection. SAE Serious adverse event. SAS safety analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90117.sas t2070409.rtf 06OCT2020:16:14 kshn765

Table 2.7.4.9 Number of subjects with SAEs of genital infection by T2DM status by preferred term - on treatment (SAS)

Non-T2DM subjects

	Number (%) of subjects[a]	
Preferred term	**Dapa 10 mg (N=696)**	**Placebo (N=699)**
No data is available for this population in this report		

[a] Number (%) of subjects with SAEs of GI, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes SAEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
Dapa Dapagliflozin. GI Genital infection. SAE Serious adverse event. SAS safety analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90117.sas t2070409.rtf 06OCT2020:16:14 kshn765

Table 2.7.4.10 Number of subjects with DAEs of genital infection by T2DM by preferred term (SAS)

T2DM subjects

Preferred term	Number (%) of subjects[a] Dapa 10 mg (N=1453)	Placebo (N=1450)
Subjects with any DAE of GI[b]	3 (0.2)	0
Vulvovaginal mycotic infection	2 (0.1)	0
Urogenital infection bacterial	1 (0.1)	0

[a] Number (%) of subjects with DAEs of GI, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes DAEs with an onset date on or after date of first dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
Dapa Dapagliflozin. GI Genital infection. DAE AE leading to discontinuation of IP. IP Investigational product. SAS safety analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90119.sas t2070410.rtf 06OCT2020:16:17 kshn765

Table 2.7.4.10 Number of subjects with DAEs of genital infection by T2DM by preferred term (SAS)

Non-T2DM subjects

Preferred term	Number (%) of subjects[a] Dapa 10 mg (N=696)	Placebo (N=699)
No data is available for this population in this report		

[a] Number (%) of subjects with DAEs of GI, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes DAEs with an onset date on or after date of first dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
Dapa Dapagliflozin. GI Genital infection. DAE AE leading to discontinuation of IP. IP Investigational product. SAS safety analysis set. T2DM Type 2 diabetes mellitus.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t90119.sas t2070410.rtf 06OCT2020:16:17 kshn765

Protocol: D169AC00001

Table 2.7.4.11 Renal adverse events by preferred term in subjects with eGFR < 30 (ml/min/1.73 m^2) - on treatment (SAS)

	Baseline eGFR <30 Number (%) of subjects[a]	
Preferred term	**Dapa 10 mg (N=293)**	**Placebo (N=331)**
Subjects with a renal AE[b]	42 (14.3)	39 (11.8)
Renal impairment	22 (7.5)	18 (5.4)
Acute kidney injury	16 (5.5)	18 (5.4)
Renal failure	4 (1.4)	4 (1.2)
Nephropathy toxic	2 (0.7)	0

[a] Number (%) of subjects with renal AE, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group. Subjects with multiple events are counted once for each preferred term.
[b] Based on pre-defined list of preferred terms.
This table includes adverse events with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 23.0.
AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. eGFR estimated glomerular filtration rate. SAS safety analysis set.
root/cdar/d169/_iemt2020/ar/iemt4999/tlf/prod/program/t2070411.sas t2070411.rtf 06OCT2020:16:20 kshn765

第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

2.7.4.8　臨床的安全性　補遺　付録
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

表目次

表 1.1 因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)..... 3
表 2.1 投与期間中に 2%以上に認められた注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)：Dapagliflozin 群..... 8
表 2.2 投与期間中に 2%以上に認められた注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)：Placebo 群..... 9
表 3.1 死亡に至った有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)..... 10
表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)..... 11
表 5.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)..... 19

表 1.1　　因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Dapagliflozin (N=128)	Placebo (N=116)	Dapagliflozin (N=128)	Placebo (N=116)
Patients with any AE	Patients with any AE	54 (42.2)	51 (44.0)	16 (12.5)	8 (6.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (10.9)	8 (6.9)	6 (4.7)	2 (1.7)
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (0.8)	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	2 (1.6)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	5 (3.9)	3 (2.6)	5 (3.9)	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.9)	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (1.6)	1 (0.9)	0	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	1 (0.9)	0	0
Skin infection	皮膚感染	2 (1.6)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	2 (1.6)	3 (2.6)	1 (0.8)	2 (1.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (5.5)	3 (2.6)	1 (0.8)	0
Bladder cancer	膀胱癌	1 (0.8)	0	0	0
Clear cell renal cell carcinoma	腎明細胞癌	0	1 (0.9)	0	0
Gastric cancer	胃癌	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	1 (0.8)	0	0	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
Ovarian cancer	卵巣癌	0	1 (0.9)	0	0
Schwannoma	シュワン細胞腫	1 (0.8)	0	0	0
Soft tissue neoplasm	軟部組織新生物	1 (0.8)	0	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1 (0.8)	0	0	0
Vaginal cancer	腟癌	0	1 (0.9)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (0.9)	0	0

表 1.1　　因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Dapagliflozin (N=128)	Placebo (N=116)	Dapagliflozin (N=128)	Placebo (N=116)
Bone marrow failure	骨髄機能不全	0	1 (0.9)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	10 (7.8)	6 (5.2)	6 (4.7)	0
Dehydration	脱水	2 (1.6)	2 (1.7)	0	0
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.9)	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (0.9)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Hypovolaemia	血液量減少症	5 (3.9)	0	5 (3.9)	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (0.8)	2 (1.7)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	7 (5.5)	5 (4.3)	0	1 (0.9)
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	1 (0.9)	0	0
Carotid artery aneurysm	頚動脈瘤	1 (0.8)	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	1 (0.9)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (1.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Facial paralysis	顔面麻痺	1 (0.8)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (1.6)	1 (0.9)	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (0.9)	0	0
Syncope	失神	1 (0.8)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (0.8)	3 (2.6)	0	1 (0.9)
Cataract	白内障	1 (0.8)	3 (2.6)	0	1 (0.9)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (3.9)	8 (6.9)	1 (0.8)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
Angina pectoris	狭心症	2 (1.6)	1 (0.9)	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	2 (1.7)	0	0

表 1.1　　因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Dapagliflozin (N=128)	Placebo (N=116)	Dapagliflozin (N=128)	Placebo (N=116)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (0.9)	0	0
Cardiac failure	心不全	2 (1.6)	2 (1.7)	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (0.8)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	8 (6.3)	4 (3.4)	0	0
Aortic dissection	大動脈解離	1 (0.8)	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (0.9)	0	0
Granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎を伴う肉芽腫症	0	1 (0.9)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (0.8)	0	0	0
Hypotension	低血圧	3 (2.3)	2 (1.7)	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	2 (1.6)	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.8)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	3 (2.6)	0	1 (0.9)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	1 (0.9)	0	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室	0	1 (0.9)	0	0
Faecaloma	糞塊	0	1 (0.9)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.8)	2 (1.7)	0	1 (0.9)
Cholangitis	胆管炎	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	3 (2.6)	1 (0.8)	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1 (0.8)	0	0	0
Diabetic ulcer	糖尿病性潰瘍	1 (0.8)	0	0	0
Skin erosion	皮膚びらん	0	2 (1.7)	0	0

表 1.1　　因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Dapagliflozin (N=128)	Placebo (N=116)	Dapagliflozin (N=128)	Placebo (N=116)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.9)	0	0
Arthropathy	関節障害	0	1 (0.9)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	11 (8.6)	12 (10.3)	2 (1.6)	0
Acute kidney injury	急性腎障害	3 (2.3)	3 (2.6)	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (2.3)	3 (2.6)	0	0
End stage renal disease	末期腎疾患	0	1 (0.9)	0	0
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1 (0.8)	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	1 (0.9)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	5 (3.9)	3 (2.6)	2 (1.6)	0
Ureterolithiasis	尿管結石症	0	1 (0.9)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
Medical device site discomfort	医療機器使用部位不快感	0	1 (0.9)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.8)	0	0	0
Investigations	臨床検査	2 (1.6)	5 (4.3)	1 (0.8)	2 (1.7)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (1.6)	3 (2.6)	1 (0.8)	1 (0.9)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	0	1 (0.9)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (7.0)	11 (9.5)	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	2 (1.6)	0	0	0
Foot fracture	足骨折	2 (1.6)	2 (1.7)	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (0.8)	0	0	0

表 1.1　　因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Dapagliflozin (N=128)	Placebo (N=116)	Dapagliflozin (N=128)	Placebo (N=116)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.8)	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	4 (3.4)	0	0
Spinal fracture	脊椎骨折	1 (0.8)	0	0	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (0.8)	0	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	0	1 (0.9)	0	0
Wound	創傷	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	0	1 (0.9)	0	0

MedDRA ver 23.0

表 2.1　投与期間中に 2%以上に認められた注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)：Dapagliflozin 群

		First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=128)	(N=128)	(N=126)	(N=123)	(N=121)	(N=120)
Patients with any AE		52 (40.6)	19 (14.8)	4 (3.2)	4 (3.3)	6 (5.0)	19 (15.8)
Total deaths		2 (1.6)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
Patients with any SAE other than death		27 (21.1)	6 (4.7)	3 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.3)	12 (10.0)
Patients with any AE leading to discontinuation		6 (4.7)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)
Acute kidney injury	急性腎障害	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (2.3)	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.7)
Cystitis	膀胱炎	5 (3.9)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0	2 (1.7)
Hypotension	低血圧	3 (2.3)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Hypovolaemia	血液量減少症	5 (3.9)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
Renal impairment	腎機能障害	5 (3.9)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0	2 (1.7)

MedDRA ver 23.0

表 2.2　投与期間中に 2%以上に認められた注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)：Placebo 群

		First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=116)	(N=116)	(N=113)	(N=110)	(N=107)	(N=106)
Patients with any AE		49 (42.2)	12 (10.3)	9 (8.0)	8 (7.3)	4 (3.7)	16 (15.1)
Total deaths		1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0
Patients with any SAE other than death		28 (24.1)	5 (4.3)	4 (3.5)	5 (4.5)	3 (2.8)	11 (10.4)
Patients with any AE leading to discontinuation		7 (6.0)	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Acute kidney injury	急性腎障害	3 (2.6)	0	0	0	0	3 (2.8)
Cataract	白内障	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (2.6)	0	0	0	0	3 (2.8)
Cystitis	膀胱炎	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Renal impairment	腎機能障害	3 (2.6)	0	1 (0.9)	0	0	2 (1.9)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	3 (2.6)	0	0	0	0	3 (2.8)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (2.6)	0	0	1 (0.9)	0	2 (1.9)

MedDRA ver 23.0

表 3.1 死亡に至った有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	AE (Prefered term)	AE (Prefered term_J)	Severity/ Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Dapa 10mg	[redacted]	M	6[redacted]	Y	39	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	SEVERE	Y	558		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	FATAL
	[redacted]	M	5[redacted]	N	32	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	SEVERE	Y	87		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	FATAL
Placebo	[redacted]	M	5[redacted]	Y	52	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	SEVERE	Y	27		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	FATAL

MedDRA ver 23.0

* AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)

** Judged by the investigators

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	AE (Prefered term)	AE (Prefered term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Dapa 10mg	[redacted]	M	7[redacted]	N	50	Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	MILD	Y	437	61	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	50	Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	MILD	Y	424	98	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	5[redacted]	Y	47	Ankle fracture	足関節部骨折	MODERATE	Y	130	158	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	8[redacted]	Y	38	Ankle fracture	足関節部骨折	MODERATE	Y	357	303	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	7[redacted]	Y	55	Cataract	白内障	SEVERE	Y	302	246	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	56	Angina pectoris	狭心症	MILD	Y	433	164	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	37	Facial paralysis	顔面麻痺	MODERATE	Y	404	81	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	F	6[redacted]	N	30	Gastric cancer	胃癌	MODERATE	Y	253		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	M	5[redacted]	Y	29	Hyperkalaemia	高カリウム血症	SEVERE	Y	246		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	44	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	SEVERE	Y	614	60	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	614	60	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	AE (Prefered term)	AE (Prefered term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Cerebral infarction	脳梗塞	MODERATE	Y	628	81	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUEL AE
	[redacted]	M	5[redacted]	N	27	Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	MILD	Y	470	141	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	7[redacted]	Y	52	Subdural haematoma	硬膜下血腫	MODERATE	Y	409		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	M	7[redacted]	N	50	Bladder cancer	膀胱癌	MODERATE	Y	647	62	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Cholangitis	胆管炎	MODERATE	Y	662	47	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	7[redacted]	N	25	Pneumonia	肺炎	SEVERE	Y	13	83	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Cerebral infarction	脳梗塞	SEVERE	Y	60	28	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUEL AE
	[redacted]	F	7[redacted]	N	25	Soft tissue neoplasm	軟部組織新生物	MODERATE	Y	396	48	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	8[redacted]	N	36	Syncope	失神	SEVERE	Y	337	5	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	7[redacted]	Y	51	Angina pectoris	狭心症	MODERATE	Y	106		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERING/RESOLVING

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	AE (Prefered term)	AE (Prefered term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Pneumonia	肺炎	MILD	Y	114	18	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	39	Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	79	36	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	160	53	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Ventricular tachycardia	心室性頻脈	SEVERE	Y	558		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	FATAL
	[redacted]	M	7[redacted]	Y	29	Hyponatraemia	低ナトリウム血症	SEVERE	Y	24	7	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Oedema peripheral	末梢性浮腫	MODERATE	Y	51	27	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	40	Cellulitis	蜂巣炎	MODERATE	Y	436	20	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	8[redacted]	N	29	Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	MODERATE	Y	589	85	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	7[redacted]	N	44	Carotid artery aneurysm	頚動脈瘤	MODERATE	Y	2	59	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Schwannoma	シュワン細胞腫	SEVERE	Y	82	165	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	F	6[redacted]	N	34	Hypertension	高血圧	MILD	Y	22	4	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	AE (Prefered term)	AE (Prefered term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	[redacted]	M	5[redacted]	N	32	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	SEVERE	Y	87		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	F	7[redacted]	N	25	Aortic dissection	大動脈解離	SEVERE	Y	178	51	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	F	7[redacted]	N	33	Radius fracture	橈骨骨折	SEVERE	Y	15	100	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	F	7[redacted]	N	30	Chronic kidney disease	慢性腎臓病	MODERATE	Y	359		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	42	Spinal fracture	脊椎骨折	MODERATE	Y	501		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Placebo	[redacted]	M	5[redacted]	Y	52	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	SEVERE	Y	11	14	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	SEVERE	Y	27		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	M	7[redacted]	N	25	Renal failure	腎不全	MODERATE	Y	29		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	M	7[redacted]	Y	33	Cataract	白内障	SEVERE	Y	85	122	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	AE (Prefered term)	AE (Prefered term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	MILD	Y	274	148	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	SEVERE	Y	334	39	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	34	Ureterolithiasis	尿管結石症	SEVERE	Y	651	29	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	5[redacted]	N	26	Chronic kidney disease	慢性腎臓病	SEVERE	Y	589	59	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	5[redacted]	Y	30	Atrial fibrillation	心房細動	MILD	Y	264		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	M	7[redacted]	N	33	Angina unstable	不安定狭心症	MODERATE	Y	602		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	F	7[redacted]	N	49	Granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎を伴う肉芽腫症	MILD	Y	119		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
						Bone marrow failure	骨髄機能不全	MODERATE	Y	282	82	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	MODERATE	Y	285	30	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Acute kidney injury	急性腎障害	MILD	Y	401	12	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	AE (Prefered term)	AE (Prefered term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	[redacted]	M	7[redacted]	Y	29	Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	287	338	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	MILD	Y	385	303	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	8[redacted]	N	47	Angina pectoris	狭心症	MODERATE	Y	632		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	M	7[redacted]	N	29	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	MODERATE	Y	243		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	F	8[redacted]	Y	39	Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	SEVERE	Y	184	15	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	7[redacted]	N	33	Pneumonia	肺炎	MODERATE	Y	413	44	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	4[redacted]	Y	29	Clear cell renal cell carcinoma	腎明細胞癌	MODERATE	Y	28	128	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	8[redacted]	Y	32	Cholangitis	胆管炎	SEVERE	Y	616	26	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	F	6[redacted]	Y	32	Patella fracture	膝蓋骨骨折	SEVERE	Y	280		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	M	7[redacted]	Y	48	Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	MILD	Y	200	36	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	F	4[redacted]	N	29	Altered state of consciousness	意識変容状態	SEVERE	Y	215	4	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	4[redacted]	N	27	End stage renal disease	末期腎疾患	MODERATE	Y	127		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERING/RESOLVING

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	AE (Prefered term)	AE (Prefered term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	31	Radius fracture	橈骨骨折	MODERATE	Y	396	31	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Medical device site discomfort	医療機器使用部位不快感	MILD	Y	504	102	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	F	7[redacted]	Y	47	Arthropathy	関節障害	MODERATE	Y	511	114	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	7[redacted]	Y	35	Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	485	125	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Chronic kidney disease	慢性腎臓病	SEVERE	Y	545	65	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	MODERATE	Y	562	26	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	8[redacted]	Y	47	Cataract	白内障	MILD	Y	365	163	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	5[redacted]	Y	37	Angina unstable	不安定狭心症	MODERATE	Y	453	158	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	32	Cataract	白内障	MILD	Y	120	108	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	F	6[redacted]	N	33	Ovarian cancer	卵巣癌	MODERATE	Y		128	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Vaginal cancer	膣癌	SEVERE	Y			UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	AE (Prefered term)	AE (Prefered term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	[redacted]	M	6[redacted]	N	35	Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	MODERATE	Y	544	103	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	F	7[redacted]	N	30	Hyperkalaemia	高カリウム血症	SEVERE	Y	57	507	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室	MILD	Y	104	6	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室	MILD	Y	294	11	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Chronic kidney disease	慢性腎臓病	SEVERE	Y	552		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Faecaloma	糞塊	SEVERE	Y	561	13	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	26	Cerebral infarction	脳梗塞	SEVERE	Y	112	87	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUEL AE
						Cerebral infarction	脳梗塞	SEVERE	Y	124	75	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUEL AE

MedDRA ver 23.0

* AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)

** Judged by the investigators

表 5.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)	AE (Prefered term)	AE (Prefered term_J)	Severity/ Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Dapa 10mg	[redacted]	F	6[redacted]	N	30	Gastric cancer	胃癌	MODERATE	Y	253		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	[redacted]	M	5[redacted]	N	27	Chronic kidney disease	慢性腎臓病	MILD	N	561		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	[redacted]	M	5[redacted]	N	32	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	SEVERE	Y	87		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	F	6[redacted]	Y	27	Dermal cyst	皮膚嚢腫	MODERATE	N		212	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	[redacted]	M	3[redacted]	N	38	Chronic kidney disease	慢性腎臓病	MODERATE	N	491		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	[redacted]	F	7[redacted]	N	30	Chronic kidney disease	慢性腎臓病	MODERATE	Y	359		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	[redacted]	M	7[redacted]	Y	32	Renal impairment	腎機能障害	MODERATE	N	64	8	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Placebo	[redacted]	M	5[redacted]	Y	52	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	SEVERE	Y	27		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	FATAL

表 5.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (D169AC00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	AE (Prefered term)	AE (Prefered term_J)	Severity/ Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	[redacted]	M	7[redacted]	N	25	Renal failure	腎不全	MODERATE	Y	29		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	[redacted]	M	7[redacted]	N	29	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	MODERATE	Y	243		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	29	Hepatic function abnormal	肝機能異常	MILD	N	74		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	54	Diarrhoea	下痢	MODERATE	N	198	45	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	[redacted]	F	6[redacted]	N	33	Vaginal cancer	膣癌	SEVERE	Y			UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	[redacted]	F	7[redacted]	N	30	Chronic kidney disease	慢性腎臓病	SEVERE	Y	552		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	[redacted]	M	6[redacted]	Y	26	Cerebral infarction	脳梗塞	SEVERE	Y	112	87	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

MedDRA ver 23.0

* AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)

** Judged by the investigators

第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

2.7.5　参考文献
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。

参考文献

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.

FDA 2019

FDA. Enrichment strategies for clinical trials to support determination of effectiveness of human drugs and biological products. Guidance for Industry. March 2019.

Go et al 2004

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

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.

Levey et al 2009

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12.

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.

Petrykiv et al 2017

Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(5):751-9.

Webster et al 2017

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

第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

2.7.6　個々の試験のまとめ
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 4
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 5
2.7.6.2 個々の試験の概要 6
2.7.6.2.1 国際共同第 III 相試験（D169AC00001 試験［DAPA-CKD 試験］） 6
2.7.6.2.1.1 被験者の内訳 15
2.7.6.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱 16
2.7.6.2.1.3 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 16
2.7.6.2.1.4 有効性の評価 19
2.7.6.2.1.4.1 主要評価項目：eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死、又は腎臓死の新規発現までの期間 19
2.7.6.2.1.4.2 副次的評価項目 25
2.7.6.2.1.4.3 探索的評価項目 29
2.7.6.2.1.5 安全性の評価 30
2.7.6.2.1.5.1 曝露量 30
2.7.6.2.1.5.2 有害事象 31
2.7.6.2.1.5.3 死亡 32
2.7.6.2.1.5.4 重篤な有害事象 35
2.7.6.2.1.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 37
2.7.6.2.1.5.6 特に注目すべき有害事象 39
2.7.6.2.1.5.7 臨床検査値 47
2.7.6.2.1.5.8 尿検査 47
2.7.6.2.1.5.9 バイタルサイン及び体重 47
2.7.6.2.1.5.10 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 48
2.7.6.2.1.6 結論 48

表目次

表 1 臨床試験一覧 5
表 2 試験方法の概要（DAPA-CKD 試験） 6
表 3 試験スケジュール（DAPA-CKD 試験） 12
表 4 人口統計学的特性（DAPA-CKD 試験：FAS） 17
表 5 ベースラインの腎障害及びその他の特性（DAPA-CKD 試験：FAS） 18
表 6 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）のイベントの新規発現までの期間（DAPA-CKD 試験：FAS） 22
表 7 治験薬の曝露期間及び累積曝露量の推移（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団） 31
表 8 有害事象の要約（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団） 32

表 9 いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の死亡に至った有害事象（on/off treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団） 34
表 10 いずれかの投与群で発現割合 0.5%以上の重篤な有害事象（on-treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団） 36
表 11 いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象（on-treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団） 38
表 12 体液量減少を示唆する有害事象の要約（on-treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団） 40
表 13 腎関連事象の要約（on-treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団） 41
表 14 重度の低血糖事象の要約（on-treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団） 43
表 15 骨折の要約（on-treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団） 44
表 16 切断の種類及び部位（on/off treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団） 46

図目次

図 1 試験のフローチャート（DAPA-CKD 試験） 11
図 2 被験者の内訳（DAPA-CKD 試験） 16
図 3 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）のイベントの新規発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（DAPA-CKD 試験：FAS） 20
図 4 主要複合エンドポイント及びその構成項目のフォレストプロット（サブグループ別）（DAPA-CKD 試験：FAS） 24
図 5 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）のイベントの新規発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（DAPA-CKD 試験：FAS） 26
図 6 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の新規発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（DAPA-CKD 試験：FAS） 27
図 7 全死亡（死因を問わない）までの期間の Kaplan-Meier 曲線（DAPA-CKD 試験：FAS） 28

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
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine transaminase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody：抗好中球細胞質抗体
ARB	Angiotensin receptor blockers：アンジオテンシン受容体拮抗薬
AST	Aspartate transaminase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CI	Confidence interval：信頼区間
CKD	Chronic kidney disease：慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration：CKD 疫学コラボレーション
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical study report：治験総括報告書
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
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
HbA1c	Glycated haemoglobin：ヘモグロビン A1c
ITT	Intention-to-treat
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
PRO	Patient reported outcome：患者日誌
SGLT2	Sodium glucose co-transporter 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
UACR	Urine albumin creatinine ratio：尿中アルブミン／クレアチニン比

2.7.6.1 臨床試験の一覧表

表 1 臨床試験一覧

試験の相 試験の種類 (資料の取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験の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	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類
第 III 相 有効性 安全性 （評価資料）	D169AC00001 日本を含む 21 カ国	5.3.5.1.1	有効性及び安全性の検討	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	錠剤 1 日 1 回 経口	DAPA 10 mg： 2,152 例（うち日本人集団 128 例） プラセボ： 2,152 例（うち日本人集団 116 例）	アルブミン尿（UACR が 200 mg/g 以上、5,000 mg/g 以下）が認められる CKD 患者（eGFR 25 mL/min/1.73 m^2 以上、75 mL/min/1.73 m^2 以下、T2DM の合併の有無を問わない）	CKD の悪化又は死亡（心血管／腎臓死）イベントが事前に設定した件数に達するまで	完了 完全な報告書

CKD：慢性腎臓病、DAPA：ダパグリフロジン、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

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 国際共同第 III 相試験（D169AC00001 試験［DAPA-CKD 試験］）

試験方法の概要を表 2 に示す。

表 2 試験方法の概要（DAPA-CKD 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	慢性腎臓病患者における腎アウトカム及び心血管死に対するダパグリフロジンの効果を検討する試験
試験デザイン	本試験は、ダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回を標準治療に追加したときの CKD の進行又は心血管死／腎臓死に対する抑制効果をプラセボと比較する、event-driven、国際、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験であった。 試験のフローチャートを図 1 に示す。
目的	【主要目的】 eGFR が 25 mL/min/1.73 m^2 以上、75 mL/min/1.73 m^2 以下、かつアルブミン尿（UACR が 200 mg/g 以上、5,000 mg/g 以下）が認められる患者において、現行の標準治療に追加したダパグリフロジンが、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）のイベント発現率を低下させるか否かについて、プラセボに対する優越性を検証する。 【副次的目的】 • ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、腎機能悪化に関する複合エンドポイントのイベント発現率を低下させるか否かを評価する。 • ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、心血管死又は心不全による入院の複合エンドポイントのイベント発現率を低下させるか否かを評価する。 • ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、全死亡（死因を問わない）のイベント発現率を低下させるか否かを評価する。 【安全性に関する目的】 対象患者集団におけるダパグリフロジンの安全性及び忍容性を評価する。
選択基準	1 試験に関わる手順・検査を開始する前に、署名済みの同意文書が得られている者 2 同意取得時の年齢が 18 歳以上である女性又は男性 被験者が 18 歳以上 20 歳未満である場合は、被験者及びその代諾者から文書により同意を得ることとした。 3 Visit 1 において、eGFR が 25 mL/min/1.73 m^2 以上、75 mL/min/1.73 m^2 以下（CKD-EPI 式）である者 4 Visit 1 の 3 カ月以上前からアルブミン尿の増加が認められ、Visit 1 における UACR が 200 mg/g 以上、5,000 mg/g 以下である者 5 医学的に禁忌でない限り、ACE 阻害薬又は ARB を Visit 1 の 4 週間以上前から変更なく、添付文書に記載された範囲内で、患者の最大耐量にて継続的に服用している者

表 2　　試験方法の概要（DAPA-CKD 試験）

項目	内容
除外基準	1　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 関連血管炎が認められる者 2　組入れ前 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を受けた者 3　臓器移植の既往歴を有する者 4　組入れ前 8 週間以内に SGLT2 阻害薬による治療を受けた、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者 5　1 型糖尿病を有する者 6　組入れ時に NYHA 心機能分類 IV のうっ血性心不全が認められる者（治験実施計画書添付資料 C 参照） 7　組入れ前 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が発現した者 8　組入れ前 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／弁置換術を受けた、又は無作為割付け後にこれらを受ける予定がある者 9　腎疾患・心血管疾患以外の疾患で（悪性腫瘍等）、治験責任医師及び治験分担医師により余命 2 年未満と判断された者 10　Visit 1 において、治療を要する活動性の悪性腫瘍がある者（ただし、基底細胞癌又は扁平上皮癌の寛解例は除く） 11　肝機能障害を有する者（組入れ時に AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える者、又は総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える者）。ただし、ギルバート症候群患者においてビリルビン値のみが上昇している場合は組入れ可とする。 12　治験実施計画書添付資料 B で規定した感染性物質（カテゴリーA 及び B）等による血液媒介性感染症に罹患している者 13　妊娠可能な女性（内科的又は外科的避妊を行っていない閉経後でない女性）で、同意取得時から試験終了後 4 週間まで治験責任医師及び治験分担医師により信頼できると判断された医学的に許容可能な避妊方法を用いる意思がない、又は、組入れ又は割付け時の妊娠検査が陽性であった、又は、授乳中の女性 14　本試験の計画及び／又は実施に関与する者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員） 15　過去に本試験で無作為割付けされたことがある者 16　組入れ前 1 カ月以内に治験薬を用いる別の臨床試験に参加した者 17　その他、治験薬の服用や試験の手順をおそらく遵守しないと治験責任医師及び治験分担医師が判断する理由のある者 PRO による評価を完了できない者は本試験に参加可能とした。 18　以下に示す、本剤の投与が禁忌である者（日本での実施の場合） ◦　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ◦　重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者 ◦　重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者

表 2　　試験方法の概要（DAPA-CKD 試験）

項目	内容
予定被験者数	無作為割付けの目標被験者数である約 4,000 例を確保するため、約 20 カ国、約 450 施設で約 10,000 例の患者を登録する予定であった。
予定被験者数の設定根拠	本試験の主要目的は、主要複合エンドポイントのイベント発現率の低下について、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ことであった。ダパグリフロジンのプラセボに対する真のハザード比を 0.78 とすると、681 件の主要エンドポイントが収集されれば、主要複合エンドポイントに対する片側有意水準 0.025 の検定に基づく検出力は 90%であった。なお、これはダパグリフロジンとプラセボに 1：1 の比で割り付けることを前提としている。本試験は event-driven 試験である。ハザード比は、臨床的に意味があると考えられ、EMPA-REG 試験における腎アウトカムを考慮した値として 0.78 に設定した。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 例の患者を割り付けることで、想定される 24 カ月の組入れ期間及び約 33 カ月の平均追跡期間に必要なイベント数 681 件を収集できると推定された。プラセボ群における 1 年あたりのイベント発現率は、CKD 患者を対象とした試験に関する公表文献のレビューに基づき 7.5%に設定した。本試験は群逐次デザイン試験であり、[redacted]とした。また、追跡不能となる患者数は少ないことが予想されるため、症例数の設定においては考慮しなかった。
用法・用量	被験者をダパグリフロジン 10 mg 又はプラセボに 1：1 の比で無作為に割り付け、1 日 1 回経口投与した。本試験では推奨用量の 10 mg に加え、臨床的に必要であれば 5 mg への減量も可とした。5 mg に減量した場合は、被験者の症状が安定したと治験責任医師及び治験分担医師が判断したら、速やかに 10 mg（ダパグリフロジン又はプラセボ）に増量することとした。
用量の設定根拠	ダパグリフロジンの承認用量 10 mg は良好な忍容性を示し、T2DM に対する有効性が認められている。また、アルブミン尿を認める CKD 患者を対象にした事後解析では 10 mg 投与によって、血糖降下作用とは無関係に、腎アウトカムのサロゲートマーカー（血圧及びアルブミン尿）を効果的に低下させることが示されている。本用量の忍容性は、CKD ステージ 3（eGFR：30～60 mL/min/1.73 m^2）の患者を対象とした試験でも良好であった。薬物動態学及び薬力学的な観点からは、腎機能障害患者にダパグリフロジン 10 mg を投与することは妥当と考えられた。SGLT2 に対する阻害作用は弱いため、薬力学的作用の減弱が予想されたが、本試験では、低用量の承認用量である 5 mg への減量も可とした。
投与期間	本試験は event-driven 試験であった。予定実施期間は約 45 カ月であり、1 例あたりの推定平均投与期間は 33 カ月であった。試験終了手続きは、主要エンドポイントのイベント発現が既定数（681 件）に達した時点（試験終了日）で開始することとした。イベント発現率や組入れ速度が予想と異なる場合、試験実施期間を変更する可能性があった。また、DMC のレビューで治験薬の明らかな有益性又は有害作用が認められた場合、試験を早期終了することとした。 なお、本試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開催された DMC の定期的なデータ評価後の勧告により早期終了することとし、2020 年 4 月 3 日を治験終了日とすることを決定した。
併用薬及び併用療法	【併用禁止薬】 非盲検下で SGLT2 阻害薬（例：ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ertugliflozin、トホグリフロジン、ルセオグリフロジン、又はこ

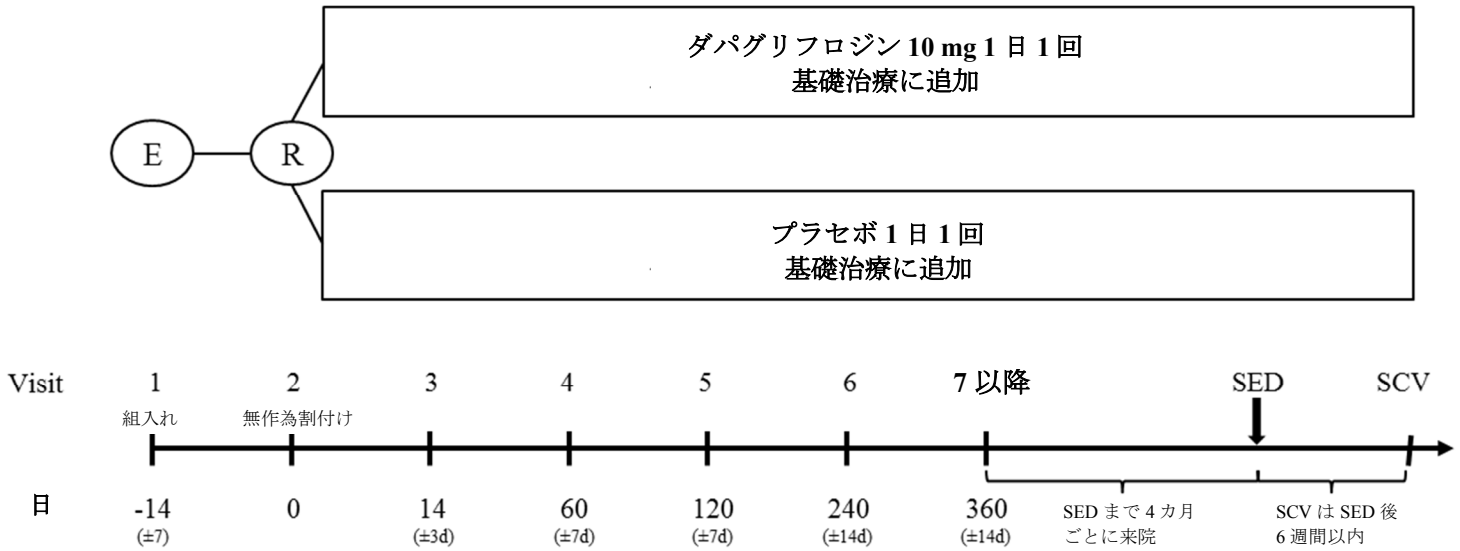
表 2　　試験方法の概要（DAPA-CKD 試験）

項目	内容
	れらの有効成分を含有する配合剤）を併用投与（つまり、治験薬との併用）することは禁止した。また、被験者が治験薬を服用していない期間であっても、試験期間中に非盲検下で SGLT2 阻害薬を投与すると試験結果の解釈に影響を与える可能性があるため、他に被験者を適切に治療できる方法が考えられない場合を除いて、SGLT2 阻害薬は投与してはならないこととした。
試験スケジュール	表 3 を参照
評価項目	【主要評価項目】 以下の複合エンドポイントのうち、いずれかのイベントの新規発現までの期間 1　eGFR の 50%以上の持続的*な低下 2　末期腎不全への進展（eGFR の 15 mL/min/1.73 m^2 未満の持続*、慢性*透析療法、又は腎臓移植） 3　心血管死 4　腎臓死 *臨床イベント判定規程の定義による。 【副次的評価項目】 • 以下の複合エンドポイントに含まれる評価項目のうち、いずれかの新規発現までの期間 1　eGFR の 50%以上の持続的な低下 2　末期腎不全への進展 3　腎臓死 • 以下の複合エンドポイントに含まれる評価項目のうち、いずれかの新規発現までの期間 1　心血管死 2　心不全による入院 • 全死亡（死因を問わない）までの期間 【安全性に関する評価項目】 1　重篤な有害事象 2　治験薬の投与中止に至った有害事象 3　血液生化学検査／血液学的検査項目の変化 4　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、糖尿病ケトアシドーシス、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］）
解析方法	FAS には、治験実施計画書の遵守状況や試験への参加継続の有無に関わらず、無作為割付けされたすべての被験者を含めた。 主要評価項目は、主要複合エンドポイントに含まれるイベントの新規発現までの期間とした。主要評価項目の解析は、ITT の原則に基づき FAS を対象として実施した。 主要複合エンドポイントの解析では、投与群を因子とし、層別割付因子の T2DM の合併の有無及び UACR で層化し、eGFR で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いてダパグリフロジン群とプラセボ群を比較した。100 人・年あたりのイベント発現率、p 値、ハザード比、及び 95% CI を算出した。

表 2　　試験方法の概要（DAPA-CKD 試験）

項目	内容
	また、全体的な治療効果に対する、主要複合エンドポイントの各構成要素の寄与も検討した。主解析と同様の方法を用いて、主要複合エンドポイントの各構成要素の無作為割付けからイベントの新規発現までの期間を別々に解析した。ハザード比及び 95% CI を算出した。 主要エンドポイントのイベントの新規発現の累積発生率に関する Kaplan-Meier 推定値を、複合評価項目としての解析及び各構成要素の解析について算出し、プロットした。 主要評価項目及び副次的評価項目に関する仮説を事前に定めた順序で階層化し、閉検定手順を用いた。
実施施設	386 施設（21 カ国）
治験期間	2017 年 2 月～2020 年 6 月

図 1　　試験のフローチャート（DAPA-CKD 試験）



DAPA-CKD 試験 治験実施計画書 図 1 から引用
SED：試験終了日（中央判定された主要評価項目のイベントが既定数に達した日付）、E：組入れ、SCV：試験終了来院、R：無作為割付け
日本では、被験者の安全確保のため Day 28 に規定外の追加来院を実施した。

表 3　　試験スケジュール（DAPA-CKD 試験）

手順	組入れ	無作為割付け	来院						PTDV	試験終了来院
Visit（来院）	1	2	3	3.5	4	5	6	7 以降		
Day	-14 (±7)	0	14 (±3)	28 (±3)	60 (±7)	120 (±7)	240 (±14)	360（±14、以降は 4 カ月ごと）		試験終了日から 6 週間以内
同意文書への署名	X									
選択／除外基準の確認	X	X								
IxRS による組入れ	X									
IxRS による無作為割付け		X								
患者背景	X									
既往歴・合併症・手術歴の確認	X									
バイタルサイン（血圧、脈拍数、及び体重）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X									
臨床検査（実施医療機関）[a]	X[a]									
臨床検査（中央検査機関）[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
スポット UACR 検査、中央検査機関による測定	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査	X	X								
バイオマーカー研究用のサンプル採取（該当する場合）[c]		X						X[c]		
遺伝子研究用のサンプル採取（該当する場合）[c]		X								
薬物動態評価用のサンプル採取（投与前）								X[d]		
潜在的なエンドポイント、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象の評価[e]	X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 3　　試験スケジュール（DAPA-CKD 試験）

手順	組入れ	無作為割付け	来院						PTDV	試験終了来院
Visit（来院）	1	2	3	3.5	4	5	6	7 以降		
Day	-14 (±7)	0	14 (±3)	28 (±3)	60 (±7)	120 (±7)	240 (±14)	360（±14、以降は 4 カ月ごと）		試験終了日から 6 週間以内
KDQOL™-36 質問票		X						X[f]	X	X
EQ-5D-5L 質問票		X				X	X	X[f]	X	X
身体所見（全般）		X							X	X
身体所見（特定）			X	X	X	X	X	X		
心電図		X								
併用薬／併用療法の確認		X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の処方（IxRS によるキットの照合も含む）／回収		X				X	X	X	X	X
服薬状況の確認		X	X	X	X	X	X	X	X	X

DAPA-CKD 試験 治験実施計画書 表 1 から引用

[a] 実施医療機関での臨床検査は任意であり、eGFR 及び／又はアルブミン尿に関する適格性評価（各国の医療習慣に従う）に用いることを可能とした。適格性評価に用いる場合、任意の測定を開始する前に同意文書への署名を得ることとした。

[b] 中央検査機関による臨床検査では、ALP、ALT、AST、ビリルビン、BUN、クレアチニン（eGFR の算出を含む）、ヘマトクリット、ヘモグロビン、HbA1c、リン酸塩、カリウム、及びナトリウムを測定した。

[c] 将来的なバイオマーカー及び／又は遺伝子研究に用いる血液及び尿サンプルの採取は任意とした。バイオマーカー及び／又は遺伝子研究のためのサンプルを採取する際は、別途被験者から同意を取得した。バイオマーカー研究用のサンプルは Visit 2 及び 7、遺伝子研究用のサンプルは Visit 2 に採取した。

[d] 薬物動態評価用のサンプルは Visit 7 に採取した。

[e] 重篤な有害事象は、同意取得時から試験期間を通じて被験者の最終来院時まで収集した。潜在的なエンドポイントイベント、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量・投与中断に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象は、無作為割付け時から試験期間を通じて被験者の最終来院時まで収集した。
日本では、被験者の安全確保のため Day 28 に規定外の追加来院を実施した。

[f] PRO 質問票は、Visit 7 までは規定の時点で、その後は 12 カ月ごと、並びに PTDV 時及び試験終了来院時に記入した。

EQ-5D-5L：5 項目 5 段階の EuroQol 質問票、IxRS：電話又は Web を使った応答による登録システム、KDQOL™-36：36 項目の Kidney Disease Quality of Life、PTDV：治験薬の投与中止による中止来院

2.7.6.2.1.1 被験者の内訳

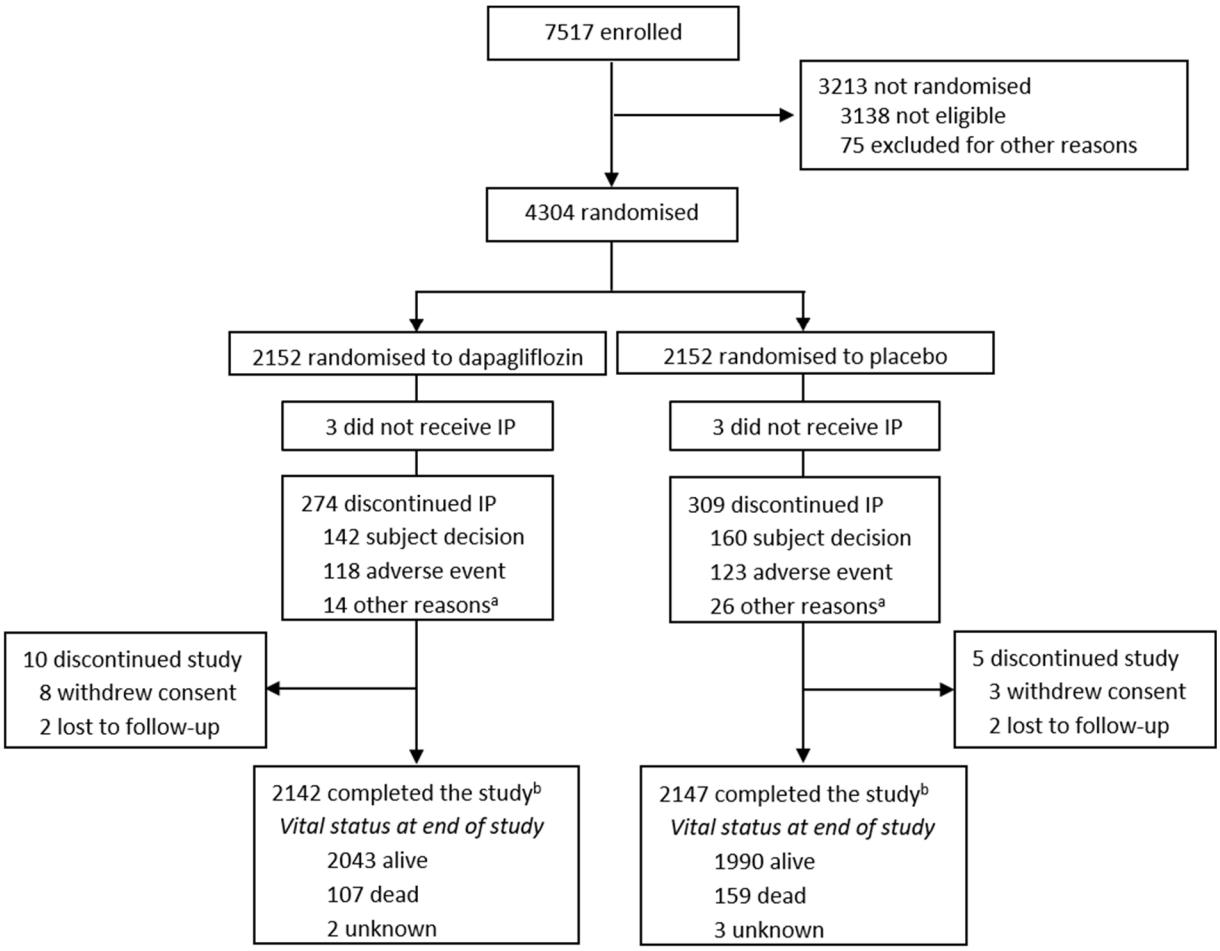
被験者の内訳を図 2 に示す。

本試験では 7,517 例が組み入れられ、このうち 4,304 例が無作為割付けされた。主要解析打ち切り日までの試験期間の中央値は 27.6 カ月（範囲：0.1～38.2 カ月）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.10 を参照）。試験期間中の同意撤回は 0.3%と少なく、同意撤回例の割合は投与群間で同程度であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.1 を参照）。全体で 15 例（ダパグリフロジン群 10 例、プラセボ群 5 例）が試験を中止した。全体で 5 例が生存状況不明であった。全体で 4,289 例（99.7%）が試験を完了し、内訳はダパグリフロジン群で 2,142 例（99.5%）、プラセボ群で 2,147 例（99.8%）であった。

治験薬の投与中止例は合計で 583 例（13.5%）と少なく、ダパグリフロジン群で 274 例（12.7%）、プラセボ群で 309 例（14.4%）であり投与群間で同程度であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.1 及び図 14.3.1.4 を参照）。

無作為割付けされた 4,304 例（ダパグリフロジン群 2,152 例、プラセボ群 2,152 例）全例を FAS とし、治験薬を投与された 4,298 例（ダパグリフロジン群 2,149 例、プラセボ群 2,149 例）を安全性解析対象集団とした（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.3 を参照）。

図 2　　被験者の内訳（DAPA-CKD 試験）



DAPA-CKD 試験 CSR 図 2 から引用

[a] Summed up remaining possible reasons for discontinuing IP: severe non-compliance to protocol, development of study specific discontinuation criteria (confirmed DKA, positive pregnancy test), other.

[b] Defined as all randomised subjects that did not discontinue study.

DKA, diabetic ketoacidosis; IP investigational product.

2.7.6.2.1.2　　治験実施計画書からの逸脱

全体で 113 例（2.6%）の被験者に 1 回以上の治験実施計画書からの逸脱があった。最も多かった治験実施計画書からの逸脱は、ACE 阻害薬又は ARB による治療に関連する選択基準の逸脱で、全体で 47 例（1.1%）であり、投与群間で同程度であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.1.2 を参照）。重要な治験実施計画書からの逸脱の頻度及び逸脱の種類は投与群間で同程度であった。COVID-19 に関連した重要な治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2.7.6.2.1.3　　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 4 に、ベースラインの腎障害及びその他の特性を表 5 に示す。

人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性は投与群間で概して同程度であった。ベースライン時の eGFR の平均値は 43.1 mL/min/1.73 m^2、UACR の中央値は 949.3 mg/g、収縮期

血圧の平均値は 137.1 mmHg であった。試験対象集団の 14.5%は eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満であり、投与群間で類似していた。治験責任医師又は治験分担医師の臨床的判断に基づく主な CKD の原因疾患は、糖尿病性腎症（58.3%）、虚血性／高血圧性腎症（16.0%）、及び慢性糸球体腎炎（16.1%）であった。

全体で、67.5%が T2DM 患者で、32.5%が糖尿病非合併患者であった。T2DM 患者の割合は投与群間で同程度であった。

表 4　　人口統計学的特性（DAPA-CKD 試験：FAS）

Demographic characteristic		Dapa 10 mg (N=2152)	Placebo (N=2152)	Total (N=4304)
Age (years)	Mean	61.8	61.9	61.8
	SD	12.1	12.1	12.1
	Median	63.0	64.0	63.0
	Min	23	18	18
	Max	93	91	93
Age group (years) n (%)	≤ 65	1247 (57.9)	1239 (57.6)	2486 (57.8)
	> 65	905 (42.1)	913 (42.4)	1818 (42.2)
Sex n (%)	Male	1443 (67.1)	1436 (66.7)	2879 (66.9)
	Female	709 (32.9)	716 (33.3)	1425 (33.1)
Race n (%)	White	1124 (52.2)	1166 (54.2)	2290 (53.2)
	Black or African-American	104 (4.8)	87 (4.0)	191 (4.4)
	Asian	749 (34.8)	718 (33.4)	1467 (34.1)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	62 (2.9)	74 (3.4)	136 (3.2)
	Other	112 (5.2)	106 (4.9)	218 (5.1)
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	522 (24.3)	550 (25.6)	1072 (24.9)
	Not Hispanic or Latino	1630 (75.7)	1602 (74.4)	3232 (75.1)
Region n (%)	Asia	692 (32.2)	654 (30.4)	1346 (31.3)
	Europe	610 (28.3)	623 (28.9)	1233 (28.6)
	North America	401 (18.6)	412 (19.1)	813 (18.9)
	Latin/South America	449 (20.9)	463 (21.5)	912 (21.2)

DAPA-CKD 試験 CSR 表 8 から引用

Dapa, dapagliflozin; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, number of subjects in treatment group; n, number of subjects included in analysis; SD, standard deviation.

表 5 ベースラインの腎障害及びその他の特性（DAPA-CKD 試験：FAS）

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N=2152)	Placebo (N=2152)	Total (N=4304)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	n	2152	2152	4304
	Mean	43.2	43.0	43.1
	SD	12.3	12.4	12.4
	Median	41.0	42.0	41.0
	Min	19	20	19
	Max	86	85	86
eGFR (mL/min/1.73 m^2) n (%)	n	2152	2152	4304
	< 30	293 (13.6)	331 (15.4)	624 (14.5)
	30 - < 45	979 (45.5)	919 (42.7)	1898 (44.1)
	45 - < 60	646 (30.0)	682 (31.7)	1328 (30.9)
	≥ 60	234 (10.9)	220 (10.2)	454 (10.5)
UACR (mg/g)	n	2152	2152	4304
	Mean	1370.6	1356.4	1363.5
	SD	1197.9	1171.5	1184.7
	Median	964.8	933.8	949.3
	Min	23	124	23
	Max	11905	8963	11905
UACR (mg/g) n (%)	n	2152	2152	4304
	≤ 1000	1104 (51.3)	1121 (52.1)	2225 (51.7)
	> 1000	1048 (48.7)	1031 (47.9)	2079 (48.3)
Most likely etiology of CKD n (%)	n	2152	2152	4304
	Diabetic Nephropathy	1271 (59.1)	1239 (57.6)	2510 (58.3)
	Ischaemic/Hypertensive Nephropathy	324 (15.1)	363 (16.9)	687 (16.0)
	Chronic Glomerulonephritis	343 (15.9)	352 (16.4)	695 (16.1)
	FSGS	53 (2.5)	62 (2.9)	115 (2.7)
	IgA Nephropathy	137 (6.4)	133 (6.2)	270 (6.3)
	Membranous Nephropathy	19 (0.9)	24 (1.1)	43 (1.0)
	Minimal Change	7 (0.3)	4 (0.2)	11 (0.3)
	Other Glomerulonephritis	127 (5.9)	129 (6.0)	256 (5.9)
	Chronic Interstitial Nephritis	33 (1.5)	20 (0.9)	53 (1.2)
	Chronic Pyelonephritis (Infectious)	30 (1.4)	39 (1.8)	69 (1.6)
	Obstructive Nephropathy	13 (0.6)	12 (0.6)	25 (0.6)
	Renal Artery Stenosis	6 (0.3)	4 (0.2)	10 (0.2)
	Unknown	110 (5.1)	104 (4.8)	214 (5.0)
	Other	22 (1.0)	19 (0.9)	41 (1.0)
T2DM n (%)[a]	n	2152	2152	4304
	Yes	1455 (67.6)	1451 (67.4)	2906 (67.5)
	No	697 (32.4)	701 (32.6)	1398 (32.5)
SBP (mmHg)	n	2152	2152	4304
	Mean	136.7	137.4	137.1

表 5 ベースラインの腎障害及びその他の特性（DAPA-CKD 試験：FAS）

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N=2152)	Placebo (N=2152)	Total (N=4304)
	SD	17.5	17.3	17.4
	Median	135.7	136.3	136.0
	Min	90	82	82
	Max	216	217	217
DBP (mmHg)	n	2152	2152	4304
	Mean	77.5	77.5	77.5
	SD	10.7	10.3	10.5
	Median	77.8	77.7	77.7
	Min	35	43	35
	Max	122	136	136
Body Mass Index (kg/m^2)	n	2149	2147	4296
	Mean	29.4	29.6	29.5
	SD	6.0	6.3	6.2
	Median	29.0	29.0	29.0
	Min	15	16	15
	Max	66	57	66

DAPA-CKD 試験 CSR 表 9 から引用

[a] Baseline diabetic status is defined as follows: Diabetes: Medical history of T2DM or central laboratory HbA1c ≥ 6.5% at both Visit 1 and Visit 2.

CKD, chronic kidney disease; Dapa, dapagliflozin; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FAS, full analysis set; FSGS, Focal Segmental Glomerulosclerosis; HbA1c, Glycated haemoglobin; IgA, immunoglobulin A; Max, maximum; Min, minimum; N, number of subjects in treatment group; n, number of subjects included in analysis; Other Glomerulonephritis, other primary or secondary glomerulosclerosis; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; T2DM, Type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio.

2.7.6.2.1.4 有効性の評価

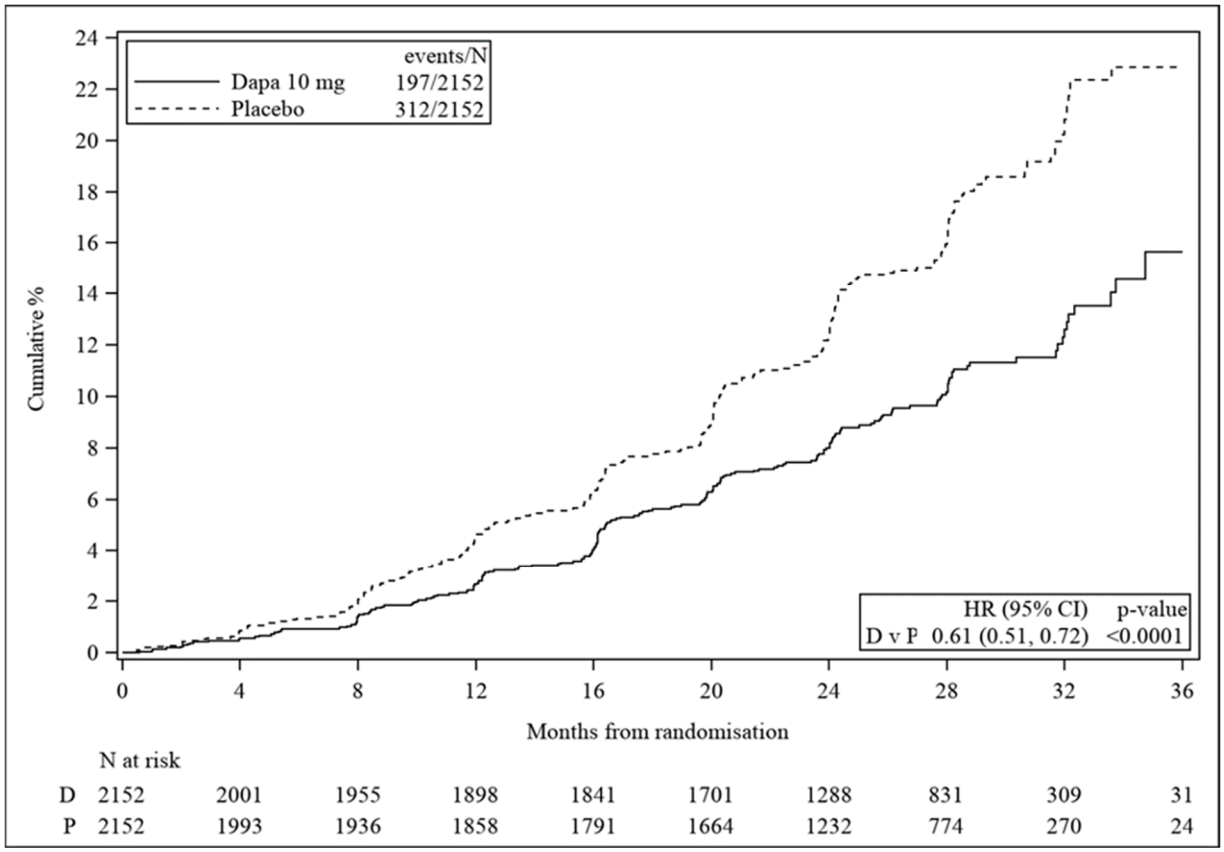
2.7.6.2.1.4.1 主要評価項目：eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死、又は腎臓死の新規発現までの期間

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）のイベントの新規発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 3 に示す。また、主要複合エンドポイントのイベントの新規発現までの期間を表 6 に示す。

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、ダパグリフロジン群のプラセボ群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、$p < 0.0001$）。複合エンドポイントイベントが認められた被験者はダパグリフロジン群で 197 例、プラセボ群で 312 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 4.6 及び 7.5 であった。

主要複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線は、投与開始の早期から分離し、試験期間を通して分離が継続した。

図 3　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）のイベントの新規発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（DAPA-CKD 試験：FAS）



DAPA-CKD 試験 CSR 図 4 から引用

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; CV, cardiovascular; 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; v, versus.

主要複合エンドポイントのすべての構成要素のいずれも、全体的な治療効果に寄与していた。ダパグリフロジンのベネフィットは、主要複合エンドポイントの各構成要素である、eGFR の 50%以上の持続的な低下（ハザード比：0.53、95% CI：0.42, 0.67、$p < 0.0001$［名目上］）、末期腎不全への進展（ハザード比：0.64、95% CI：0.50, 0.82、$p = 0.0004$［名目上］）、及び心血管死（ハザード比：0.81、95% CI：0.58, 1.12、$p = 0.2029$［名目上］であり、数値上の低下）の各構成要素のイベント発現率の低下により示された（DAPA-CKD 試験 CSR 図 14.2.2.11、図 14.2.2.12 及び図 14.2.2.13 を参照）。腎臓死は計 8 件（ダパグリフロジン群 2 件、プラセボ群 6 件）と少なく、統計解析計画書では計 15 件を超える場合のみを解析対象とすることを規定したため、個別の構成要素としては解析されなかった。

末期腎不全についてさらに解析したところ、末期腎不全に対する治療効果は、eGFR の 15 mL/min/1.73 m^2 未満の持続（ハザード比：0.67、95% CI：0.51, 0.88、$p = 0.0045$［名目上］）及び慢性透析療法（ハザード比：0.66、95% CI：0.48, 0.90、$p = 0.0080$［名目上］）のイベント発現

率の低下によるものであった（DAPA-CKD 試験 CSR 図 14.2.2.15 及び図 14.2.2.14 を参照）。腎臓移植は 11 例（ダパグリフロジン群 3 例、プラセボ群 8 例）であった。

表 6　　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）のイベントの新規発現までの期間（DAPA-CKD 試験：FAS）

	Dapa 10 mg (N=2152)		Placebo (N=2152)				
Variable	Subjects with events n (%)	Event rate	Subjects with events n (%)	Event rate	Hazard ratio	95% CI	p-value
Composite of ≥ 50% eGFR decline, ESRD, and renal or CV death	197 (9.2)	4.6	312 (14.5)	7.5	0.61	(0.51, 0.72)	< 0.0001[b]
≥ 50% decline in eGFR	112 (5.2)	2.6	201 (9.3)	4.8	0.53	(0.42, 0.67)	< 0.0001
ESRD	109 (5.1)	2.5	161 (7.5)	3.8	0.64	(0.50, 0.82)	0.0004
eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2	84 (3.9)	1.9	120 (5.6)	2.8	0.67	(0.51, 0.88)	0.0045
Chronic dialysis[a]	68 (3.2)	1.5	99 (4.6)	2.2	0.66	(0.48, 0.90)	0.0080
Receiving renal transplant[a]	3 (0.1)	0.1	8 (0.4)	0.2			
Renal death[a]	2 (<0.1)	0.0	6 (0.3)	0.1			
CV death[a]	65 (3.0)	1.4	80 (3.7)	1.7	0.81	(0.58, 1.12)	0.2029

DAPA-CKD 試験 CSR 表 13 から引用

[a] Adjudicated.

[b] Unformatted p-value 0.000000028267.

The eGFR event needs to be sustained (defined as two consecutive eGFR decline more than 28 days apart) to be an event, ≥ 50% eGFR decline is compared to baseline. 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. 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. This is not presented for variables with less than 15 events in total (both arms combined). All p-values are unadjusted. P-values for variables not included in the confirmatory testing sequence, or following a non-significant test in the sequence, are regarded as nominal.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; FAS, full analysis set; N, number of subjects in treatment group; n, number of subjects included in analysis; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio.

2.7.6.2.1.4.1.1 主要評価項目の感度分析

「死因不明」と判定された死亡をエンドポイントイベントとして含めずに打ち切りイベントとした感度分析の結果は、主要解析の結果と一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.2.4 を参照）。On-treatment 期における主要評価項目の感度分析の結果（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.2.6 を参照）及び 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イベントとした感度分析の結果は、主要解析の結果と一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.2.7 を参照）。

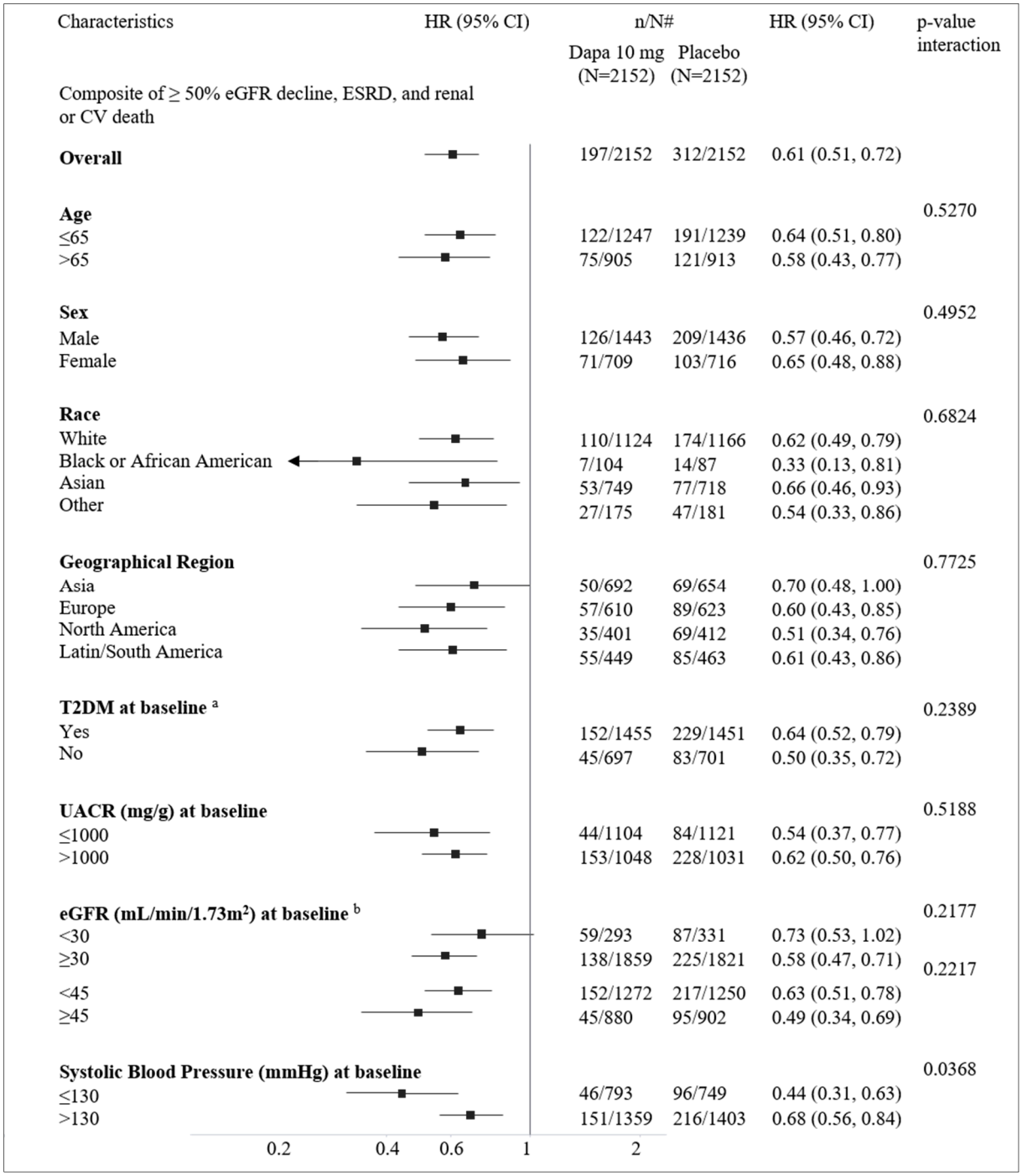
2.7.6.2.1.4.1.2 主要評価項目のサブグループ解析

主要複合エンドポイント及びその構成項目のフォレストプロットを図 4 に示す。

主要複合エンドポイントにおけるダパグリフロジン投与によるイベント発現率に対する治療効果は、T2DM 患者（ハザード比：0.64、95% CI：0.52, 0.79、$p < 0.0001$［名目上］）及び糖尿病非合併患者（ハザード比：0.50、95% CI：0.35, 0.72、$p = 0.0002$［名目上］）のサブグループ間で一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.2.3 を参照）。

ダパグリフロジン投与によるベネフィットは、すべての他のサブグループを通じて一貫していた。収縮期血圧別（130 mmHg 以下、130 mmHg 超）のサブグループでは有意な交互作用が認められたが、いずれのサブグループも良好な治療効果が示された（図 4 及び DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.2.3 を参照）。

図 4　主要複合エンドポイント及びその構成項目のフォレストプロット（サブグループ別）（DAPA-CKD 試験：FAS）



DAPA-CKD 試験 CSR 図 5 から引用

[a] Defined as history of T2DM or HbA1c ≥ 6.5% at both visit 1 and visit 2. n/N#, Number of subjects with event/number of subjects in the subgroup.

[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.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; FAS, full analysis set; HbA1c: glycated haemoglobin; N, number of subjects; n, number of subjects included in analysis; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UACR, urine albumin creatinine ratio.

2.7.6.2.1.4.2 副次的評価項目

2.7.6.2.1.4.2.1 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）のイベントの新規発現までの期間

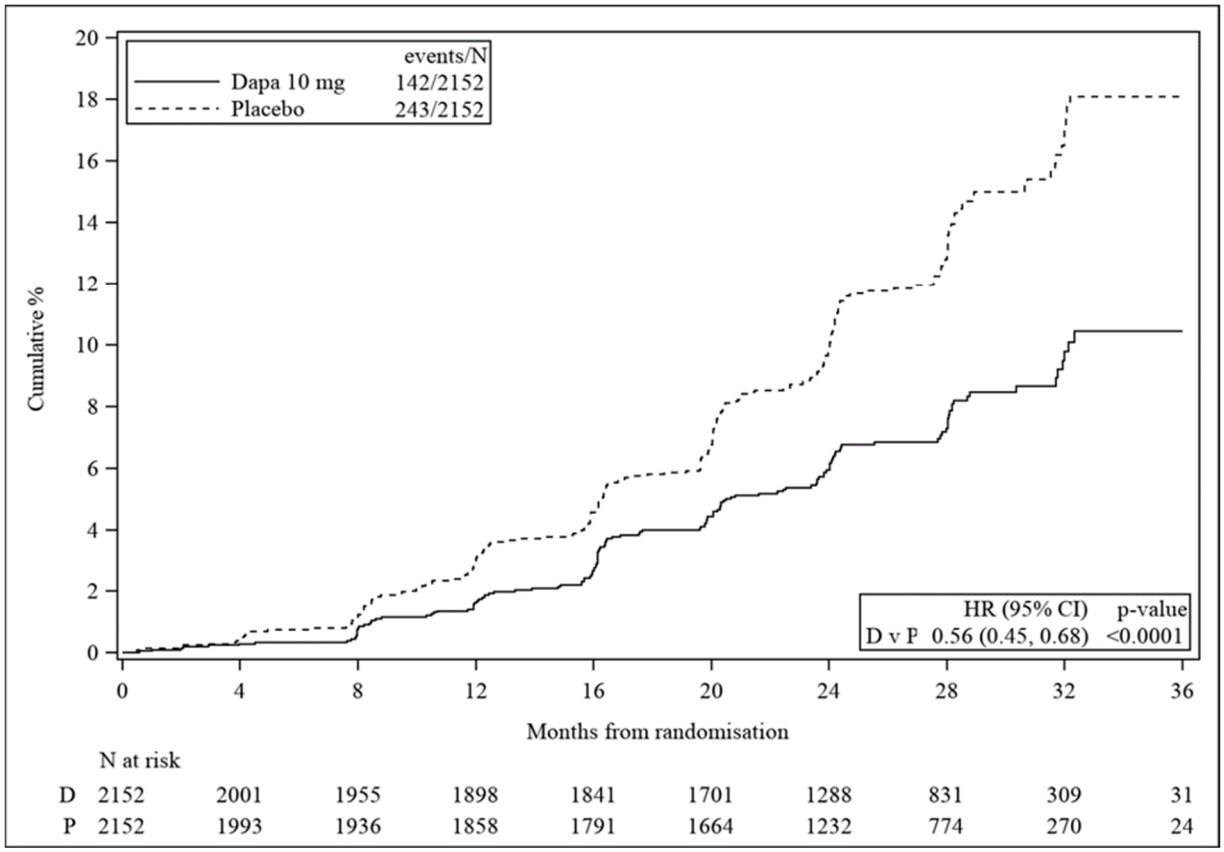
eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死の新規発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 5 に示す。

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において、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比：0.56、95% CI：0.45, 0.68、$p < 0.0001$）（図 5、DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.1 及び表 14.2.3.1 を参照）。本複合エンドポイントのいずれかのイベントが認められた被験者はダパグリフロジン群で 142 例、プラセボ群で 243 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 3.3 及び 5.8 であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.3.1 を参照）。この結果は、主要複合エンドポイントの結果と一貫していた。

本複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線は投与開始の早期から分離し、試験期間を通して分離が継続した。

本複合エンドポイントにおけるダパグリフロジン投与によるベネフィットは、T2DM 患者及び糖尿病非合併患者のサブグループ間で概して一貫しており、主要評価項目のサブグループ解析の結果と同様であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.3.2 及び図 14.2.6.1 を参照）。

図 5　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）のイベントの新規発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（DAPA-CKD 試験：FAS）



DAPA-CKD 試験 CSR 図 6 から引用

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; v, versus.

2.7.6.2.1.4.2.2　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の新規発現までの期間

心血管死又は心不全による入院のイベントの新規発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 6 に示す。

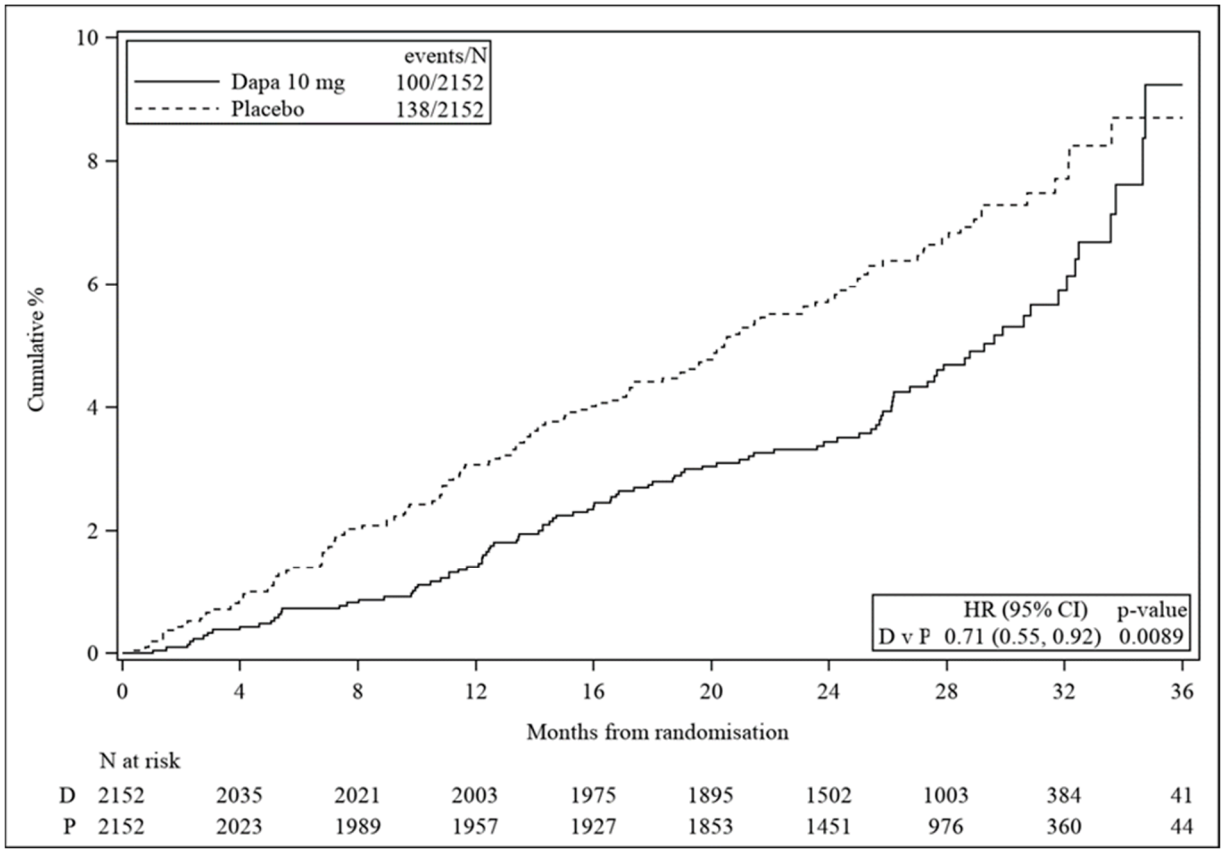
心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントのイベント発現率の低下において、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比：0.71、95% CI：0.55, 0.92、p = 0.0089）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.4.1 及び表 14.2.1 を参照）。本複合エンドポイントのいずれかのイベントが認められた被験者はダパグリフロジン群で 100 例、プラセボ群で 138 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 2.2 及び 3.0 であった。

本複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線は投与開始の早期から分離し、試験期間を通して分離が継続した。なお、試験の終盤に向けて打ち切り率が高くなり、追跡対象被験者数が少なくなったため曲線が交差した。

いずれの構成要素も複合エンドポイントへの治療効果に寄与した。心不全による入院のイベント発現率は、プラセボ群に対してダパグリフロジン群で低下した（ハザード比：0.51、95% CI：0.34, 0.76、p = 0.0007［名目上］）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.4.1 及び図 14.2.6.5 を参照）。心血管死のイベント発現率は、ダパグリフロジン群で数値上低下した（ハザード比：0.81、95% CI：0.58, 1.12、p = 0.2029［名目上］）（表 6 及び DAPA-CKD 試験 CSR 図 14.2.2.13 を参照）。

心血管死又は心不全による入院におけるダパグリフロジン投与によるベネフィットは、T2DM 患者及び糖尿病非合併患者のサブグループ間で一貫しており、他のサブグループ解析においても概して一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.4.2 及び図 14.2.6.2 を参照）。性別において有意な交互作用が検出されたが、ハザード比は女性及び男性いずれもダパグリフロジンの良好な治療効果を示した（DAPA-CKD 試験 CSR 図 14.2.6.2 を参照）。

図 6　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の新規発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（DAPA-CKD 試験：FAS）



DAPA-CKD 試験 CSR 図 8 から引用

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; CV, cardiovascular; 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; v, versus.

2.7.6.2.1.4.2.3 全死亡（死因を問わない）までの期間

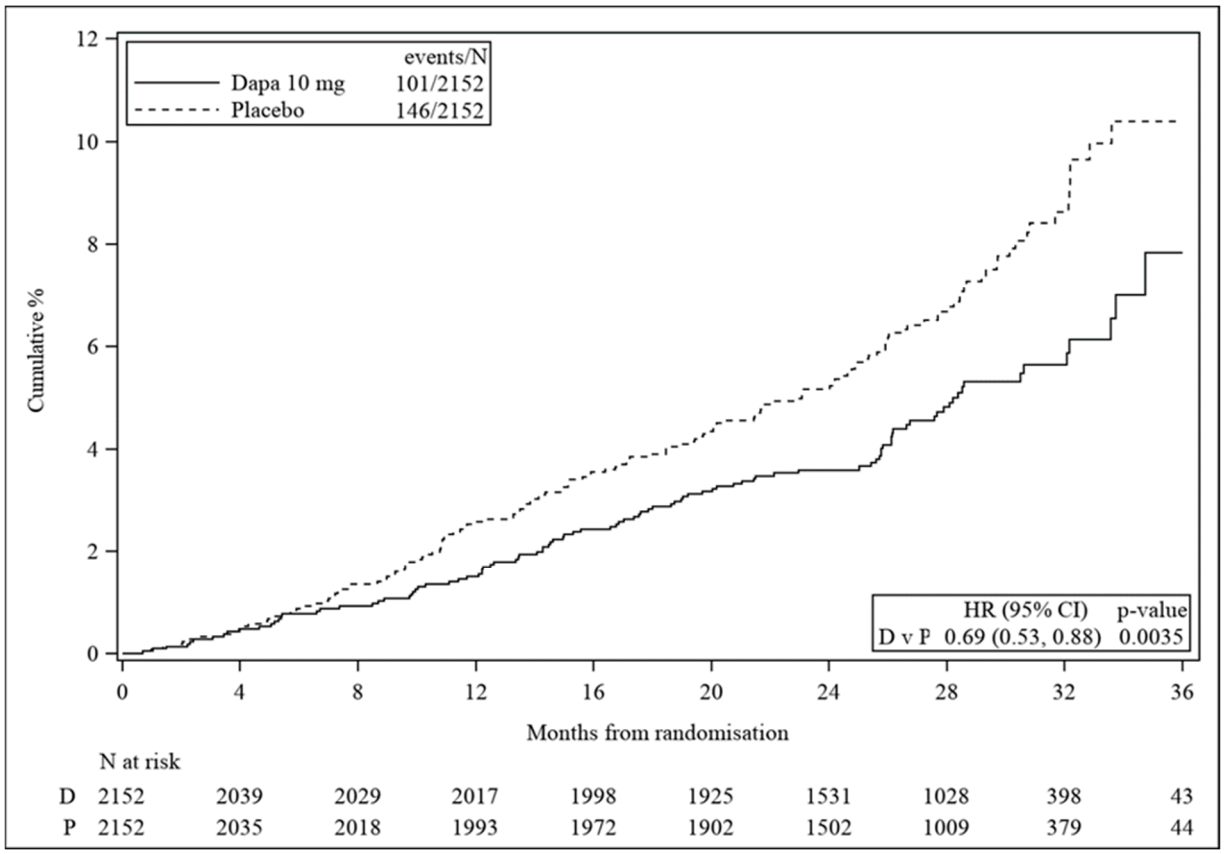
全死亡（死因を問わない）までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 7 に示す。

全死亡（死因を問わない）のイベント発現率の低下において、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比：0.69、95% CI：0.53, 0.88、p = 0.0035）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.1 及び表 14.2.5.1 を参照）。全死亡（死因を問わない）が認められた被験者はダパグリフロジン群で 101 例、プラセボ群で 146 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 2.2 及び 3.1 であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.5.1 を参照）。

全死亡（死因を問わない）の Kaplan-Meier 曲線は投与開始の早期から分離し、試験期間を通して分離が継続した。

全死亡（死因を問わない）におけるダパグリフロジン投与によるベネフィットは、T2DM 患者及び糖尿病非合併患者、並びにすべてのサブグループ間で一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.5.2 及び図 14.2.6.7 を参照）。

図 7　全死亡（死因を問わない）までの期間の Kaplan-Meier 曲線（DAPA-CKD 試験：FAS）



DAPA-CKD 試験 CSR 図 10 から引用

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; v, versus.

2.7.6.2.1.4.3 探索的評価項目

探索的複合エンドポイントを構成する各要素のうち、重要な探索的項目に関して記述する。

2.7.6.2.1.4.3.1 尿中アルブミン／クレアチニン比

UACR のベースラインからの経時的な変化率の解析では、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較してより大きな低下が示された。UACR（mg/g）の 36 カ月時点で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-41.10%、プラセボ群で-20.08%であり、投与群間の差は-26.31%（95% CI：-36.82, -14.04、p = 0.0001［名目上］）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.5 及び図 14.2.7.30 を参照）。

2.7.6.2.1.4.3.2 血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇

中央検査機関による直近の測定値と比較して血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇が認められた場合、急性腎障害の影響が評価され、中央判定された（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.7 を参照）。ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して、血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇の初回発現までの時間が低下した（ハザード比：0.68、95% CI：0.49, 0.94、p = 0.0187［名目上］）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.8 及び図 14.2.7.27 を参照）。

2.7.6.2.1.4.3.3 eGFR

eGFR（CKD-EPI）のベースラインからの経時的な平均変化率の解析では、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して SGLT2 阻害作用に基づく投与開始後初期の eGFR の低下が認められた。その後は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して腎機能の低下は緩徐となった（DAPA-CKD 試験 CSR 図 14.2.8.2 を参照）。

ベースラインから 30 カ月時点までを算出（最小二乗平均［±標準誤差］）した eGFR スロープは、ダパグリフロジン群で-2.86 [0.11] mL/min/1.73 m^2/year、プラセボ群で-3.79 [0.11] mL/min/1.73 m^2/year であり、投与群間の差は 0.93 mL/min/1.73 m^2/year（95% CI：0.61, 1.25、p < 0.0001［名目上］）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.2.1 を参照）。

投与開始後 2 週間から 30 カ月時点までを算出（最小二乗平均［±標準誤差］）した eGFR スロープは、ダパグリフロジン群で-1.67 [0.11] mL/min/1.73 m^2/year、プラセボ群で-3.59 [0.11] mL/min/1.73 m^2/year であり、投与群間の差は 1.92 mL/min/1.73 m^2/year（95% CI：1.61, 2.24、p < 0.0001［名目上］）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.2.1 を参照）。

30%以上の eGFR 低下イベント及び 40%以上の eGFR 低下イベント発現率は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低かった（30%以上の eGFR 低下ではハザード比：0.76、95% CI：0.67, 0.87、p < 0.0001［名目上］、40%以上の eGFR 低下ではハザード比：0.63、95% CI：0.53, 0.74、p < 0.0001［名目上］）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.1 を参照）。これらの結果は、主要複合エンドポイントの構成要素である eGFR の 50%以上の低下の結果と一貫していた（表 6）。

2.7.6.2.1.4.3.4 収縮期血圧

収縮期血圧のベースラインからの変化の解析では、投与開始後 14 日から 36 カ月時点の測定時まで試験期間を通してダパグリフロジン群で収縮期血圧が低下し、投与群間の平均の差は-2.21 mmHg から-3.68 mmHg の範囲であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.11 を参照）。

2.7.6.2.1.4.3.5 複合エンドポイント（心筋梗塞、脳卒中、又は心血管死）

心筋梗塞、脳卒中、及び心血管死からなる複合エンドポイントのイベント発現率は投与群間で類似していた（ハザード比：0.92、95% CI：0.72, 1.16、p = 0.4678［名目上］）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.18 を参照）。

2.7.6.2.1.4.3.6 HbA1c

T2DM 患者における、投与開始後 14 日から 16 カ月時点の測定時までの HbA1c のベースラインからの平均変化率の解析では、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較してより大きな低下が示された。投与群間の平均変化率の差は-0.05%から-0.24%であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.10 を参照）。20 カ月時点から 36 カ月時点までは投与群間で有意な差は認められなかった。

2.7.6.2.1.4.3.7 体重

体重のベースラインからの経時的な変化量の解析では、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較してより大きな減少が認められた。投与開始後 14 日から 36 カ月時点までのベースラインからの平均変化量は、ダパグリフロジン群で-1.73 kg、プラセボ群で-0.93 kg であり、投与群間の差は-0.80 kg（95% CI：-1.47, -0.14、p = 0.0177［名目上］）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.12 を参照）。

2.7.6.2.1.4.3.8 高カリウム血症

高カリウム血症（血清カリウム値 5.5 mmol/L 超）の発現率はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で数値上低下した（ハザード比：0.93、95% CI：0.82, 1.04、p = 0.1998［名目上］）（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.2.7.6 を参照）。

2.7.6.2.1.5 安全性の評価

2.7.6.2.1.5.1 曝露量

治験薬の曝露期間及び累積曝露量の推移を表 7 に示す。

治験薬の曝露期間は 0～39.0 カ月であった。試験全体でのダパグリフロジンへの曝露は 4,448 人・年であった。治験薬の曝露期間の中央値は、ダパグリフロジン群で 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。

治験薬を減量した患者はダパグリフロジン群で 90 例（4.2%）、プラセボ群で 61 例（2.8%）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.1.2 を参照）。これらの患者のうち、ダパグリフロジン群で 67 例（3.1%）、プラセボ群で 48 例（2.2%）の患者はダパグリフロジン 10 mg 又は対応するプラセボ 10 mg に戻らなかった。減量の理由は有害事象が最も多く、ダパグリフロジン群で 48 例（2.2%）、プラセボ群で 35 例（1.6%）であった。

表 7　　治験薬の曝露期間及び累積曝露量の推移（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistic	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Duration of exposure (months)[a]	n	2149	2149
	Mean	24.8	24.3
	SD	9.4	9.6
	Minimum	0.0	0.0
	1st quartile	22.3	21.7
	Median	27.3	27.0
	3rd quartile	31.2	31.1
	Maximum	39.0	38.8
	Total treatment years	4448	4359
Cumulative exposure over time, n (%)[b]	≥ 1 day	2149 (100.0)	2149 (100.0)
	≥ 1 month	2121 (98.7)	2120 (98.7)
	≥ 6 months	1946 (90.6)	1932 (89.9)
	≥ 12 months	1865 (86.8)	1829 (85.1)
	≥ 18 months	1773 (82.5)	1745 (81.2)
	≥ 24 months	1423 (66.2)	1364 (63.5)
	≥ 28 months	992 (46.2)	945 (44.0)
	≥ 32 months	445 (20.7)	411 (19.1)
	≥ 36 months	80 (3.7)	70 (3.3)
Actual exposure (months)[c]	n	2149	2149
	Mean	24.6	24.1
	SD	9.4	9.6
	Minimum	0.0	0.0
	1st quartile	22.0	21.5
	Median	27.1	26.7
	3rd quartile	31.0	30.9
	Maximum	39.0	38.8
	Total treatment years	4404	4318

DAPA-CKD 試験 CSR 表 16 から引用

[a] Total exposure (months) = (last dose date - first dose date + 1)/30, regardless of interruptions.

[b] Rows are cumulative and subjects are included if they have taken treatment up to and including that day.

[c] Actual duration of exposure = Total duration of exposure, excluding interruptions.

Dapa, dapagliflozin; n, the number of subjects who received study drug; N, number of subjects in treatment group; SD, standard deviation.

2.7.6.2.1.5.2　有害事象

有害事象の要約を表 8 に示す。

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、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低かった。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、又は減量に至った有害事象の発現割合は投与群間で類似していた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。

表 8　　有害事象の要約（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
死亡に至った有害事象（on-treatment 期）	67 (3.1)	85 (4.0)
死亡に至った有害事象（on/off treatment 期）	106 (4.9)	159 (7.4)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）（on-treatment 期）	594 (27.6)	674 (31.4)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）（on/off treatment 期）	633 (29.5)	729 (33.9)
投与中止に至った有害事象	118 (5.5)	123 (5.7)
投与中断に至った有害事象	272 (12.7)	268 (12.5)
減量に至った有害事象	39 (1.8)	31 (1.4)
因果関係が否定できない有害事象 [b]	275 (12.8)	222 (10.3)
糖尿病ケトアシドーシス [c]	0	2 (0.1)
重度の低血糖事象 [d]	14 (0.7)	28 (1.3)
体液量減少を示唆する有害事象 [e]	120 (5.6)	84 (3.9)
骨折 [e]	85 (4.0)	69 (3.2)
腎関連事象 [e]	144 (6.7)	169 (7.9)
切断 [f]	35 (1.6)	39 (1.8)

DAPA-CKD 試験 CSR 表 17 から引用

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.

[c] Events adjudicated as definite or probable diabetic ketoacidosis.

[d] AE with the following criteria confirmed by the investigator: i) Symptoms of severe impairment in consciousness or behaviour ii) need of external assistance iii) intervention to treat hypoglycaemia iv) prompt recovery of acute symptoms following the intervention.

[e] Based on predefined list of preferred terms (see DAPA-CKD CSR Table 14.3.14).

[f] Surgical or spontaneous/non-surgical amputation, excluding amputation due to trauma.

Fractures and amputations are presented for the on- and off- treatment period; AEs with outcome death and SAEs are presented for both the on-treatment and on- and off- treatment periods. All other safety variables are presented for the on-treatment period (AE onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug). When summarising AEs leading to discontinuation, interruption, or dose reduction no upper cut-off day window (ie, 30 days from last dosing date) was applied.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; IP, investigational product; SAE, serious AE.

2.7.6.2.1.5.3　死亡

いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の死亡に至った有害事象を表 9 に示す。

On-treatment 期では、死亡に至った有害事象はダパグリフロジン群で 67 例（3.1%）、プラセボ群で 85 例（4.0%）に認められ、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった（表 8 を参照）。これらの結果は、年齢別（65 歳以下、65 歳超）、ベースライン時の eGFR 別

（30 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 未満及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上）、及び糖尿病合併の有無別のすべてのサブグループでも一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.6、表 14.3.2.7、表 14.3.2.5、及び表 14.3.2.1.1 を参照）。

On/off treatment 期では、死亡に至った有害事象はダパグリフロジン群で 106 例（4.9%）、プラセボ群で 159 例（7.4%）に認められた。発現割合の最も高い死亡に至った有害事象（器官別大分類）は、いずれの投与群でも心臓障害であった。発現割合の高い死亡に至った有害事象（基本語）は、ダパグリフロジン群では死亡、急性心筋梗塞、心筋梗塞、及び敗血症性ショック、プラセボ群では死亡、急性心筋梗塞、肺炎、及び敗血症性ショックであった。

表 9 いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の死亡に至った有害事象（on/off treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class/Preferred term	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with AE with outcome of death	106 (4.9)	159 (7.4)
感染症および寄生虫症	15 (0.7)	31 (1.4)
敗血症性ショック	5 (0.2)	9 (0.4)
肺炎	4 (0.2)	11 (0.5)
敗血症	1 (0.0)	7 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (0.4)	17 (0.8)
遠隔転移を伴う前立腺癌	2 (0.1)	0
肺の悪性新生物	1 (0.0)	4 (0.2)
非小細胞肺癌	0	2 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.0)	3 (0.1)
神経系障害	5 (0.2)	9 (0.4)
虚血性脳卒中	2 (0.1)	3 (0.1)
脳血管発作	1 (0.0)	2 (0.1)
心臓障害	34 (1.6)	41 (1.9)
急性心筋梗塞	8 (0.4)	11 (0.5)
心筋梗塞	5 (0.2)	3 (0.1)
心不全	4 (0.2)	8 (0.4)
心肺停止	4 (0.2)	1 (0.0)
心停止	3 (0.1)	8 (0.4)
急性心不全	2 (0.1)	0
心筋虚血	2 (0.1)	0
うっ血性心不全	0	4 (0.2)
血管障害	1 (0.0)	2 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (0.4)	6 (0.3)
急性肺水腫	2 (0.1)	0
急性呼吸不全	2 (0.1)	0
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.1)	1 (0.0)
肺塞栓症	2 (0.1)	1 (0.0)
呼吸不全	0	2 (0.1)
胃腸障害	2 (0.1)	4 (0.2)
上部消化管出血	0	2 (0.1)
肝胆道系障害	0	4 (0.2)
肝硬変	0	2 (0.1)
腎および尿路障害	6 (0.3)	10 (0.5)
末期腎疾患	2 (0.1)	4 (0.2)

表 9 いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の死亡に至った有害事象（on/off treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class/Preferred term	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
腎不全	1 (0.0)	2 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (1.0)	31 (1.4)
死亡	15 (0.7)	27 (1.3)
突然死	4 (0.2)	1 (0.0)
多臓器機能不全症候群	2 (0.1)	0
心突然死	1 (0.0)	2 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.1)	0

DAPA-CKD 試験 CSR 表 27 から引用

[a] Number (%) of subjects with AE with outcome of death, sorted by international order for system organ class and by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.

Subjects with multiple events are counted once for each system organ class/preferred term.

This table includes deaths that occurred on or after date of first dose of study drug, with a frequency ≥ 0.1% in either treatment group.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version: 23.0.

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin.

2.7.6.2.1.5.4 重篤な有害事象

いずれかの投与群で発現割合 0.5%以上の重篤な有害事象を表 10 に示す。

On-treatment 期では、重篤な有害事象はダパグリフロジン群で 594 例（27.6%）、プラセボ群で 674 例（31.4%）に認められ、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。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。

サブグループ解析の結果では、65 歳以下及び 65 歳超、並びにベースライン時の eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 未満及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上では全体集団の結果と一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.6 及び表 14.3.2.5 を参照）。eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループでは重篤な有害事象はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なく全体集団の結果と一貫していたが、重篤な有害事象の発現割合はダパグリフロジン群で 93 例（31.7%）、プラセボ群で 123 例（37.2%）であり、いずれの投与群でも全体集団に対してわずかに高かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.4.6 を参照）。糖尿病合併の有無別のサブグループにおける結果も一貫しており、T2DM 患者と比較して糖尿病非合併患者で重篤な有害事象は少なかったが、投与群間の差は小さかった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.1.1 を参照）。

On/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同様であり、重篤な有害事象はダパグリフロジン群で 633 例（29.5%）、プラセボ群で 729 例（33.9%）に認められ、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.4.2 及び表 14.3.4.4 を参照）。

On-treatment 期の結果と一致し、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肺炎、急性腎障害、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。

表 10　いずれかの投与群で発現割合 0.5%以上の重篤な有害事象（on-treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any SAE	594 (27.6)	674 (31.4)
急性腎障害	36 (1.7)	44 (2.0)
肺炎	36 (1.7)	58 (2.7)
心不全	35 (1.6)	48 (2.2)
急性心筋梗塞	28 (1.3)	38 (1.8)
末期腎疾患	23 (1.1)	29 (1.3)
虚血性脳卒中	21 (1.0)	22 (1.0)
尿路感染	20 (0.9)	13 (0.6)
慢性腎臓病	15 (0.7)	27 (1.3)
蜂巣炎	14 (0.7)	15 (0.7)
不安定狭心症	12 (0.6)	22 (1.0)
腎機能障害	12 (0.6)	13 (0.6)
一過性脳虚血発作	11 (0.5)	8 (0.4)
うっ血性心不全	10 (0.5)	16 (0.7)
脳血管発作	10 (0.5)	8 (0.4)
心筋梗塞	10 (0.5)	5 (0.2)
骨髄炎	10 (0.5)	10 (0.5)
前立腺癌	10 (0.5)	5 (0.2)
低血糖	9 (0.4)	17 (0.8)
敗血症	9 (0.4)	14 (0.7)
心房細動	6 (0.3)	17 (0.8)
死亡	6 (0.3)	11 (0.5)
高カリウム血症	6 (0.3)	11 (0.5)
高血糖	5 (0.2)	15 (0.7)

DAPA-CKD 試験 CSR 表 28 から引用

[a] Number (%) of subjects with SAEs, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
This table includes SAEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug, with a frequency ≥ 0.5% in either treatment group.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version: 23.0.
Dapa, dapagliflozin; SAE, serious adverse event.

2.7.6.2.1.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 11 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は全体として低く、ダパグリフロジン群で 118 例（5.5%）、プラセボ群で 123 例（5.7%）に認められた。基本語別の主な治験薬の投与中止に至った有害事象は、ダパグリフロジン群では慢性腎臓病、糸球体濾過率減少、及び腎機能障害、プラセボ群では腎機能障害、糸球体濾過率減少、及び末期腎疾患であった。

全体集団の結果は 65 歳以下及びベースライン時の eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 以上のサブグループの結果と一貫していた。65 歳超及びベースライン時の eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループでは治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合がプラセボ群でわずかに低かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.5 及び表 14.3.2.6 を参照）。eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループの結果は全体集団の結果と一貫していたが、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 28 例（9.6%）、プラセボ群で 36 例（10.9%）であり、いずれの投与群でも全体集団に対して高かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.5.6 を参照）。本サブグループで予期されていた通り、いずれの投与群でも主な治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類）は腎および尿路障害であった。

いずれの投与群でも T2DM 患者よりも糖尿病非合併患者で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、糖尿病非合併患者ではダパグリフロジン群と比較してプラセボ群でわずかに低かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.2.1 を参照）。

表 11 いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象（on-treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Subjects with any AE leading to discontinuation of IP[b]	118 (5.5)	123 (5.7)
慢性腎臓病	11 (0.5)	6 (0.3)
糸球体濾過率減少	9 (0.4)	10 (0.5)
腎機能障害	9 (0.4)	12 (0.6)
尿路感染	7 (0.3)	3 (0.1)
末期腎疾患	6 (0.3)	7 (0.3)
急性腎障害	5 (0.2)	6 (0.3)
下痢	4 (0.2)	3 (0.1)
虚血性脳卒中	4 (0.2)	2 (0.1)
急性心筋梗塞	2 (0.1)	5 (0.2)
血中クレアチニン増加	2 (0.1)	1 (0.0)
心不全	2 (0.1)	1 (0.0)
血液量減少症	2 (0.1)	1 (0.0)
骨髄炎	2 (0.1)	0
前立腺癌	2 (0.1)	1 (0.0)
腎不全	2 (0.1)	2 (0.1)
皮膚潰瘍	2 (0.1)	0
外陰膣真菌感染	2 (0.1)	0
うっ血性心不全	1 (0.0)	2 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.0)	2 (0.1)
無力症	0	2 (0.1)
糖尿病性腎症	0	2 (0.1)
低血糖	0	2 (0.1)
肺炎	0	3 (0.1)
呼吸不全	0	2 (0.1)

DAPA-CKD 試験 CSR 表 29 から引用

[a] Number (%) of subjects with an AE leading to discontinuation of IP, sorted in descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.

[b] Action taken, drug permanently discontinued.

Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

This table includes all DAEs with a frequency ≥ 0.1% in either treatment group.

MedDRA version: 23.0.

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; IP, investigational product; DAE, AE leading to discontinuation of IP.

2.7.6.2.1.5.6 特に注目すべき有害事象

2.7.6.2.1.5.6.1 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要約を表 12 に示す。

On treatment 期では、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で 120 例（5.6%）、プラセボ群で 84 例（3.9%）であり、100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 2.68 及び 1.91 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、ダパグリフロジン群で 16 例（0.7%）、プラセボ群で 15 例（0.7%）であり、投与群間で類似していた。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の発現例数は、ダパグリフロジン群で 4 例（0.2%）、プラセボ群で 1 例（0.0%）と少なかった。

主な体液量減少を示唆する有害事象（基本語）は、低血圧（ダパグリフロジン群 47 例［2.2%］、プラセボ群 28 例［1.3%］）、次いで血液量減少（ダパグリフロジン群 37 例［1.7%］、プラセボ群 21 例［1.0%］）であった。その他のすべての有害事象はいずれの投与群でも発現割合が 1.0%未満であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.8.2 を参照）。

サブグループ解析の結果では、65 歳以下及び 65 歳超、eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 未満及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上、並びにベースライン時の収縮期血圧 130 mmHg 以下及び 130 mmHg 超のサブグループで全体集団の結果と概して一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.8.3 を参照）。ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループでは両投与群の結果は類似していた。

いずれの投与群でも T2DM 患者よりも糖尿病非合併患者で体液量減少を示唆する有害事象は少なく、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.8.5 を参照）。

表 12 体液量減少を示唆する有害事象の要約（on-treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
体液量減少を示唆する有害事象[b]	120 (5.6)	84 (3.9)
Event rate per 100 subject years	2.68	1.91
Any SAE	16 (0.7)	15 (0.7)
With outcome death	0	0
SAE excluding death	16 (0.7)	15 (0.7)
Any DAE	4 (0.2)	1 (0.0)
Any SAE leading to discontinuation of IP	2 (0.1)	0
Any AE leading to dose reduction	11 (0.5)	5 (0.2)
Any AE leading to interruption	12 (0.6)	6 (0.3)
Maximum intensity[c]		
Mild	77 (3.6)	53 (2.5)
Moderate	45 (2.1)	25 (1.2)
Severe	7 (0.3)	6 (0.3)
Any AE possibly related to IP[d]	54 (2.5)	30 (1.4)

DAPA-CKD 試験 CSR 表 18 から引用

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] Based on predefined list of preferred terms.

[c] As reported by the investigator for each event.

[d] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.

The event rate is calculated as 100 times the number of patients with event, divided by the total duration of treatment (including 30 days after last dose) in the given group.

This table includes AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; DAE, AE leading to discontinuation of IP; IP, investigational product; SAE, serious AE.

2.7.6.2.1.5.6.2 腎関連事象

腎関連事象の要約を表 13 に示す。

On-treatment 期では、腎関連事象の発現例数はダパグリフロジン群で 144 例（6.7%）、プラセボ群で 169 例（7.9%）であり、100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 3.21 及び 3.85 であった。重篤な腎関連事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 54 例（2.5%）、プラセボ群で 69 例（3.2%）であった。治験薬の投与中止に至った腎関連事象の発現例数はダパグリフロジン群で 16 例（0.7%）、プラセボ群で 20 例（0.9%）と少なかった。重度の腎関連事象の発現例数はダパグリフロジン群で 37 例、プラセボ群で 47 例であった。

主な腎関連事象（基本語）は、急性腎障害（ダパグリフロジン群 74 例［3.4%］、プラセボ群 81 例［3.8%］）、次いで腎機能障害（ダパグリフロジン群 58 例［2.7%］、プラセボ群 71 例［3.3%］）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.10.2 を参照）。

サブグループ解析の結果では、65 歳以下及び 65 歳超、eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満、並びに eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 未満及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上のサブグループで全体集団の結果と概して一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.10.3 を参照）。ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループにおける腎関連事象の発現割合はいずれの投与群も全体集団に対して高かった。

いずれの投与群でも T2DM 患者よりも糖尿病非合併患者で腎関連事象は少なく、腎関連事象の発現割合はダパグリフロジン群と比較してプラセボ群で高かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.1.1 を参照）。

表 13 腎関連事象の要約（on-treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
腎関連事象[b]	144 (6.7)	169 (7.9)
Event rate per 100 subject years	3.21	3.85
Any SAE	54 (2.5)	69 (3.2)
With outcome death	1 (0.0)	1 (0.0)
SAE excluding death	52 (2.4)	68 (3.2)
Any DAE	16 (0.7)	20 (0.9)
Any SAE leading to discontinuation of IP	6 (0.3)	8 (0.4)
Any AE leading to dose reduction	6 (0.3)	11 (0.5)
Any AE leading to interruption	25 (1.2)	28 (1.3)
Maximum intensity[c]		
Mild	44 (2.0)	40 (1.9)
Moderate	72 (3.4)	93 (4.3)
Severe	37 (1.7)	47 (2.2)
Any AE possibly related to IP[d]	35 (1.6)	27 (1.3)

DAPA-CKD 試験 CSR 表 20 から引用

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] Based on predefined list of preferred terms.

[c] As reported by the investigator for each event.

[d] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.

The event rate is calculated as 100 times the number of patients with event, divided by the total duration of treatment (including 30 days after last dose) in the given group.

This table includes AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; DAE, AE leading to discontinuation of IP; IP, investigational product; SAE, Serious AE.

2.7.6.2.1.5.6.3 糖尿病ケトアシドーシス

On-treatment 期では、糖尿病ケトアシドーシスが疑われる事象はダパグリフロジン群で 22 例（1.0%）、プラセボ群で 20 例（0.9%）に認められた。中央判定の結果、「確実（definite）」又は「可能性高い（probable）」糖尿病ケトアシドーシスと判定されたのはダパグリフロジン群で

は 0 例、プラセボ群では 2 例であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.6.2 を参照）。プラセボ群の 2 例はいずれも死亡に至った有害事象ではなかった。糖尿病非合併患者では糖尿病ケトアシドーシスの事象は認められなかった。

2.7.6.2.1.5.6.4 重度の低血糖事象

重度の低血糖事象の要約を表 14 に示す。

On-treatment 期では、重度の低血糖事象はダパグリフロジン群で 14 例（0.7%）、プラセボ群で 28 例（1.3%）に認められ、100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 0.31 及び 0.64 であった。

糖尿病非合併患者で重度の低血糖事象は認められなかった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.1.1 を参照）。

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、両投与群で重度の低血糖事象を発現した患者は、事象発現時にスルホニルウレア剤若しくはインスリンを単独使用又は併用していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.7.3 を参照）。

サブグループ解析の結果では、65 歳以下及び 65 歳超、eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 未満及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上のサブグループで全体集団の結果と概して一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.5、表 14.3.2.6 及び表 14.3.7.4 を参照）。ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループにおける重度の低血糖事象はダパグリフロジン群で 2 例（0.7%）、プラセボ群で 8 例（2.4%）であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.7.4 を参照）。

表 14　重度の低血糖事象の要約（on-treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
重度の低血糖事象[b]	14 (0.7)	28 (1.3)
Event rate per 100 subject years	0.31	0.64
Any SAE	6 (0.3)	14 (0.7)
With outcome death	0	0
SAE excluding death	6 (0.3)	14 (0.7)
Any DAE	0	1 (0.0)
Any SAE leading to discontinuation of IP	0	1 (0.0)
Any AE leading to dose reduction	0	1 (0.0)
Any AE leading to interruption	2 (0.1)	2 (0.1)
Maximum intensity[c]		
Mild	4 (0.2)	5 (0.2)
Moderate	4 (0.2)	11 (0.5)
Severe	8 (0.4)	13 (0.6)
Any AE possibly related to IP[d]	2 (0.1)	6 (0.3)

DAPA-CKD 試験 CSR 表 22 から引用

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] AE with the following criteria confirmed by the investigator: i) symptoms of severe impairment in consciousness or behaviour ii) need of external assistance iii) intervention to treat hypoglycaemia iv) prompt recovery of acute symptoms following the intervention.

[c] As reported by the investigator for each event.

[d] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.

The event rate is calculated as 100 times the number of patients with event, divided by the total duration of treatment (including 30 days after last dose) in the given group.

This table includes AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; DAE, AE leading to discontinuation of IP; IP, investigational product; SAE, serious AE.

2.7.6.2.1.5.6.5　骨折

骨折の要約を表 15 に示す。

骨折は、on/off treatment 期に発現した有害事象について解析を実施した。

On/off treatment 期では、骨折の発現例数は、ダパグリフロジン群で 85 例（4.0%）、プラセボ群で 69 例（3.2%）であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群でわずかに多かった。100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 1.75 及び 1.43 であった。

主な有害事象（基本語）は、肋骨骨折、足骨折、及び上腕骨骨折であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.9.2 を参照）。これらは骨粗鬆症性骨折に特有の部位ではなかった。骨粗鬆症により骨折しやすい部位で骨折として報告された基本語は、大腿骨骨折、大腿骨頚部骨折、股関節部骨

折、脊椎骨折、脊椎圧迫骨折、腰椎骨折、胸椎骨折、手首関節骨折、及び橈骨骨折であった。これらの部位での骨折が認められた被験者数は全体の結果と一致しており、投与群間の差は小さかった。骨折部位は基本語のグループ内での違いであり、明らかなパターンは認められなかった。

女性、高齢者、及び腎機能の低い患者など骨折のリスクが高いサブグループにおいて、ダパグリフロジンの投与による骨折のリスクの増加は認められなかった。骨折は、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満及び 65 歳超の患者においてプラセボ群と比較してダパグリフロジン群でわずかに少なく、男性に比べて女性で投与群間に大きな違いはみられなかった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.9.1、表 14.3.9.3、及び表 Table 14.3.2.2.1 を参照）。

T2DM 患者よりも糖尿病非合併患者で骨折は少なく、両投与群で発現頻度は類似していた。

表 15 骨折の要約（on-treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
骨折[b]	85 (4.0)	69 (3.2)
Event rate per 100 subject years	1.75	1.43
Any SAE	40 (1.9)	28 (1.3)
With outcome death	0	0
SAE excluding death	40 (1.9)	28 (1.3)
Any DAE	0	1 (0.0)
Any SAE leading to discontinuation of IP	0	1 (0.0)
Any AE leading to dose reduction	0	1 (0.0)
Any AE leading to interruption	10 (0.5)	4 (0.2)
Maximum intensity[c]		
Mild	24 (1.1)	18 (0.8)
Moderate	49 (2.3)	43 (2.0)
Severe	15 (0.7)	11 (0.5)
Any AE possibly related to IP[d]	4 (0.2)	3 (0.1)

DAPA-CKD 試験 CSR 表 23 から引用

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] Based on predefined list of preferred terms.

[c] As reported by the investigator for each event.

[d] As assessed by the investigator, as with reasonable possibility caused by the IP.

The event rate is calculated as 100 times the number of patients with event divided by the total duration of follow-up in the given group.

This table includes AEs with an onset date on or after date of first dose of study drug.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE, adverse event; Dapa, dapagliflozin; DAE, AE leading to discontinuation of IP; IP, investigational product; SAE, serious AE.

2.7.6.2.1.5.6.6 切断

切断の種類及び部位を表 16 に示す。

切断は、on/off treatment 期に発現した有害事象について解析を実施した。

On/off treatment 期では、外科的切断を少なくとも 1 回受けた患者（外傷を除く）は、ダパグリフロジン群で 35 例（1.6%）、プラセボ群で 39 例（1.8%）と投与群間で類似していた。100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 0.72 及び 0.81 であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.11.1 を参照）。糖尿病非合併患者 1 例（プラセボ群）のみで非外傷性切断が報告された（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.2.2.1 を参照）。

大部分の患者が外科的切断であり、外傷性又は非外科的切断は一部の患者のみで発現した。外科的切断の患者の多くは 1 回のみの下肢切断であった。

サブグループ解析の結果では、65 歳以下及び 65 歳超、性別、ベースライン時の eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 未満、及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上のサブグループで全体集団の結果と一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.11.6 を参照）。65 歳超及び eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のリスクが高い患者のサブグループで発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

切断に影響する因子及びトリガーとなる条件は、投与群間で類似していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.11.4 を参照）。切断のトリガーとなる主な条件は、感染（ダパグリフロジン群 30 例［1.4%］、プラセボ群 32 例［1.5%］）であった。切断に影響する主な因子は、ニューロパチー（両投与群 0.6%）であった。

表 16　切断の種類及び部位（on/off treatment 期）（DAPA-CKD 試験：安全性解析対象集団）

Category	Number (%) of subjects[a]	
	Dapa 10 mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
切断[b]	36 (1.7)	39 (1.8)
1 amputation	24 (1.1)	28 (1.3)
2 amputations	9 (0.4)	4 (0.2)
3 amputations	2 (0.1)	4 (0.2)
> 3 amputations	1 (0.0)	3 (0.1)
Type of event		
Trauma by accident	1 (0.0)	0
Surgical amputation	34 (1.6)	38 (1.8)
Spontaneous/non-surgical amputation	1 (0.0)	1 (0.0)
Anatomic localisation		
Lower limb amputation	35 (1.6)	39 (1.8)
Big toe	9 (0.4)	11 (0.5)
Index toe	6 (0.3)	4 (0.2)
Middle toe	7 (0.3)	3 (0.1)
Fourth toe	5 (0.2)	6 (0.3)
Little toe	4 (0.2)	4 (0.2)
Trans metatarsal	0	5 (0.2)
Foot	0	1 (0.0)
Below knee	7 (0.3)	8 (0.4)
Above knee	6 (0.3)	12 (0.6)
Other	6 (0.3)	9 (0.4)
Upper limb amputation	1 (0.0)	0
Thumb	0	0
Index finger	0	0
Middle finger	0	0
Ring finger	0	0
Little finger	0	0
Hand	0	0
Below elbow	0	0
Above elbow	0	0
Missing	1 (0.0)	0

DAPA-CKD 試験 CSR 表 26 から引用

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

[b] Reported by the investigator on the CRF amputation form.

This table includes events with an onset date on or after date of first dose of study drug.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

Dapa, dapagliflozin.

2.7.6.2.1.5.6.7 下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）

「前兆事象」の発現例数は、ダパグリフロジン群で 220 例（10.2%）、プラセボ群で 200 例（9.3%）であり、100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 4.53 及び 4.15 であった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.12.1 を参照）。これらの被験者のうち、切断を受けた被験者は、ダパグリフロジン群で 18 例、プラセボ群で 23 例であった。

eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループにおける前兆事象の発現率は全体集団の結果と一貫していた（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.12.4 を参照）。

本サブグループで切断を受けた被験者は、プラセボ群の 2 例であった。

2.7.6.2.1.5.6.8 フルニエ壊疽

On/off treatment 期では、6 例（ダパグリフロジン群 3 例、プラセボ群 3 例）が盲検下で医学的評価の対象として特定された（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.13 を参照）。これらの事象のうちプラセボ群の 1 例（肛門膿瘍）でフルニエ壊疽と確定された。

2.7.6.2.1.5.7 臨床検査値

2.7.6.2.1.5.7.1 血液学的検査

血液学的検査において、予期しない臨床的に重要な経時的変化は認められなかった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.16.1～表 14.3.16.3 を参照）。プラセボ群と比較してダパグリフロジン群では作用機序に基づくヘモグロビンの平均値の増加が認められた（最終測定時のベースラインからの平均変化量はダパグリフロジン群で 3.9 g/L、プラセボ群で-3.2 g/L）。

2.7.6.2.1.5.7.2 血液生化学検査

血清クレアチニンの平均値は試験開始後、早期に増加し、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して増加量が大きかった。しかしながら、その後は差が見られなくなり、12 カ月時点以降はベースラインからの平均変化量はプラセボ群で大きかった。血清クレアチニンの推移と一致して、ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較して試験開始後、早期に eGFR の低下が認められたが、投与群間の差は経時的に変化し、16 カ月時点及び 36 カ月時点までの平均変化量はプラセボ群でやや大きかった。

ALP、ALT、AST、総ビリルビン、BUN、HbA1c、リン酸塩、カリウム、及びナトリウムは、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった。

ヘマトクリット増加の臨床検査値異常が認められた被験者は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して多かった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.16.1 を参照）。

ALP、ALT、AST、総ビリルビン、及びクレアチニン増加の臨床検査値異常が認められた被験者は、ダパグリフロジン群でわずかであった。カリウム増加、ナトリウム減少、及びナトリウム増加の臨床検査値異常が認められた被験者もダパグリフロジン群でわずかであった（DAPA-CKD 試験 CSR 表 14.3.16.2 を参照）。

2.7.6.2.1.5.8 尿検査

Visit 1 及び Visit 2 でディップスティックによる妊娠検査、並びにスポット尿検査にて尿アルブミン（UACR 評価を含む）及び尿中クレアチニンを測定した。妊娠検査の詳細は DAPA-CKD 試験 CSR 12.5.2 項を参照されたい。

2.7.6.2.1.5.9 バイタルサイン及び体重

36 カ月時点での体重のベースラインからの平均変化量は、ダパグリフロジン群で-1.9 kg、プラセボ群で-1.0 kg であり、ダパグリフロジン群で、プラセボ群と比較して減少が認められた。36 カ

月時点での収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は、ダパグリフロジン群 -2.2 mmHg、プラセボ群 3.3 mmHg であり、ダパグリフロジン群で、プラセボ群と比較して経時的に低下が認められた。拡張期血圧及び脈拍はいずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.1.5.10 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

8 例（ダパグリフロジン群で 2 例、プラセボ群で 6 例）で妊娠が報告された。ダパグリフロジン群で報告された 2 例のうち、1 例は無胎芽妊娠、1 例は人工妊娠中絶であった。プラセボ群で報告された 6 例のうち、2 例は自然流産、1 例は人工妊娠中絶であった。1 例は健康乳児を出産し、1 例は先天性異常がある乳児を出産したことが報告されている。1 例の転帰は不明である。

2.7.6.2.1.6 結論

- 本試験は腎疾患進行のリスクが高い T2DM 合併及び糖尿病非合併 CKD 患者集団を対象とし、ダパグリフロジン 10 mg の CKD 治療に対する投与を検討するために実施された試験であった。試験対象集団は、様々な病期及び原因疾患の幅広い CKD 集団を代表するものであった。
- 標準治療を受けている成人 CKD 患者において、本試験は主要目的及びすべての副次的目的を満たし、以下の結論が得られた。
  - 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、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された。
  - 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において、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された。
  - 複合エンドポイント（心血管死又は心不全による入院）のイベント発現率の低下において、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された。
  - 全死亡（死因を問わない）のイベント発現率の低下において、ダパグリフロジン群のプラセボ群に対する優越性が示された。
- DAPA-CKD 試験は T2DM 患者及び糖尿病非合併患者を含むすべてのサブグループで一貫した治療ベネフィットを示した。
- 対象患者集団において、ダパグリフロジンは良好な忍容性を示し、CKD 患者においてもダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルが確認された。