

審議結果報告書

令和 3 年 11 月 16 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジャディアンス錠10mg
[一 般 名] エンパグリフロジン
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 令和 2 年11月27日

[審 議 結 果]

令和 3 年 11 月 5 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 3 年 10 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ジャディアンス錠 10 mg
[一 般 名] エンパグリフロジン
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 11 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にエンパグリフロジンを 10 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

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

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

[効能又は効果]

2 型糖尿病

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

(下線部追加)

[用法及び用量]

<2 型糖尿病>

通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25 mg 1 日 1 回に増量することができる。

<慢性心不全>

通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和3年8月27日

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

申請品目

[販 売 名] ジャディアンス錠 10 mg
[一 般 名] エンパグリフロジン
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 令和2年11月27日
[剤形・含量] 1錠中にエンパグリフロジンを10 mg 含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

2 型糖尿病
慢性心不全

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

<2 型糖尿病>

通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25 mg1 日 1 回に増量することができる。

<慢性心不全>

通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	42
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	43

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、独国バーリンガーインゲルハイム社により創製された SGLT2 の選択的阻害薬であり、腎近位尿細管においては SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することによって血糖降下作用を発現する。2 型糖尿病の効能・効果について、本邦において本剤は、2014 年 12 月に承認された。海外においては、2014 年以降、2 型糖尿病に係る効能・効果で欧米を含む 100 カ国以上で承認されている。

心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした本剤の臨床試験（1245.25 試験¹⁾）で心血管死を含む心血管アウトカム発現の抑制傾向が認められたこと等から、本剤が心保護作用を示す可能性が示唆された。

今般、申請者は、LVEF の低下した慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1245.121 試験）を主要な根拠として、慢性心不全の効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。海外においては、慢性心不全に係る効能・効果で欧州では 2021 年 6 月、米国では 2021 年 8 月にそれぞれ承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

本申請は、新効能及び新用量に係るものであるが、申請者は、本薬の心不全に対する薬理作用については、表 1 に示す公表文献に基づき、糖尿病及び非糖尿病心不全モデル動物において、本薬が心機能の悪化及び心臓のリモデリングを抑制することが示されていると説明し、「非臨床薬理試験に関する資料」について新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ 心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象として、心血管死、非致死性脳卒中又は非致死性心筋梗塞から構成される複合評価項目を指標に、プラセボ群に対する本剤 25 mg 群及び 10 mg 群の併合群の非劣性を示すことを目的として実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（登録被験者数 7028 例、うち日本人 83 例）。

表1 本薬の心不全に対する薬理作用に関する公表文献

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	公表文献 (CTD 番号)
雄、17～18 週齢 ZDF ラット 又は lean ラット (各 6～14 例/群)	静脈内	単回	0.25 mg/kg	ZDF ラットでは lean ラットと比較して軽度の IVRT の延長、E/A 比の低下及び心肥大が認められ、本薬投与 30 分後に投与前値に対して IVRT の短縮及び E/A 比の上昇が認められたが、EF に対する影響は認められなかった。	Eur J Heart Fail 2018; 20: 1690-700 (4.3-03)
10 週齢 高脂肪食負荷 KK-Ay マウス 又は野生型マウス (各 15 例/群)	経口	8 週間	0 (0.5% ヒドロキシエチルセルロース)、 10 mg/kg/日	KK-Ay マウスの対照群では野生型マウスと比較して左室容積 (体重比) の減少、LVIDd、EF、FS、FAC 及び E/A 比の低下が認められ、KK-Ay マウスの本薬群では対照群と比較してこれらの変化が抑制された。一方で、心臓重量 (長軸で補正した重量)、LVIDs 及び IVSs について、本薬群で対照群と違いは認められなかった。 摘出した心臓組織中の酸化ストレスに関連する因子を測定した結果、KK-Ay マウスの対照群で認められた脂質ヒドロペルオキシド及びマロンジアルデヒド濃度の高値、SOD 及び GSH-Px の低値は、本薬群で対照群と比較して改善した。また、KK-Ay マウスの心筋組織では、対照群で認められた TGF- β 、コラーゲン I 及び III タンパク質の発現の増加並びに結合組織の陽性領域の増加が、本薬群で対照群と比較して有意に改善した。	Cardiovasc Diabetol 2019; 18: 15 (4.3-06)
雄、7 週齢 db/db マウス 又は db/+マウス (各 9～11 例/群)	混餌	10 週間	0 (非含有標準飼料)、 0.03% 本薬含有標準飼料	db/db マウスの対照群では db/+マウスと比較して心臓間質及び冠動脈周囲の線維化、冠動脈壁の肥厚、心臓間質へのマクロファージ浸潤及び心臓内スーパーオキシドの増加が認められ、db/db マウスの本薬群では対照群と比較してこれらの変化が改善した。 また、単離した胸大動脈輪を用いて、アセチルコリン作動性の血管内皮依存性弛緩作用に対する本薬の影響を検討した結果、db/db マウスの対照群では db/+マウスと比較して弛緩反応が減弱し、db/db マウスの本薬群では対照群と比較して改善する傾向が認められた。	Cardiovasc Diabetol 2014; 13: 148 (4.3-05)
雄、10 週齢 db/db マウス (各 9～10 例/群)	経口	単回 (絶食下)	0 (0.5% Natrosol)、 30 mg/kg	^{31}P 磁気共鳴分光法を用いて、心臓における脂肪酸利用能 (エネルギー欠乏) の指標である PCr/ATP 比に対する本薬の影響を検討した結果、左室の PCr/ATP 比及び血漿中 β ヒドロキシ酪酸濃度は本薬群で対照群と比較して高値を示した。また、本薬群では対照群と比較して、拡張末期容積及び 1 回拍出量は低値を示した一方で、EF 及び収縮末期容積に影響は認められなかった。	Cardiovasc Res 2018; 114: 1843-4 (4.3-07)

雄、8～10 週 齢 MI 処置ラッ ト又は偽手術 ラット (各 8～22 例/群)	混餌	10 週間	0 (本薬非含 有 試 料) 、 30 mg/kg/日	冠動脈永久結紮 (MI 処置) により作製した左室機能不全モデルを用いて、結紮の 2 日前又は 2 週間後から本薬を投与したときの心機能及び組織学的変化等を検討した。その結果、MI 処置ラットでは偽手術ラットと比較して LVIDd の高値、駆出率の低値、左室重量 (長軸で補正した重量) 及び心筋細胞断面積の高値、左室の非梗塞領域における心筋線維化、並びに I 型コラーゲン及びプロコラーゲン mRNA 発現量の高値が認められた。MI 処置ラットのいずれの本薬群でも対照群と比較して梗塞サイズ及び LVIDd に影響は認められず、LVEF は高値を示した。また、MI 処置ラットの本薬群では対照群と比較して左室重量及び心筋細胞断面積の低値、心筋線維化の抑制並びに I 型コラーゲン及びプロコラーゲン mRNA 発現量の低値が認められた。MI 処置ラットで上昇したタンパク質過酸化物質及びスーパーオキシド生成酵素である NOX2 発現は、いずれの本薬群でも対照群と比較して低値を示し、MI 処置ラットで減少した心臓中 ATP 含量は、本薬群で高値を示した。偽手術ラット及び MI 処置ラットのいずれにおいても本薬群で対照群と比較して血中ケトン体濃度及び尿中ケトン体排泄量は高値を示した。心筋でのケトン体分解に関連する分子 (ケトン体トランスポーター及びケトン体産生酵素 β -ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼの mRNA、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼのタンパク質) の発現を指標としてケトン体利用能を検討した結果、MI 処置ラットで偽手術ラットと比較して、また MI 処置ラットの本薬群で対照群と比較してケトン体の利用能の亢進が認められた。	Eur J Heart Fail 2019; 21: 862-73 (4.3-09)
雌、3～4 カ月 齢 MI 処置ブタ 又は無処置ブ タ (各 6～7 例/ 群)	経口	2 カ月 間	0 10 mg/body/ 日	左前下行肢近位部の閉塞及び再灌流 (MI 処置) により作製した心不全モデルを用いて、心臓の構造及び機能等に対する本薬の影響を検討した。その結果、本薬群で対照群と比較して左室重量、左室収縮末期及び拡張末期容積の低値並びに左室駆出率の高値が認められた。また、冠動脈と冠静脈洞から同時に採取した血液中の代謝物濃度の差から心筋での消費量を検討した結果、MI 処置ブタでは無処置ブタと比較して遊離脂肪酸消費量の減少、グルコース消費量及び乳酸産生量の増加、心筋 ATP 含量の低値が認められ、MI 処置ブタの本薬群では対照群と比較して遊離脂肪酸及びケトン体消費量の増加、グルコース消費量の減少、並びに心筋 ATP 含量の高値が認められた。	J Am Coll Cardiol 2019; 15: 1931-44 (4.3-10)
雄、8 週齢 ドキシソルピ ン投与ウス又 は無処置マウ ス (各 5 例/群)	混餌	6 週間	0 (非含有標 準 飼 料) 、 0.03% 本薬含 有 試 料	心筋症を誘発するドキシソルピシンの 12 日間腹腔内反復投与により、心肥大を呈したマウスを用いて、心機能及び組織学的変化を検討した結果、本薬群で対照群と比較して左室重量、左室容積及び左室収縮期径の低値及び FS の高値が認められ、また心筋線維化の抑制が認められた。	Korean Circ J 2019; 49: 1183-95 (4.3-08)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤の心不全に対する作用機序及び薬理作用について

申請者は、本薬の心不全に対する作用機序及び薬理作用について、以下のように説明した。

本薬は心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (1245.25 試験¹⁾) において、血糖降下作用とは独立して、心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中からなる複合評価項目発現の抑制傾向を示し、また、心血管死 (致死性脳卒中を除く)、心不全による入院 (初回) 及び原因を問わない死亡を減少させる傾向を示した (N Engl J Med 2015; 373: 2117-28、Circulation 2018; 138: 1904-7)。本薬の心不全に対する作用機序及び薬理作用について検討した効力を裏付ける試験は実施していないが、公表文献での報告に基づき、糖尿病及び非糖尿病心不全モデル動物において心機能の悪化及び心臓の肥大や線維化を抑制することが示されている。本薬の心保護作用に関する作用機序は明らかではないが、以下①～③に示す作用が寄与している可能性があると考える。

① 血行動態に対する作用

本薬は SGLT2 阻害作用により近位尿細管におけるナトリウムの再吸収を抑制し、遠位尿細管へのナトリウムの送達を増加させた結果、尿細管糸球体フィードバックにより糸球体内圧の低下、利尿作用に伴う血漿量減少による心臓の前負荷の軽減、血圧及び末梢血管抵抗の低下に伴う後負荷の軽減、交感神経活性の低下が生じる可能性がある（Am J Cardiol 2019; 124: S28-35、J Am Coll Cardiol 2018; 72: 1845-55、Circulation 2020; 142: 1028-39）。

② 心臓へのエネルギー供給

不全心ではグルコース及び脂肪酸の酸化が障害される。本薬投与時に血中及び尿中ケトン体の増加とともに、心臓における脂肪酸及びケトン体利用能の亢進並びに心筋中 ATP 含量の増加が示唆されていることから、本薬が酸素消費量の少ない代替エネルギー源としてケトン体を供給することにより効率的なエネルギー産生を促進する可能性がある（CTD 4.3-07、4.3-09、4.3-10）。しかしながら、自然発症高血圧心不全ラットに本薬を投与したときにケトン体の利用が減少するとの報告もあり（Diabetes, obesity & metabolism 2019; 21: 357-65）、現時点で当該機序が心保護作用に寄与しているかは明らかではない。

③ 血管内皮機能に対する影響、抗炎症作用等

糖尿病モデル動物の摘出血管を用いた検討結果から、本薬が血管内皮機能の保持・改善に作用する可能性（CTD 4.3-05）、種々の検討において抗炎症作用や酸化ストレスの抑制が関与する可能性が示唆されているが（CTD 4.3-05、4.3-06、4.3-09）、当該影響が認められた分子メカニズムは現時点で明らかではない。

機構は、以下のように考える。本薬の慢性心不全に対する有効性は 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において示唆されたものであるが、糖尿病及び非糖尿病心不全モデル動物のいずれにおいても本薬が心機能の悪化及び心臓の肥大や線維化を抑制することが公表文献から示唆されており、糖尿病の合併の有無によらず慢性心不全に効果を発揮する可能性は非臨床においても示されているものと判断する。しかしながら、本薬の心不全進展抑制に関与する作用機序は明らかではなく、曝露量等の観点からも公表文献で報告された薬理作用がヒトで発現することが合理的に推定できるかも明らかではない。本薬の心不全に対する有効性及び糖尿病の合併の有無と本薬の有効性との関係については、臨床試験成績も踏まえて評価する必要がある（「7.R.4 2 型糖尿病の合併の有無における本剤の有効性及び安全性について」の項参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国際共同第Ⅲ相試験（1245.121 試験）では本邦の市販製剤である 10 mg 錠と処方が同一の製剤が使用

された。

本薬の血漿中濃度は LC/MS/MS により測定され、定量下限は 1.1 nmol/L であった。

6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、PK パラメータは幾何平均値又は幾何平均値（幾何変動係数%）で示す。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（1245.121 試験（EMPEROR-Reduced 試験）、CTD 5.3.5.1-01、実施期間 2017 年 4 月～2020 年 5 月）

LVEF の低下した慢性心不全患者を対象に、本剤 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、定常状態（Day 85 時点）における本薬の血漿中トラフ濃度は 67.3 nmol/L（91.8）（308 例）であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 慢性心不全患者における PK について

申請者は、慢性心不全患者と 2 型糖尿病患者における本薬の PK の異同について、以下のように説明した。2 型糖尿病患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験において、本薬 10 及び 25 mg を反復経口投与したときの定常状態における本薬の血漿中トラフ濃度はそれぞれ 27.4～38.1 及び 62.6～112 nmol/L であった。LVEF の低下した慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1245.121 試験）において本剤 10 mg を反復経口投与したときの定常状態における本薬の血漿中トラフ濃度（67.3 nmol/L）は、2 型糖尿病患者に本剤 10 mg を投与したときよりも高かったが、本剤 25 mg を投与したときよりも低い又は同程度であった。なお、慢性心不全患者と 2 型糖尿病患者における本薬の PK に差異が認められた理由は明確ではないが、心不全による生理学的な変化により本薬の PK が影響を受けた可能性等が考えられる。

機構は、以下のように考える。慢性心不全患者と 2 型糖尿病患者に本薬を同一用量で投与した場合の曝露量は、2 型糖尿病患者と比較して慢性心不全患者で高い傾向が認められているものの、慢性心不全患者に申請用量である本剤 10 mg を投与したときの本薬の曝露量は、2 型糖尿病患者に承認最大用量である 25 mg を投与したときの曝露量を超えるものではないと考えられる。したがって、PK の観点からは、慢性心不全患者に本剤 10 mg を投与した場合に既承認効能・効果での安全性のリスクを上回る懸念は示されていないと判断する。慢性心不全患者における本剤の用法・用量の妥当性は国際共同第Ⅲ相試験の有効性及び安全性の結果も踏まえて判断する必要がある（「7.R.7 用法・用量について」の項参照）。

6.R.2 慢性心不全患者における PK の国内外差について

申請者は、慢性心不全患者における本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。健康成人及び 2 型糖尿病患者を対象とした国内外の臨床試験において、白人と比較して日本人で本薬の曝露量が高い傾向が認められたが、このような差が認められた主な要因として、臨床試験に組み入れられた被験者の平均体重が外国人と比較して日本人で低かったことが考えられた（「ジャディアンス錠 25 mg、同錠 10 mg」審査報告書（平成 26 年 10 月 31 日）参照）。LVEF の低下した慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1245.121 試験）においても、本剤 10 mg を反復投与したときの定常状態における本薬の血漿中トラフ濃度は、日本人（119 例）では 77.0 nmol/L（71.2）、外国人（189 例）では 61.9 nmol/L（103）であり、外国人と比較して日本人でわずかに高い傾向が認められた。当該差異についても、集団間の被験者背景（年齢、BMI 及び eGFR）の違いが影響した可能性が考えられたが、本薬の血漿中トラ

フ濃度は日本人及び外国人ともに個体間変動が大きく、日本人における本薬の血漿中トラフ濃度の個別値はいずれも外国人の個別値の範囲内に分布しており、臨床的に問題となる差異ではないと考えた。

機構は、体重等の被験者背景の違いにより、日本人と外国人の慢性心不全患者で本薬の PK に差異が認められる可能性はあるものの、1245.121 試験において本薬の PK に臨床的に問題となるような国内外差は認められていないと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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

表 2 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	無作為化例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	1245.121 試験 (EMPEROR-Reduced 試験)	III	LVEF の低下した慢性心不全患者	3730 例	プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（1245.121 試験（EMPEROR-Reduced 試験）、CTD 5.3.5.1-01、実施期間 2017 年 4 月～2020 年 5 月）

心不全の標準治療を受けている LVEF の低下した慢性心不全患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検並行群間比較試験が欧米を含む国内外 520 施設で実施された（目標被験者数：3600 例²⁾、主要評価項目（心血管死又は心不全による入院（初回））の必要イベント数は 841 件）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。併用治療について、心不全の標準治療を実施することとされ、試験期間中は治験担当医師の判断で調整を行いながら継続することとされた。また、他の SGLT2 阻害薬の併用は禁止された。治験薬の曝露期間（中央値（範囲））は、全体集団のプラセボ群で 1.17（0.69～1.69）年、本剤群で 1.19（0.73～1.67）年、日本人集団のプラセボ群で 1.49（1.00～1.94）年、本剤群で 1.40（0.99～1.76）年であった。

主な組入れ基準は、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF が 40%以下の 18 歳以上の慢性心不全患者とされた。なお、①LVEF が 36%以上 40%以下の場合、スクリーニング時の NT-proBNP が 2500 pg/mL 以上（心房細動又は心房粗動を合併していない場合）又は 5000 pg/mL 以上（心房細動又は心房粗動を合併している場合）（以下同順）（カテゴリーA）、②LVEF が 31%以上 35%以下の場合、スクリーニング時の NT-proBNP が 1000 pg/mL 以上又は 2000 pg/mL 以上（カテゴリーB）、③LVEF が 30%以下の場合、スクリーニング時の NT-proBNP が 600 pg/mL 以上又は 1200 pg/mL 以上（カテゴリーC）、④LVEF が 40%以下でスクリーニング前 12 カ月以内に心不全による入院歴がある場合、スクリーニング時の NT-proBNP が 600 pg/mL 以上又は 1200 pg/mL 以上（カテゴリーD）とされた。また、国内外のガイドラインに従った適切な用量の心不全治療薬（ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬、MRA、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、イバブラジン塩酸塩等）が割付け前 2 週間以上一定の用量で投与されている患者とされた。

²⁾ 主要評価項目（心血管死又は心不全による入院（初回））のプラセボ群における年間発現率を15%、本剤群のプラセボ群に対するハザード比を0.8と仮定し、log-rank検定を用いて有意水準両側5%、検出力90%で本剤群のプラセボ群に対する優越性を検出するために必要なイベント発現件数は841件、試験計画時の必要症例数は2850例と推定された。その後、試験実施中の盲検下でのイベント発現状況及び症例集積状況を踏まえて、目標症例数が3600例に変更された。

症候性低血圧を有する、及び／又は収縮期血圧が 100 mmHg 未満の患者、eGFR が 20 mL/min/1.73 m² 未満又は透析を要する患者、利尿薬、強心薬若しくは血管拡張薬の静脈内投与、又は LVAD を必要とする急性非代償性心不全（慢性心不全の悪化）の既往歴を有する患者等は除外された。

組み入れられた被験者は、地域（北米、ラテンアメリカ、欧州、アジア、その他）、糖尿病状態³⁾（糖尿病、前糖尿病、非糖尿病）、eGFR（60 mL/min/1.73 m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 以上）を因子として層別割付けにより、プラセボ群又は本剤群に 1 : 1 の割合で割り付けられた。割り付けられた 3730 例（プラセボ群 1867 例（うち日本人 122 例）、本剤群 1863 例（うち日本人 144 例））全例が Randomized set とされ、Randomized set が有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬が投与された 3726 例（プラセボ群 1863 例（うち日本人 122 例）、本剤群 1863 例（うち日本人 144 例））が Treated set とされ、Treated set が安全性解析対象集団とされた。中止例は 993 例（プラセボ群 511 例（うち日本人 18 例）、本剤群 482 例（うち日本人 24 例）、以下同順）であり、中止理由の内訳は有害事象 680 例（343 例（7 例）、本剤群 337 例（16 例））、同意撤回 216 例（124 例（6 例）、92 例（5 例））、追跡不能 28 例（11 例（0 例）、17 例（0 例））、プロトコル不遵守 10 例（5 例（0 例）、5 例（0 例））、その他 59 例（28 例（5 例）、31 例（3 例））であった。

有効性について、主要評価項目は、心血管死又は心不全による入院⁴⁾の初回発現までの期間とされた。有効性の主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡等に関する結果は表 3 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して有意に主要評価項目のイベント発現が少なかった（投与群、地域、ベースラインの糖尿病状態、年齢、性別、ベースラインの LVEF 及びベースラインの eGFR を因子とした Cox 比例ハザードモデル、 $p < 0.0001$ ⁵⁾）。心血管死又は心不全による入院までの期間に関する推定累積発現関数（非心血管死を競合リスクとして考慮）は、図 1（全体集団）及び図 2（日本人集団）のとおりであった。

表 3 有効性イベントの発現状況（Randomized set）

全体集団の結果	プラセボ群 (1867 例)	本剤群 (1863 例)	ハザード比 ^a [95%CI]
主要評価項目	24.7 (462)	19.4 (361)	0.75 [0.65, 0.86]
心血管死	10.8 (202)	10.0 (187)	0.92 [0.75, 1.12]
心不全による入院（初回）	18.3 (342)	13.2 (246)	0.69 [0.59, 0.81]
全死亡	14.2 (266)	13.4 (249)	0.92 [0.77, 1.10]
日本人集団の結果	プラセボ群 (122 例)	本剤群 (144 例)	ハザード比 ^a [95%CI]
主要評価項目	30.3 (37)	16.7 (24)	0.48 [0.29, 0.81]
心血管死	5.7 (7)	5.6 (8)	1.03 [0.37, 2.89]
心不全による入院（初回）	29.5 (36)	14.6 (21)	0.43 [0.25, 0.74]
全死亡	5.7 (7)	8.3 (12)	1.58 [0.62, 4.07]

発現割合%（発現例数）、試験期間中における各有効性イベントの初回発現をカウント

a：投与群、地域（アジア、ヨーロッパ、ラテンアメリカ、北米、その他）、ベースラインの糖尿病状態（糖尿病、前糖尿病、非糖尿病）、年齢、性別、ベースラインの LVEF（ $\leq 30\%$ 、 $> 30\% \sim \leq 35\%$ 、 $> 35\%$ ）、ベースラインの eGFR を因子として含めた Cox 回帰分析。

3) 「糖尿病」を治験担当医師の報告による糖尿病の病歴があるか、治験薬投与前の HbA1c が 6.5%以上であること、「前糖尿病」を治験薬投与前に糖尿病の病歴がなく、過去に HbA1c が 6.5%以上になったことがなく、投与前の HbA1c が 5.7%以上 6.5%未満であること、「非糖尿病」を糖尿病及び前糖尿病のいずれの定義にも合致しないことと定義した。

4) アウトカムイベントは独立した臨床イベント委員会により盲検下で判定された。

5) 最終解析の有意水準は、中間解析の実施を考慮して両側 0.0496 とされた。

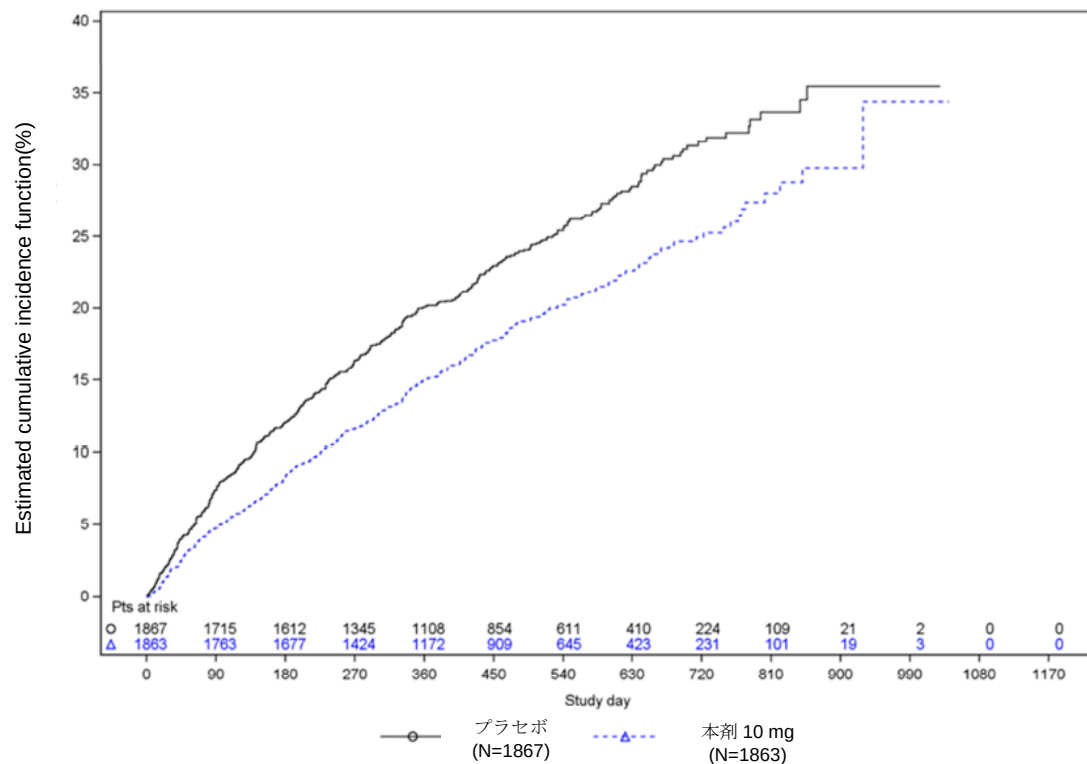


図1 心血管死又は心不全による入院（初回）までの期間
（推定累積発現関数（非心血管死を競合リスクとして考慮）：Randomized set（全体集団））

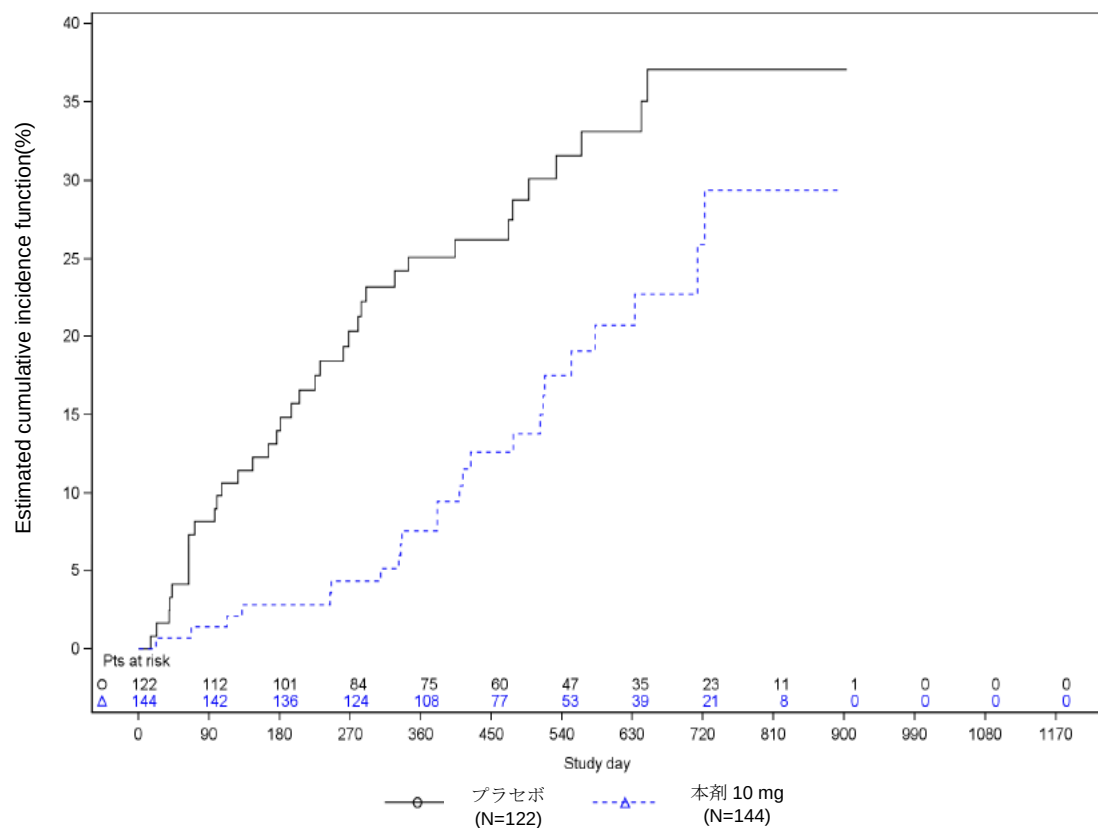


図2 心血管死又は心不全による入院（初回）までの期間
（推定累積発現関数（非心血管死を競合リスクとして考慮）：Randomized set（日本人集団））

安全性⁶⁾について、全体集団の有害事象の発現割合はプラセボ群で 78.5% (1463/1863 例)、本剤群で 76.2% (1420/1863 例) であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は表 4 のとおりであった。日本人集団の有害事象の発現割合はプラセボ群で 90.2% (110/122 例)、本剤群で 84.7% (122/144 例) であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は表 5 のとおりであった。

表 4 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象
(1245.121 試験、Treated set (全体集団))

MedDRA PT	プラセボ群 (1863 例)	本剤群 (1863 例)
心不全	23.8 (444)	17.8 (332)
肺炎	5.4 (100)	5.2 (97)
上咽頭炎	5.0 (94)	4.8 (89)
高カリウム血症	6.2 (115)	5.4 (101)
高尿酸血症	6.2 (115)	3.4 (63)
腎機能障害	5.0 (93)	5.6 (105)
低血圧	6.4 (119)	7.0 (130)

発現割合% (発現例数)

表 5 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象
(1245.121 試験、Treated set (日本人集団))

MedDRA PT	プラセボ群 (122 例)	本剤群 (144 例)
心不全	32.8 (40)	14.6 (21)
慢性心不全	10.7 (13)	5.6 (8)
心房細動	6.6 (8)	4.9 (7)
上咽頭炎	29.5 (36)	23.6 (34)
肺炎	6.6 (8)	6.3 (9)
気管支炎	5.7 (7)	2.1 (3)
便秘	8.2 (10)	15.3 (22)
高尿酸血症	6.6 (8)	2.1 (3)
高カリウム血症	5.7 (7)	4.9 (7)
脱水	4.9 (6)	5.6 (8)
低カリウム血症	4.1 (5)	5.6 (8)
挫傷	4.9 (6)	7.6 (11)
背部痛	9.8 (12)	6.3 (9)
腎機能障害	8.2 (10)	8.3 (12)
白内障	5.7 (7)	2.8 (4)
不眠症	7.4 (9)	8.3 (12)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群で 9.7% (181/1863 例)、本剤群で 9.7% (181/1863 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した事象は、心不全 (プラセボ群 2.1%、本剤群 2.2%、以下同順)、死亡 (1.4%、1.1%) であった。このうち、治験薬との関連ありと判断された有害事象は、プラセボ群の 0.2% (5/2368 例：肺塞栓症、心不全、播種性結核、腎新生物、死亡各 1 例)、本剤群の 0.3% (6/2368 例：突然死 2 例、うっ血性心不全、敗血症、急性心筋梗塞、腎不全各 1 例) に認められた。日本人集団では、死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 4.1% (5/122 例：心不全 3 例、慢性心不全、腸

⁶⁾ 本試験では、有害事象は治験薬の投与開始から最終投与 7 日後までに発現した有害事象の結果を提示した。また、肝障害については治験薬の投与開始から投与中止後 30 日まで、下肢切断に至る事象、骨折及び尿路の悪性腫瘍については各患者の治験終了日 (最終来院日) までに発現した事象についても確認した。

管虚血各 1 例)、本剤群で 5.6% (8/144 例: 心不全 3 例、心室細動 2 例、慢性心不全、うっ血性心筋症、遠隔転移を伴う膵癌各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

重篤な有害事象は、全体集団のプラセボ群で 48.1% (896/1863 例)、本剤群で 41.4% (772/1863 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に発現した事象は、心不全 (23.8%、17.8%)、心室性頻脈 (2.0%、3.0%)、心房細動 (2.4%、1.3%)、うっ血性心不全 (2.2%、1.4%)、肺炎 (3.3%、2.8%)、急性腎障害 (3.0%、1.9%) であった。このうち、治験薬との関連ありと判断された有害事象は、プラセボ群の 2.7% (51/1863 例)、本剤群の 2.7% (51/1863 例) に認められ、主な事象は、心不全 (0.4%、0.4%)、うっ血性心不全 (0.2%、0.1%)、急性腎障害 (0.4%、0.3%)、腎機能低下 (0.3%、0.1%)、尿路感染 (0.3%、0.3%)、脱水 (0%、0.2%)、低血糖 (0.2%、0.1%)、低血圧 (0.1%、0.2%) であった。日本人集団では、重篤な有害事象は、プラセボ群で 62.3% (76/122 例)、本剤群で 42.4% (61/144 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上に発現した事象は、心不全 (32.8%、14.6%)、慢性心不全 (10.7%、5.6%)、心室性頻脈 (2.5%、4.2%)、心房細動 (4.1%、2.8%)、肺炎 (1.6%、3.5%)、譫妄 (0.8%、4.2%) であった。このうち、治験薬との関連ありと判断された有害事象は、プラセボ群の 4.1% (5/122 例: 心不全 3 例、急性腎盂腎炎、腎機能障害各 1 例)、本剤群の 1.4% (2/144 例: 脱水、脳血管発作各 1 例) に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群で 17.6% (328/1863 例)、本剤群で 17.3% (322/1863 例) に認められ、いずれかの群で 0.5%以上に発現した事象は、心不全 (3.7%、3.5%)、急性心筋梗塞 (0.3%、0.6%)、心停止 (0.4%、0.5%)、死亡 (1.4%、0.9%)、心突然死 (0.5%、0.4%)、腎機能障害 (0.2%、0.5%) であった。このうち、治験薬との関連ありと判断された有害事象は、プラセボ群の 2.4% (45/1863 例)、本剤群の 3.3% (62/1863 例) に認められ、主な事象は低血圧 (0.2%、0.4%)、腎機能障害 (0%、0.3%) 等であった。日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 4.9% (6/122 例)、本剤群で 10.4% (15/144 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した事象は、心不全 (2.5%、1.4%)、心室細動 (0%、1.4%)、認知障害 (0%、1.4%) であった。このうち、治験薬との関連ありと判断された有害事象は、本剤群の 2.8% (4/144 例: 低血糖、上腹部痛、湿疹、腎機能障害各 1 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本邦の慢性心不全の治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

本邦の「2021 年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版「急性・慢性心不全診療」」では、LVEF の低下した心不全に対する薬物療法として、ACE 阻害薬又は ARB 及び β 遮断薬を初回診断時から、忍容性がある限り最大限用い、これらに MRA を追加した薬物療法を LVEF の低下した慢性心不全に対する基本治療薬とすることが推奨されている。また、効果不十分な場合には、ACE 阻害薬又は ARB をサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物へ切り替えること、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物の初期導入を考慮すること、さらに、糖尿病の有無に関わらず、心不全悪化若しくは心血管死の複合イベント抑制を期待して SGLT2 阻害薬の導入を考慮すること、利尿薬は臓器うっ血に応じて用量を調整すること、基本治療薬による治療を行っても症候性で、洞調律かつ 75 拍/分以上の心拍数の場合、イバブラジン塩酸塩の導入を考慮すること等が推奨されている。海外のガイドライン (ACC/AHA/HFSA による心不全管理に関するガイドライン (2017 年) (Circulation 2017; 136: e137-61)、ESC ガイドライン 2016 (Eur Heart J 2016; 37: 2129-200)) では、ACE 阻害薬 (忍容性がない場合は ARB)、 β 遮断薬、MRA を最大用量まで漸増してもなお症状が認められる患者においては、忍容性がある限り、

ACE 阻害薬からサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物への切替えが推奨されている。また、十分な標準治療にも関わらず、洞調律で安静時心拍数が 70 拍/分以上であれば、イバブラジン塩酸塩の使用を検討することが推奨されている。「心不全治療の最適化に向けた治療方針に関するコンセンサステートメント」(J Am Coll Cardiol. 2021; 77: 772-810)における治療アルゴリズムでは、1245.121 試験及びダパグリフロジンの慢性心不全を対象とした臨床試験 (N Engl J Med 2019; 381: 1995-2008)の結果を受け、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物(又は ACE 阻害薬若しくは ARB)、 β 遮断薬、及び必要に応じて利尿薬でコントロールでされた NYHA 心機能分類 II～IV 度の LVEF の低下した患者で、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者を対象に SGLT2 阻害薬の使用を推奨することとされた。

本剤は、選択的かつ可逆的な SGLT2 阻害薬であり、腎臓の近位尿細管におけるグルコース及びナトリウムの再吸収抑制の結果として、尿細管糸球体フィードバックによる糸球体内圧の低下、血漿量減少に伴う心臓の前負荷の軽減等、同種同効薬であるダパグリフロジンと同様に既存の慢性心不全の標準治療薬とは異なる作用機序を介して薬効を示すと考えている(「3.R.1 本剤の心不全に対する作用機序及び薬理作用について」の項参照)。本剤の有効性及び安全性は、2 型糖尿病の合併の有無に関わらず、慢性心不全に対して治験担当医師の判断により最善の既存治療が実施された、NYHA 心機能分類 II～IV 度で LVEF 40%以下の慢性心不全患者を対象とした 1245.121 試験において示された。なお、当該試験において、併用する慢性心不全治療薬の用量は治験担当医師の判断で調整可能とされたが、本剤投与後の試験期間を通じて各種の慢性心不全治療薬の使用割合は概ね一定で推移し、投与群間で違いはみられなかった。また、日本人集団における有効性及び安全性の結果は、概して全体集団の結果と一貫していた。以上より、本剤は 2 型糖尿病の合併の有無に関わらず、LVEF の低下した慢性心不全患者に対して最善の既存治療を実施した上で、当該患者で既存治療薬に追加投与する新たな治療選択肢であると考えられる。

機構は、以下のように考える。慢性心不全に対する標準治療を実施している LVEF の低下した慢性心不全患者を対象とした 1245.121 試験では、有効性の主要評価項目(心血管死又は心不全による入院(初回))の発現抑制効果について本剤の臨床的意義のある有効性が示され、臨床的に許容可能な安全性が示された(「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照)。また、本剤の有効性及び安全性は 2 型糖尿病の合併の有無によらず同様であり、全体集団と日本人集団で一貫していた(「7.R.2.2 1245.121 試験における日本人集団の有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 2 型糖尿病の合併の有無における本剤の有効性及び安全性について」の項参照)。以上より、本剤は、慢性心不全の標準治療が行われている LVEF の低下した慢性心不全患者において、既承認の SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジンと同様に、2 型糖尿病の合併の有無に関わらず既存治療薬に上乗せ投与する新たな治療選択肢として、本邦の臨床現場に提供する意義はあると判断する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 有効性の評価結果について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。1245.121 試験の結果、「心血管死又は心不全による入院(初回)」からなる主要評価項目のプラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は 0.75 [0.65, 0.86] であり、主要評価項目の発現抑制効果について、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、主要評価項目の構成要素別のプラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は、心血管死では 0.92 [0.75, 1.12]、心不全による入院(初回)では 0.69 [0.59, 0.81] であった。さらに、全死亡のプラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は 0.92 [0.77, 1.10] であった。これらのイ

ベント毎の結果について、いずれも本剤群で好ましい傾向が示され、主要評価項目と一貫した結果が認められた（表 3）。以上より、LVEF の低下した慢性心不全患者における本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。1245.121 試験では、主要評価項目の発現抑制効果についてプラセボに対する本剤の優越性が示され、ハザード比は本剤の 1245.25 試験¹⁾ の成績等を参考に事前に想定した値と大きな違いはなかった。また、主要評価項目の各構成要素についても主要評価項目で示された本剤の有効性を支持する結果が示されていること等から、当該試験で LVEF の低下した慢性心不全患者における臨床的意義のある本剤の有効性が示された（「7.1 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）ものと判断する。

7.R.2.2 1245.121 試験における日本人集団の有効性について

機構は、1245.121 試験に日本人が参加したことの妥当性について、内因性及び外因性民族的要因に関する検討を含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。内因性民族的要因について、本剤投与時の PK に日本人と外国人で差異が認められる可能性はあるものの、1245.121 試験の結果からは慢性心不全患者における PK に臨床的に問題となる差異は認められていないと考えた（「6.R.2 慢性心不全患者における PK の国内外差について」の項参照）。国内外の慢性心不全患者を対象とした大規模臨床研究（Circ J 2011; 75: 823-33）及び心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（1245.25 試験¹⁾）における患者背景から、国内外で BMI に差異が認められたことを踏まえ、1245.25 試験における本剤の有効性に対する BMI の影響を検討した結果、BMI の違いによらず、心血管死（致死性脳卒中を除く）又は心不全による入院（初回）のプラセボ群に対する本剤群のハザード比及び有害事象の発現状況に大きな違いはなかったことから、BMI の違いが本剤の有効性及び安全性に臨床的意義のある違いを及ぼす可能性は低いと考えた。

1245.121 試験の全体集団及び日本人集団における患者背景を比較したところ、日本人集団では平均年齢や男性の比率が高く、平均 BMI が低い傾向にあり、心房細動の合併が多く、NYHA 心機能分類ではⅢ度の割合が低く、Ⅳ度の患者は組み入れられなかった（表 6）。その他の患者背景（LVEF（平均値）：全体集団で $27.5 \pm 6.0\%$ 、日本人集団で $28.3 \pm 6.1\%$ 、基礎心疾患に占める虚血性心疾患の割合：全体集団で 51.7%、日本人集団で 50.4%、2 型糖尿病合併例の割合：全体集団で 49.8%、日本人集団で 45.9%、eGFR（平均値）：全体集団で $62.0 \pm 21.6 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、日本人集団で $59.9 \pm 21.1 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）は、集団間で概ね類似していた。

表 6 1245.121 試験の全体集団及び日本人集団における患者背景の違い (Randomized set)

		全体集団 (3730 例)	日本人集団 (266 例)
年齢 (歳)		66.8±11.0	70.3±10.4
65 歳以上の被験者割合		62.1 (2315)	76.7 (204)
75 歳以上の被験者割合		26.8 (999)	39.1 (104)
性別	男性	76.1 (2837)	83.5 (222)
	女性	23.9 (893)	16.5 (44)
BMI (kg/m ²)		27.88±5.39	23.61±3.81
< 30		68.7 (2563)	93.2 (248)
≥ 30		31.3 (1167)	6.8 (18)
NYHA 心機能分類	Ⅱ 度	75.1 (2800)	90.2 (240)
	Ⅲ 度	24.4 (910)	9.8 (26)
	Ⅳ 度	0.5 (20)	0 (0)
心房細動の合併		36.7 (1369)	44.4 (118)

平均値±標準偏差、被験者割合% (被験者数)

全体集団と日本人集団の間で分布の差異が認められた要因の影響について、患者背景別の部分集団解析の結果、いずれの集団でも主要評価項目の発現状況の群間差に明らかな違いは認められなかったことから、集団間で認められた患者背景の違いが本剤の有効性の評価に大きく影響することはないと考える (NYHA 心機能分類別の有効性については、「7.R.2.3 心不全の重症度別の有効性について」の項参照)。

外因性民族的要因について、1245.121 試験計画時の国内外のガイドライン (J Am Coll Cardiol 2013; 62: e147-239 (ACCF/AHA ガイドライン 2013)、ESC ガイドライン 2016、国内ガイドライン (2010 年改訂版)) における慢性心不全の定義及び診断に大きな違いはなく、治療薬についても、一部の薬剤の承認状況が国内外で異なっていたことを除き、標準治療に用いられる薬剤クラスに違いはなく、薬物療法に大きな違いはなかった。1245.121 試験の全体集団及び日本人集団における慢性心不全に対する治療薬及びデバイスの使用割合は表 7 のとおりであり、本邦では 1245.121 試験実施時にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物は未承認であったこと、日本人集団で RAS 阻害薬、MRA、イバブラジン塩酸塩及び除細動器 (ICD 又は CRT-D) の使用割合が低かったことを除き大きな違いはなかった。

表 7 慢性心不全に対する治療薬及びデバイスの使用状況 (Randomized set)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (1867 例)	本剤群 (1863 例)	合計 (3730 例)	プラセボ群 (122 例)	本剤群 (144 例)	合計 (266 例)
ACE 阻害薬又は ARB	68.9 (1286)	70.5 (1314)	69.7 (2600)	72.1 (88)	75.7 (109)	74.1 (197)
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	20.7 (387)	18.3 (340)	19.5 (727)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ACE 阻害薬、ARB 又はサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	88.5 (1652)	88.1 (1641)	88.3 (3293)	72.1 (88)	75.7 (109)	74.1 (197)
β 遮断薬	94.7 (1768)	94.7 (1765)	94.7 (3533)	94.3 (115)	94.4 (136)	94.4 (251)
MRA	72.6 (1355)	70.1 (1306)	71.3 (2661)	59.8 (73)	54.9 (79)	57.1 (152)
利尿薬 (MRA を除く)	85.1 (1588)	83.8 (1562)	84.5 (3150)	87.7 (107)	85.4 (123)	86.5 (230)
イバブラジン塩酸塩	6.7 (125)	7.2 (135)	7.0 (260)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
除細動器 (ICD 又は CRT-D)	31.8 (593)	31.0 (578)	31.4 (1171)	13.1 (16)	13.9 (20)	13.5 (36)
CRT-D 又は CRT-P	11.9 (222)	11.8 (220)	11.8 (442)	8.2 (10)	9.7 (14)	9.0 (24)
CRT 以外のペースメーカー	3.3 (62)	2.8 (52)	3.1 (114)	3.3 (4)	1.4 (2)	2.3 (6)

割合% (例数)

全体集団と日本人集団の間で分布の差異が認められた要因の影響について、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、RAS 阻害薬、MRA、イバブラジン塩酸塩及び除細動器（ICD 又は CRT-D）の使用の有無別の部分集団解析の結果、主要評価項目及び心不全による入院（初回）において、いずれの部分集団でも本剤の有効性が示された（表 8）。これらの併用治療の差異が本剤の有効性の評価に大きく影響することはなく、1245.121 試験の成績に基づき日本人慢性心不全患者における本剤の有効性を評価することは妥当と考える。

表 8 慢性心不全に対する治療薬及びデバイスの使用の有無別の有効性イベントの発現状況
(Randomized set)

		エンドポイント	プラセボ群	本剤群	ハザード比 ^a [95%CI]
サクビトリ ルバルサル タンナトリ ウム水和物	あり	主要評価項目	24.0 (93/387)	15.0 (51/340)	0.64 [0.45, 0.89]
		心血管死	9.0 (35/387)	6.2 (21/340)	0.73 [0.42, 1.25]
		心不全による入院 (初回)	19.6 (76/387)	11.8 (40/340)	0.61 [0.42, 0.90]
		全死亡	13.7 (53/387)	9.4 (32/340)	0.73 [0.47, 1.13]
	なし	主要評価項目	24.9 (369/1480)	20.4 (310/1523)	0.77 [0.66, 0.90]
		心血管死	11.3 (167/1480)	10.9 (166/1523)	0.95 [0.76, 1.18]
		心不全による入院 (初回)	18.0 (266/1480)	13.5 (206/1523)	0.71 [0.59, 0.85]
		全死亡	14.4 (213/1480)	14.2 (217/1523)	0.96 [0.79, 1.16]
ACE 阻害 薬、ARB 又はサクビ トリルバル サルタンナ トリウム水 和物	あり	主要評価項目	24.0 (396/1652)	18.5 (303/1641)	0.74 [0.64, 0.86]
		心血管死	10.3 (170/1652)	9.8 (160/1641)	0.95 [0.76, 1.18]
		心不全による入院 (初回)	18.0 (298/1652)	12.3 (202/1641)	0.66 [0.55, 0.79]
		全死亡	13.7 (226/1652)	12.8 (210/1641)	0.93 [0.77, 1.13]
	なし	主要評価項目	30.7 (66/215)	26.1 (58/222)	0.77 [0.54, 1.10]
		心血管死	14.9 (32/215)	12.2 (27/222)	0.76 [0.46, 1.28]
		心不全による入院 (初回)	20.5 (44/215)	19.8 (44/222)	0.86 [0.56, 1.30]
		全死亡	18.6 (40/215)	17.6 (39/222)	0.84 [0.54, 1.31]
MRA	あり	主要評価項目	24.4 (330/1355)	17.9 (243/1306)	0.75 [0.63, 0.88]
		心血管死	11.1 (151/1355)	9.2 (120/1306)	0.82 [0.65, 1.05]
		心不全による入院 (初回)	17.4 (236/1355)	12.6 (164/1306)	0.71 [0.58, 0.87]
		全死亡	14.6 (198/1355)	12.4 (162/1306)	0.84 [0.68, 1.03]
	なし	主要評価項目	25.8 (132/512)	21.2 (118/557)	0.76 [0.59, 0.97]
		心血管死	10.0 (51/512)	12.0 (67/557)	1.19 [0.82, 1.71]
		心不全による入院 (初回)	20.7 (106/512)	14.7 (82/557)	0.65 [0.49, 0.87]
		全死亡	13.3 (68/512)	15.6 (87/557)	1.15 [0.84, 1.59]
イバブラジ ン塩酸塩	あり	主要評価項目	24.8 (31/125)	19.3 (26/135)	0.83 [0.49, 1.40]
		心血管死	12.0 (15/125)	10.4 (14/135)	0.93 [0.45, 1.93]
		心不全による入院 (初回)	18.4 (23/125)	13.3 (18/135)	0.81 [0.43, 1.50]
		全死亡	14.4 (18/125)	12.6 (17/135)	0.94 [0.48, 1.83]
	なし	主要評価項目	24.7 (431/1742)	19.4 (335/1728)	0.74 [0.64, 0.86]
		心血管死	10.7 (187/1742)	10.0 (173/1728)	0.92 [0.75, 1.13]
		心不全による入院 (初回)	18.3 (319/1742)	13.2 (228/1728)	0.68 [0.58, 0.81]
		全死亡	14.2 (248/1742)	13.4 (232/1728)	0.92 [0.77, 1.10]
除細動器 (ICD 又は CRT-D)	あり	主要評価項目	26.3 (156/593)	21.6 (125/578)	0.80 [0.63, 1.01]
		心血管死	9.8 (58/593)	9.2 (53/578)	0.93 [0.64, 1.35]
		心不全による入院 (初回)	21.4 (127/593)	17.3 (100/578)	0.79 [0.61, 1.03]
		全死亡	14.3 (85/593)	11.9 (69/578)	0.81 [0.59, 1.12]
	なし	主要評価項目	24.1 (306/1270)	18.3 (235/1284)	0.72 [0.61, 0.86]
		心血管死	11.3 (144/1270)	10.4 (133/1284)	0.91 [0.72, 1.15]
		心不全による入院 (初回)	16.9 (215/1270)	11.4 (146/1284)	0.64 [0.52, 0.79]
		全死亡	14.2 (180/1270)	13.9 (179/1284)	0.97 [0.79, 1.19]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a: 主要解析のモデルの共変量 (投与群、地域、ベースラインの糖尿病状態、年齢、性別、ベースラインの LVEF、ベースラインの eGFR)、及びサブグループ変数、サブグループ変数と投与群の交互作用項を因子として含めた Cox 回帰分析。

日本人集団における有効性について、主要評価項目のプラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は 0.48 [0.29, 0.81] であり、本剤群ではプラセボ群と比較してイベントの発現が少なかった (表 3)。主要評価項目の各構成要素について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は、心血管死では 1.03 [0.37, 2.89]、心不全による入院 (初回) では 0.43 [0.25, 0.74] であった。心血管死の発現割合

は両投与群で同程度であったものの、本試験は心血管死単独に関する検出力を有さないこと、日本人集団におけるプラセボ群の心血管死の発現割合が全体集団のプラセボ群より低かったこと等を踏まえると、結果の解釈に限界があり、患者背景の国内外差が有効性に影響した可能性は示唆されておらず、心血管死に対しても全体集団と同様の有効性は期待できると考える。

日本人集団の全死亡について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は 1.58 [0.62, 4.07] であり、プラセボ群と比較して本剤群で全死亡の発現が多かった (表 3)。この結果は、本剤群 (4/144 例: 播種性結核、胆管炎、誤嚥性肺炎、遠隔転移を伴う膵癌) でのみ非心血管死が認められたことに起因していたが、いずれも治験薬との関連なしと判断され、日本人集団においてのみ死亡リスクが高まることを示唆するものではないと考えた (「7.R.3.1 国際共同第Ⅲ相試験における安全性プロファイル」の項参照)。

以上より、日本人集団においても全体集団と同様の本剤の有効性が期待できると考えた。

機構は、以下のように考える。申請者の説明から、試験参加にあたっての内因性及び外因性民族的要因に関する事前検討で、一部の薬剤の承認状況等に国内外差が示されたが、その他の本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある要因等に大きな国内外差は認められず、国際共同治験である 1245.121 試験に日本人が参加したことは妥当であると判断する。また、1245.121 試験に組み入れられた全体集団と日本人集団では、慢性心不全の治療薬の使用割合や患者背景の差異が認められたが、これらの背景別の部分集団解析の結果からは、集団間で認められた患者背景の違いは本剤の有効性の評価に大きな影響を及ぼすものではないと判断する。その上で、1245.121 試験の全体集団では主要評価項目及びその構成要素並びに全死亡の結果から本剤の有効性が示されていること、日本人集団においても、主要評価項目及びその構成要素である心不全による入院 (初回) について、本剤群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値が 1 を下回り、全体集団の結果との一貫性が認められた。一方で、心血管死及び全死亡については、ハザード比の点推定値が 1 を上回ったものの、部分集団における主要評価項目の各構成要素に関する日本人集団での結果の解釈には限界があること、心血管死及び非心血管死に至った有害事象と本剤との関連性は否定されていること、これらの発現リスクを高める患者背景の国内外差等は特定されていないことから、日本人における本剤の有効性を否定するものではなく、1245.121 試験の全体集団で認められた有効性が日本人慢性心不全患者においても期待できると判断する。なお、本剤の安全性については、「7.R.3 安全性について」の項で引き続き検討する。

7.R.2.3 心不全の重症度別の有効性について

申請者は、慢性心不全の重症度が本剤の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。1245.121 試験における主要評価項目及びその構成要素並びに全死亡の NYHA 心機能分類別の成績は、表 9 のとおりであった。

表 9 NYHA 心機能分類別の有効性イベントの発現状況 (Randomized set)

NYHA 心機能分類	エンドポイント	プラセボ群	本剤群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団				
II	主要評価項目	21.3 (299/1401)	15.7 (220/1399)	0.71 [0.59, 0.84]
	心血管死	8.6 (121/1401)	8.6 (121/1399)	1.00 [0.78, 1.29]
	心不全による入院 (初回)	16.4 (230/1401)	10.2 (142/1399)	0.59 [0.48, 0.73]
	全死亡	11.7 (164/1401)	11.5 (161/1399)	0.97 [0.78, 1.20]
III	主要評価項目	34.9 (159/455)	30.1 (137/455)	0.82 [0.65, 1.03]
	心血管死	17.4 (79/455)	14.1 (64/455)	0.78 [0.56, 1.09]
	心不全による入院 (初回)	24.2 (110/455)	22.0 (100/455)	0.86 [0.66, 1.13]
	全死亡	21.8 (99/455)	18.9 (86/455)	0.84 [0.63, 1.13]
IV	主要評価項目	36.4 (4/11)	44.4 (4/9)	—
	心血管死	18.2 (2/11)	22.2 (2/9)	—
	心不全による入院 (初回)	18.2 (2/11)	44.4 (4/9)	—
	全死亡	27.3 (3/11)	22.2 (2/9)	—
日本人集団				
II	主要評価項目	27.9 (31/111)	14.0 (18/129)	—
	心血管死	5.4 (6/111)	5.4 (7/129)	—
	心不全による入院 (初回)	27.0 (30/111)	11.6 (15/129)	—
	全死亡	5.4 (6/111)	7.0 (9/129)	—
III	主要評価項目	54.6 (6/11)	40.0 (6/15)	—
	心血管死	9.1 (1/11)	6.7 (1/15)	—
	心不全による入院 (初回)	54.5 (6/11)	40.0 (6/15)	—
	全死亡	9.1 (1/11)	20.0 (3/15)	—

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出していない

a: 主要解析のモデルの共変量 (投与群、地域、ベースラインの糖尿病状態、年齢、性別、ベースラインの LVEF、ベースラインの eGFR)、及びサブグループ変数、サブグループ変数と投与群の交互作用項を因子として含めた Cox 回帰分析。

NYHA 心機能分類がⅡ度からⅣ度へ高くなるにつれ、全体集団ではいずれの投与群でもイベントの発現割合が高くなる傾向が認められたが、主要評価項目及びその構成要素並びに全死亡について、NYHA 心機能分類Ⅱ度とⅢ度の部分集団間で本剤の有効性に大きな違いは認められなかった。心不全による入院 (初回) については NYHA 心機能分類と本剤の有効性の間に有意な交互作用が認められたものの、NYHA 心機能分類Ⅱ及びⅢ度のいずれの部分集団においてもプラセボ群に対する本剤群のハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。NYHA 心機能分類Ⅳ度の集団の解析対象例数はプラセボ群 11 例、本剤群 9 例であり、当該部分集団における少数例の結果からは十分な評価は困難と考えた。一方、LVEF 30% 超 (プラセボ群 475 例、本剤群 526 例、以下同順)、LVEF 30%以下かつ NT-proBNP 中央値⁷⁾ 未満 (724 例、699 例)、及び LVEF 30%以下かつ NT-proBNP 中央値以上 (661 例、631 例) での部分集団解析における主要評価項目のプラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] がそれぞれ 0.99 [0.76, 1.31]、0.70 [0.53, 0.93] 及び 0.65 [0.53, 0.79] であり、LVEF が低い集団で、また NT-proBNP 値が高い集団でも一貫した有効性が示唆されたことから、心不全の重症度に関する他の指標による検討結果も踏まえ、心不全の重症度により本剤の有効性が明らかに異なることはないと考えた。日本人集団では、NYHA 心機能別の各部分集団の解析対象例数が少ないことからハザード比は算出していないものの、NYHA 心機能分類Ⅱ度とⅢ度の集団で本剤の有効性に大きく異なる傾向は認められなかった。

⁷⁾ プラセボ群 1926 pg/mL、本剤群 1887 pg/mL

なお、安全性について、NYHA 心機能分類が高いほど、いずれの投与群でも有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたが、投与群間の関係はいずれの NYHA 心機能分類の集団でも大きな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。1245.121 試験における NYHA 心機能分類別の部分集団解析の結果、NYHA 心機能分類Ⅱ度とⅢ度のいずれの集団においても本剤の有効性が示唆された。NYHA 心機能分類Ⅳ度の集団では主要評価項目及びその構成要素の発現が本剤群でプラセボ群と比較して多かったが、少数例の結果の解釈には限界がある。LVEF 及び NT-proBNP 等の他の心不全の重症度に関連する指標に基づく部分集団解析結果も踏まえると、心不全の重症度が高い患者であっても本剤の有効性が期待できると考えられ、NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者を本剤の投与対象から除外する必要まではないと判断する。日本人集団においては、NYHA 心機能分類Ⅲ度の被験者が少なく、Ⅳ度の被験者は組み入れられなかったことから、十分な評価はできないものの、確認できる範囲では、NYHA 心機能分類と有効性との関係が全体集団と明らかに異なる傾向は示されていない。以上より、日本人患者においても、心不全の重症度が高まっても本剤の有効性が期待できると判断する。ただし、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の日本人患者への本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後に NYHA 心機能分類Ⅲ度及びⅣ度の患者における本剤投与時の情報を収集する必要がある。

7.R.2.4 心不全の基礎疾患別の有効性について

申請者は、心不全の基礎疾患が本剤の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。1245.121 試験における主要評価項目及びその構成要素並びに全死亡の慢性心不全の基礎疾患別の成績は、表 10 のとおりであった。

表 10 慢性心不全の基礎疾患別の有効性イベントの発現状況 (Randomized set)

基礎疾患分類	エンドポイント	プラセボ群	本剤群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団				
虚血性	主要評価項目	24.9 (236/946)	21.1 (207/983)	0.82 [0.68, 0.99]
	心血管死	11.9 (113/946)	11.5 (113/983)	0.96 [0.74, 1.25]
	心不全による入院 (初回)	17.7 (167/946)	13.7 (135/983)	0.76 [0.61, 0.96]
	全死亡	16.0 (151/946)	15.9 (156/983)	0.99 [0.79, 1.24]
非虚血性	主要評価項目	24.5 (226/921)	17.5 (154/880)	0.67 [0.55, 0.82]
	心血管死	9.7 (89/921)	8.4 (74/880)	0.86 [0.63, 1.17]
	心不全による入院 (初回)	19.0 (175/921)	12.6 (111/880)	0.62 [0.49, 0.79]
	全死亡	12.5 (115/921)	10.6 (93/880)	0.82 [0.63, 1.08]
日本人集団				
虚血性	主要評価項目	33.9 (19/56)	17.9 (14/78)	0.48 [0.24, 0.96]
	心血管死	7.1 (4/56)	7.7 (6/78)	—
	心不全による入院 (初回)	33.9 (19/56)	14.1 (11/78)	0.38 [0.18, 0.79]
	全死亡	7.1 (4/56)	11.5 (9/78)	—
非虚血性	主要評価項目	27.3 (18/66)	15.2 (10/66)	0.49 [0.22, 1.09]
	心血管死	4.5 (3/66)	3.0 (2/66)	—
	心不全による入院 (初回)	25.8 (17/66)	15.2 (10/66)	0.52 [0.23, 1.17]
	全死亡	4.5 (3/66)	4.5 (3/66)	—

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出していない

a: 主要解析のモデルの共変量 (投与群、地域、ベースラインの糖尿病状態、年齢、性別、ベースラインの LVEF、ベースラインの eGFR) 及び、サブグループ変数、サブグループ変数と投与群の交互作用項を因子として含めた Cox 回帰分析。

全体集団では、心不全の基礎疾患別のいずれの部分集団においても、主要評価項目及びその構成要素並びに全死亡のプラセボ群に対する本剤群のハザード比の点推定値は 1 を下回っており、基礎疾患と本剤の有効性の間に有意な交互作用は認められなかったことから、本剤は心不全の基礎疾患に関わらず有効性が期待できると考える。日本人集団においても、いずれの有効性イベントについても部分集団間で大きく異なる傾向は認められなかった。

なお、安全性について、心不全の基礎疾患別のいずれの部分集団においても有害事象の発現状況に投与群間で大きな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。1245.121 試験における心不全の基礎疾患別の部分集団解析の結果、基礎疾患によらず本剤は有効性を示すものと判断する。日本人集団においては、解析対象例数及び発現イベント数が少なく結果の解釈には限界があるが、心不全の基礎疾患によらず本剤の有効性が示唆されており、日本人患者において、心不全の基礎疾患によらず本剤の有効性が期待できると判断する。

7.R.2.5 LVEF が本剤の有効性に及ぼす影響について

申請者は、LVEF が本剤の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。LVEF の低下した慢性心不全患者を対象にした 1245.121 試験では、イベント発現リスクがより高い患者を組み入れるために、選択基準として、LVEF、NT-proBNP 及び心房細動の有無の 3 項目を基準にカテゴリー (A~C) を設け、試験開始後に、さらにイベント発現リスクの高い患者を組み入れるために、4 つ目のカテゴリーとして心不全による入院歴がある場合のカテゴリーを設けた (カテゴリーD)。主要評価項目及びその構成要素並びに全死亡の LVEF/NT-proBNP 別の成績は、表 11 のとおりであった。

表 11 LVEF/NT-proBNP 別の有効性イベントの発現状況 (Randomized set)

カテゴリー (LVEF/NT-proBNP)	エンドポイント	プラセボ群	本剤群	ハザード比 ^e [95%CI]
全体集団				
A (30%以下/NT-proBNP ^a)	主要評価項目	26.2 (365/1392)	18.9 (253/1337)	0.68 [0.58, 0.80]
	心血管死	11.1 (155/1392)	9.6 (129/1337)	0.86 [0.68, 1.09]
	心不全による入院 (初回)	19.8 (276/1392)	13.1 (175/1337)	0.62 [0.51, 0.75]
	全死亡	14.8 (206/1392)	12.7 (170/1337)	0.85 [0.69, 1.04]
B (31%以上 35%以下/NT-proBNP ^b)	主要評価項目	18.4 (64/348)	20.5 (78/380)	1.10 [0.79, 1.53]
	心血管死	9.5 (33/348)	12.1 (46/380)	1.28 [0.82, 2.01]
	心不全による入院 (初回)	11.8 (41/348)	12.6 (28/380)	1.05 [0.69, 1.59]
	全死亡	12.9 (45/348)	15.5 (59/380)	1.18 [0.80, 1.74]
C (36%以上 40%以下/NT-proBNP ^c)	主要評価項目	31.1 (23/74)	26.0 (20/77)	0.83 [0.46, 1.52]
	心血管死	13.5 (10/74)	11.7 (9/77)	0.80 [0.33, 1.98]
	心不全による入院 (初回)	25.7 (19/74)	18.2 (14/77)	0.74 [0.37, 1.49]
	全死亡	14.9 (11/74)	19.5 (15/77)	1.22 [0.56, 2.67]
D (40%以下/NT-proBNP ^d)	主要評価項目	21.6 (8/37)	16.1 (9/56)	0.74 [0.29, 1.92]
	心血管死	8.1 (3/37)	3.6 (2/56)	—
	心不全による入院 (初回)	13.5 (5/37)	14.3 (8/56)	—
	全死亡	8.1 (3/37)	7.1 (4/56)	—
日本人集団				
A (30%以下/NT-proBNP ^a)	主要評価項目	28.8 (23/80)	14.9 (13/87)	0.46 [0.23, 0.91]
	心血管死	6.3 (5/80)	6.9 (6/87)	—
	心不全による入院 (初回)	28.6 (23/80)	12.6 (11/87)	—
	全死亡	6.3 (5/80)	9.2 (8/87)	—
B (31%以上 35%以下/NT-proBNP ^b)	主要評価項目	25.9 (7/27)	21.1 (8/38)	0.71 [0.26, 1.97]
	心血管死	7.4 (2/27)	5.2 (2/38)	—
	心不全による入院 (初回)	22.2 (6/27)	18.4 (7/38)	—
	全死亡	7.4 (2/27)	7.9 (3/38)	—
C (36%以上 40%以下/NT-proBNP ^c)	主要評価項目	60.0 (6/10)	12.5 (1/8)	—
	心血管死	0 (0/10)	0 (0/8)	—
	心不全による入院 (初回)	60.0 (6/10)	12.5 (1/8)	—
	全死亡	0 (0/10)	12.5 (1/8)	—
D (40%以下/NT-proBNP ^d)	主要評価項目	20.0 (1/5)	18.2 (2/11)	—
	心血管死	0 (0/5)	0 (0/11)	—
	心不全による入院 (初回)	20.0 (1/5)	18.2 (2/11)	—
	全死亡	0 (0/5)	0 (0/11)	—

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出していない

a: スクリーニング時の NT-proBNP 値が 600 pg/mL 以上 (心房細動又は心房粗動を合併していない患者) 又は 1200 pg/mL 以上 (心房細動又は心房粗動を合併している患者)

b: スクリーニング時の NT-proBNP 値が 1000 pg/mL 以上 (心房細動又は心房粗動を合併していない患者) 又は 2000 pg/mL 以上 (心房細動又は心房粗動を合併している患者)

c: スクリーニング時の NT-proBNP 値が 2500 pg/mL 以上 (心房細動又は心房粗動を合併していない患者) 又は 5000 pg/mL 以上 (心房細動又は心房粗動を合併している患者)

d: スクリーニング前 12 カ月以内に心不全による入院歴がある場合、NT-proBNP 値が 600 pg/mL 以上 (心房細動又は心房粗動を合併していない患者) 又は 1200 pg/mL 以上 (心房細動又は心房粗動を合併している患者)

e: 主要解析のモデルの共変量からベースラインの LVEF を除いた変数 (投与群、地域、ベースラインの糖尿病状態、年齢、性別、ベースラインの eGFR)、及びサブグループ変数、サブグループ変数と投与群の交互作用項を因子として含めた Cox 回帰分析。

全体集団では、カテゴリーA、C 及び D のいずれの集団においても、主要評価項目のプラセボ群に対する本剤群のハザード比の点推定値が 0.7~0.8 程度であったのに対し、カテゴリーB の集団ではハザード比の点推定値が 1.10 であった。カテゴリーB の集団の LVEF/NT-proBNP 以外の患者背景は他のカテゴリー

リーと大きな違いはないこと、被験者割合が全体の 17%程度であったこと、心不全の重症度の指標である LVEF や NT-proBNP が他のカテゴリーの中間に位置するカテゴリーB の集団において、他のカテゴリーと異なる反応がみられる明確な生理学的理由は想定されないことから、ハザード比の点推定値が 1 を上回ったことは有効性への影響を示唆する所見ではないと考える。主要評価項目の各構成要素については、いずれの部分集団でも主要評価項目の結果と同様の傾向であった。日本人集団では、いずれの有効性イベントについても部分集団間で大きく異なる傾向は認められなかった。

なお、安全性について、LVEF/NT-proBNP 別のいずれの部分集団においても有害事象の発現状況に投与群間で大きな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。LVEF と NT-proBNP の組合せによる部分集団解析の結果に基づく考察には限界があるものの、1245.121 試験の全体集団において LVEF/NT-proBNP のカテゴリー別で本剤の有効性が大きく異なる傾向は認められず、日本人集団においてもいずれのカテゴリーでも主要評価項目の発現は本剤群でプラセボ群より少なかったこと等から、LVEF の低下した日本人慢性心不全患者においては、どの程度の LVEF でも本剤の有効性が期待できると判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、1245.121 試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、「7.R.2 有効性について」の項で認められた本剤の有効性を踏まえると、慢性心不全患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。なお、既承認効能・効果での製造販売後、現時点までに「尿路感染、性器感染のある患者」が慎重投与に、「敗血症」及び「ケトアシドーシス」が重大な副作用に追加され、慢性心不全においてもこれらのリスクに同様の注意が必要と判断する。

7.R.3.1 国際共同第Ⅲ相試験における安全性プロファイル

申請者は、以下のように説明した。1245.121 試験における有害事象の発現状況は、表 12 のとおりであり、全体集団において、有害事象の発現割合、重症度等に投与群間で違いはみられなかった。

表 12 1245.121 試験における有害事象の発現状況 (Treated set)

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群 (1863 例)	本剤群 (1863 例)	プラセボ群 (122 例)	本剤群 (144 例)
有害事象		78.5 (1463)	76.2 (1420)	90.2 (110)	84.7 (122)
死亡に至った有害事象		9.7 (181)	9.7 (181)	4.1 (5)	5.6 (8)
重篤な有害事象		48.1 (896)	41.4 (772)	62.3 (76)	42.4 (61)
重症度別の有害事象	高度	26.9 (502)	24.6 (459)	23.8 (29)	17.4 (25)
	中等度	30.5 (568)	27.7 (516)	37.7 (46)	25.0 (36)
	軽度	21.1 (393)	23.9 (445)	28.7 (35)	42.4 (61)
治験薬の投与中止に至った有害事象		17.6 (328)	17.3 (322)	4.9 (6)	10.4 (15)

発現割合% (発現例数)

日本人集団において死亡に至った有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高かったことについて、Randomized set における全死亡の発現状況に基づき考察した。プラセボ群と比較して本剤群で全死亡の発現割合が高かったことは、本剤群でのみ非心血管死 (4/144 例) が認められたことに起因していた。非心血管死発現例 4 例の死因の内訳は、播種性結核、胆管炎、誤嚥性肺炎、遠隔転移を伴う膵

癌（各 1 例）であり、いずれも治験薬との関連なしと判断された。また、本剤の作用機序からその臨床経過に影響を及ぼすことが予測されないものであることから、偶発的な結果であると考えられ、全体集団では本剤群で全死亡の発現が多い傾向がみられていないことも考慮すると、死亡と本剤投与との関連性は認められていないと考える。

日本人集団において、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と比較して本剤で高かったことについて、当該事象の多くは MedDRA SOC「心臓障害」に分類される事象であり（プラセボ群 3.3%、本剤群 3.5%）、いずれも重篤かつ重症度が高度の有害事象で死亡に至ったが、対象集団の特性から想定されるものであり、治験薬との関連なしと判断された。MedDRA SOC「心臓障害」以外の治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例（腸管虚脱（転帰：死亡））、本剤群の 3 例（遠隔転移を伴う膵癌（転帰：死亡）、大腸菌性菌血症（転帰：不明）、誤嚥性肺炎（転帰：回復））に認められたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。また、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、本剤群の低血糖、上腹部痛、湿疹、腎機能障害（各 1 例）のみであり、いずれも重症度は軽度で回復が確認されており、日本人患者における本剤の安全性に問題はないと考えた。

次に、全体集団においてプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった有害事象である、便秘、敗血症及び重篤な心室性頻脈について詳細に検討した。

便秘の発現割合は、プラセボ群 1.4%（27/1863 例）、本剤群 3.1%（57/1863 例）であり、本剤群で高かったが、大部分の事象が非重篤で治験薬の投与中止に至った有害事象はほとんど認められなかった。

敗血症⁸⁾の発現割合は、プラセボ群 0.8%（15/1863 例）、本剤群 1.8%（33/1863 例）であり、このうち治験担当医師の判断による尿路性敗血症を除く敗血症の発現割合も、プラセボ群 0.8%（14/1863 例）、本剤群 1.5%（28/1863 例）と、本剤群で高かった。2 型糖尿病患者を対象とした 20 件のプラセボ対照の臨床試験を含む安全性データセット（1245.25 試験¹⁾を含む）では、尿路感染に起因しない敗血症の発現増加は認められていない。1245.121 試験で発現した尿路感染に起因しない敗血症について精査した結果、敗血症の原因に明確な傾向は認められず、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象のうち、性器感染又は尿路感染を除いて本剤群で増加する傾向はなかった。日本人集団では、尿路感染に起因しない敗血症の発現は認められなかった。以上より、1245.121 試験で認められた特定の有害事象の発現割合の投与群間の違いは偶発的な結果であると考ええる。

重篤な心室性頻脈の発現割合は、プラセボ群 2.0%（37/1863 例）、本剤群 3.0%（55/1863 例）であり、本剤群で高かったが、治験薬との関連ありと判断された事象はプラセボ群の 1 例及び本剤群の 2 例と少なく、大部分が本剤の投与を中止することなく回復した。MedDRA SMQ「心室性頻脈性不整脈」の発現状況について、心室性頻脈の発現割合が本剤群で高かったことを除き、孤立性心室期外収縮等の臨床的に重症度が低い心室性頻脈性不整脈、心室細動や torsades de pointes 等のより重症度の高い心室性頻脈性不整脈の発現割合に投与群間で差はなく、重篤な MedDRA SMQ「心室性頻脈性不整脈」の発現割合（プラセボ群 2.8%（53/1863 例）、本剤群 3.5%（65/1863 例））に投与群間で大きな違いは認められなかった。1245.121 試験において 12 誘導心電図でベースライン時にはみられなかった新たな所見が認められた被験者割合は、プラセボ群で 39.6%（480/1207 例）、本剤群で 39.8%（500/1262 例）と両投与群で同程度であり、また、Thorough QT 試験（1245.16 試験）においても本剤投与による QTc 間隔の延長は認められていない（「ジャディアンス錠 25 mg、同錠 10 mg」初回承認時申請資料）。なお、1245.25 試験にお

⁸⁾ 治験担当医師の判断により「敗血症」に分類された事象。

ける MedDRA SMQ「心不全」の合併の有無別の MedDRA SMQ「心室性頻脈性不整脈」の発現割合を確認した結果、心不全合併例で発現が多い傾向は認められず、慢性心不全患者において本剤が心室性頻脈の発現リスクを増加させる傾向は認められなかった。1245.121 試験の日本人集団において、プラセボ群の 7 例及び本剤群の 8 例に認められた心血管死のうち、死因が心突然死又は不明の死亡であったものがプラセボ群の 1 例及び本剤群の 4 例に認められ、このうち本剤群の 2 例は心室細動により死亡に至ったが、本剤の投与期間と心血管死の発現時期に関連性が認められなかったこと、全体集団で心突然死又は死因不明の死亡の発現割合に投与群間差は認められていないこと等から（心突然死：プラセボ群 4.3%、本剤群 3.8%、不明：プラセボ群 1.2%、本剤群 1.3%）、本剤投与と心室性頻脈性不整脈及び心突然死の発現に関連はないと考える。以上より、これらの試験成績から総合的に判断すると、1245.121 試験で認められた心室性頻脈の発現割合の投与群間の違いは偶発的な結果であり、慢性心不全患者に本剤を投与する際の安全性に関する新たな懸念を示唆するものではないと考える。

なお、2 型糖尿病患者を対象とした 20 件のプラセボ対照の臨床試験を含む安全性データセット（1245.25 試験¹⁾を含む）、並びに慢性心不全患者を対象とした 1245.121 試験及び 1245.168 試験⁹⁾を含む安全性データセットを用いた解析の結果、心不全患者における本剤の安全性プロファイルは概ね 2 型糖尿病患者における既知の安全性プロファイルと同様であり、心不全患者において本剤の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。1245.121 試験において、プラセボ群と本剤群における有害事象の発現状況に大きな違いはなく、本剤群で発現割合が高かった便秘、敗血症及び重篤な心室性頻脈等に関する申請者の検討結果からも慢性心不全患者への本剤投与時の安全性に特有の懸念は示されていないと考える。日本人集団では、プラセボ群と比較して本剤群で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったが、多くが原疾患に起因すると考えられる事象であり、日本人集団で本剤に対する忍容性が全体集団より劣る傾向は示されていない。また、非心血管死が本剤群で多く発現した結果、全死亡が本剤群で多く認められたものの、いずれの非心血管死についても治験薬との関連性は否定されており、慢性心不全患者への本剤投与における特段の安全性上の問題を示唆する差異ではないと考える。以上を踏まえると、心不全患者での本剤の安全性プロファイルと 2 型糖尿病患者における既知の安全性プロファイルに大きな違いはなく、慢性心不全患者を本剤の投与対象に加えるにあたり、添付文書で追加の注意喚起を行う必要はないと考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.2 体液量減少を示唆する有害事象について

申請者は、以下のように説明した。1245.121 試験における体液量減少を示唆する有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであった。全体集団における体液量減少関連事象¹⁰⁾ 及び低血圧関連事象¹¹⁾ の発現割合は、本剤群でプラセボ群よりもやや高かったが、臨床的に問題となる違いはみられなかった。日本人集団でも全体集団と概ね類似した傾向が認められた。

⁹⁾ LVEF が 40%以下の外国人慢性心不全患者を対象として、本剤 10 mg の有効性を検討することを目的として実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（登録被験者数 707 例）。主要評価項目とされた 6 分間歩行距離による運動耐容能のベースラインから 12 週時までの変化量について、投与群間で有意差は認められなかった。

¹⁰⁾ 低血圧関連事象（脚注 11）に加え、MedDRA PT「脱水」、「血液量減少症」

¹¹⁾ MedDRA PT「外来血圧低下」、「血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「循環虚脱」、「低血圧」、「血液量減少性ショック」、「平均動脈圧低下」、「起立性低血圧」、「失神寸前の状態」、「失神」、「起立血圧低下」、「拡張期低血圧」、「低血圧クリーゼ」、「透析低血圧」

表 13 1245.121 試験における体液量減少を示唆する有害事象の発現状況 (Treated set)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (1863 例)	本剤群 (1863 例)	プラセボ群 (122 例)	本剤群 (144 例)
体液量減少関連事象	9.9 (184)	10.6 (197)	9.0 (11)	11.8 (17)
脱水	1.1 (21)	1.3 (25)	4.9 (6)	5.6 (8)
血液量減少症	0.2 (3)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
低血圧関連事象	8.7 (163)	9.4 (176)	4.1 (5)	6.3 (9)
低血圧	6.4 (119)	7.0 (130)	2.5 (3)	3.5 (5)
失神	1.4 (26)	1.8 (33)	0.8 (1)	0.7 (1)
起立性低血圧	0.7 (13)	1.0 (18)	0.8 (1)	0.7 (1)
失神寸前の状態	0.3 (6)	0.5 (9)	0 (0)	1.4 (2)
循環虚脱	0.3 (5)	0 (0)	0.8 (1)	0.7 (1)
血圧低下	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血液量減少性ショック	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
症候性低血圧 ^a	5.5 (103)	5.7 (106)	1.6 (2)	3.5 (5)

発現割合 (%) (発現例数)

a : 治験担当医師判断

全体集団における重篤な体液量減少関連事象の発現割合は、プラセボ群 1.8% (33/1863 例)、本剤群 2.3% (43/1863 例) であり、本剤群で死亡に至った有害事象は認められなかった。また、プラセボ群で死亡に至った 3 例を除き、ほとんどの事象が治験薬の中断・中止又は加療により回復していた。治験薬の投与中止に至った体液量減少関連事象の発現割合は、プラセボ群 0.3% (6/1863 例：低血圧 4 例、循環虚脱 2 例)、本剤群 0.8% (14/1863 例：低血圧 8 例、脱水 4 例、失神 2 例) と両投与群で少なかった。また、利尿薬及び非利尿性の降圧薬の強度を下げる必要があった症候性低血圧の 100 人年あたりの発現件数が本剤群で 2.47 件/100 人年とプラセボ群の 1.64 件/100 人年と比較して多かった。日本人集団では、重篤な体液量減少関連事象が本剤群の 2.1% (3/144 例：脱水、失神、起立性低血圧各 1 例) に認められ、脱水は治験薬との関連ありと判断されたが、治験薬の投与を一時中断して回復した。治験薬の投与中止に至った体液量減少関連事象の発現は認められなかった。

血栓塞栓系事象¹²⁾ の発現割合は、プラセボ群 6.2% (115/1863 例)、本剤群 7.1% (133/1863 例) であり、大きな投与群間差は認められず、プラセボ群の 1 例及び本剤群の 4 例を除き治験薬との関連なしと判断された。死亡に至った血栓塞栓系事象の発現割合は、プラセボ群 1.1% (21/1863 例)、本剤群 1.6% (29/1863 例) であった。体液量減少関連事象と血栓塞栓系事象の両方を発現した被験者割合は、プラセボ群 0.7% (13/1863 例)、本剤群 0.9% (17/1863 例) と少なく、両投与群で同程度であったことから、本剤は慢性心不全患者において体液量減少により血栓塞栓系事象の発現リスクを高めないと考える。

2 型糖尿病の合併の有無別の体液量減少関連事象の発現状況は表 14 のとおりであり、合併の有無別で大きな違いはみられなかった。日本人集団において、2 型糖尿病合併例で体液量減少関連事象の発現割合が本剤群で高かったが、体液量減少リスクは 2 型糖尿病患者において特定されている既知のリスクであり、治験薬の投与中止に至った事象はわずかであった。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、2 型糖尿病非合併例では、有害事象の発現割合は両投与群で同程度であり、血栓塞栓系事象の発現割合は、2 型糖尿病の合併の有無に関わらず大きな投与群間差はなく、特段リスク上昇は認められなかった。

¹²⁾ MedDRA 狭義 SMQ 「血栓塞栓系事象」

表 14 2 型糖尿病の合併の有無別の体液量減少関連事象等の発現状況 (Treated set)

	2 型糖尿病の合併	全体集団		日本人集団	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
有害事象	あり	9.1 (84/926)	11.1 (103/927)	5.8 (3/52)	14.3 (10/70)
	なし	10.7 (100/937)	10.0 (94/936)	11.4 (8/70)	9.5 (7/74)
重篤な有害事象	あり	1.7 (16/926)	2.6 (24/927)	0 (0/52)	2.9 (2/70)
	なし	1.8 (17/937)	2.0 (19/936)	0 (0/70)	1.4 (1/74)
治験薬の投与中止に至った有害事象	あり	0.4 (4/926)	0.8 (7/927)	0 (0/52)	0 (0/70)
	なし	0.2 (2/937)	0.7 (7/936)	0 (0/70)	0 (0/74)
重症度が高度の有害事象	あり	1.1 (10/926)	0.8 (7/927)	0 (0/52)	0 (0/70)
	なし	0.6 (6/937)	1.0 (9/936)	0 (0/70)	0 (0/74)
血栓塞栓系事象	あり	6.7 (62/926)	8.1 (75/927)	0 (0/52)	4.3 (3/70)
	なし	5.7 (53/937)	6.2 (58/936)	5.7 (4/70)	4.1 (3/74)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

ベースライン時の利尿薬、RAS 阻害薬 (ACE 阻害薬、ARB 及びサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物) の併用の有無別の体液量減少関連事象の発現割合は、表 15 のとおりであり、本剤を利尿薬や RAS 阻害薬と併用しても、体液量減少関連事象の発現リスクは高くならないと考える。

表 15 利尿薬又は RAS 阻害薬の併用の有無別の体液量減少関連事象の発現状況 (Treated set)

	利尿薬又は RAS 阻害薬の併用	全体集団		日本人集団	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
利尿薬	あり	9.9 (177/1786)	10.8 (189/1755)	9.6 (11/115)	12.5 (17/136)
	なし	9.1 (7/77)	7.4 (8/108)	0 (0/7)	0 (0/8)
RAS 阻害薬	あり	9.8 (161/1648)	10.4 (170/1641)	8.0 (7/88)	11.0 (12/109)
	なし	10.7 (23/215)	12.2 (27/222)	11.8 (4/34)	14.3 (5/35)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

以上より、慢性心不全患者への本剤投与時の体液量減少リスクについては、2 型糖尿病における本剤の既知の安全性プロファイルから想定されるものと同様である。本剤の添付文書においては、本剤の利尿作用により多尿・頻尿及び体液量減少がみられることがある旨、適度な水分補給の指導及び十分な観察を行う旨、体液量減少を起こしやすい患者 (高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等) においては、脱水や血栓・塞栓症等の発現に注意する旨を添付文書で既に注意喚起している。慢性心不全治療における水分管理については、国内ガイドラインにおいて、口渇により過剰な水分摂取をしている場合や、逆に口渇中枢の機能低下がみられる高齢者では適切な飲水を支援する必要がある等、個々の患者の特性に応じた対応が必要とされており、体液量減少リスクについては、既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うことで、一定の管理が可能と考える。

機構は、以下のように考える。体液量減少を示唆する有害事象については、慢性心不全患者に対する本剤投与時にも、既承認効能・効果と同様に注意する必要があるが、慢性心不全患者及び 2 型糖尿病非合併例で発現リスクが高まる傾向は認められなかったことから、添付文書では既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うとの申請者の説明は妥当と判断する。

7.R.3.3 その他の注目すべき有害事象について

申請者は、以下のように説明した。1245.121 試験において注目すべき有害事象として収集した腎障害¹³⁾、確定低血糖¹⁴⁾、ケトアシドーシスが疑われる事象¹⁵⁾、尿路感染¹⁶⁾、性器感染¹⁷⁾、下肢切断に至る事象¹⁸⁾、骨折¹⁹⁾、尿路の悪性腫瘍²⁰⁾ 及び肝障害²¹⁾ の発現状況は、表 16 のとおりであった。

表 16 1245.121 試験における注目すべき有害事象の発現状況 (Treated set)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (1863 例)	本剤群 (1863 例)	プラセボ群 (122 例)	本剤群 (144 例)
腎障害	10.3 (192)	9.4 (175)	9.0 (11)	9.0 (13)
確定低血糖	1.5 (28)	1.4 (27)	2.5 (3)	1.4 (2)
ケトアシドーシスが疑われる事象	1.0 (18)	0.6 (11)	0 (0)	0.7 (1)
尿路感染	4.5 (83)	4.9 (91)	0.8 (1)	4.9 (7)
性器感染	0.6 (12)	1.7 (31)	0 (0)	0.7 (1)
下肢切断に至る事象	0.5 (10)	0.7 (13)	0 (0)	0 (0)
骨折	2.3 (42)	2.4 (45)	3.3 (4)	5.6 (8)
尿路の悪性腫瘍	0.4 (7)	0.5 (9)	0.8 (1)	0 (0)
肝障害	4.5 (84)	4.1 (76)	7.4 (9)	10.4 (15)

発現割合% (発現例数)

「腎障害」について、全体集団での発現割合は両投与群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 5.1% (95/1863 例)、本剤群 3.2% (59/1863 例)、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 0.9% (16/1863 例)、本剤群 0.8% (15/1863 例) と、両投与群で同程度であった。日本人集団での「腎障害」の発現割合は両投与群で同程度であった。

「確定低血糖」について、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても発現割合は両投与群で同程度であった。

「ケトアシドーシスが疑われる事象」について、全体集団での発現割合に大きな投与群間差はなく、中央判定によりケトアシドーシスと確定されたものはなかった。

「尿路感染」について、全体集団での発現割合に大きな投与群間差はなかった。個別の有害事象の発現割合について、膀胱炎がプラセボ群 0.3% (6/1863 例)、本剤群 0.7% (13/1863 例) と、本剤群で高か

¹³⁾ MedDRA 狭域 SMQ 「急性腎不全」

¹⁴⁾ 治験担当医師が報告した低血糖の有害事象であり、血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認されたもの

¹⁵⁾ MedDRA PT 「アセトン血症」「アシドーシス」「アニオンギャップ異常」「アニオンギャップ増加」「血液 pH 異常」「血液 pH 低下」「糖尿病性高血糖昏睡」「糖尿病性ケトアシドーシス」「糖尿病性ケトアシドーシス高血糖昏睡」「糖尿病性ケトアシドーシス」「ケトン尿」「ケトアシドーシス」「クスマウル大呼吸」「代謝性アシドーシス」「血中ケトン体」「血中ケトン体増加」「尿中ケトン体陽性」「血中ケトン体陽性」「アセトン血性嘔吐症」「尿中ケトン体」「糖尿病性代謝代償不全」「アルコール性ケトアシドーシス」「正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス」「飢餓性ケトアシドーシス」

¹⁶⁾ MedDRA PT 「尿路感染」「膀胱炎」「細菌性尿路感染」「尿路性敗血症」「大腸菌性尿路感染」「急性腎盂腎炎」「無症候性細菌尿」「腎感染」「腎盂炎」「腎盂腎炎」等

¹⁷⁾ MedDRA PT 「龟头包皮炎」「真菌性性器感染」「精巣炎」「外陰部膺カンジダ症」「性器カンジダ症」「外因膺真菌感染」「性器感染」「前立腺炎」「外因膺炎」等

¹⁸⁾ 治験担当医師判断による事象

¹⁹⁾ MedDRA PT 「寛骨臼骨折」「足関節部骨折」「鎖骨骨折」「閉鎖骨折徒手整復元」「複雑骨折」「圧迫骨折」等

²⁰⁾ MedDRA PT 「膀胱腺癌」「膀胱癌」「膀胱新生物」「膀胱扁平上皮癌」「膀胱移行上皮癌」「腎癌」「腎細胞癌」「腎臓の明細胞肉腫」「腎盂の悪性新生物」「腎芽細胞腫」「腎盂および尿管の移行細胞癌」「尿生殖路新生物」「尿路新生物」「腎新生物」等

²¹⁾ MedDRA 狭域 SMQ サブカテゴリー 「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」「非感染性肝炎」「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」

ったが、いずれも非重篤で、複雑性尿路感染²²⁾の発現割合は、プラセボ群 0.8% (15/1863 例)、本剤群 1.0% (19/1863 例)、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.3% (6/1863 例)、本剤群 0.4% (8/1863 例)であり、両投与群で同程度であった。尿路性敗血症は、本剤群でのみ 0.2% (4/1863 例)に認められたが、いずれも加療等により回復した。日本人集団では、尿路感染がプラセボ群 0.8% (1/122 例)、本剤群 2.8% (4/144 例)、膀胱炎がプラセボ群 0.8% (1/122 例)、本剤群 2.1% (3/144 例)に認められ、発現割合が本剤群で高かったが、複雑性尿路感染はプラセボ群及び本剤群の各 1 例に認められ、本剤群では軽度の尿路感染であった。

「性器感染」について、全体集団での発現割合に大きな投与群間差はなかった。個別の有害事象について、亀頭包皮炎症及び真菌性性器感染が本剤群でのみ各 0.3% (5/1863 例)に認められたが、亀頭包皮炎症の 1 例を除き非重篤であった。複雑性性器感染²³⁾の発現割合は、プラセボ群 0.3% (5/1863 例)、本剤群 0.3% (6/1863 例)、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0% (0/1863 例)、本剤群 0.2% (3/1863 例)であり、大きな投与群間差はなかった。フルニエ壊疽は、本剤群のみで 1 例 (0.1%)に認められ、重症度は高度であり、治験薬との関連ありと判断されたが、加療により回復した。日本人集団では、性器カンジダ症が本剤群の 1 例 (0.7%)に認められたのみであった。

「下肢切断に至る事象」について、全体集団での発現割合は両投与群で同程度であり、日本人集団での発現は認められなかった。

「骨折」について、全体集団での発現割合は両投与群で同程度であった。日本人集団では、本剤群でプラセボ群と比較してわずかに高かったが、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

「尿路の悪性腫瘍」について、全体集団での発現割合は両投与群で同程度であった。

「肝障害」について、全体集団での有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.9% (17/1863 例)、本剤群 0.7% (13/1863 例)、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.2% (4/1863 例)、本剤群 0.1% (2/1863 例)であり、両投与群で同程度であった。日本人集団での「肝障害」の発現割合は本剤群で高かったが、中央判定²⁴⁾により治験薬と「関連の可能性あり」と判定された有害事象はプラセボ群と本剤群の各 1 例で群間差はなかった。重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、慢性心不全患者への本剤投与時の安全性については、2 型糖尿病患者における本剤の既知の安全性プロファイルから想定されるものと同様であると考えられたことから、添付文書における既承認効能・効果に対する注意喚起と同様の注意喚起を実施することで、慢性心不全治療の実臨床において一定の管理が可能と考えた。

機構は、申請者が設定した注目すべき有害事象について、慢性心不全患者に対する本剤投与時にも、既承認効能・効果と同様に注意する必要があるが、慢性心不全患者において明らかなリスク上昇は認め

22) 「尿路感染」の重篤な有害事象、及び MedDRA PT 「腎感染」「腎周囲膿瘍」「尿路性敗血症」等

23) 「性器感染」の重篤な有害事象、及び MedDRA PT 「バルトリン腺膿瘍」「バルトリン腺炎」「子宮内膜炎」「精巣上体炎」「プラストミセス菌性精巣上体炎」「感染性陰嚢水腫」等

24) 事前に規定した臨床検査値異常 (AST 及び/又は ALT が基準値上限の 3 倍以上の上昇又は ALT/AST の上昇若しくは「肝障害」が認められて 30 日以内に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の上昇、AST 及び/又は ALT が基準値上限の 5 倍以上の上昇)、治験責任医師により「肝障害」として報告された事象 (劇症肝炎「急性肝不全」「肝不全」「肝壊死」「肝腎不全」「薬物性肝障害」)、又は「肝障害」(脚注 21)については特定の肝イベントとされ、中央判定による重症度 (非肝障害、軽度から中等度の肝障害、その他の重度の肝障害、肝不全、死亡) 及び治験薬との因果関係 (可能性は低い、可能性はある、可能性は高い、不確定) の判定対象とされた。

られなかったことから、添付文書では既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うとの申請者の説明は妥当と考える。

7.R.3.4 高齢者における安全性について

1245.121 試験における年齢別の有害事象の発現状況は、表 17 のとおりであった。

表 17 年齢別の主な有害事象の発現状況 (Treated set)

全体集団				
年齢別	65 歳未満		65 歳以上	
有害事象の内容	プラセボ群 (739 例)	本剤群 (675 例)	プラセボ群 (1124 例)	本剤群 (1188 例)
死亡に至った有害事象	7.8 (58)	7.1 (48)	10.9 (123)	11.2 (133)
重篤な有害事象	46.0 (340)	36.9 (249)	49.5 (556)	44.0 (523)
治験薬の投与中止に至った有害事象	15.3 (113)	13.6 (92)	19.1 (215)	19.4 (230)
体液量減少関連事象	9.5 (70)	9.8 (66)	10.1 (114)	11.0 (131)
低血圧関連事象	8.5 (63)	9.5 (64)	8.9 (100)	9.4 (112)
腎障害	10.6 (78)	8.4 (57)	10.1 (114)	9.9 (118)
確定低血糖	2.4 (18)	1.5 (10)	0.9 (10)	1.4 (17)
ケトアシドーシスが疑われる事象	1.5 (11)	0.7 (5)	0.6 (7)	0.5 (6)
尿路感染	3.9 (29)	3.1 (21)	4.8 (54)	5.9 (70)
性器感染	0.9 (7)	1.5 (10)	0.4 (5)	1.8 (21)
日本人集団				
年齢別	65 歳未満		65 歳以上	
有害事象の内容	プラセボ群 (28 例)	本剤群 (34 例)	プラセボ群 (94 例)	本剤群 (110 例)
死亡に至った有害事象	3.6 (1)	2.9 (1)	4.3 (4)	6.4 (7)
重篤な有害事象	53.6 (15)	29.4 (10)	64.9 (61)	46.4 (51)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.6 (1)	2.9 (1)	5.3 (5)	12.7 (14)
体液量減少関連事象	3.6 (1)	8.8 (3)	10.6 (10)	12.7 (14)
低血圧関連事象	0 (0)	5.9 (2)	5.3 (5)	6.4 (7)
腎障害	7.1 (2)	8.8 (3)	9.6 (9)	9.1 (10)
確定低血糖	3.6 (1)	2.9 (1)	2.1 (2)	0.9 (1)
ケトアシドーシスが疑われる事象	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	0 (0)	5.9 (2)	1.1 (1)	4.5 (5)
性器感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

全体集団では、65 歳未満と 65 歳以上のいずれの部分集団でも重篤な有害事象やその他の有害事象の発現状況に大きな投与群間差は認められなかった。日本人集団における少数例の結果の解釈には限界があるが、日本人集団で全体集団と同様の傾向が認められた。以上より、高齢者における本剤投与時の安全性に慢性心不全に特有の懸念は認められておらず、既承認効能・効果と同様の注意喚起をすることが妥当と判断する。

機構は、1245.121 試験における年齢別の有害事象の発現状況から、高齢者において既承認時と異なる安全性の懸念はないことを確認し、本薬の作用機序も踏まえて高齢者への投与について既承認効能・効果と同様の注意喚起をすることが妥当と判断する。

7.R.4 2 型糖尿病の合併の有無における本剤の有効性及び安全性について

申請者は、2 型糖尿病合併例を治験担当医師の報告による糖尿病の病歴がある、又は治験薬投与前の HbA1c が 6.5%以上であることと定義し、2 型糖尿病の合併の有無別の本剤の有効性について、以下のよう
に説明した。1245.121 試験における 2 型糖尿病の合併の有無別の主要評価項目及びその構成要素並び
に全死亡の成績は表 18 のとおりであった。

表 18 2 型糖尿病合併の有無別の有効性イベントの発現状況 (Randomized set)

2 型 糖尿病	エンドポイント	プラセボ群	本剤群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団				
糖尿病	主要評価項目	28.5 (265/929)	21.6 (200/927)	0.72 [0.60, 0.87]
	心血管死	12.2 (113/929)	11.2 (104/927)	0.92 [0.71, 1.20]
	心不全による入院 (初回)	21.6 (201/929)	15.1 (140/927)	0.67 [0.54, 0.83]
	全死亡	16.0 (149/929)	15.3 (142/927)	0.95 [0.76, 1.20]
非糖尿病	主要評価項目	21.0 (197/938)	17.2 (161/936)	0.78 [0.64, 0.97]
	心血管死	9.5 (89/938)	8.9 (83/936)	0.92 [0.68, 1.24]
	心不全による入院 (初回)	15.0 (141/938)	11.3 (106/936)	0.72 [0.56, 0.93]
	全死亡	12.5 (117/938)	11.4 (107/936)	0.89 [0.68, 1.15]
日本人集団				
糖尿病	主要評価項目	38.5 (20/52)	20.0 (14/70)	0.49 [0.25, 0.97]
	心血管死	7.7 (4/52)	5.7 (4/70)	—
	心不全による入院 (初回)	36.5 (19/52)	18.6 (13/70)	0.48 [0.23, 0.97]
	全死亡	7.7 (4/52)	8.6 (6/70)	—
非糖尿病	主要評価項目	24.3 (17/70)	13.5 (10/74)	0.49 [0.22, 1.08]
	心血管死	4.3 (3/70)	5.4 (4/74)	—
	心不全による入院 (初回)	24.3 (17/70)	10.8 (8/74)	0.39 [0.17, 0.92]
	全死亡	4.3 (3/70)	8.1 (6/74)	—

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出していない

a: 主要解析のモデルの共変量からベースラインの糖尿病状態を除いた変数 (投与群、地域、年齢、性別、ベースラインの LVEF、ベースラインの eGFR)、及びサブグループ変数、サブグループ変数と投与群の交互作用項を因子として含めた Cox 回帰分析。

全体集団では、2 型糖尿病の合併の有無別のいずれの部分集団においても、主要評価項目及びその構成要素の発現割合はプラセボ群より本剤群で低く、全死亡についても同様の傾向であった。日本人集団においても、主要評価項目及び心不全による入院 (初回) について、全体集団と同様の傾向が認められ、心血管死及び全死亡については、イベント発現例数が少なく結果の解釈には限界がある。

また、ベースラインの HbA1c 別の主要評価項目のハザード比は、図 3 のとおりであり、プラセボに対する本剤のハザード比はベースラインの HbA1c 値に対して一定の傾向を示さなかった。

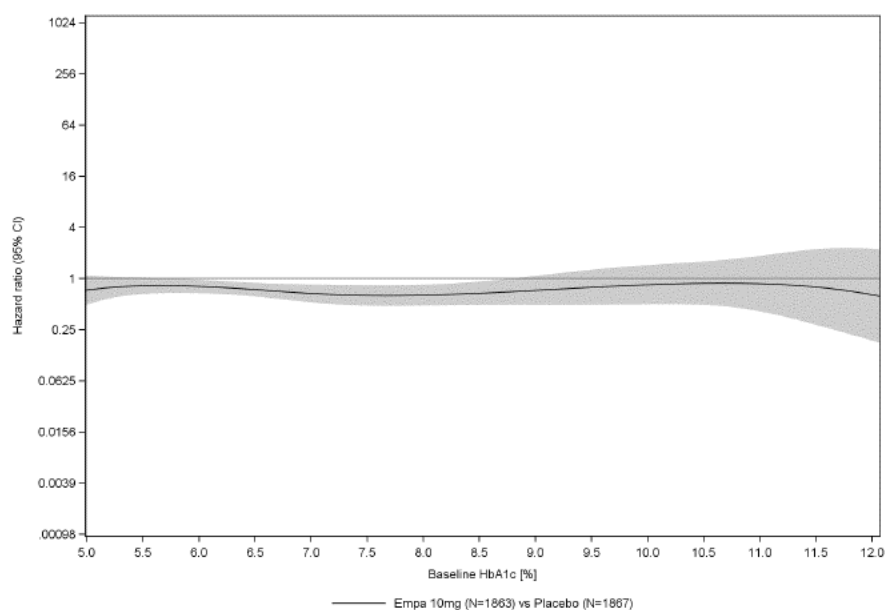


図3 ベースラインの HbA1c 別の主要評価項目のハザード比

(ベースラインの HbA1c 値を連続変数として考慮した Spline regression モデル、Randomized set)

1245.121 試験の 2 型糖尿病合併例におけるベースライン時の糖尿病治療薬の使用割合は表 19 のとおりであった。なお、試験終了時までには累積での糖尿病治療薬の使用割合が本剤群及びプラセボ群ともにわずかに増加したが投与群間に違いはみられなかった。日本人 2 型糖尿病合併例におけるベースライン時の糖尿病治療薬の使用割合は、ビッグアナイド剤において本剤群でプラセボ群の約 2 倍であったことを除き、両投与群で同程度であった。全体集団の 2 型糖尿病合併例において、ビッグアナイド剤の併用の有無で主要評価項目及びその構成要素並びに全死亡に対する本剤の有効性は大きく異ならなかった。以上より、ビッグアナイド剤の併用の有無は本剤の有効性及び安全性に影響は及ぼしていないと考える。また、1245.121 試験の 2 型糖尿病の合併の有無別の HbA1c 変化量は表 20 のとおりであり、全体集団の 2 型糖尿病非合併例においては本剤群とプラセボ群ともにベースラインからの明確な変化は認められなかった一方で、2 型糖尿病合併例では本剤群でプラセボ群と比較して HbA1c のわずかな低下が認められた。

表 19 2 型糖尿病合併例におけるベースライン時の糖尿病治療薬の使用状況 (Randomized set)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (929 例)	本剤群 (927 例)	プラセボ群 (52 例)	本剤群 (70 例)
ビッグアナイド	45.0 (418)	47.9 (444)	9.6 (5)	22.9 (16)
インスリン	26.7 (248)	24.2 (224)	7.7 (4)	4.3 (3)
Sulphonamides	20.6 (191)	22.8 (211)	7.7 (4)	8.6 (6)
DPP-4 阻害薬	12.9 (120)	14.2 (132)	53.8 (28)	58.6 (41)
GLP-1	0.6 (6)	1.4 (13)	1.9 (1)	1.4 (1)
その他 ^a	4.3 (40)	3.8 (35)	15.4 (8)	11.4 (8)

割合% (例数)

a: チアゾリジン、 α -グルコシダーゼ阻害薬を含む。

表 20 2 型糖尿病の合併の有無別のベースラインからの HbA1c (%) 変化量 (Randomized set)

2 型 糖尿病	糖尿病			非糖尿病		
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群－本剤群 [95%CI]	プラセボ群	本剤群	プラセボ群－本剤群 [95%CI]
ベース ライン	7.38±0.05 873 例	7.41±0.05 883 例	—	5.74±0.01 890 例	5.72±0.01 898 例	—
12 週間	－0.09±0.03 848 例	－0.28±0.03 871 例	－0.19 [－0.26, －0.12]	0.01±0.03 876 例	－0.01±0.03 878 例	－0.02 [－0.09, 0.05]
32 週間	－0.08±0.03 753 例	－0.25±0.03 799 例	－0.17 [－0.26, －0.09]	0.02±0.03 801 例	0.03±0.03 807 例	0.00 [－0.08, 0.09]
52 週間	－0.12±0.03 594 例	－0.28±0.03 602 例	－0.16 [－0.25, －0.08]	0.05±0.03 604 例	0.04±0.03 620 例	－0.01 [－0.10, 0.07]
76 週間	－0.13±0.04 391 例	－0.23±0.04 396 例	－0.10 [－0.20, 0.01]	0.04±0.04 402 例	0.02±0.04 399 例	－0.02 [－0.12, 0.09]
100 週間	－0.03±0.06 180 例	－0.24±0.05 200 例	－0.21 [－0.37, －0.06]	－0.01±0.06 176 例	－0.01±0.06 182 例	0.00 [－0.16, 0.16]
124 週間	－0.12±0.09 47 例	－0.16±0.09 49 例	－0.04 [－0.28, 0.20]	－0.03±0.10 39 例	－0.02±0.09 39 例	0.02 [－0.24, 0.28]

平均値±標準偏差、群間差は MMRM 解析により求めた調整平均値、－：該当せず

HbA1c について、ベースラインから投与開始 12 週間後までの変化量別に投与群内で 3 分位グループ (HbA1c が 0.2%超低下したグループ、HbA1c が－0.2～0.1%未満で変化したグループ、HbA1c が 0.1%以上増加したグループ) 間で比較し、投与開始 12 週間後の HbA1c の変化量と投与開始 12 週間以降の主要評価項目及びその構成要素並びに全死亡の発現との関連を検討した結果、本剤投与後の HbA1c の低下又は上昇が各エンドポイントの発現に対して明らかな影響を及ぼす傾向はなかった。

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

安全性について、2 型糖尿病の合併の有無別の有害事象の発現状況は、表 21 のとおりであった (体液体量減少を示唆する有害事象については、「7.R.3.2 体液体量減少を示唆する有害事象について」の項参照)。

表 21 2 型糖尿病合併の有無別の主な有害事象の発現状況 (Treated set)

全体集団	糖尿病		非糖尿病	
	プラセボ群 (926 例)	本剤群 (927 例)	プラセボ群 (937 例)	本剤群 (936 例)
有害事象の内容	80.0 (741)	77.2 (716)	77.1 (722)	75.2 (704)
死亡に至った有害事象	10.0 (93)	10.1 (94)	9.4 (88)	9.3 (87)
重篤な有害事象	49.4 (457)	42.8 (397)	46.9 (439)	40.1 (375)
治験薬の投与中止に至った有害事象	19.0 (176)	18.9 (175)	16.2 (152)	15.7 (147)
体液量減少関連事象	9.1 (84)	11.1 (103)	10.7 (100)	10.0 (94)
低血圧関連事象	7.8 (72)	9.8 (91)	9.7 (91)	9.1 (85)
腎障害	10.6 (98)	10.6 (98)	10.0 (94)	8.2 (77)
確定低血糖	2.4 (22)	2.2 (20)	0.6 (6)	0.7 (7)
ケトアシドーシスが疑われる事象	1.4 (13)	1.0 (9)	0.5 (5)	0.2 (2)
尿路感染	5.3 (49)	5.6 (52)	3.6 (34)	4.2 (39)
性器感染	0.4 (4)	1.9 (18)	0.9 (8)	1.4 (13)
下肢切断に至る事象	1.0 (9)	1.3 (12)	0.1 (1)	0.1 (1)
骨折	2.8 (26)	2.2 (20)	1.7 (16)	2.7 (25)
日本人集団	糖尿病		非糖尿病	
	プラセボ群 (52 例)	本剤群 (70 例)	プラセボ群 (70 例)	本剤群 (74 例)
有害事象の内容	94.2 (49)	85.7 (60)	87.1 (61)	83.8 (62)
死亡に至った有害事象	5.8 (3)	4.3 (3)	2.9 (2)	6.8 (5)
重篤な有害事象	65.4 (34)	51.4 (36)	60.0 (42)	33.8 (25)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7.7 (4)	12.9 (9)	2.9 (2)	8.1 (6)
体液量減少関連事象	5.8 (3)	14.3 (10)	11.4 (8)	9.5 (7)
低血圧関連事象	1.9 (1)	8.6 (6)	5.7 (4)	4.1 (3)
腎障害	9.6 (5)	10.0 (7)	8.6 (6)	8.1 (6)
確定低血糖	3.8 (2)	0 (0)	1.4 (1)	2.7 (2)
ケトアシドーシスが疑われる事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)
尿路感染	1.9 (1)	5.7 (4)	0 (0)	4.1 (3)
性器感染	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)
下肢切断に至る事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨折	7.7 (4)	4.3 (3)	0 (0)	6.8 (5)

発現例数/解析対象例数 (%)

全体集団において、2 型糖尿病合併例では、低血圧関連事象の発現割合が本剤群でプラセボ群よりやや高かったが、2 型糖尿病非合併例では両投与群で同程度であった。その他の有害事象については、対応する部分集団間で異なる傾向は認められなかった。日本人集団において、2 型糖尿病非合併例で死亡に至った有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高かったことについて、Randomized set における全死亡の発現状況に 2 型糖尿病の合併の有無により大きな違いはなく (表 18)、いずれの有害事象も治験薬との関連なしと判断された (「7.R.3.1 国際共同第Ⅲ相試験における安全性プロファイル」の項参照)。また、2 型糖尿病非合併例で骨折の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、治験薬の投与中止に至った事象はなく、2 型糖尿病の合併の有無別の部分集団間で新たな安全性の懸念を示唆するような違いは認められなかった。

以上より、2 型糖尿病非合併例における本薬投与時の安全性に特有の懸念は認められておらず、追加の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。1245.121 試験の全体集団で 2 型糖尿病合併の有無別の本剤の有効性に差はなく、日本人集団では、2 型糖尿病非合併例の数及びイベント発現数が少なく結果の解釈が困難であるものの、同様の傾向であったことから、日本人慢性心不全患者においても 2 型糖尿病合併の有無によらず、本剤の有効性は期待できる。安全性についても、2 型糖尿病合併の有無による有害事象の発現

状況に大きな違いはなく、慢性心不全及び2型糖尿病の疾患特性を踏まえても、慢性心不全患者に本剤を投与するにあたり既承認効能・効果での注意喚起に追加して注意喚起を要する事項はないとする申請者の判断は妥当と考える（「7.R.3.1 国際共同第Ⅲ相試験における安全性プロファイル」、「7.R.3.2 体液量減少を示唆する有害事象について」の項参照）。

7.R.5 腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性について

申請者は、腎機能障害患者における本剤の有効性について、以下のように説明した。1245.121 試験における腎機能別の主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡の成績は、表 22 のとおりであった。なお、1245.121 試験において組入れ時の eGFR (mL/min/1.73 m²) が 20 未満の患者又は透析を要する患者は除外されていた。

表 22 腎機能別の有効性イベントの発現状況 (Randomized set)

ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m ²)	エンドポイント	プラセボ群	本剤群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団				
90 以上	主要評価項目	25.0 (55/220)	13.5 (31/229)	0.51 [0.33, 0.80]
	心血管死	9.1 (20/220)	7.0 (16/229)	0.76 [0.40, 1.48]
	心不全による入院 (初回)	19.5 (43/220)	8.3 (19/229)	0.41 [0.24, 0.71]
	全死亡	9.5 (21/220)	8.3 (19/229)	0.86 [0.46, 1.60]
60 以上 90 未満	主要評価項目	22.8 (169/740)	17.3 (128/740)	0.73 [0.58, 0.92]
	心血管死	9.2 (68/740)	10.1 (75/740)	1.11 [0.80, 1.54]
	心不全による入院 (初回)	16.6 (123/740)	10.7 (79/740)	0.62 [0.47, 0.82]
	全死亡	12.2 (90/740)	12.4 (92/740)	1.01 [0.75, 1.35]
45 以上 60 未満	主要評価項目	23.1 (108/467)	18.5 (80/433)	0.76 [0.57, 1.02]
	心血管死	10.9 (51/467)	9.2 (40/433)	0.85 [0.56, 1.28]
	心不全による入院 (初回)	18.0 (84/467)	13.4 (58/433)	0.71 [0.51, 1.00]
	全死亡	15.0 (70/467)	13.4 (58/433)	0.89 [0.63, 1.26]
30 以上 45 未満	主要評価項目	27.5 (96/349)	25.2 (87/345)	0.92 [0.69, 1.23]
	心血管死	12.6 (44/349)	11.9 (41/345)	0.96 [0.62, 1.46]
	心不全による入院 (初回)	19.5 (68/349)	18.0 (62/345)	0.92 [0.65, 1.30]
	全死亡	16.9 (59/349)	15.4 (53/345)	0.92 [0.64, 1.34]
30 未満	主要評価項目	36.7 (33/90)	30.4 (35/115)	0.68 [0.42, 1.09]
	心血管死	20.0 (18/90)	13.0 (15/115)	0.55 [0.28, 1.09]
	心不全による入院 (初回)	26.7 (24/90)	24.3 (28/115)	0.76 [0.44, 1.32]
	全死亡	27.8 (25/90)	23.5 (27/115)	0.71 [0.41, 1.23]
日本人集団				
90 以上	主要評価項目	46.2 (6/13)	7.1 (1/14)	—
	心血管死	7.7 (1/13)	7.1 (1/14)	—
	心不全による入院 (初回)	38.5 (5/13)	7.1 (1/14)	—
	全死亡	7.7 (1/13)	7.1 (1/14)	—
60 以上 90 未満	主要評価項目	28.3 (13/46)	9.6 (5/52)	0.34 [0.12, 0.99]
	心血管死	2.2 (1/46)	3.8 (2/52)	—
	心不全による入院 (初回)	28.3 (13/46)	7.7 (4/52)	0.27 [0.08, 0.85]
	全死亡	2.2 (1/46)	5.8 (3/52)	—
45 以上 60 未満	主要評価項目	31.3 (10/32)	17.1 (7/41)	0.48 [0.18, 1.27]
	心血管死	12.5 (4/32)	7.3 (3/41)	—
	心不全による入院 (初回)	31.3 (10/32)	14.6 (6/41)	0.41 [0.15, 1.13]
	全死亡	12.5 (4/32)	12.2 (5/41)	—
30 以上 45 未満	主要評価項目	19.0 (4/21)	21.4 (6/28)	—
	心血管死	0 (0/21)	3.6 (1/28)	—
	心不全による入院 (初回)	19.0 (4/21)	17.9 (5/28)	—
	全死亡	0 (0/21)	7.1 (2/28)	—
30 未満	主要評価項目	40.0 (4/10)	55.6 (5/9)	—
	心血管死	10.0 (1/10)	11.1 (1/9)	—
	心不全による入院 (初回)	40.0 (4/10)	55.6 (5/9)	—
	全死亡	10.0 (1/10)	11.1 (1/9)	—

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出していない

a: 主要解析のモデルの共変量からベースラインの eGFR を除いた変数 (投与群、地域、ベースラインの糖尿病状態、年齢、性別、ベースラインの LVEF)、及びサブグループ変数、サブグループ変数と投与群の交互作用項を因子として含めた Cox 回帰分析。

全体集団では、eGFR が 60 以上 90 未満の部分集団の心血管死及び全死亡を除き、腎機能別のいずれの部分集団においても、主要評価項目及びその構成要素並びに全死亡の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で低かった。eGFR が 60 以上 90 未満の集団のみ本剤の有効性が減弱する生理学的理由は想定

されないことから、ベースラインの eGFR に関わらず、慢性心不全に対する本剤の有効性が期待できると考えた。日本人集団では、eGFR が 45 以上の各部分集団において、全体集団と概ね同様の傾向が認められた。eGFR が 45 未満の集団においては、主要評価項目及びその構成要素並びに全死亡の発現割合が、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、いずれの部分集団も少数例の結果であり、解釈には限界があること、eGFR 別の部分集団間での有効性について有意な交互作用が認められなかったこと等から、日本人集団における本剤の有効性が腎機能により大きく異なることはないと考ええる。

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

安全性について、腎機能別の有害事象の発現状況は、表 23 のとおりであった。

表 23 腎機能別の主な有害事象の発現状況 (Treated set)

	60 以上		45 以上 60 未満		30 以上 45 未満		30 未満	
全体集団	プラセボ群 (958 例)	本剤群 (969 例)	プラセボ群 (467 例)	本剤群 (433 例)	プラセボ群 (348 例)	本剤群 (345 例)	プラセボ群 (89 例)	本剤群 (115 例)
有害事象	74.7 (716)	72.5 (703)	77.3 (361)	79.4 (344)	88.2 (307)	76.8 (265)	87.6 (78)	93.9 (108)
死亡に至った有害事象	9.0 (86)	8.9 (86)	9.6 (45)	9.0 (39)	11.2 (39)	11.6 (40)	11.2 (10)	13.9 (16)
重篤な有害事象	45.6 (437)	36.1 (350)	48.2 (225)	43.4 (188)	52.6 (183)	46.1 (159)	56.2 (50)	65.2 (75)
治験薬の投与中止に至った有害事象	13.9 (133)	14.6 (141)	17.8 (83)	17.3 (75)	24.4 (85)	21.2 (73)	29.2 (26)	28.7 (33)
体液量減少関連事象	8.5 (81)	9.0 (87)	9.9 (46)	12.7 (55)	12.1 (42)	10.4 (36)	16.9 (15)	16.5 (19)
低血圧関連事象	7.4 (71)	8.4 (81)	8.6 (40)	11.5 (50)	11.2 (39)	9.6 (33)	14.6 (13)	10.4 (12)
腎障害	7.8 (75)	6.3 (61)	10.5 (49)	9.0 (39)	14.9 (52)	14.5 (50)	18.0 (16)	21.7 (25)
確定低血糖	1.7 (16)	1.1 (11)	0.4 (2)	1.6 (7)	2.0 (7)	1.2 (4)	3.4 (3)	4.3 (5)
ケトアシドーシスが疑われる事象	1.0 (10)	0.6 (6)	0.6 (3)	0.7 (3)	0.9 (3)	0.6 (2)	2.2 (2)	0 (0)
尿路感染	3.5 (34)	4.1 (40)	3.2 (15)	5.3 (23)	8.6 (30)	4.6 (16)	4.5 (4)	10.4 (12)
性器感染	0.8 (8)	1.7 (16)	0.6 (3)	1.4 (6)	0.3 (1)	2.3 (8)	0 (0)	0.9 (1)
日本人集団	プラセボ群 (59 例)	本剤群 (66 例)	プラセボ群 (32 例)	本剤群 (41 例)	プラセボ群 (21 例)	本剤群 (28 例)	プラセボ群 (10 例)	本剤群 (9 例)
有害事象	91.5 (54)	78.8 (52)	87.5 (28)	90.2 (37)	95.2 (20)	85.7 (24)	80.0 (8)	100.0 (9)
死亡に至った有害事象	3.4 (2)	6.1 (4)	9.4 (3)	2.4 (1)	0 (0)	3.6 (1)	0 (0)	22.2 (2)
重篤な有害事象	71.2 (42)	30.3 (20)	53.1 (17)	51.2 (21)	57.1 (12)	46.4 (13)	50.0 (5)	77.8 (7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.4 (2)	9.1 (6)	9.4 (3)	12.2 (5)	0 (0)	10.7 (3)	10.0 (1)	11.1 (1)
体液量減少関連事象	8.5 (5)	7.6 (5)	9.4 (3)	12.2 (5)	9.5 (2)	17.9 (5)	10.0 (1)	22.2 (2)
低血圧関連事象	3.4 (2)	3.0 (2)	6.3 (2)	9.8 (4)	4.8 (1)	10.7 (3)	0 (0)	0 (0)
腎障害	11.9 (7)	3.0 (2)	3.1 (1)	14.6 (6)	9.5 (2)	14.3 (4)	10.0 (1)	11.1 (1)
確定低血糖	3.4 (2)	3.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)
ケトアシドーシスが疑われる事象	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	9.8 (4)	4.8 (1)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)
性器感染	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

全体集団において、eGFR 別のいずれの部分集団においても有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。日本人集団において、eGFR が 30 未満の被験者数が少なく結果の解釈に注意を要するが、ベースラインの eGFR による一貫した影響は認められなかった。注目すべき有害事象のうち、腎障害の発現割合は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、ベースラインの eGFR によらず両投与群で同程度であった。

申請者は、eGFR が 30 未満の高度腎機能障害患者での安全性について、以下のように説明した。全体集団の高度腎機能障害患者において、重篤な有害事象のうち治験薬との関連ありと判断された事象の発

現割合は、プラセボ群 3.4% (3/89 例：尿路感染、腎機能障害、低血圧各 1 例)、本剤群 7.0% (8/115 例：尿路感染・腎不全・肺炎・心不全、尿路性敗血症・全身性炎症反応症候群、心不全・急性腎障害、低血圧、腎機能障害、脱水、尿路感染、フルニエ壊疽各 1 例) に認められたが、治験薬との関連ありと判断された死亡に至った有害事象は認められなかった。本剤群で発現割合が 3%以上高かった重篤な有害事象は、急性腎障害 (プラセボ群 3.4% (3/89 例)、本剤群 7.8% (9/115 例)、以下同順)、転倒 (0% (0/89 例)、7.8% (4/115 例)) であった。本剤群で認められた重篤な急性腎障害は、9 例中 8 例は治験薬との関連なしと判断され、転帰が不明であった 2 例を除く 7 例で回復していた。本剤群で発現した重篤な転倒の転帰は 1 例は死亡、1 例は不明、2 例は回復であり、いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち治験薬との関連ありと判断された事象の発現割合は、プラセボ群 2.2% (2/89 例：糸球体濾過率減少、浮動性めまい各 1 例)、本剤群 5.2% (6/115 例：腎機能障害 2 例、急性腎障害、フルニエ壊疽、尿路性敗血症、心不全各 1 例) であった。注目すべき有害事象のうち腎障害について、死亡に至った有害事象はプラセボ群の 1 例 (腎不全) のみに認められ、重篤な有害事象のうち治験薬との関連ありと判断された事象は、プラセボ群の 1 例 (腎機能障害)、本剤群の 3 例 (腎機能障害、急性腎障害、腎不全) に認められたが、いずれも治験薬の投与中止や加療により回復した。尿路感染について、MedDRA PT「尿路感染」の発現割合が本剤群でプラセボ群と比較して高く (3.4% (3/89 例)、7.8% (9/115 例))、このうちプラセボ群の 1 例、本剤群の 5 例は治験薬との関連ありと判断されたが、いずれも治験薬の投与を継続していた。体液量減少について、MedDRA PT「脱水」の発現が多かったが (2.2% (2/89 例)、6.1% (7/115 例))、いずれも非重篤で治験薬の投与を継続していた。日本人集団において、死亡に至った有害事象は本剤群のみで認められたものの (心不全 2 例)、いずれも治験薬との関連なしと判断された。また、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について、治験薬との関連ありと判断された事象は認められなかった。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった有害事象は、体液量減少のうち MedDRA PT「脱水」 (10.0% (1/10 例)、22.2% (2/9 例)) であり、いずれも非重篤で、治験薬の投与を継続しており、治験薬との関連なしと判断された。以上より、ベースラインの eGFR が 20 以上 30 未満の高度腎機能障害患者では、急性腎障害、尿路感染及び脱水等の発現割合がわずかに高かったものの、大部分で治験薬の投与が継続されており、忍容性に大きく影響を及ぼす可能性はないと考える。

次に、ベースライン時又は治験薬投与中に eGFR が 1 回以上 20 未満となった被験者の安全性を確認した。全体集団において、該当する被験者は、プラセボ群の 2.6% (48/1863 例)、本剤群の 2.9% (54/1863 例) に認められ、試験期間中に eGFR が 1 回以上 20 未満となった被験者では、全体集団と比較して有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、有害事象 (プラセボ群 95.8% (46/48 例)、本剤群 96.3% (52/54 例)、以下同順)、重篤な有害事象 (72.9% (35/48 例)、70.4% (38/54 例))、治験薬の投与中止に至った有害事象 (プラセボ群 33.3% (16/48 例)、35.2% (19/54 例))、注目すべき事象のうち腎障害 (プラセボ群 50.0% (24/48 例)、本剤群 48.1% (26/54 例)) の発現割合は、両投与群で同程度であった。死亡に至った有害事象がプラセボ群の 12.5% (6/48 例)、本剤群の 20.4% (11/54 例) に認められたが、いずれも治験薬との関連なしと判断され、腎臓に関連する事象はプラセボ群の 2 例 (腎不全、腎機能障害)、本剤群の 1 例 (腎症) であり、投与群間の関係に特徴的な傾向はみられなかった。また、本剤群において、eGFR が最初に 20 未満となった日からの死亡に至った有害事象の発現時期や死亡日に一定の傾向は認められなかった。日本人集団では該当する被験者は、プラセボ群の 2.5% (3/122 例)、本剤群の 3.5% (5/144 例) に認められた。有害事象は全例に認められ、重篤な有害事象がプラセボ群の 3/3 例 (心不全・糖尿病、うっ血性心不全、歯周病・慢性心不全各 1 例)、本剤群の 3/5 例 (心不全、心不

全・心房細動、急性腎障害・尿閉各 1 例) に認められ、いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。本剤群の 1 例(心不全)が死亡に至ったが、腎臓に関連する有害事象による死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。注目すべき有害事象のうち、腎障害の発現割合は、プラセボ群の 2/3 例(腎機能障害 2 例)、本剤群の 2/5 例(腎機能障害、急性腎障害)に認められたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。ただし、eGFR が 20 未満となった時点と有害事象の発現時期との関連は考慮しておらず、解析対象例数も少ないことから、結果の解釈には注意が必要である。さらに、継続して eGFR が 20 未満となった被験者(30 日以上の間隔で連続して 2 回以上 eGFR が 20 未満となった被験者)の安全性を確認した。全体集団において該当する被験者は、プラセボ群で 0.6% (11/1863 例、うち日本人 2 例)、本剤群で 0.8% (14/1863 例、うち日本人 2 例)と、両投与群で同程度であった。また、末期腎不全(ベースラインの eGFR が 30 以上の被験者では eGFR が継続して 15 未満となった被験者、ベースラインの eGFR が 30 未満の被験者では eGFR が継続して 10 未満となった被験者、又はベースラインの eGFR に関わらず慢性透析若しくは腎移植に至った被験者)に至った被験者は、プラセボ群で 0.6% (12/1863 例)、本剤群で 0.3% (6/1863 例)と、本剤群でプラセボ群を上回ることはなかった。なお、慢性透析に至った被験者はプラセボ群の 9 例、本剤群の 4 例であり、腎移植に至った患者はいずれの投与群においてもいなかった。したがって、eGFR が 1 回以上又は継続して 20 未満となった被験者において本剤投与による安全性に特段の懸念は認められないと考えた。

以上より、既承認効能・効果では十分な有効性(血糖降下作用)が得られない可能性がある旨注意喚起されている中等度腎機能障害患者及び有効性が期待できないため投与しないこととされている高度腎機能障害患者のうち eGFR が 20 mL/min/1.73 m² 以上の患者においても、慢性心不全に対する本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えることから、これらの腎機能障害患者に関する注意喚起は不要と考える。臨床試験の組入れ時には除外された eGFR が 20 mL/min/1.73 m² 未満の患者については、臨床試験において 1 回以上又は継続して eGFR が 20 mL/min/1.73 m² 未満に低下した患者において、安全性上の懸念は認められなかったことから、当該患者への本剤の投与を禁忌とする必要はないと考える。ただし、eGFR が 20 mL/min/1.73 m² 未満の患者での本剤の投与経験は限られ、本剤の有効性及び安全性が当該患者集団で確立したとはいえないことから、添付文書においては腎機能障害患者では経過を十分に観察し、腎機能の変化に応じて投与の中止を含めた適切な対応を行う旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、腎機能障害を有する慢性心不全患者に対する本剤の投与について、以下のように考える。有効性について、慢性心不全治療に関する本薬の作用機序は明らかではなく、作用機序の観点から腎機能と有効性の関係を検討することはできないが、1245.121 試験の全体集団におけるベースラインの eGFR 別の部分集団解析では、腎機能障害の程度により本剤の有効性が異なる傾向は認められず、検討されたいずれの部分集団においても本剤の有効性は期待できると判断する。安全性について、1245.121 試験の全体集団では、本剤群において腎機能障害の悪化に伴い大部分の有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、プラセボ群と比較して発現割合は大きく異ならなかったことから、得られる有効性を考慮すれば臨床的に許容されるものと考ええる。

以上より、eGFR が 30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の中等度の腎機能障害患者及び eGFR が 20 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満の高度の腎機能障害患者について、本剤の投与対象とした申請者の説明は妥当と判断する。また、臨床試験成績を踏まえると eGFR が 20 mL/min/1.73 m² 未満の高度腎機能障害患者については、禁忌とする必要はないと判断するものの、当該患者に対する本剤の投与経験は極めて限られていることに加え、腎機能障害は本剤の既知のリスクである体液量減少やケトアシドーシスのリス

ク因子となり得ること、本剤の投与開始初期に eGFR の低下が認められること等から、本剤投与可否を慎重に判断する必要がある旨を添付文書において注意喚起することが妥当である。

なお、日本人集団においては、ベースラインの eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の中等度以上の腎機能障害を有する被験者での投与経験が限られていること等から、製造販売後には eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者における本剤の情報を収集する必要がある。腎機能障害患者に関する添付文書の注意喚起の妥当性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 効能・効果及び投与対象について

申請者は、本剤の効能・効果及び投与対象について以下のように説明した。本剤の慢性心不全に対する有効性及び安全性の主たる根拠となる 1245.121 試験での対象は、国内ガイドラインで推奨されている標準治療を受けている LVEF の低下した慢性心不全患者とした。また、1245.121 試験で認められた本剤の有効性及び安全性は、2 型糖尿病の合併の有無に関わらず同様であった（「7.R.4 2 型糖尿病の合併の有無における本剤の有効性及び安全性について」の項参照）。以上より、本剤の申請効能・効果は「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」とした上で、効能・効果に関連する注意において、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択する旨を注意喚起することとした。なお、LVEF が保たれた慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1245.110 試験）が 2021 年 5 月に終了したが、本申請には当該試験の成績を含めていないため、現時点では添付文書において左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性が確立していないことを適切に情報提供する。

機構は、以下のように考える。本申請で本剤の有効性及び安全性の主たる根拠とされた 1245.121 試験において、慢性心不全の標準治療を受けている LVEF の低下した慢性心不全患者において、2 型糖尿病の合併の有無に関わらず本剤の追加投与により臨床的意義のある有効性が示され、その有効性を考慮すると安全性は臨床的に許容可能であり、既承認効能・効果と比較して新たな安全性上の懸念もみられなかった（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 2 型糖尿病の合併の有無における本剤の有効性及び安全性について」の項参照）。また、日本人集団における本剤の有効性は全体集団と一貫していると評価でき、安全性については臨床的に問題となる国内外差は認められなかったことから（「7.R.2.2 1245.121 試験における日本人集団の有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）、本剤の投与対象は、基本的に 1245.121 試験の対象患者と同様とすべきと考える。

以上より、本剤は、慢性心不全の標準治療がなされた LVEF の低下した慢性心不全患者に追加投与する治療選択肢の一つとして用いることが適切であり、効能・効果、効能・効果に関連する注意は以下のようにすることが妥当と判断する。

〔効能・効果〕（下線部は申請時からの変更箇所（抜粋））

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

〔効能・効果に関連する注意〕（下線部は申請時からの変更箇所（抜粋））

- 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

7.R.7 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。慢性心不全患者を対象とした本剤の用量設定試験は実施していないが、本剤の慢性心不全患者に対する推奨用量は、心血管リスクの高い2型糖尿病患者にプラセボ又は本剤10若しくは25mgを投与した1245.25試験¹⁾における、心血管死²⁵⁾（致死性脳卒中を除く）又は心不全による入院（初回）から構成される複合評価項目や心血管死（致死性脳卒中を除く）の発現状況から推定した。全体集団での有効性イベントのリスク低減の程度は本剤群の各用量で同様であった。ベースライン時のMedDRA SMQ「心不全」の合併の有無別の有効性イベントの発現状況は表24のとおりであり、心不全合併例では本剤25mg群で10mg群よりもイベント発現リスクの低減の程度が大きかったが、心不全合併例は全体の約10%と少なく、効果推定値のばらつきが大きくなった可能性がある。また、投与群による交互作用は認められなかったことから、本剤の用量間で認められたイベント発現リスクの低減の差は偶発的であったと考えた。したがって、心不全合併の有無に関わらず、イベント発現リスク低減の程度は本剤群の用量間で同様と判断した。

表24 ベースライン時の心不全の合併の有無別の有効性イベントの発現状況
(1245.25試験、Treated set)

	合併あり		合併なし	
	発現割合% (発現例数/解析対象例数)	ハザード比 ^a [95%CI]	発現割合% (発現例数/解析対象例数)	ハザード比 ^a [95%CI]
心血管死（致死性脳卒中を除く）又は心不全による入院（初回）				
プラセボ群	20.1 (49/244)	—	7.1 (149/2089)	—
本剤10mg群	17.9 (43/240)	0.81 [0.54, 1.23]	4.3 (90/2105)	0.60 [0.46, 0.78]
本剤25mg群	14.4 (32/222)	0.63 [0.40, 0.98]	4.7 (100/2120)	0.65 [0.51, 0.84]
心血管死（致死性脳卒中を除く）				
プラセボ群	11.1 (27/244)	—	5.3 (110/2089)	—
本剤10mg群	8.8 (21/240)	0.76 [0.43, 1.35]	3.3 (69/2105)	0.62 [0.46, 0.84]
本剤25mg群	7.7 (17/222)	0.65 [0.36, 1.19]	3.1 (65/2120)	0.58 [0.42, 0.78]
心不全による入院（初回）				
プラセボ群	12.3 (30/244)	—	3.1 (65/2089)	—
本剤10mg群	11.3 (27/240)	0.82 [0.49, 1.38]	1.6 (33/2105)	0.51 [0.33, 0.77]
本剤25mg群	9.5 (21/222)	0.68 [0.39, 1.19]	2.1 (45/2120)	0.68 [0.46, 0.99]

—：該当なし

a：主要解析のモデルの共変量（投与群、地域、ベースラインの糖尿病状態、年齢、性別、ベースラインのLVEF、ベースラインのeGFR）、及びサブグループ変数、サブグループ変数と投与群の交互作用項を因子として含めたCox回帰分析。

なお、2型糖尿病患者における本剤の血糖降下作用は本剤25mgで10mgと比較してやや大きいものの、心血管死（致死性脳卒中を除く）又は心不全による入院（初回）から構成される複合評価項目のリスク低下について、ベースラインのHbA1c（7.0%未満、7.0%以上8.0%未満、8.0%以上9.0%未満、9.0%以上）別の部分集団解析の結果、いずれの部分集団においても全体集団の結果と大きな違いはみられず、本剤の血糖降下作用と心血管リスク低下作用は独立した作用であることが示唆されたことから、慢性心

²⁵⁾ 臨床イベント委員会により、事前に規定した基準に基づき、死亡が心血管死と非心血管死に分類され、心血管死がさらに致死性心筋梗塞、致死性脳卒中、心不全による死亡（心原性ショック及び心不全の悪化）、突然死、他の心血管系の原因による死亡に分類された。事前に規定した心血管死及び非心血管死の基準に該当しない全ての死亡は、「推定心血管死」に分類された。

不全に対する使用に際して増量効果を期待して 25 mg を選択する必要はなく、2 型糖尿病患者でみられた本剤 10 mg の心血管イベント発現リスク低下作用は、2 型糖尿病非合併患者でも同様に期待できると推察した。

安全性についても、心不全の合併の有無に関わらず本剤の忍容性は良好であったことから、2 型糖尿病の合併の有無にかかわらない慢性心不全患者を対象とした 1245.121 試験での本剤の検討用量は 1 日 1 回 10 mg とすることが適切であると判断した。

1245.121 試験の結果、本剤の期待した有効性と安全性が示されたことから、当該検討用法・用量を申請用法・用量とすることが適切と判断した。なお、投与のタイミングは既承認用法及び 1245.121 試験における規定を踏まえ、朝食前又は朝食後とした。

機構は、以下のように考える。1245.121 試験の計画時点で慢性心不全に対する本剤の推奨用量に関する情報は限られていたものの、心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした 1245.25 試験の成績を参考に本剤の検討用法・用量を 1 日 1 回 10 mg と設定したことに一定の合理性はあり、1245.121 試験の結果から、申請用法・用量は慢性心不全治療における本剤の妥当な用法・用量であると判断する。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本申請に際して実施された 1245.121 試験における有害事象の発現状況、及び国内の 2 型糖尿病患者を対象とした本剤の特定使用成績調査における心不全合併例の副作用の発現状況等から、本剤の既承認時に医薬品リスク管理計画で設定されたいずれの安全性検討事項についても慢性心不全患者に対して製造販売後に明らかにすべき懸念事項は認められていない。

以上より、新たな製造販売後の調査等の実施は不要であり、追加の医薬品安全性監視活動としては市販直後調査のみを実施すること及び通常のリスク最小化活動を実施することで問題ないとする。

機構は、以下の点を踏まえると、日本人慢性心不全患者における安全性及び不足情報を検討するために製造販売後調査を実施する必要があると考えるが、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

- 1245.121 試験に組み入れられた 2 型糖尿病非合併の日本人慢性心不全患者数は限られていること
- 本剤の投与対象とするにもかかわらず、1245.121 試験では検討されていない又は検討が不足している日本人患者集団（eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上等）が存在すること

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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

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

以上

審査報告 (2)

令和 3 年 10 月 19 日

申請品目

[販 売 名] ジャディアンス錠 10 mg
[一 般 名] エンパグリフロジン
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 11 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

本剤の有効性について、専門委員より、1245.121 試験において、主要評価項目ではプラセボに対する本剤の優越性が検証され、有効性は示されたと言えるが、主要評価項目の構成要素のうち、臨床的に重要なイベントである心血管死については本剤の明確な発現抑制効果が示されていないことには留意が必要であるとの意見が出された。一方で、心血管死のプラセボに対する本剤のハザード比 [95%CI] は 0.92 [0.75, 1.12] であり、本剤投与によるリスクの上昇は示唆されておらず、主要評価項目のその他の構成要素の結果を踏まえると、総合的に臨床的に意義のある有効性が示されているとの意見も出され、LVEF の低下した慢性心不全患者における臨床的意義のある本剤の有効性が示されたとの機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、心血管死発現抑制に関する指摘を踏まえ、添付文書等において、主要評価項目の結果に加え、その構成要素毎の結果も適切に注意喚起することが妥当と判断した。

また、専門委員より、1245.121 試験の日本人集団で発現した心血管死について、プラセボ群と比較して本剤群で突然死(プラセボ群 0.8% (1/122 例)、本剤群 2.1% (3/144 例))や死因不明の死亡(プラセボ群 0% (0/122 例)、本剤群 0.7% (1/144 例))が多かったことを踏まえ、国内外差が想定される β 遮断薬の用量や除細動器(ICD 又は CRT-D)の植込み率の患者背景の違いが、日本人集団での突然死や原因不明の死亡の発現に影響した可能性がないか確認する必要があるとの意見が出された。

機構は、上記指摘を踏まえ、以下のように説明した。1245.121 試験では、除細動器(ICD 又は CRT-D)の作動状況については情報が収集されていなかったが、除細動器の使用の有無別の有効性を確認した。日本人集団では、除細動器の使用なしの集団(プラセボ群 3.8% (4/106 例)、本剤群 8.9% (11/124 例))で使用ありの集団(プラセボ群 18.8% (3/18 例)、本剤群 0% (0/20 例))と比較して本剤群で心血管死の発現が多い傾向が認められ、突然死又は死因不明の死亡が認められた本剤群の 5 例はいずれも除細動器の使用なしの被験者であった。しかしながら、日本人集団の除細動器の使用ありの被験者数は少なく結果の解釈には限界があること、全体集団では心血管死の発現状況に除細動器の使用の有無による違い

は認められなかったことから（審査報告（1）表 8 参照）、除細動器の使用割合の国内外差が日本人集団における本剤投与時の心血管死の発現に影響した可能性は低いと考える。

1245.121 試験での β 遮断薬²⁶⁾ の併用例について、使用可能な β 遮断薬の種類及び推奨されている目標用量は国内外で異なるため、国内外の心不全のガイドライン等を参考に推奨されている薬剤の目標用量に対する使用割合（%目標用量）を指標に β 遮断薬の使用状況を確認した結果（表 25）、%目標用量の分布は国内外で概ね類似していた。 β 遮断薬の%目標用量別の主要評価項目及びその構成要素の発現状況を確認した結果は表 26 のとおりであり、全体集団では、 β 遮断薬の%目標用量と主要評価項目及び心血管死のハザード比の関係に一貫した傾向はみられなかった。また、突然死や死因不明の死亡の発現割合と β 遮断薬の%目標用量の関係には一貫した傾向はみられなかった。日本人集団では、心血管死の発現が少ないこと等から明確な傾向は見い出せなかったが、 β 遮断薬の使用なしの集団や%目標用量が低い集団で、%目標用量が高い集団と比較して突然死や死因不明の死亡が本剤群で明らかに多く発現している傾向はなかった。以上のように、各地域での%目標用量の分布は概ね同様であり、 β 遮断薬の用量分布の国内外差が日本人集団における心血管死の発現に影響した可能性は低いと考える。

以上の検討を踏まえると、1245.121 試験の結果を日本人に当てはめることは妥当であり、日本人患者においても本剤の有効性は期待できるとの機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

表 25 1245.121 試験の β 遮断薬併用例における%目標用量の分布（Randomized set）

β 遮断薬の%目標用量	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (1736 例)	本剤群 (1731 例)	プラセボ群 (114 例)	本剤群 (135 例)
0%超 25%未満	18.8 (326)	21.4 (371)	12.3 (14)	17.0 (23)
25%以上 50%未満	27.5 (478)	27.0 (467)	22.8 (26)	21.5 (29)
50%以上 75%未満	27.8 (482)	27.0 (467)	31.6 (36)	30.4 (41)
75%以上	25.9 (450)	24.6 (426)	33.3 (38)	31.1 (42)

使用割合%（使用例数）

²⁶⁾ 全体集団については ESC ガイドライン 2016 及び ACCF/AHA ガイドライン 2013 で推奨されている β 遮断薬（カルベジロール、ビソプロロール、メトプロロールコハク酸塩、メトプロロール酒石酸塩、Nebivolol）及び目標用量、日本人集団については国内ガイドラインで推奨されている β 遮断薬（カルベジロール、ビソプロロール）及び目標用量を対象とした。また、緑内障治療を目的とした点眼の β 遮断薬、目標用量の設定がない上記以外の薬剤は、%目標用量別の解析の対象から除外した。

表 26 β 遮断薬の%目標用量別の主要評価項目及びその構成要素の発現状況
(1245.121 試験、Randomized set)

全体集団		プラセボ群	本剤群	ハザード比 ^a [95%CI]
0% (使用なし)	主要評価項目	29.0 (29/100)	28.3 (28/99)	1.08 [0.64, 1.82]
	心血管死 ^b	15.0 (15/100)	15.2 (15/99)	1.10 [0.54, 2.26]
	突然死	5.0 (5/100)	5.1 (5/99)	—
	死因不明	3.0 (3/100)	3.0 (3/99)	—
	心不全入院	21.0 (21/100)	18.2 (18/99)	0.96 [0.51, 1.82]
0%超 25%未満	主要評価項目	27.9 (91/326)	20.8 (77/371)	0.72 [0.53, 0.98]
	心血管死 ^b	12.0 (39/326)	10.5 (39/371)	0.89 [0.57, 1.39]
	突然死	4.0 (13/326)	4.3 (16/371)	—
	死因不明	1.5 (5/326)	1.6 (6/371)	—
	心不全入院	22.4 (73/326)	15.6 (58/371)	0.68 [0.48, 0.96]
25%以上 50%未満	主要評価項目	28.0 (134/478)	18.0 (84/467)	0.58 [0.44, 0.76]
	心血管死 ^b	13.4 (64/478)	7.5 (35/467)	0.52 [0.35, 0.79]
	突然死	5.4 (26/478)	3.0 (14/467)	—
	死因不明	1.5 (7/478)	0.4 (2/467)	—
	心不全入院	20.1 (96/478)	13.9 (65/467)	0.62 [0.45, 0.85]
50%以上 75%未満	主要評価項目	24.7 (119/482)	16.3 (76/467)	0.64 [0.48, 0.85]
	心血管死 ^b	11.2 (54/482)	9.2 (43/467)	0.81 [0.54, 1.21]
	突然死	5.2 (25/482)	2.6 (12/467)	—
	死因不明	0.6 (3/482)	1.7 (8/467)	—
	心不全入院	17.8 (86/482)	9.4 (44/467)	0.52 [0.36, 0.75]
75%以上	主要評価項目	18.9 (85/450)	20.9 (89/426)	1.06 [0.78, 1.42]
	心血管死 ^b	6.2 (28/450)	11.7 (50/426)	1.88 [1.18, 2.99]
	突然死	2.7 (12/450)	5.4 (23/426)	—
	死因不明	1.1 (5/450)	0.9 (4/426)	—
	心不全入院	14.0 (63/450)	12.9 (55/426)	0.88 [0.61, 1.26]
日本人集団		プラセボ群	本剤群	ハザード比 ^a [95%CI]
0% (使用なし)	主要評価項目	14.3 (1/7)	33.3 (3/9)	—
	心血管死 ^b	14.3 (1/7)	22.2 (2/9)	—
	突然死	0 (0/7)	11.1 (1/9)	—
	心不全入院	14.3 (1/7)	22.2 (2/9)	—
0%超 25%未満	主要評価項目	35.7 (5/14)	21.7 (5/23)	—
	心血管死 ^b	14.3 (2/14)	8.7 (2/23)	—
	死因不明	0 (0/14)	4.3 (1/23)	—
	心不全入院	35.7 (5/14)	17.4 (4/23)	—
25%以上 50%未満	主要評価項目	19.2 (5/26)	17.2 (5/29)	—
	心血管死 ^b	3.8 (1/26)	3.4 (1/29)	—
	突然死	3.8 (1/26)	0 (0/29)	—
	心不全入院	15.4 (4/26)	17.2 (5/29)	—
50%以上 75%未満	主要評価項目	41.7 (15/36)	17.1 (7/41)	0.22 [0.08, 0.59]
	心血管死 ^b	5.6 (2/36)	4.9 (2/41)	—
	突然死	0 (0/36)	2.4 (1/41)	—
	心不全入院	41.7 (15/36)	17.1 (7/41)	—
75%以上	主要評価項目	26.3 (10/38)	9.5 (4/42)	0.45 [0.14, 1.49]
	心血管死 ^b	0 (0/38)	2.4 (1/42)	—
	突然死	0 (0/38)	2.4 (1/42)	—
	心不全入院	26.3 (10/38)	7.1 (3/42)	—

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出していない

a: 主要解析のモデルの共変量 (投与群、地域、ベースラインの糖尿病状態、年齢、性別、ベースラインの LVEF、ベースラインの eGFR)、及び β 遮断薬、投与群と β 遮断薬の交互作用項を因子として含めた Cox 回帰分析。

b: 心血管死のうち、突然死及び死因不明の死亡の内訳を記載した。

1.2 安全性について

1245.121 試験において、慢性心不全患者に特有の安全性の懸念は示されていないこと、本剤による体液量減少関連事象を含む既知の注目すべき有害事象の発現リスクが高まる傾向は認められていないことから、添付文書において既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うことが妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。

1245.121 試験の日本人集団では非心血管死が本剤群で多く発現した結果、全死亡が本剤群で多く認められたものの、いずれも治験薬との関連性は否定されており、慢性心不全患者への本剤投与における特段の安全性上の問題を示唆する差異ではないとの機構の判断も、専門委員に支持された。

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

1245.121 試験で 2 型糖尿病合併の有無別の本剤の有効性に大きな違いはなく、日本人慢性心不全患者においても 2 型糖尿病合併の有無によらず、本剤の有効性は期待できるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

2 型糖尿病合併の有無別の有害事象の発現状況に大きな違いはなく、慢性心不全患者に本剤を投与するにあたり既承認効能・効果での注意喚起に追加して注意喚起を要する事項はないとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性について

1245.121 試験におけるベースラインの eGFR 別の部分集団解析から、検討された範囲で腎機能障害の程度毎のいずれの部分集団においても本剤の有効性は期待できるとの判断は、専門委員に支持された。

安全性について、専門委員より、1245.121 試験の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の高度腎機能障害患者において、プラセボ群と比較して本剤群で重篤な有害事象や腎障害の発現割合が高いこと等から、1245.25 試験¹⁾ や本剤の製造販売後に得られている情報も踏まえ、高度腎機能障害患者における安全性を慎重に検討する必要があるとの意見が出された。機構は、1245.25 試験¹⁾ は eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験であること、2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後調査（長期投与）でも該当症例が少ないこと等から検討には限界があるが、これらの成績をみる限り追加の措置を要するような安全性の懸念は認められていない旨を説明した。また、限られたデータではあるものの 1245.121 試験において安全性の観点から臨床的に許容できない安全性の懸念が示されているとまでは判断できず、本剤に期待される有効性を考慮すれば、eGFR が 20 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満の高度腎機能障害患者に対する本剤の投与は臨床的に許容されるものと判断する旨説明し、機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

また、現時点で eGFR が 20 mL/min/1.73 m² 未満の高度腎機能障害患者に対する本剤の投与を禁忌とする必要はないものの、当該患者に対する本剤の投与経験は極めて限られていることに加え、腎機能障害は本剤の既知のリスクである体液量減少やケトアシドーシスのリスク因子となり得ること、本剤の投与開始初期に eGFR の低下が認められること等から、本剤投与可否を慎重に判断する必要がある旨を添付文書において注意喚起することが妥当であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において適切な注意喚起を実施するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤は、2 型糖尿病の合併の有無に関わらず、LVEF の低下した慢性心不全患者に対し、標準的な既存治療に追加して投与する新たな治療選択肢として、本邦の臨床現場に提供する意義はあるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、以下のようにすることが妥当と判断した。

[効能・効果] (抜粋)

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

[効能・効果に関連する注意] (抜粋)

＜慢性心不全＞

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

1.6 用法・用量について

本剤の慢性心不全における用法・用量について、10 mg を 1 日 1 回経口投与とする機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、本剤は 2 型糖尿病における用法・用量では効果不十分な場合に 25 mg への増量が可能であるため、臨床現場では 2 型糖尿病と慢性心不全を合併する患者における 25 mg の投与可否に悩むことが想定されること、慢性心不全に対する有効性に関して本剤 10 mg 1 日 1 回投与から 25 mg 1 日 1 回投与への増量効果は確認されていないことから、添付文書において慢性心不全治療での有効性の上乗せを目的として本剤を 25 mg に増量すべきではない旨を注意喚起すべきとの意見が出された。機構は、2 型糖尿病と慢性心不全を合併する患者では、血糖コントロールの改善を目的とした本剤 25 mg への増量は可能と考える一方、慢性心不全に対して本剤 10 mg を上回る有効性を期待して本剤 25 mg を投与することは適切でないことから、添付文書の用法・用量に関連する注意及び医療従事者向け資材において適切に注意喚起することが妥当と判断した。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のようにすることが妥当と判断した。

[用法・用量] (抜粋)

通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

[用法・用量に関連する注意]

2 型糖尿病と慢性心不全を合併する患者では、血糖コントロールが不十分な場合には血糖コントロールの改善を目的として本剤 25 mg に増量することができる。ただし、慢性心不全に対して本剤 10 mg 1 日 1 回を超える用量の有効性は確認されていないため、本剤 10 mg を上回る有効性を期待して本剤 25 mg を投与しないこと。

1.7 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項等について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 27 に示す安全性検討事項を設定すること、表 28 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 29 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 27 医薬品リスク管理計画（案）における
安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（既承認時から変更なし）

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・低血糖 ・性器感染 ・尿路感染 ・体液量減少に関連する事象 ・多尿・頻尿 ・ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス	・腎障害 ・骨折 ・悪性腫瘍 ・体重減少の安全性への影響 ・下肢切断 ・睪炎	・心血管リスクの高い患者への投与時の安全性 ・高齢者への投与時の安全性 ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
使用実態下での 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与における有効性		

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における
追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（慢性心不全） ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（2 型糖尿病） ・高齢 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験 ・特定使用成績調査（慢性心不全）	・市販直後調査による情報提供（慢性心不全） ・医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10 mg・25 mg 適正使用のお願い）の作成と提供（2 型糖尿病） ・医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10 mg 適正使用のお願い）の作成と提供（慢性心不全） ・患者向けの資材（ジャディアンスを服用される患者さんへ）の作成と提供（2 型糖尿病） ・患者向けの資材（ジャディアンスを服用される患者さんへ）の作成と提供（慢性心不全）

下線部：本申請効能・効果に関連する活動

表 29 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期使用時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された慢性心不全患者
観察期間	52 週間
予定症例数	安全性解析対象症例として 1000 例
主な調査項目	低血糖、体液量減少に関連する事象、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス、腎障害の発現状況、患者背景（NYHA 心機能分類、腎機能等）、心不全イベント（全死亡、心血管死、心不全による入院）等

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

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

[効能・効果]

2 型糖尿病

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

[用法・用量]

<2 型糖尿病>

通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25 mg 1 日 1 回に増量することができる。

<慢性心不全>

通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	Asparatate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy defibrillator	両室ペーシング機能付き植込み型除細動器
CRT-P	Cardiac resynchronization therapy pacemaker	ペーシング機能のみの両心室ペースメーカー
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
E/A 比	Ratio between early (E)-to-late (A) diastolic mitral inflow	拡張期早期 (E) / 後期 (A) 僧帽弁流入比
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EF	Ejection fraction	駆出率
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ESC ガイドライン 2016	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 (Eur Heart J 2016; 37: 2129-200)	—
FAC	Fractional area change	面積変化率
FS	Fractional shortening	短縮率
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
GSH-Px	Glutathione peroxidase	グルタチオンペルオキシダーゼ
HbA1c	Glycosylated haemoglobin Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HFSA	Heart failure society of america	米国心不全学会
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
IVRT	Isovolumetric relaxation time	等容弛緩時間
IVSs	Systolic interventricular septal thickness	収縮期心室中隔厚
JCS	The Japan Circulation Society	日本循環器学会
JHFS	The Japanese Heart Failure Society	日本心不全学会
LVAD	Left ventricular assist device	左心室補助人工心臓
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVIDd	Left ventricular internal diastolic diameter	左室拡張期内径
LVIDs	Left ventricular internal systolic diameter	左室収縮期内径
MedDRA PT	MedDRA Preferred Term	ICH 国際医薬用語集 基本語
MMRM	Mixed effect models for repeated measures	—
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸

NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ ン酸
NOX2	NADPH oxidase 2	NADPH オキシダーゼ 2
NT-proBNP	N-terminal pro-B type natriuretic peptide	N 末端プロ脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプ チド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCr	Phosphocreatine	クレアチンリン酸
PT	Preferred terms	基本語
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RAS	Renin-Angiotensin System	レニン・アンジオテンシン系
SGLT2	Sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体 2
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SOD	Superoxid-dismutase	スーパーオキシドジスムターゼ
TGF-β	Transforming growth factor beta	トランスフォーミング増殖因子ベータ
ZDF	Zucker deiabetic fatty	Zucker 糖尿病肥満
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内ガイドライン	—	急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年 改訂版) (日本循環器学会/日本心不全学会)
ダパグリフロジン		ダパグリフロジンプロピレングリコール水 和物
本剤	—	ジャディアンス錠
本薬	—	エンパグリフロジン