

審議結果報告書

令和4年6月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] カナグル錠100mg
[一般名] カナグリフロジン水和物
[申請者名] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年8月4日

[審議結果]

令和4年6月2日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一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4年5月12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] カナグル錠 100 mg
[一般名] カナグリフロジン水和物
[申請者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年8月4日
[剤形・含量] 1錠中にカナグリフロジン水和物 102 mg（カナグリフロジンとして 100 mg）を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

2型糖尿病

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

(下線部追加)

[用法及び用量]

通常、成人にはカナグリフロジンとして 100 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。

別 紙

審査報告 (1)

令和4年3月29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] カナグル錠 100 mg
[一 般 名] カナグリフロジン水和物
[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年8月4日
[剤形・含量] 1錠中にカナグリフロジン水和物 102 mg (カナグリフロジンとして 100 mg) を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

2型糖尿病

2型糖尿病を伴う慢性腎臓病

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

[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..... | 2 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 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..... | 2 |
| 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..... | 3 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 4 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略. | 4 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略..... | 5 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断..... | 37 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 | 37 |

[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、カナグリフロジン水和物を有効成分とする SGLT2 阻害薬であり、腎近位尿細管における SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することによって血糖降下作用を発現する。本邦において、本剤は、2014 年 7 月に「2 型糖尿病」の効能・効果で承認されている。

慢性腎臓病（CKD）は、①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らかで、特に 0.15 g/g 以上のタンパク尿（30 mg/g 以上のアルブミン尿）の存在、②GFR < 60 mL/min/1.73 m² のいずれか又は双方が 3 カ月以上持続する状態と定義されている（「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」一般社団法人日本腎臓学会編（CKD 診療ガイドライン））。CKD の主な原因の一つは糖尿病であり、また、CKD の病勢が進行すると末期腎不全に至り、透析や腎移植が必要となる。末期腎不全は、心不全や全死亡リスクの増加とも関連することが知られている（Circ Heart Fail 2011; 4: 138-44、Lancet 2017; 389: 1238-52）。

本薬は、糸球体過剰濾過等に伴う尿中アルブミン排泄の増加を抑制することを介して、過剰な尿中アルブミンによる尿細管障害の発現を抑制すること等によって腎臓保護作用を示すと考えられる。

今般、申請者は、臨床試験成績等により 2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、本薬は、2020 年 6 月時点での 2 型糖尿病にかかる効能・効果で欧米を含む 80 カ国以上、2021 年 4 月時点で、2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病に関する効能・効果で欧米を含む 40 カ国以上で承認等されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vivo* において 2 型糖尿病モデル動物を用いた尿中アルブミン增加抑制作用等が検討された。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。なお、以降は、本薬の用量及び濃度はフリー体としての量で表記する。以下に、主な試験の成績を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *db/db* マウスにおける尿中アルブミン增加抑制作用（CTD4.2.1.1-2）

雄性 *db/db* マウス（7 週齢、9 例/群）に本薬（0.003、0.03 w/w%）を含む飼料が 12 週間混餌投与¹⁾され、尿量及び尿中アルブミン濃度に基づいて尿中アルブミン排泄量が算出された。また、投与終了時には、尿中及び血漿中のグルコース濃度及びクレアチニン濃度等により、腎糖再吸収阻害率²⁾が算出された。その結果、投与開始前及び投与 12 週後の尿中アルブミン排泄量（平均値±標準誤差）は、本薬非含有の標準飼料群では 197±20 及び 1744±282 μg/日、本薬 0.003 w/w%群では 205±16 及び 999±177 μg/日、0.03 w/w%群では 195±19 及び 824±67 μg/日であり、いずれの本薬群でも標準飼料群と比較して尿

¹⁾ 摂餌量から算出された本薬の平均投与量（平均値±標準誤差）は、本薬 0.003 w/w%群で 4.8±0.1 mg/kg/日、本薬 0.03 w/w%群で 48.2±1.0 mg/kg/日

²⁾ 糖球体グルコース濾過量（血漿中グルコース濃度とクレアチニンクリアランスの積）と尿中グルコース排泄量（尿中グルコース濃度と体重当たりの尿量の積）の差を腎糖再吸収量とし、標準飼料群に対する阻害率を算出

中アルブミン排泄量の増加の程度は小さかった。また、投与終了時の腎糖再吸収阻害率及び血糖値は、本薬 0.003 及び 0.03 w/w%群では標準飼料群と比較して腎糖再吸収阻害率は高値、血糖値は低値であった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、以下のように説明している。通常、糸球体濾過量が減少した場合には、遠位尿細管部位に到達するナトリウム及びクロール濃度の減少により遠位尿細管傍糸球体部位に存在する緻密斑での細胞内へのナトリウム流入が減少し (Nat Rev Nephrol 2020; 16: 317-36) 、それに伴い糸球体濾過量の上昇が惹起され、恒常性が維持されている。一方、2型糖尿病患者では、近位尿細管に存在する SGLT2 の発現量が増加しており (J Biol Chem 2017; 292: 5335-48、Diabetes 2005; 54: 3427-34) 、高血糖により糸球体濾過量が増加してグルコースの再吸収が促進される結果、共輸送によるナトリウムの再吸収も促進されることから、糸球体濾過量の低下を伴うことなく、遠位尿細管部位に到達するナトリウム及びクロール濃度が減少する。これにより、遠位尿細管傍糸球体部位の緻密斑での細胞内へのナトリウム流入の減少によって糸球体内圧が上昇し、糸球体濾過量がさらに上昇する。この尿細管糸球体のフィードバック機構が破綻した結果、過剰濾過が生じ、それに伴い糸球体肥大、及びポドサイトの脱落等を引き起こし (J Am Soc Nephrol 2015; 26: 258-69) 、糸球体のバリア機能低下によって生じる過剰な蛋白尿による尿細管障害により、さらに腎機能障害の悪化をもたらす。SGLT2 を阻害すると、近位尿細管でのグルコース及びナトリウムの再吸収が阻害され、遠位尿細管に到達するナトリウム及びクロール濃度が上昇すると考えられる。緻密斑がナトリウム及びクロール濃度の上昇を感じると、尿細管糸球体フィードバックの破綻で生じた輸入細動脈の拡張が是正され糸球体内圧が低下し、また、糸球体過剰濾過等による尿中アルブミン排泄の増加と尿中アルブミンにより引き起こされる尿細管障害が抑制され、その結果として腎臓保護作用を示すと考えられる。SGLT2 阻害作用を有する薬剤については、拡張した輸入細動脈径を減少させることで、糖尿病モデルマウスで亢進している単一ネフロン糸球体濾過量を低下させ、アルブミンの透過率を抑制すること (Circulation 2019; 140: 303-15) に加え、アルブミン尿の減少、メサンギウム領域の拡大抑制、腎の炎症抑制等の作用 (J Biol Chem 2017; 292: 5335-48) も報告されている。本薬は SGLT2 阻害作用を有し、アルブミン尿を呈する 2型糖尿病モデルマウス (*db/db* マウス) を用いた検討では、本薬投与により尿中アルブミン排泄量の増加抑制が確認された (CTD4.2.1.1-2)。以上より、本薬の 2型糖尿病を伴う慢性腎臓病に対する有効性が期待されると考える。

機構は、以下のように考える。アルブミン尿を呈する 2型糖尿病モデルマウスに本薬を投与した結果、経時的な尿中アルブミン增加に対する抑制作用が認められたことを確認した。また、SGLT2 阻害作用を有する本薬も糸球体内圧を低下させ、糸球体過剰濾過等によるアルブミンの尿中排泄増加を抑制することで腎臓保護作用を示す可能性があるとの公表論文に基づく申請者の考察を踏まえると、本薬の 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対する効果は期待できるものと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において、*db/db* マウスを用いた吸収に係る試験成績が提出されているが、本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の既承認時に評価済みである。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、以下のように説明している。本申請にあたり、日本人及び外国人の2型糖尿病を伴う慢性腎臓病患者における本薬の薬物動態を比較することを目的とした臨床試験は新たに実施しておらず、臨床用量である本薬100 mgを含む用量範囲で実施された既存の臨床試験の成績から、日本人及び外国人における本薬の薬物動態の類似性を検討した。健康成人について、日本人及び外国人被験者に本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表1のとおりであり、本薬25~300 mgの範囲でいずれの集団でも本薬の薬物動態パラメータは用量比例的に増加し、日本人と外国人とで大きな違いは認められなかった。

表1 日本人及び外国人に本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

| 用量 (mg) | C _{max} (ng/mL) | | AUC _{0-inf} (ng·h/mL) | |
|-----------------------|--------------------------|---------------|--------------------------------|-----------------|
| | 日本人 | 外国人 | 日本人 | 外国人 |
| 25 ^{a)} | 223±48 (10例) | — | 1548±360 (10例) | — |
| 50 ^{b)} | — | 521±132 (9例) | — | 3087±1606 (9例) |
| 100 ^{b)} | — | 1031±282 (9例) | — | 6684±906 (9例) |
| 200 ^{a), c)} | 2065±360 (10例) | 1880±475 (3例) | 14561±2435 (10例) | 14862±5380 (3例) |
| 300 ^{b)} | — | 2897±652 (9例) | — | 20732±4197 (9例) |

平均値土標準偏差(評価例数)、—：該当なし

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-inf}：投与後0時間～無限大時間までの濃度－時間曲線下面積

a) 日本人健康成人男性を対象に本薬を単回経口投与したときの素錠とフィルムコーティング錠の相対的バイオアベイラビリティを検討した試験 (TA-7284-03 試験)

b) 外国人健康成人男女を対象に本薬を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した試験 (DIA1030 試験)

c) 外国人成人男女を対象に本薬の曝露量に対する腎機能障害の影響を検討した試験 (DIA1003 試験)

2型糖尿病患者について、日本人及び外国人被験者に本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表2のとおりであり、本薬25~400 mgの範囲でいずれの集団でも本薬の薬物動態パラメータは概ね用量比例的に増加し、大きな違いは認められなかった。

表2 日本人及び外国人2型糖尿病患者に本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

| 用量 (mg) | C _{max} (ng/mL) | | AUC _{0-24 h} (ng·h/mL) | |
|-----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------|
| | 日本人 | 外国人 | 日本人 | 外国人 |
| 25 ^{a)} | 263±91 (12例) | — | 1556±387 (12例) | — |
| 50 ^{b)} | — | 536±174 (9例) | — | 4059±1105 (9例) |
| 100 ^{a), b)} | 1136±330 (12例) | 1227±481 (8例) | 6635±1367 (12例) | 8225±1947 (8例) |
| 200 ^{a)} | 2688±805 (14例) | — | 16716±5464 (14例) | — |
| 300 ^{b)} | — | 4678±1685 (10例) | — | 30995±11146 (10例) |
| 400 ^{a)} | 5236±1123 (13例) | — | 30766±7916 (13例) | — |

平均値土標準偏差(評価例数)、—：該当なし

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24 h}：投与後0時間～24時間までの濃度－時間曲線下面積

a) 日本人2型糖尿病患者を対象に本薬を単回又は反復経口投与したときの安全性及び薬物動態等を検討した試験 (TA-7284-02 試験)

b) 外国人2型糖尿病患者を対象に本薬を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討した試験 (DIA1023 試験)

以上を踏まえ、本薬投与時の薬物動態について、日本人及び外国人で大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。本申請に際して提出された各第 III 相試験では本薬の薬物動態が評価されていないため 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者における薬物動態に及ぼす民族的要因の影響は不明である。一方、健康成人及び 2 型糖尿病患者において本薬を経口投与したときの薬物動態は、日本人及び外国人で大きな違いは認められないことに加え、本申請での投与対象は慢性腎臓病患者のうち 2 型糖尿病を合併する患者に限られることも踏まえると、薬物動態の観点からは、国内外で同一の用法・用量を選択し、試験を実施することは一定の理解はできる。日本人患者における本剤の用法・用量の適切性は、各第 III 相試験の有効性及び安全性の成績も踏まえて、次項において引き続き検討する。

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評価資料として、表 3 に示す 2 試験の成績が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 割付例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|------------|-----|-----------------------------------|------|----------------------------------|------------|
| 評価 | 国際共同 | DNE3001 | III | 2 型糖尿病及び顕性アルブミン尿を伴う 慢性腎臓病患者 | 4401 | プラセボ又は本薬 100 mg を 1 日 1 回経口投与 | 有効性 安全性 |
| | 国内 | TA-7284-14 | III | 2 型糖尿病で糖尿病性腎症の 第 3 期（顕性腎症期）の患者 | 308 | プラセボ又は本薬 100 mg を 1 日 1 回経口投与 | 有効性 安全性 |

7.1 第 III 相試験

7.1.1 國際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : DNE3001 試験<2014 年 2 月～2018 年 10 月>)

日本人を含む³⁾2 型糖尿病及び顕性アルブミン尿を伴う CKD 患者（目標被験者数 4200 例⁴⁾（プラセボ群、本薬群：各 2100 例、主要評価項目の最終解析時の目標イベント数：844 件））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時の HbA1c が 6.5% 以上 12.0% 以下で臨床的に 2 型糖尿病患者と診断され、かつ以下の①～③の基準をいずれも満たす 30 歳以上の慢性腎臓病患者とされた。

- ① eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満 (CKD-EPI 式)
- ② 顕性アルブミン尿を呈す (UACR が 300 mg/g 超 5000 mg/g 以下)
- ③ ACE 阻害薬又は ARB を無作為化の 4 週間以上前から変更なく、実施国・地域での最大承認用量にて継続的に服用

ただし、臨床的に明らかに糖尿病性腎臓病以外の慢性腎臓病と診断された患者は除外された。

本試験は、事前スクリーニング期、スクリーニング期（最長 5 週間）、単盲検プラセボ導入期（2 週間）、二重盲検期、事後観察期から構成された。

用法・用量は、本薬 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。

無作為に割り付けられた 4401 例（プラセボ群 2199 例（うち日本人 53 例）、本薬群 2202 例（うち日本人 57 例））が ITT 解析対象集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。ITT 解析対象集団のうち治験薬が投与された 4397 例（プラセボ群 2197 例（うち日本人 53 例）、本薬群 2200 例（うち日本人 57 例））が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 40 例（プラセボ群 25 例（追跡不能 13 例、同意

³⁾ 日本、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、ブルガリア、カナダ、チリ、中国、コロンビア、チェコ、フランス、ドイツ、グアテマラ、ハンガリー、インド、イタリア、リトアニア、マレーシア、メキシコ、ニュージーランド、フィリピン、ポーランド、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、南アフリカ、韓国、スペイン、台湾、ウクライナ、アラブ首長国連邦、米国、英国

⁴⁾ 主要評価項目である複合エンドポイントにおいて、プラセボ群のイベント発現率を年 6.5%、治験期間を約 60 カ月、早期中止率を年 6% 及び追跡不能被験者率を 1% とした場合、本薬群とプラセボ群の間の 20% の相対リスク減少について、両側有意水準を 0.05 の下、検出力を 90% 確保するイベント数として 844 件と算出され、目標被験者数は 4200 例とされた。また、イベントが 405 件発現した時点での中間解析を両側有意水準 0.01 で行うことが計画されていた。

撤回 11 例、治験実施施設の閉鎖 1 例)、本薬群 15 例 (追跡不能 9 例、同意撤回 5 例、治験実施施設の閉鎖 1 例)) であった。治験薬の曝露期間 (中央値 [範囲]) は、プラセボ群 117 [0.4, 226] 週間 (日本人 138 [18, 180] 週間) 、本薬群 121 [0.9, 227] 週間 (日本人 144 [2, 182] 週間) であった。

なお、本試験は、試験計画時の事前の規定に従い早期有効中止又は無益性の観点から治験継続、変更、又は早期中止を判断することを目的とした中間解析が実施され、主要評価項目の最終目標イベント数 844 件に達する前に IDMC によって早期中止勧告がなされ、治験依頼者は当該勧告を受け入れた。早期中止時点の主要評価項目のイベント発現件数は 585 件であった⁵⁾。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、 α 消費閾数を用いることとされ、早期中止時点の解析における両側有意水準は 0.022 とされた。

有効性について、主要評価項目は複合エンドポイント (血清クレアチニンの倍化⁶⁾、ESRD への進展⁷⁾、腎死⁸⁾及び心血管死⁹⁾から構成) の、いずれかのイベントを最初に発現するまでの期間と設定され、その結果は表 4、Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 4 複合エンドポイントの初回のイベントの発現状況 (国際共同第 III 相試験 : ITT)

| 評価項目 | プラセボ群 (2199 例) | 本薬群 (2202 例) |
|-------------------------------|---|--|
| 発現割合% (発現例数) | 15.5 (340 例) (内訳: 血清クレアチニンの倍化 122 例、ESRD への進展 101 例、腎死 1 例、心血管死 116 例) | 11.1 (245 例) (内訳: 血清クレアチニンの倍化 74 例、ESRD への進展 79 例、腎死 0 例、心血管死 92 例) |
| イベント発現率 (発現例数/1000 人年) | 61.2 | 43.2 |
| ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)} | 0.70 [0.59, 0.82] | |
| p 値 ^{a)} | < 0.0001 | |

a) スクリーニング時の eGFR (mL/min/1.73 m²) (30 以上 45 未満、45 以上 60 未満、60 以上 90 未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定、両側有意水準 0.022

5) 中間解析は 2018 年 6 月 9 日カットオフのデータを用いて実施され、同年 7 月 16 日に治験依頼者により 2018 年 10 月 30 日を試験終了日とすることが発表された。

6) 血清クレアチニン値がベースラインの平均値 (無作為化の時点に最も近い 2 回の測定値の平均) から 2 倍以上に上昇したまま 30 日間以上持続し、かつ可逆性の原因を否定できる事象

7) eGFR の 15 mL/min/1.73 m² 未満の持続 (初発から 30 日以上の後に測定された臨床検査値 (中央検査機関により測定) で再度確認)、慢性透析療法 (透析治療を 30 日間以上継続しており、腎機能悪化が不可逆的とみなされた場合) 又は腎臓移植

8) ESRD に達し、腎代替療法を開始せずに死亡、かつ他の死因が特定されていない死亡

9) 心筋梗塞、脳卒中、心不全による死亡、突然死、心血管イベントの処置中の死亡、処置に関連した合併症による死亡、推定心血管突然死、原因不明の死亡又は確認された別の心血管要因による死亡

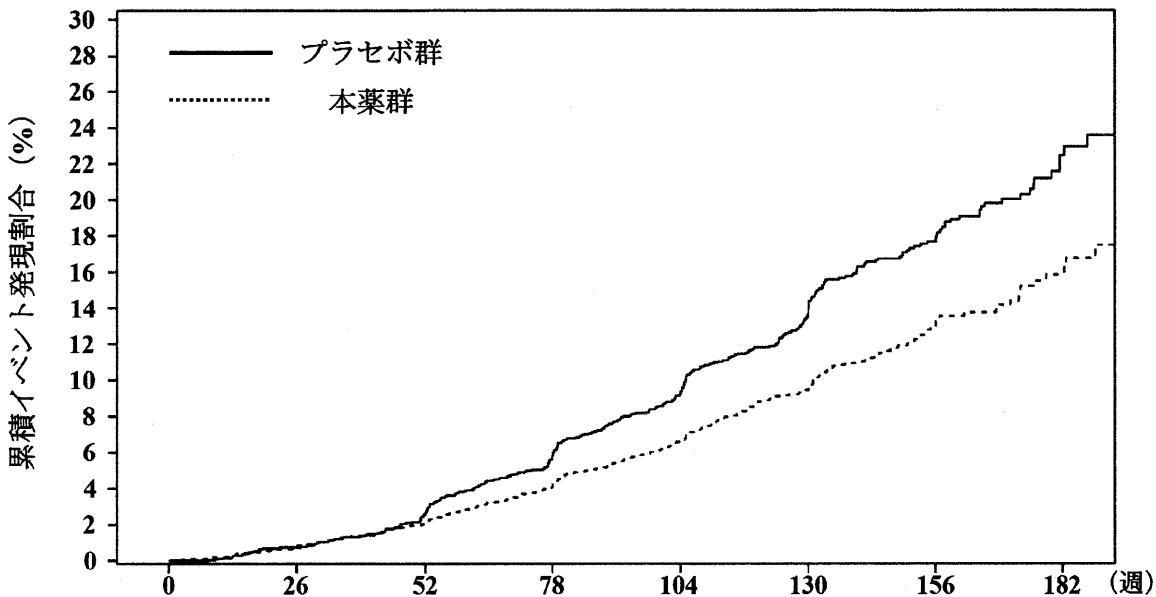


図1 複合エンドポイントの初回イベント発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（国際共同第 III 相試験：ITT）

主要評価項目として設定された複合エンドポイントの各イベントは表 5 のとおりであった。

表5 複合エンドポイントの各イベント発現状況（国際共同第 III 相試験：ITT）

| 評価項目 ^{a)} | プラセボ群 (2199例) | 本薬群 (2202例) | ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)} |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 血清クレアチニンの倍化 | 8.5 (188) 33.8 | 5.4 (118) 20.7 | 0.60 [0.48, 0.76] |
| ESRD への進展 | 7.5 (165) 29.4 | 5.3 (116) 20.4 | 0.68 [0.54, 0.86] |
| eGFR < 15 mL/min/1.73 m ² | 5.7 (125) 22.2 | 3.5 (78) 13.6 | 0.60 [0.45, 0.80] |
| 慢性透析療法 | 4.5 (98) 17.3 | 3.4 (75) 13.1 | 0.75 [0.55, 1.01] |
| 腎臓移植 | 0.1 (2) — | < 0.1 (1) — | — |
| 腎死 | 0.2 (5) 0.9 | 0.1 (2) 0.4 | — |
| 心血管死 | 6.4 (140) 24.4 | 5.0 (110) 19.0 | 0.78 [0.61, 1.00] |

上段：発現割合%（発現例数）、下段：イベント発現率（発現例数/1000人年）、—：未算出

a) 複合エンドポイントのうち初回に発現した事象に限らず、発現した全ての事象について集計した。また、「ESRD への進展」については、構成するいずれかのイベントの発現を集計した。

b) スクリーニング時の eGFR (mL/min/1.73 m²) (30 以上 45 未満、45 以上 60 未満、60 以上 90 未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定

日本人部分集団の結果について、主要評価項目に関する Kaplan-Meier 曲線は図 2、複合エンドポイントの発現状況は表 6 のとおりであった。

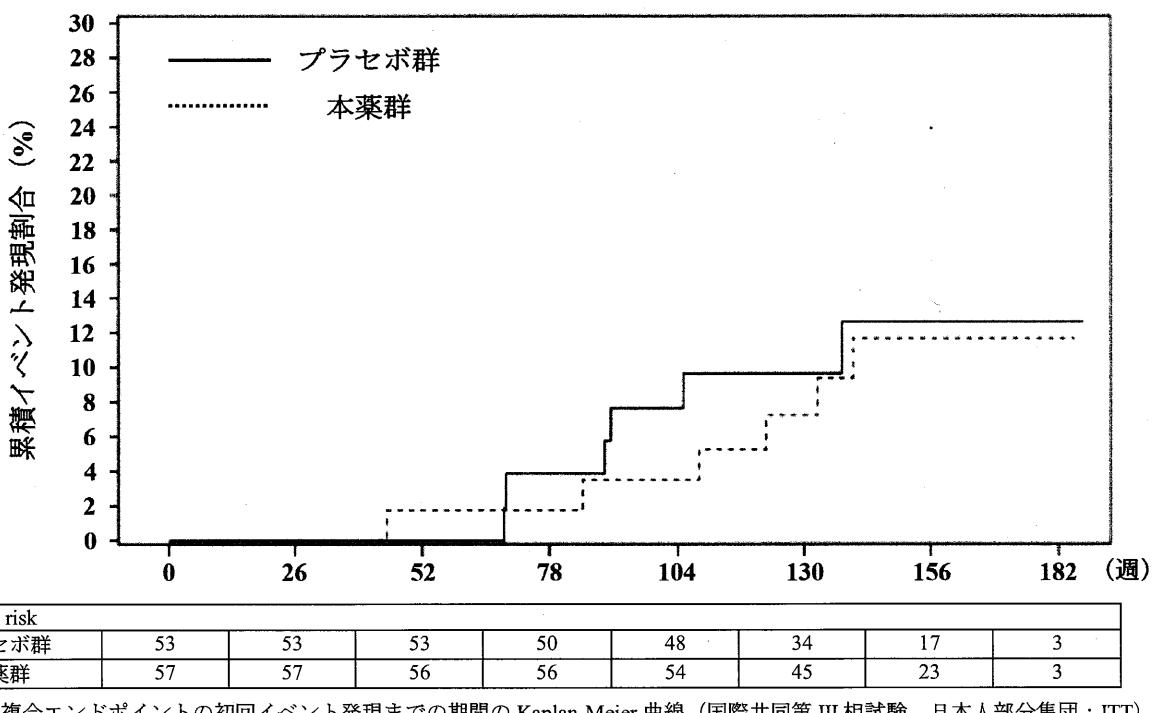


図2 複合エンドポイントの初回イベント発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（国際共同第 III 相試験、日本人部分集団：ITT）

表6 複合エンドポイントの各イベント発現状況（国際共同第 III 相試験、日本人部分集団：ITT）

| 評価項目 ^{a)} | プラセボ群 (53例) | 本薬群 (57例) | ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)} |
|--------------------------------------|----------------|--------------|----------------------------------|
| 複合エンドポイント | 11.3 (6) | 10.5 (6) | 0.90 [0.28, 2.90] |
| 血清クレアチニンの倍化 | 11.3 (6) | 7.0 (4) | 0.61 [0.16, 2.24] |
| ESRDへの進展 | 7.5 (4) | 5.3 (3) | 0.75 [0.16, 3.52] |
| eGFR < 15 mL/min/1.73 m ² | 7.5 (4) | 5.3 (3) | 0.75 [0.16, 3.52] |
| 慢性透析療法 | 3.8 (2) | 1.8 (1) | 0.33 [0.03, 3.97] |
| 腎臓移植 | 0 (0) | 0 (0) | — |
| 腎死 | 0 (0) | 0 (0) | — |
| 心血管死 | 0 (0) | 3.5 (2) | — |

発現割合%（発現例数）、—：未算出

a) 複合エンドポイントのうち初回に発現した事象に限らず、発現した全ての事象について集計した。また、「ESRDへの進展」については、構成するいずれかのイベントの発現を集計した。

b) スクリーニング時の eGFR (30 以上 45 mL/min/1.73 m² 未満、45 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満、60 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定

安全性について、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表7のとおりであった。

表7 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況（国際共同第 III 相試験：安全性解析対象集団）

| 事象名 | プラセボ群 (2197例) | | 本薬群 (2200例) | |
|------------|------------------|------------|----------------|------------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 84.7 (1860) | 16.4 (361) | 81.1 (1784) | 21.3 (469) |
| 低血糖 | 10.8 (237) | 4.2 (92) | 10.2 (225) | 4.5 (100) |
| 尿路感染 | 9.1 (199) | 2.2 (49) | 10.0 (219) | 3.6 (80) |
| 高血圧 | 9.1 (200) | 0.3 (7) | 6.8 (150) | <0.1 (1) |
| 血中クレアチニン増加 | 9.2 (203) | 0.9 (20) | 6.5 (144) | 1.4 (30) |
| 高カリウム血症 | 7.2 (159) | 1.1 (24) | 6.1 (135) | 1.6 (35) |
| 上咽頭炎 | 6.1 (133) | 0 (0) | 5.9 (130) | 0 (0) |
| 末梢性浮腫 | 9.2 (202) | 0.1 (3) | 5.5 (121) | 0.2 (4) |
| 肺炎 | 6.0 (131) | <0.1 (1) | 4.5 (98) | 0.1 (2) |
| 上気道感染 | 5.4 (118) | 0 (0) | 4.2 (93) | 0 (0) |
| 貧血 | 6.6 (145) | 0.1 (3) | 3.8 (84) | <0.1 (1) |

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 21.0

日本人部分集団において、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況
(国際共同第 III 相試験、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

| 事象名 | プラセボ群 (53 例) | | 本薬群 (57 例) | |
|---------|-----------------|-----------|---------------|-----------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 98.1 (52) | 32.1 (17) | 93.0 (53) | 28.1 (16) |
| 上咽頭炎 | 52.8 (28) | 0 (0) | 52.6 (30) | 0 (0) |
| 白内障 | 3.8 (2) | 0 (0) | 14.0 (8) | 0 (0) |
| 高尿酸血症 | 11.3 (6) | 1.9 (1) | 14.0 (8) | 0 (0) |
| 低血糖 | 15.1 (8) | 9.4 (5) | 12.3 (7) | 5.3 (3) |
| 背部痛 | 9.4 (5) | 0 (0) | 12.3 (7) | 0 (0) |
| 高カリウム血症 | 3.8 (2) | 0 (0) | 10.5 (6) | 5.3 (3) |
| 便秘 | 13.2 (7) | 0 (0) | 10.5 (6) | 1.8 (1) |
| 下痢 | 7.5 (4) | 0 (0) | 10.5 (6) | 1.8 (1) |
| 脱水 | 17.0 (9) | 13.2 (7) | 8.8 (5) | 0 (0) |
| 糖尿病 | 17.0 (9) | 0 (0) | 8.8 (5) | 0 (0) |
| 末梢性浮腫 | 15.1 (8) | 0 (0) | 7.0 (4) | 0 (0) |
| 湿疹 | 11.3 (6) | 0 (0) | 7.0 (4) | 0 (0) |

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 21.0

死亡例¹⁰⁾は、プラセボ群 9.2% (202/2197 例)、本薬群 7.6% (168/2200 例) に認められ、いずれかの群で 5 例以上に認められた死亡に至った有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。死亡に至った有害事象のうち、プラセボ群 2 例（壞疽 2 例）、本薬群 6 例（遠隔転移を伴う肺癌、急性冠動脈症候群、急性腎障害、卒中の出血性変化、呼吸不全、急性肺水腫/肺炎、各 1 例）は副作用と判断された。

表 9 いずれかの群で 5 例以上に認められた死亡に至った有害事象の発現状況（国際共同第 III 相試験：安全性解析対象集団）

| 事象名 | プラセボ群 (2197 例) | 本薬群 (2200 例) | 事象名 | プラセボ群 (2197 例) | 本薬群 (2200 例) |
|----------|-------------------|-----------------|---------|-------------------|-----------------|
| 肺炎 | 1.0 (21) | 0.9 (19) | 末期腎疾患 | 0.2 (5) | 0.3 (6) |
| 心筋梗塞 | 0.5 (12) | 0.6 (13) | 急性呼吸不全 | 0.2 (5) | 0.3 (6) |
| 死亡 | 0.7 (15) | 0.6 (13) | 呼吸不全 | 0.2 (4) | 0.3 (6) |
| 敗血症性ショック | 0.3 (7) | 0.5 (10) | 心不全 | 0.5 (10) | 0.2 (5) |
| 急性心筋梗塞 | 0.8 (18) | 0.4 (9) | 心原性ショック | 0.4 (9) | 0.2 (4) |
| 心停止 | 0.5 (10) | 0.3 (7) | 敗血症 | 0.4 (9) | 0.2 (4) |
| 心肺停止 | 0.3 (7) | 0.3 (7) | 脳血管発作 | 0.4 (9) | 0.2 (4) |
| 突然死 | 0.5 (11) | 0.3 (6) | 急性腎障害 | 0.4 (8) | 0.1 (3) |

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 21.0

日本人部分集団では、死亡例は、プラセボ群 1.9% (1/53 例：自殺既遂 1 例)、本薬群 3.5% (2/57 例：死亡 2 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群 36.7% (806/2197 例)、本薬群 33.5% (737/2200 例) に認められ、いずれかの群で 0.5%以上に認められた事象の発現状況は、表 10 のとおりであった。重篤な副作用は、プラセボ群 1.9% (42/2197 例)、本薬群 2.8% (62/2200 例) に認められ、いずれかの群で 5 例以上に認められた重篤な副作用は尿路感染（プラセボ群 5 例、本薬群 11 例）、低血糖（プラセボ群 3 例、本薬群 5 例）、急性腎障害（プラセボ群 5 例、本薬群 4 例）であった。

¹⁰⁾ On-study 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とし、治験薬投与開始以降、国際共同第 III 相試験としての治験終了日以前の最終観察日までに発現した事象を含む

表 10 いざれかの群で 0.5%以上に認められた重篤な有害事象の発現状況（国際共同第 III 相試験：安全性解析対象集団）

| 事象名 | プラセボ群 (2197 例) | 本薬群 (2200 例) | 事象名 | プラセボ群 (2197 例) | 本薬群 (2200 例) |
|----------|-------------------|-----------------|--------------|-------------------|-----------------|
| 肺炎 | 3.9 (86) | 2.9 (63) | 糖尿病性腎症 | 0.5 (10) | 0.5 (12) |
| 急性腎障害 | 2.3 (50) | 1.9 (41) | 敗血症 | 0.5 (12) | 0.5 (11) |
| 急性心筋梗塞 | 1.7 (38) | 1.7 (38) | 骨髄炎 | 0.5 (11) | 0.5 (11) |
| 心不全 | 2.3 (50) | 1.5 (34) | 壞疽 | 0.7 (15) | 0.5 (10) |
| 脳血管発作 | 1.6 (36) | 1.4 (30) | 一過性脳虚血発作 | 0.2 (4) | 0.5 (10) |
| 尿路感染 | 1.0 (21) | 1.1 (25) | 腎機能障害 | 0.3 (7) | 0.5 (10) |
| うつ血性心不全 | 2.2 (48) | 1.1 (24) | 呼吸不全 | 0.5 (10) | 0.5 (10) |
| 心筋梗塞 | 1.2 (27) | 1.0 (22) | 末梢動脈閉塞性疾患 | 0.5 (11) | 0.5 (10) |
| 狭心症 | 0.6 (14) | 1.0 (21) | 高カリウム血症 | 0.5 (10) | 0.5 (10) |
| 皮膚潰瘍 | 0.4 (8) | 0.8 (18) | 変形性関節症 | 0.5 (11) | 0.5 (10) |
| 蜂巣炎 | 1.2 (26) | 0.8 (18) | 冠動脈疾患 | 1.0 (23) | 0.4 (9) |
| 不安定狭心症 | 1.3 (29) | 0.8 (17) | 慢性閉塞性肺疾患 | 0.7 (16) | 0.4 (9) |
| 低血糖 | 0.5 (11) | 0.8 (17) | 貧血 | 0.5 (10) | 0.3 (7) |
| 末期腎疾患 | 1.0 (23) | 0.7 (16) | 血中クレアチニン増加 | 0.9 (20) | 0.3 (7) |
| 心房細動 | 0.9 (19) | 0.7 (16) | コントロール不良の糖尿病 | 0.5 (12) | 0.3 (7) |
| 糖尿病性足病変 | 0.5 (10) | 0.7 (15) | 胃腸炎 | 0.9 (19) | 0.3 (6) |
| 虚血性脳卒中 | 0.8 (17) | 0.6 (14) | 糖尿病 | 0.5 (10) | 0.2 (5) |
| 急性冠動脈症候群 | 0.4 (8) | 0.5 (12) | 敗血症性ショック | 0.5 (12) | 0.2 (5) |
| 慢性腎臓病 | 0.5 (12) | 0.5 (12) | 高血糖 | 0.5 (11) | < 0.1 (1) |

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 21.0

日本人部分集団では、重篤な有害事象は、プラセボ群 32.1% (17/53 例)、本薬群 33.3% (19/57 例) に認められ、いざれかの群で 2 例以上に認められた事象の発現状況は、表 11 のとおりであった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群 1 例（心筋梗塞）、本薬群 2 例（高カリウム血症、不安定狭心症、各 1 例）は副作用と判断された。

表 11 いざれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象の発現状況
(国際共同第 III 相試験、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

| 事象名 | プラセボ群 (53 例) | 本薬群 (57 例) |
|--------------|--------------|------------|
| 白内障 | 1.9 (1) | 7.0 (4) |
| 心筋虚血 | 0 (0) | 5.3 (3) |
| 膀胱癌 | 1.9 (1) | 3.5 (2) |
| 肺炎 | 3.8 (2) | 1.8 (1) |
| コントロール不良の糖尿病 | 3.8 (2) | 1.8 (1) |
| 狭心症 | 3.8 (2) | 1.8 (1) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 3.8 (2) | 1.8 (1) |
| 糖尿病 | 5.7 (3) | 0 (0) |
| 冠動脈狭窄 | 3.8 (2) | 0 (0) |

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 21.0

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 13.0% (286/2197 例)、本薬群 12.1% (267/2200 例) に認められ、いざれかの群で 5 例以上に認められた事象の発現状況は、表 12 のとおりであった。投与中止に至った副作用は、プラセボ群 2.5% (55/2197 例)、本薬群 3.4% (75/2200 例) に認められ、いざれかの群で 3 例以上に認められた事象は、血中クレアチニン増加（プラセボ群 3 例、本薬群 10 例）、糸球体濾過率減少（プラセボ群 4 例、本薬群 6 例）、慢性腎臓病（プラセボ群 1 例、本薬群 5 例）、便秘（本薬群 4 例）、末期腎疾患（本薬群 4 例）、高カリウム血症（プラセボ群 2 例、本薬群 4 例）、急性腎障害（プラセボ群 1 例、本薬群 3 例）、亀頭包皮炎（本薬群 3 例）、皮膚潰瘍（プラセボ群 3 例、本薬群 2 例）、尿路感染（プラセボ群 5 例、本薬群 2 例）、腎機能障害（プラセボ群 6 例、本薬群 1 例）であった。

表 12 いずれかの群で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象の発現状況（国際共同第 III 相試験：安全性解析対象集団）

| 事象名 | プラセボ群（2197 例） | 本薬群（2200 例） |
|--------------|---------------|-------------|
| 血中クレアチニン増加 | 0.7 (15) | 0.8 (18) |
| 皮膚潰瘍 | 0.7 (15) | 0.8 (17) |
| 末期腎臓病 | 0.5 (12) | 0.5 (11) |
| 糸球体濾過率減少 | 0.5 (10) | 0.5 (10) |
| 急性心筋梗塞 | 0.1 (2) | 0.4 (8) |
| 尿路感染 | 0.4 (8) | 0.3 (7) |
| 脳血管発作 | 0.3 (7) | 0.3 (7) |
| 急性腎障害 | 0.4 (8) | 0.3 (7) |
| 糖尿病性足病変 | 0.2 (5) | 0.3 (7) |
| 糖尿病性ケトアシドーシス | < 0.1 (1) | 0.3 (6) |
| 高カリウム血症 | 0.2 (4) | 0.3 (6) |
| 慢性腎臓病 | < 0.1 (1) | 0.3 (6) |
| 便秘 | 0 (0) | 0.2 (5) |
| 糖尿病性腎症 | 0.2 (4) | 0.2 (5) |
| 腎機能障害 | 0.5 (12) | 0.2 (5) |
| 肺炎 | 0.4 (8) | 0.2 (4) |
| 心筋梗塞 | 0.4 (8) | 0.1 (3) |
| 壞疽 | 0.4 (8) | 0.1 (2) |
| うつ血性心不全 | 0.3 (7) | < 0.1 (1) |
| 心不全 | 0.4 (8) | 0 (0) |

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 21.0

日本人部分集団では、投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 13.2% (7/53 例)、本薬群 10.5% (6/57 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、糖尿病性腎症（プラセボ群 3 例、本薬群 2 例）、血中クレアチニン増加（プラセボ群 2 例）であった。投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群 3 例（心筋梗塞、血中クレアチニン増加、多尿各 1 例）、本薬群 2 例（薬疹、体位性めまい/浮動性めまい）は副作用と判断された。

7.1.2 国内第 III 相試験（CTD5.3.5.1-2 : TA-7284-14 試験<2018 年 2 月～2021 年 1 月>）

2 型糖尿病で糖尿病性腎症の第 3 期（顕性腎症期）の患者（目標被験者数 300 例¹¹⁾（プラセボ群、本薬群：各 150 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、観察期開始日の HbA1c が 6.5% 以上 12.0% 以下で社団法人日本糖尿病学会の診断基準により 2 型糖尿病と診断され、かつ①～③の基準を満たす 30 歳以上の糖尿病性腎症第 3 期患者とされた。

- ① eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満（日本人の GFR 推算式）
- ② スクリーニング期開始日の来院日を含む 1 週間以内に採取した 3 日分の早朝第一尿の UACR の中央値が 300 mg/g 以上 5000 mg/g 以下
- ③ ACE 阻害薬又は ARB をスクリーニング期開始日の 5 週間以上前から変更なく、最高承認用量にて継続的に服用

ただし、非糖尿病性の慢性腎臓病と診断されている患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（最長 4 週間）、観察期（2 週間）、二重盲検期（104 週間）、後観察期（4 週間）から構成された。

用法・用量は、本薬 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与とされた。

¹¹⁾ 試験計画時点での国際共同第 III 相試験（DNE3001 試験）データ及びコホート研究（CKDJAC）の文献から、プラセボ群の eGFR 30% 低下発生割合を 20%、本薬による相対リスク減少率を国際共同第 III 相試験（DNE3001 試験）と同様の 20%（発生割合として 16%）と仮定した際に、プラセボ群と本薬群の eGFR 30% 低下発生割合の差（プラセボ群－本薬群）の点推定値が 0 を上回ることを 80% 以上の確率で確認するためには、1 群あたり 150 例必要になることから、治験全体の目標被験者数を 300 例と設定した。

無作為に割り付けられた 308 例（プラセボ群、本薬群各 154 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 57 例（プラセボ群 27 例（被験者からの中止の申入れ 13 例、有害事象 10 例、担当医師の判断 3 例、疾患の進行 1 例）、本薬群 30 例（有害事象 22 例、被験者からの中止の申入れ 4 例、担当医師の判断 3 例、疾患の進行 1 例））であった。

有効性について、主要評価項目として設定された「eGFR 30%低下発生割合（治療期終了時の eGFR が観察期開始日及び治療期開始日の平均値と比較して 30%以上低下した被験者の割合）」の結果は表 13 のとおりであった。

表 13 eGFR 30%低下発生割合（国内第 III 相試験：FAS）

| 評価項目 | プラセボ群 (154 例) | 本薬群 (154 例) |
|----------------------------------|------------------|----------------|
| eGFR 30%低下発生割合 (%) ^{a)} | 29.5 | 18.2 |
| 群間差 [95%信頼区間] ^{b)} | 11.3 [1.2, 21.5] | |

a) Multiple imputation 法により欠測を補完したため、基準を達成した被験者数は提示できない。

b) Farrington-Manning 法

また、主な副次評価項目の結果は表 14 のとおりであった。

表 14 主な副次評価項目の結果（国内第 III 相試験：FAS）

| 評価項目 | プラセボ群 (154 例) | 本薬群 (154 例) |
|--|------------------|----------------|
| eGFR 40%低下発生割合 (%) ^{a)} | 13.9 | 10.1 |
| ベースラインから 104 週後の eGFR の変化量 (mL/min/1.73 m ²) | -11.15±9.46 | -10.09±8.80 |
| 国際共同第 III 相試験の複合エンドポイント ^{b)} | 7.1 (11) | 4.5 (7) |
| 血清クレアチニンの倍化 | 6.5 (10) | 2.6 (4) |
| ESRD への進展 | 1.3 (2) | 1.3 (2) |
| 腎死 | 0 (0) | 0 (0) |
| 心血管死 | 0.6 (1) | 1.9 (3) |

eGFR の変化量は平均値±標準偏差、国際共同第 III 相試験の複合エンドポイントの各構成要素は発現割合%（発現例数）

a) Multiple imputation 法により欠測を補完したため、達成した被験者数は提示していない。

b) 複合エンドポイントの 4 つの各構成要素は、国際共同第 III 相試験の試験計画に基づき定義した。

安全性について、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 15 のとおりであった。

表 15 いざれかの群で 5%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況（国内第 III 相試験：安全性解析対象集団）

| 事象名 | プラセボ群 (154 例) | | 本薬群 (154 例) | |
|----------|------------------|-----------|----------------|-----------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 90.9 (140) | 20.1 (31) | 92.9 (143) | 22.7 (35) |
| 上咽頭炎 | 37.0 (57) | 0 (0) | 35.1 (54) | 0 (0) |
| 低血糖 | 20.8 (32) | 6.5 (10) | 22.1 (34) | 8.4 (13) |
| 血中ブドウ糖減少 | 14.9 (23) | 4.5 (7) | 17.5 (27) | 8.4 (13) |
| 便秘 | 6.5 (10) | 0 (0) | 9.7 (15) | 0.6 (1) |
| 背部痛 | 11.0 (17) | 0 (0) | 9.7 (15) | 0 (0) |
| 白内障 | 4.5 (7) | 0 (0) | 7.8 (12) | 0 (0) |
| 挫傷 | 6.5 (10) | 0 (0) | 6.5 (10) | 0 (0) |
| インフルエンザ | 6.5 (10) | 0 (0) | 5.8 (9) | 0 (0) |
| 糖尿病網膜症 | 6.5 (10) | 0 (0) | 5.8 (9) | 0.6 (1) |
| 高血圧 | 5.2 (8) | 0 (0) | 5.8 (9) | 0 (0) |
| 気管支炎 | 6.5 (10) | 0 (0) | 5.2 (8) | 0 (0) |
| 脂質異常症 | 1.3 (2) | 0 (0) | 5.2 (8) | 0 (0) |
| 湿疹 | 3.9 (6) | 0 (0) | 5.2 (8) | 1.3 (2) |
| 下痢 | 6.5 (10) | 0 (0) | 4.5 (7) | 0 (0) |
| 2型糖尿病 | 9.1 (14) | 0 (0) | 3.9 (6) | 0 (0) |
| 糖尿病性腎症 | 5.2 (8) | 1.3 (2) | 3.2 (5) | 0 (0) |
| 糖尿病 | 5.8 (9) | 0.6 (1) | 1.9 (3) | 0 (0) |
| 皮膚擦過傷 | 5.2 (8) | 0 (0) | 1.9 (3) | 0 (0) |
| 末梢性浮腫 | 5.8 (9) | 0 (0) | 0.6 (1) | 0 (0) |

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 20.1

死亡例は、プラセボ群 1.3%（2/154 例、急性骨髓性白血病、死亡、各 1 例）、本薬群 2.6%（4/154 例、自殺既遂、急性心筋梗塞、心筋梗塞、死亡、各 1 例）に認められ、いざれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群 21.4%（33/154 例）、本薬群 27.9%（43/154 例）に認められ、いざれかの群で 3 例以上に認められた事象は、白内障（プラセボ群 1.3%（2/154 例）、本薬群 5.8%（9/154 例））、心筋梗塞（プラセボ群 0.6%（1/154 例）、本薬群 3.9%（6/154 例））、糖尿病網膜症（プラセボ群 0%（0/154 例）、本薬群 1.9%（3/154 例））、緑内障（プラセボ群 0%（0/154 例）、本薬群 1.9%（3/154 例））であった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群 1 例（急性腎孟腎炎）、本薬群 2 例（末梢動脈閉塞性疾患、急性腎障害、各 1 例）は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.5%（10/154 例）、本薬群 14.3%（22/154 例）に認められ、いざれかの群で 2 例以上に認められた事象は心筋梗塞（プラセボ群 0 例、本薬群 4 例）であった。投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群 1 例（発疹）、本薬群 4 例（末梢動脈閉塞性疾患、発疹、皮膚潰瘍、腎機能障害、各 1 例）は副作用と判断された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 國際共同第 III 相試験について

申請者は、以下のように説明している。心血管イベントのリスクの高い 2 型糖尿病を対象とした試験 (DIA3008¹²⁾ 及び DIA4003¹³⁾) の併合解析において、本薬投与による腎保護作用が示唆された (N Engl J Med 2017; 377: 644-57、J Am Soc Nephrol 2019; 30: 2229-42)。上記試験は、腎機能が比較的温存¹⁴⁾されて いる患者が組み入れられた試験であるため、国際共同第 III 相試験 (DNE3001 試験) では、腎機能障害 を有する患者に対する本薬の有効性を検証するために、最大承認用量の ACE 阻害薬又は ARB による標準治療下での 2 型糖尿病及び顕性アルブミン尿を伴う CKD 患者を対象として実施した。また、主要評価項目は複合エンドポイント (血清クレアチニンの倍化、ESRD への進展、腎死及び心血管死) のいずれかのイベントの初回発現までの期間と設定し、仮説検証に必要な最終解析時の目標イベント数を 844 件⁴⁾とした。413 例の被験者が主要評価項目に含まれるイベントを発現した時点で中間解析が実施され、有効性について事前に設定した中止基準¹⁵⁾が満たされていたことから、IDMC により本治験の早期中止 が勧告され、試験を終了した。

主要評価項目の解析の結果、プラセボ群と比較した本薬群のハザード比 [95%信頼区間] は 0.70 [0.59, 0.82] であり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (表4及び図1)。また、主要評価項目に含まれる個々のイベントのいずれについても、プラセボ群に比較して本薬群でその発現割合が低い傾向 が認められた (表5)。さらに、主要評価項目のうち、血清クレアチニンの倍化を除く項目 (ESRD、腎死及び心血管死) についても探索的に検討した結果、プラセボ群と比較した本薬群のハザード比 [95% 信頼区間] は 0.73 [0.61, 0.87] であり、血清クレアチニンの倍化を含めない場合も同様の傾向が認められた。

また、主な副次評価項目に関する結果は表16のとおりであり、いずれのイベントについてもプラセボ 群に比較して本薬群で減少する傾向が示された。

12) 心血管イベントのリスクが高い外国人 2 型糖尿病患者を対象にプラセボ又は本薬 (100 又は 300 mg) を経口投与したときの有効性 (心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中からなる複合エンドポイントを用いた心血管イベントのリスクに対する本薬の影響) 及び安全性を評価した二重盲検並行群間比較試験 (平均曝露期間 222.78 週、プラセボ群 1442 例、本薬 100 mg 群 1445 例、本薬 300 mg 群 1443 例)

13) 心血管イベントのリスクが高い外国人 2 型糖尿病患者を対象にプラセボ又は本薬 (100 mg、投与開始 13 週以降、さらなる血糖コントロールが必要であり、100 mg で忍容である場合に 300 mg まで增量可能) を経口投与したときの有効性 (アルブミン尿進行に対する本薬の影響) 及び安全性を評価したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (平均曝露期間 94.44 週、プラセボ群 2905 例、本薬 群 2907 例)

14) DIA3008 試験ではベースライン時の eGFR (平均値±標準偏差) は $77.2 \pm 18.9 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 、DIA4003 試験では $75.9 \pm 21.7 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$

15) 主要評価項目の複合エンドポイントについて、プラセボ群との比較における両側 p 値が 0.01 未満であること、並びに ESRD、腎死 及び心血管死からなる複合エンドポイントのプラセボ群との比較における両側 p 値が 0.025 未満であること

表 16 主な副次評価項目（国際共同第 III 相試験：ITT）

| 評価項目 | プラセボ群 (2199 例) | 本薬群 (2202 例) | ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)} |
|----------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|
| 腎複合エンドポイント ^{b)} | 10.2 (224) 40.4 | 6.9 (153) 27.0 | 0.66 [0.53, 0.81] |
| 心血管複合エンドポイント ^{c)} | 16.4 (361) 67.0 | 12.4 (273) 49.4 | 0.74 [0.63, 0.86] |
| すべての死亡 | 9.1 (201) 35.0 | 7.6 (168) 29.0 | 0.83 [0.68, 1.02] |

上段：発現割合%（発現例数） 下段：イベント発現率（発現例数/1000 人年）

a) スクリーニング時の eGFR (mL/min/1.73 m²) (30 以上 45 未満、45 以上 60 未満、60 以上 90 未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定

b) 血清クレアチニンの倍化、ESRD への進展、腎死

c) 心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、入院に至るうつ血性心不全、入院に至る不安定狭心症

次に、国際共同第 III 相試験における各部分集団での有効性について検討した。腎機能障害の程度別の有効性について、スクリーニング時の eGFR 別及びベースライン時の CKD ステージ分類別の主要評価項目の結果は表 17 及び 18 のとおりであり、イベントが認められた部分集団において、G3a (eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満) かつ A2 (UACR が 30 以上 300 mg/g 未満) 及び G3b (eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73 m² 未満) かつ A1 (UACR が 30 mg/g 未満) の部分集団を除き、プラセボ群に比較して本薬群で複合エンドポイントの発現割合は低い傾向が認められた。

表 17 スクリーニング時の eGFR 別の複合エンドポイントの発現割合（国際共同第 III 相試験：ITT）

| スクリーニング時の eGFR (mL/min/1.73 m ²) | プラセボ群 (2199 例) | 本薬群 (2202 例) | ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)} |
|---|-------------------|-----------------|----------------------------------|
| 30 以上 45 未満 | 23.3 (153/656) | 18.1 (119/657) | 0.75 [0.59, 0.95] |
| 45 以上 60 未満 | 16.0 (102/639) | 8.8 (56/640) | 0.52 [0.38, 0.72] |
| 60 以上 90 未満 | 9.4 (85/904) | 7.7 (70/905) | 0.82 [0.60, 1.12] |

発現割合%（発現例数/評価対象例数）

a) Cox 比例ハザードモデルにより推定

表 18 ベースライン時の CKD ステージ分類に基づいた複合エンドポイントの発現状況（国際共同第 III 相試験：ITT）

| ベースラインの背景因子 | GFR 区分 ^{a)} | UACR 区分 ^{b)} | プラセボ群 (2199 例) | 本薬群 (2202 例) | ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)} |
|-------------|----------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|
| CKD ステージ | G1 | A1 | 0 (0/2) | 0 (0/1) | — |
| | | A2 | 0 (0/17) | 0 (0/14) | — |
| | | A3 | 5.7 (5/87) | 4.4 (4/90) | 0.78 [0.21, 2.92] |
| | G2 | A1 | 0 (0/10) | 0 (0/6) | — |
| | | A2 | 5.8 (5/86) | 4.0 (4/99) | 0.69 [0.19, 2.60] |
| | | A3 | 9.9 (67/674) | 8.3 (57/683) | 0.82 [0.57, 1.16] |
| | G3a | A1 | 0 (0/3) | 0 (0/1) | — |
| | | A2 | 4.2 (3/72) | 6.3 (4/63) | 1.45 [0.32, 6.50] |
| | | A3 | 16.8 (94/561) | 9.5 (54/566) | 0.55 [0.39, 0.77] |
| | G3b | A1 | 0 (0/0) | 16.7 (1/6) | — |
| | | A2 | 8.9 (5/56) | 1.6 (1/63) | 0.17 [0.02, 1.47] |
| | | A3 | 24.4 (132/541) | 18.5 (97/525) | 0.72 [0.55, 0.93] |
| | G4 | A1 | 0 (0/0) | 0 (0/2) | — |
| | | A2 | 15.4 (2/13) | 9.1 (1/11) | 0.56 [0.05, 6.14] |
| | | A3 | 35.5 (27/76) | 31.4 (22/70) | 0.89 [0.50, 1.56] |
| | G5 | A1 | 0 (0/0) | 0 (0/0) | — |
| | | A2 | 0 (0/0) | 0 (0/1) | — |
| | | A3 | 0 (0/1) | 0 (0/0) | — |

発現割合%（発現例数/評価対象例数）、—：未算出

a) eGFR (mL/min/1.73 m²) 区分として、G1 : 90 以上、G2 : 60 以上 90 未満、G3a : 45 以上 60 未満、G3b : 30 以上 45 未満、G4 : 15 以上 30 未満、G5 : 15 未満

b) UACR (mg/g) 区分として、A1 : 正常 (30 未満)、A2 : 微量アルブミン尿 (30 以上 300 未満)、A3 : 顕性アルブミン尿 (300 以上)

c) スクリーニング時の eGFR (mL/min/1.73 m²) (30 以上 45 未満、45 以上 60 未満、60 以上 90 未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定

人口統計学的特性（年齢、性別）及びベースラインのUACR、HbA1c、収縮期血圧、BMIによって層別した主要評価項目の部分集団解析の結果、いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較して本薬群で複合エンドポイントの発現割合は低い傾向が認められた（表19）。

表19 主な患者背景別の複合エンドポイントの発現状況（国際共同第III相試験：ITT）

| ベースラインの背景因子 | 区分 | プラセボ群 (2199例) | 本薬群 (2202例) | ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)} |
|-----------------------------|---------------------|------------------|-----------------|----------------------------------|
| 年齢（歳） | 65未満 | 17.9 (206/1151) | 11.9 (142/1193) | 0.64 [0.51, 0.79] |
| | 65以上75未満 | 12.8 (105/820) | 10.0 (79/793) | 0.75 [0.56, 1.00] |
| | 75以上 | 12.7 (29/228) | 11.1 (24/216) | 0.87 [0.51, 1.51] |
| 性 | 男性 | 15.7 (231/1467) | 11.3 (162/1440) | 0.69 [0.56, 0.84] |
| | 女性 | 14.9 (109/732) | 10.9 (83/762) | 0.71 [0.54, 0.95] |
| UACR (mg/g) | 300未満 | 5.8 (15/259) | 4.1 (11/267) | 0.67 [0.31, 1.46] |
| | 300以上500未満 | 7.8 (26/334) | 6.8 (24/353) | 0.85 [0.49, 1.48] |
| | 500以上1000未満 | 8.3 (47/568) | 6.0 (34/564) | 0.74 [0.47, 1.15] |
| | 1000以上 | 24.3 (252/1038) | 17.3 (176/1018) | 0.67 [0.55, 0.81] |
| HbA1c (%) | 6.5以上8.0未満 | 13.6 (129/949) | 10.8 (103/953) | 0.78 [0.60, 1.01] |
| | 8.0以上10.0未満 | 15.5 (142/914) | 10.3 (96/935) | 0.63 [0.49, 0.82] |
| | 10.0以上 | 20.8 (53/255) | 13.8 (33/239) | 0.67 [0.43, 1.04] |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 中央値未満 ^{b)} | 13.5 (161/1189) | 9.3 (112/1205) | 0.67 [0.52, 0.85] |
| | 中央値以上 ^{b)} | 17.7 (179/1010) | 13.3 (133/997) | 0.72 [0.58, 0.90] |
| BMI (kg/m ²) | 30未満 | 16.6 (171/1028) | 11.9 (119/998) | 0.71 [0.56, 0.89] |
| | 30以上 | 14.4 (168/1168) | 10.4 (124/1198) | 0.68 [0.54, 0.86] |

発現割合%（発現例数/評価対象例数）

a) スクリーニング時のeGFR (mL/min/1.73 m²) (30以上45未満、45以上60未満、60以上90未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定

b) 収縮期血圧の中央値はプラセボ群では140.0 mmHg、本薬群では139.0 mmHg

以上の検討結果等を踏まえ、国際共同第III相試験において本薬の有効性は示されたものと考える。

日本人部分集団における主要評価項目に用いられた複合エンドポイントの発現割合は表6のとおりであり、いずれもイベントの発現数が限られているため評価に限界があるものの、本薬群ではプラセボ群と比較して複合エンドポイントの発現割合が低い傾向が認められた（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.90 [0.28, 2.90]）。また、主要評価項目の複合エンドポイントを構成する個々のイベントについて、血清クレアチニンの倍化及びESRDへの進展についてはプラセボ群に比較して本薬群でその発現割合は低い傾向が認められ、腎死はいずれの群でも認められなかった。心血管死はプラセボ群で認められなかつたのに対し、本薬群で2例認められた。当該2例はいずれも評価項目判定委員会によって「原因不明の死亡」と判定されたが、統計解析計画書の規定により集計上は「心血管死」として扱われた。1例は治験薬の投与終了後、約2カ月後に死亡した症例であり、もう1例は、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症、高脂血症、高血圧、末梢血管障害及び慢性心不全を含む合併症に加え、狭心症及び冠動脈バイパス術の既往もあり、心血管疾患のリスク因子を有する被験者であった。

日本人部分集団における主な副次評価項目の結果は表20のとおりであり、主要評価項目と同様にいずれもイベントの発現数が限られているため評価に限界があるものの、本薬群はプラセボ群と比較して、腎複合エンドポイント、心血管複合エンドポイントのいずれについても発現割合が低い傾向が認められた。原因を問わないすべての死亡については上述の心血管死のイベント数が影響したものと考える。

表 20 主な副次評価項目（国際共同第 III 相試験、日本人部分集団：ITT）

| 評価項目 | プラセボ群 (53 例) | 本薬群 (57 例) |
|----------------------------|-----------------|---------------|
| 腎複合エンドポイント ^{a)} | 11.3 (6) | 7.0 (4) |
| 心血管複合エンドポイント ^{b)} | 7.5 (4) | 5.3 (3) |
| すべての死亡 | 1.9 (1) | 3.5 (2) |

発現割合%（発現例数）

a) 血清クレアチニンの倍化、ESRDへの進展、腎死

b) 心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、入院に至るうつ血性心不全、入院に至る不安定狭心症

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験で設定された主要評価項目（複合エンドポイントのうち、いずれかのイベントを発現するまでの期間）について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。また、主要評価項目の複合エンドポイントの各構成要素（血清クレアチニンの倍化、ESRDへの進展、腎死及び心血管死）及び腎複合エンドポイントや心血管複合エンドポイント等の副次評価項目に関しても、本薬の有効性を支持する結果が得られた。以上より、本薬の有効性は示されたと判断する。

また、表 17～19 で提示した部分集団解析の結果については、症例数が少なく十分な検討が困難な集団があることには留意が必要であるが、有効性に影響を及ぼす因子は特定されなかつたものと考える。CKD ステージ分類別の検討において、G3a (eGFR が 45 以上 60 未満) かつ A2 (UACR が 30 以上 300 未満) の部分集団等の一部の集団（表 18）でプラセボ群に比較して本薬群で主要評価項目の複合エンドポイントの発現割合は高い傾向にあったものの、当該患者集団の症例数は限られており、eGFR 別（表 17）及び UACR 別（表 19）の部分集団解析において特段の懸念を示す結果は得られていないことを確認した。

日本人部分集団における有効性については、国際共同第 III 相試験では日本人でのイベント数が限られるため、厳密な評価には限界があるが、複合エンドポイントや各構成要素等での検討において、日本人部分集団と全集団とで大きく異なる傾向は認められていないものと考える。次項の国内第 III 相試験における日本人での有効性の検討結果等も踏まえ、日本人における本剤の有効性は期待できるものと判断した。

7.R.1.2 国内第 III 相試験と国際共同第 III 相試験結果の比較について

申請者は、以下のように説明している。本邦での開発においては、国際共同第 III 相試験（DNE3001 試験）に組み入れられた日本人症例数が限られており、国際共同第 III 相試験において全集団と日本人部分集団の一貫性を示すことが困難であると考えられたこと等から、国内第 III 相試験（TA-7284-14 試験）を実施することとした。

国際共同第III相試験と国内第III相試験におけるベースラインの被験者背景は表21のとおりであり、国内第III相試験では男性の組入れ割合及びLDL-C値が高い傾向にあり、UACR、HbA1c、体重及びBMIは低い傾向にあった。年齢、eGFR、糖尿病罹患期間及び血圧は同程度であった。

表21 国際共同第III相試験及び国内第III相試験におけるベースラインの被験者背景

| 項目 | 国際共同第III相試験 (ITT) | | 国内第III相試験 (FAS) | |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| | プラセボ群 (2199例) | 本薬群 (2202例) | プラセボ群 (154例) | 本薬群 (154例) |
| 年齢 (歳) | 63.2±9.2 | 62.9±9.2 | 62.4±11.1 | 62.5±10.5 |
| UACR (mg/g) | 1396.5±1322.2 | 1365.3±1370.2 | 968.6±912.5 | 1104.2±1022.5 |
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) | 56.0±18.3 | 56.3±18.2 ^{a)} | 55.2±13.6 | 56.3±15.5 |
| HbA1c (%) | 8.3±1.3 ^{b)} | 8.3±1.3 ^{a)} | 7.8±1.1 | 7.8±1.1 |
| LDL-C (mg/dL) | 95.9±39.9 ^{c)} | 97.0±42.7 ^{d)} | 113.7±32.3 | 114.5±31.9 |
| 体重 (kg) | 86.9±20.7 ^{b)} | 87.2±20.8 | 74.0±15.5 | 71.9±14.3 |
| 性 | 男性 | 66.7 (1467) | 65.4 (1440) | 74.7 (115) |
| | 女性 | 33.3 (732) | 34.6 (762) | 25.3 (39) |
| 糖尿病罹患期間 (年) | 平均値±標準偏差 | 16.0±8.6 | 15.6±8.7 | 16.5±9.0 ^{e)} |
| | 10年未満 | 25.0 (550) | 25.6 (563) | 27.3 (42) |
| | 10年以上 | 75.0 (1649) | 74.4 (1639) | 72.1 (111) |
| | 不明 | — | — | 0.6 (1) |
| BMI (kg/m ²) | 平均値±標準偏差 | 31.3±6.2 ^{f)} | 31.4±6.2 ^{g)} | 27.1±4.5 |
| | 30未満 | 46.8 (1028) | 45.4 (998) | 76.6 (118) |
| | 30以上 | 53.2 (1168) | 54.6 (1198) | 23.4 (36) |
| 血圧 (mmHg) | 収縮期血圧 | 140.2±15.6 | 139.8±15.6 | 140.8±15.0 |
| | 拡張期血圧 | 78.4±9.4 | 78.2±9.4 | 79.1±9.9 |

平均値±標準偏差、性別、糖尿病罹患期間及びBMIのカテゴリーは割合% (例数)、—：該当なし

a) 2201例、b) 2198例、c) 2188例、d) 2186例、e) 153例、f) 148例、g) 2196例

両試験の結果を比較するにあたっては、国内第III相試験の主要評価項目であるeGFR 30%低下発生割合の群間差（プラセボ群一本薬群）の点推定値が、両試験とも0を上回るか否かを確認することで両試験の結果の類似性を評価することとした。

各試験における投与104週後のeGFR 30%低下発生割合の群間差（プラセボ群一本薬群）の点推定値は表22のとおりであり、いずれの試験ともに0を上回った。また、国内第III相試験の副次評価項目である投与104週後のeGFR40%低下発生割合についても同様の傾向であった。

表22 国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験における eGFR 30%低下及び eGFR 40%低下の発生割合 (%)

| 評価項目 | 国際共同第 III 相試験 (ITT) | | 国内第 III 相試験 (FAS) | |
|----------------------------------|---------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| | プラセボ群 (2197 例) | 本薬群 (2200 例) | プラセボ群 (154 例) | 本薬群 (154 例) |
| eGFR 30%低下発生割合 (%) ^{a)} | 26.7 | 21.5 | 29.5 | 18.2 |
| 群間差 [95%信頼区間] ^{b)} | 5.2 [2.3, 8.0] | | 11.3 [1.2, 21.5] | |
| eGFR 40%低下発生割合 (%) ^{a)} | 16.8 | 11.6 | 13.9 | 10.1 |
| 群間差 [95%信頼区間] ^{b)} | 5.2 [2.8, 7.5] | | 3.8 [-4.1, 11.7] | |

a) Multiple imputation 法により欠測を補完したため、達成した被験者数は提示していない。

b) Farrington-Manning 法

両試験におけるeGFRの経時的な推移は図3のとおりであった。いずれの試験においても、本薬群では、投与初期に比較的急なeGFR低下が認められたが、その後は低下の程度が減弱したのに対し、プラセボ群は治療期初期から直線的に低下し、投与104週後のeGFRはプラセボ群に比較して本薬群で高く維持されていた。また、UACRの推移についても検討した結果、両試験で同様の推移を示し、かつ、両試験の104週後のUACRは本薬群でプラセボ群より低かった。

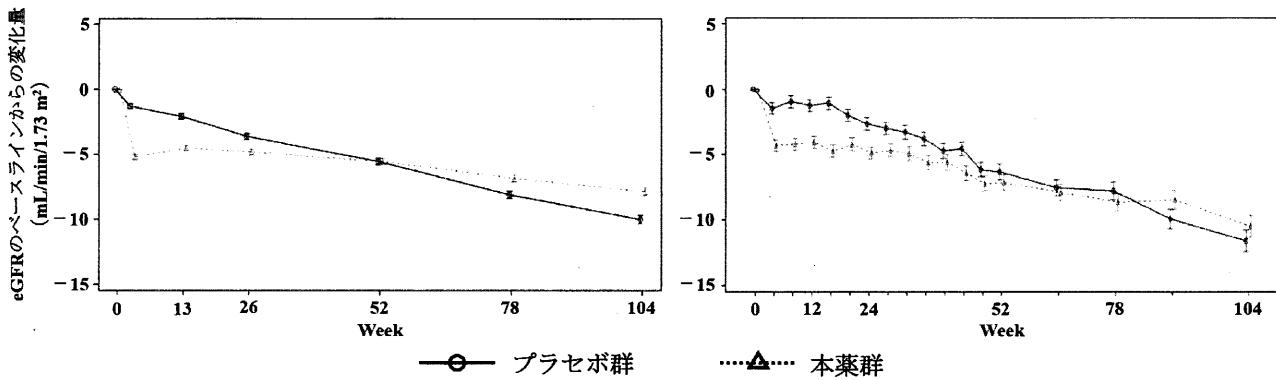


図3 国際共同第III相試験（左図、On-treatment解析対象集団¹⁶⁾）及び国内第III相試験（右図、FAS）における投与104週後までのeGFR変化量の推移（最小二乗平均値±標準誤差）

また、国内第III相試験において、国際共同第III相試験の主要評価項目に用いられた複合エンドポイント及び各構成要素（血清クレアチニンの倍化、ESRDへの進展、腎死及び心血管死）の発現割合、及び主な副次評価項目の結果は表23のとおりであった。

表23 国際共同第III相試験及び国内第III相試験におけるイベントに関する主な評価項目の結果

| 評価項目 | 国際共同第III相試験(ITT) | | 国内第III相試験(FAS) | |
|----------------------------|------------------|----------------|-----------------|---------------|
| | プラセボ群 (2199例) | 本薬群 (2202例) | プラセボ群 (154例) | 本薬群 (154例) |
| 国際共同第III相試験の複合エンドポイント | 15.5 (340) | 11.1 (245) | 7.1 (11) | 4.5 (7) |
| 血清クレアチニンの倍化 | 8.5 (188) | 5.4 (118) | 6.5 (10) | 2.6 (4) |
| ESRDへの進展 | 7.5 (165) | 5.3 (116) | 1.3 (2) | 1.3 (2) |
| 腎死 | 0.2 (5) | 0.1 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| 心血管死 | 6.4 (140) | 5.0 (110) | 0.6 (1) | 1.9 (3) |
| 腎複合エンドポイント ^{a)} | 10.2 (224) | 6.9 (153) | 6.5 (10) | 2.6 (4) |
| 心血管複合エンドポイント ^{b)} | 16.4 (361) | 12.4 (273) | 4.5 (7) | 6.5 (10) |
| すべての死亡 | 9.1 (201) | 7.6 (168) | 0.6 (1) | 2.6 (4) |

発現割合% (発現例数)

a) 血清クレアチニンの倍化、ESRDへの進展、腎死

b) 心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、入院に至るうつ血性心不全、入院に至る不安定狭心症

国内第III相試験では組入れ症例数やイベントの発現数が限られていることから評価に限界がある点に留意が必要であるが、主要評価項目の複合エンドポイントの発現割合や腎複合エンドポイントについて、プラセボ群に比較して本薬群でその発現割合が低い傾向が認められた。一方、心血管死、心血管複合エンドポイント、すべての死亡ではプラセボ群に比較して本薬群で発現割合が高い傾向にあったが、本薬群において、心血管死には治療期開始日翌日の死亡1例、すべての死亡にはそれに加えて自殺既遂1例が含まれていた。なお、心血管複合エンドポイントの構成要素の中で本薬群で発現割合が高い傾向にあったイベントは非致死性心筋梗塞（プラセボ群0.6%（1/154例）、本薬群3.2%（5/154例））であったが、国内第III相試験並びに国際共同第III相試験の全集団及び日本人部分集団でのプラセボ群における非致死性心筋梗塞の1000人年あたりの事象発現率を比較すると、国内第III相試験で3.48、国際共同第III相試験の全集団で15.51、日本人部分集団で20.77であり、国内第III相試験で低い値であった。実際、国際共同第III相試験の全集団と日本人部分集団ではプラセボ群と本薬群での発現割合は同様の傾向にあったのに対し、国内第III相試験のみ異なる傾向が得られており、このイベント数の範囲で議論するには限界がある。

以上のとおり、国内第III相試験の主要評価項目であるeGFR 30%低下発生割合について、群間差（プラセボ群－本薬群）の点推定値が国内第III相試験及び国際共同第III相試験とも0を上回っており、eGFR 30%

¹⁶⁾ 1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者を対象とし、治験薬投与開始以降、各被験者での最終投与から2日以内又は最終観察日のいずれか早い時点までのデータを含む

低下発生割合の値についても両試験で大きく異なる結果ではなかった。eGFR 40%低下発生割合や複合エンドポイント等の結果も概ね類似していると判断できることから、両試験結果の類似性が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験において主要評価項目とされた投与 104 週後の eGFR 30%低下発生割合について、国内第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験のいずれにおいてもプラセボ群と本薬群の群間差の点推定値は 0 を上回っており、両試験の eGFR 30%低下発生割合及び eGFR 40%低下発生割合、並びに eGFR の推移についても大きく異なる結果ではなかったことを確認した。また、国内第 III 相試験ではイベントの発現数が限られているためその評価には限界はあるが、国際共同第 III 相試験において主要評価項目に用いられた複合エンドポイントについても、国際共同第 III 相試験と同様にプラセボ群に対して発現割合が低い傾向にあった。試験間での比較であり患者背景の差異等もあることから比較には一定の限界はあるものの、国内第 III 相試験と国際共同第 III 相試験の結果について大きな違いはなかったと解釈することで差し支えないものと考える。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験（DNE3001 試験）及び国内第 III 相試験（TA-7284-14 試験）における有害事象の要約は表 24 のとおりであった。国際共同第 III 相試験では、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡の発現割合は、いずれも本薬群とプラセボ群とで大きな違いは認められなかった。日本人部分集団でも、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡の発現割合はいずれも本薬群とプラセボ群とで大きな違いは認められなかった。全集団と日本人部分集団の比較においても、全集団と異なる傾向は認められなかった。

表 24 有害事象の発現状況（国際共同第 III 相試験、国内第 III 相試験：安全性解析対象集団）

| 事象名 | 国際共同第 III 相試験 | | | | 国内第 III 相試験 | |
|--------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|----------------|
| | 全集団 | | 日本人部分集団 | | プラセボ群 (154 例) | 本薬群 (154 例) |
| | プラセボ群 (2197 例) | 本薬群 (2200 例) | プラセボ群 (53 例) | 本薬群 (57 例) | | |
| すべての有害事象 | 84.7 (1860) | 81.1 (1784) | 98.1 (52) | 93.0 (53) | 90.9 (140) | 92.9 (143) |
| すべての副作用 | 16.4 (361) | 21.3 (469) | 32.1 (17) | 28.1 (16) | 20.1 (31) | 22.7 (35) |
| 重篤な有害事象 | 36.7 (806) | 33.5 (737) | 32.1 (17) | 33.3 (19) | 21.4 (33) | 27.9 (43) |
| 重篤な副作用 | 1.9 (42) | 2.8 (62) | 1.9 (1) | 3.5 (2) | 0.6 (1) | 1.3 (2) |
| 投与中止に至った有害事象 | 13.0 (286) | 12.1 (267) | 13.2 (7) | 10.5 (6) | 6.5 (10) | 14.3 (22) |
| 投与中止に至った副作用 | 2.5 (55) | 3.4 (75) | 5.7 (3) | 3.5 (2) | 0.6 (1) | 2.6 (4) |
| 重症度 | 軽度 | 22.6 (497) | 24.3 (534) | 41.5 (22) | 38.6 (22) | 61.7 (95) |
| | 中等度 | 35.4 (777) | 33.1 (728) | 43.4 (23) | 43.9 (25) | 22.7 (35) |
| | 重度 | 26.7 (586) | 23.7 (522) | 13.2 (7) | 10.5 (6) | 6.5 (10) |
| 死亡 | 9.2 (202) ^{a)} | 7.6 (168) ^{a)} | 1.9 (1) ^{a)} | 3.5 (2) ^{a)} | 1.3 (2) | 2.6 (4) |

発現割合% (発現例数)

a) On-study 解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者を対象とし、治験薬投与開始以降、国際共同第 III 相試験としての治験終了日以前の最終観察日までに発現した事象を含む

国際共同第 III 相試験で認められた死亡の発現割合は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 7.6% (168/2200 例) 及び 9.2% (202/2197 例) であり、死亡に至った事象別ではプラセボ群よりも本薬群の方で発現割合が高かった事象はなかった。日本人部分集団において死亡した被験者数はプラセボ群で 1 例、本薬群で 2 例であった。本薬群の 1 例は治験薬の投与終了後、約 2 カ月後に発現した死亡であり、もう 1 例は、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症、高脂血症、高血圧、末梢血管障害及び慢性心不全を含む合併症や、狭心症及び冠動脈バイパス術の既往もある、心血管疾患のリスク因子を有する被験者であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現状況は表 10、投与中止に至った有害事象の発現状況は表 12 のとおりであり、いずれについても各事象の発現割合はプラセボ群と本薬群とで大きな違いは認められなかつた。日本人部分集団において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は両群で同程度であり、また、全集団と比較しても大きな違いは認められなかつた。

国内第 III 相試験において、死亡は、本薬群で 2.6% (4/154 例)、プラセボ群で 1.3% (2/154 例) に認められ、内訳は、本薬群は自殺既遂、急性心筋梗塞、心筋梗塞、死亡が各 1 例、プラセボ群は急性骨髓性白血病、死亡が各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本薬群で死亡した症例について、急性心筋梗塞、心筋梗塞、死亡を発現した被験者については、いずれも心血管疾患のリスク因子を複数有しており、また、死亡を発現した被験者は治療期開始日翌日に認められた。

重篤な有害事象は、本薬群で 27.9% (43/154 例)、プラセボ群で 21.4% (33/154 例) であり、いずれかの群で 5 例以上発現した事象は、白内障（本薬群 5.8% (9/154 例)、プラセボ群 1.3% (2/154 例)）及び心筋梗塞（本薬群 3.9% (6/154 例)、プラセボ群 0.6% (1/154 例)）であり、これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象の発現割合は本薬群 14.3% (22/154 例)、プラセボ群 6.5% (10/154 例) であり、いずれかの群で 2 例以上発現した事象は心筋梗塞（本薬群 2.6% (4/154 例)、プラセボ群 0% (0/154 例)）であったが、これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

国際共同第 III 相試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 25、国内第 III 相試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 26 のとおりであり、長期投与に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかつた。

表 25 発現時期別の有害事象の発現状況（国際共同第 III 相試験：安全性解析対象集団）

| 事象名 | 0～13 週 | | 13～26 週 | | 26～52 週 | |
|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 |
| | 2197 例 | 2200 例 | 2137 例 | 2127 例 | 2043 例 | 2059 例 |
| すべての有害事象 | 39.1 (858) | 35.9 (789) | 15.2 (324) | 15.2 (323) | 15.6 (318) | 12.9 (266) |
| すべての副作用 | 5.5 (120) | 8.6 (190) | 2.4 (51) | 3.8 (80) | 2.9 (59) | 3.6 (74) |
| 重篤な有害事象 | 6.4 (140) | 4.8 (106) | 4.4 (95) | 4.8 (103) | 7.6 (155) | 8.5 (176) |
| 投与中止に至った有害事象 | 1.5 (34) | 1.9 (41) | 1.4 (30) | 1.2 (26) | 2.3 (47) | 2.3 (47) |
| 事象名 | 52～78 週 | | 78～104 週 | | 104 週超 | |
| | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 |
| | 1914 例 | 1945 例 | 1752 例 | 1819 例 | 1333 例 | 1411 例 |
| すべての有害事象 | 9.9 (189) | 9.3 (181) | 5.8 (101) | 6.8 (123) | 5.2 (69) | 7.2 (102) |
| すべての副作用 | 2.8 (54) | 2.8 (55) | 1.9 (34) | 2.2 (40) | 3.2 (43) | 2.1 (30) |
| 重篤な有害事象 | 7.8 (150) | 6.1 (119) | 6.9 (121) | 5.4 (99) | 10.9 (145) | 9.5 (134) |
| 投与中止に至った有害事象 | 2.8 (53) | 2.3 (45) | 3.2 (56) | 2.8 (51) | 5.0 (66) | 4.0 (57) |

発現割合% (発現例数)

表 26 発現時期別の有害事象の発現状況（国内第 III 相試験：安全性解析対象集団）

| 事象名 | 0～13 週 | | 13～26 週 | | 26～52 週 | |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 |
| | 154 例 | 154 例 | 148 例 | 151 例 | 147 例 | 145 例 |
| すべての有害事象 | 48.1 (74) | 45.5 (70) | 25.0 (37) | 23.8 (36) | 13.6 (20) | 15.2 (22) |
| すべての副作用 | 9.1 (14) | 12.3 (19) | 6.1 (9) | 4.6 (7) | 1.4 (2) | 4.1 (6) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0) | 3.2 (5) | 2.0 (3) | 3.3 (5) | 7.5 (11) | 4.8 (7) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0.6 (1) | 3.2 (5) | 1.4 (2) | 2.6 (4) | 2.7 (4) | 3.4 (5) |
| 発現割合% (発現例数) | | | | | | |
| 事象名 | 52～78 週 | | 78～108 週 | | | |
| | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 | | |
| | 136 例 | 139 例 | 130 例 | 133 例 | | |
| すべての有害事象 | 5.1 (7) | 5.0 (7) | 1.5 (2) | 6.0 (8) | | |
| すべての副作用 | 2.9 (4) | 1.4 (2) | 1.5 (2) | 0.8 (1) | | |
| 重篤な有害事象 | 8.1 (11) | 6.5 (9) | 6.2 (8) | 12.8 (17) | | |
| 投与中止に至った有害事象 | 2.2 (3) | 2.2 (3) | 0 (0) | 3.8 (5) | | |

以上のとおり、国際共同第 III 相試験において、本薬投与に伴う有害事象、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、国際共同第 III 相試験で認められた本薬の有害事象のプロファイルは、2 型糖尿病患者での安全性プロファイルと概ね一致していたものと考えられ、本薬投与に伴う新規のリスクは特定されなかった。さらに、日本人部分集団の結果と全集団の結果との間に大きな違いは認められなかったこと、国内第 III 相試験においても国際共同第 III 相試験と類似した結果が得られたことから、本剤を 2 型糖尿病を伴う CKD 患者に対して投与する際の安全性は許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験 (DNE3001 試験) において認められた有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡の発現割合について、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高くなる傾向は認められず、また、国際共同第 III 相試験の日本人部分集団及び国内第 III 相試験 (TA-7284-14 試験) の結果も踏まえると、日本人において特段のリスクを示す結果は認められていない。また、両試験において長期の投与に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められないことも確認した。臨床試験における有害事象の発現状況及び 7.R.2.1～7.R.2.2 項における検討結果を踏まえると、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験においては既存の効能・効果で認められる安全性プロファイルを超える新たな懸念は認められておらず、安全性に関する個別の事象について現行の添付文書における注意喚起を継続することで、2 型糖尿病に伴う CKD 患者における本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 注目すべき有害事象について

7.R.2.1.1 体液量減少について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験における体液量減少に関する有害事象¹⁷⁾の発現状況は表 27 のとおりであった。

¹⁷⁾ 以下の MedDRA (PT) に該当する事象：血圧低下、脱水、拡張期低血圧、体位性めまい、低血圧、血液量減少症、血液量減少性ショック、起立血圧低下、起立性低血圧、起立不耐性、起立性頻脈症候群、失神寸前の状態、ショック、ショック症状、失神、尿量減少

表 27 体液量減少に関する有害事象の発現状況（国際共同第 III 相試験、国内第 III 相試験：安全性解析対象集団）

| 事象名 | 国際共同第 III 相試験 | | | | 国内第 III 相試験 | |
|---------------|-------------------|-----------------|-----------------|---------------|------------------|----------------|
| | 全集団 | | 日本人部分集団 | | | |
| | プラセボ群 (2197 例) | 本薬群 (2200 例) | プラセボ群 (53 例) | 本薬群 (57 例) | プラセボ群 (154 例) | 本薬群 (154 例) |
| 体液量減少に関する有害事象 | 5.2 (115) | 6.5 (144) | 22.6 (12) | 17.5 (10) | 5.2 (8) | 2.6 (4) |
| 死亡 | <0.1 (1) | <0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 重篤な有害事象 | 0.8 (17) | 0.7 (15) | 0 (0) | 0 (0) | 0.6 (1) | 0 (0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0.2 (4) | 0.1 (2) | 0 (0) | 1.8 (1) | 0 (0) | 0 (0) |

発現割合%（発現例数）

国際共同第 III 相試験において、いずれかの群で 1%以上に認められた体液量減少に関する有害事象は、低血圧（プラセボ群 1.5% (33/2197 例)、本薬群 2.8% (61/2200 例)）、体位性めまい（プラセボ群 1.4% (30/2197 例)、本薬群 1.3% (29/2200 例)）及び脱水（プラセボ群 1.3% (28/2197 例)、本薬群 1.0% (21/2200 例)）であった。低血圧は本薬群で、脱水はプラセボ群で多く報告されたが、これら以外のすべての有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった。国内第 III 相試験において、いずれかの群で 1%以上に認められた体液量減少に関する有害事象は低血圧（プラセボ群 1.3% (2/154 例)、本薬群 1.3% (2/154 例)）、脱水（プラセボ群 2.6% (4/154 例)、本薬群 0.6% (1/154 例)）であった。

機構は、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験における体液量減少に関する有害事象の発現状況について、いずれもプラセボ群に比較して本薬群で発現割合が大きく異なる傾向は認められていないことを確認した。「7.R.2.2 患者背景別の安全性」での検討も踏まえ、引き続き添付文書において既存の注意喚起を行うことが適切と考える。

7.R.2.1.2 腎関連有害事象について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験における腎関連有害事象¹⁸⁾の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28 腎関連有害事象の発現状況（国際共同第 III 相試験、国内第 III 相試験：安全性解析対象集団）

| 事象名 | 国際共同第 III 相試験 | | | | 国内第 III 相試験 | |
|--------------|-------------------|-----------------|-----------------|---------------|------------------|----------------|
| | 全集団 | | 日本人部分集団 | | | |
| | プラセボ群 (2197 例) | 本薬群 (2200 例) | プラセボ群 (53 例) | 本薬群 (57 例) | プラセボ群 (154 例) | 本薬群 (154 例) |
| 腎関連有害事象 | 17.7 (388) | 13.2 (290) | 17.0 (9) | 8.8 (5) | 3.9 (6) | 3.9 (6) |
| 死亡 | 0.4 (8) | 0.3 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 重篤な有害事象 | 3.7 (82) | 2.8 (61) | 0 (0) | 0 (0) | 0.6 (1) | 0.6 (1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 2.1 (46) | 1.7 (38) | 3.8 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0.6 (1) |

発現割合%（発現例数）

国際共同第 III 相試験において、いずれかの群で 3%以上に認められ腎関連有害事象は、血中クレアチニン增加（プラセボ群 9.2% (203/2197 例)、本薬群 6.5% (144/2200 例)）、急性腎障害（プラセボ群 4.5% (98/2197 例)、本薬群 3.9% (86/2200 例)）、糸球体濾過率減少（プラセボ群 3.7% (81/2197 例)、本薬群 3.1% (68/2200 例)）及び腎機能障害（プラセボ群 3.1% (68/2197 例)、本薬群 2.3% (50/2200 例)）であった。国内第 III 相試験において、いずれかの群で 1%以上に認められた腎関連有害事象は血中クレアチニン増加（プラセボ群 1.3% (2/154 例)、本薬群 1.3% (2/154 例)）、血中尿素增加（プラセボ群 0.6% (1/154 例)、本薬群 1.3% (2/154 例)）及び腎機能障害（プラセボ群 1.3% (2/154 例)、本薬群 0.6%

¹⁸⁾ 以下の MedDRA (PT) に該当する事象：急性腎障害、急性リン酸腎症、急性腎前性腎不全、無尿、高窒素血症、血中クレアチニン増加、血中尿素增加、持続的血液透析濾過、透析、糸球体濾過率減少、血液透析、血液濾過、高クレアチニン血症、低ナトリウム尿症、新生児無尿、腎炎、中毒性ネフロパシー、乏尿、腹膜透析、腎前性腎不全、腎不全、新生児腎不全、腎機能障害、新生児腎障害

(1/154例)) であった。

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験における腎関連有害事象の発現状況について、プラセボ群に比較して本薬群で発現割合は低い傾向にあり、国内第 III 相試験でもプラセボ群に比較して本薬群で発現割合が高くなる傾向は認めらなかつたことから、引き続き、添付文書において既存の注意喚起を行うことが適切と考える。なお、本剤の投与初期には本薬の薬理作用に伴う eGFR の低下が認められる可能性があることから、本剤の投与対象となる腎機能障害の範囲については、「7.R.3 効能・効果について」の項で議論する。

7.R.2.1.3 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ている。国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験における他の注目すべき有害事象の発現状況は表 29 のとおりであった。

表 29 その他の注目すべき有害事象^{a)}の発現状況（国際共同第 III 相試験、国内第 III 相試験：安全性解析対象集団）

| 事象名 | 国際共同第 III 相試験 | | | | 国内第 III 相試験 | |
|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------|------------|--------------|--------------|
| | 全集団 | | 日本人部分集団 | | | |
| | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 |
| 例数（男性/女性） | 2197 (1466/731) | 2200 (1439/761) | 53 (44/9) | 57 (44/13) | 154 (129/25) | 154 (115/39) |
| 下肢切断 ^{b)} | 2.9 (63) | 3.2 (70) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 骨折 ^{b)} | 3.1 (68) | 3.0 (67) | 3.8 (2) | 5.3 (3) | 5.8 (9) | 2.6 (4) |
| 糖尿病性ケトアシドーシス ^{b)} | 0.1 (2) | 0.5 (12) | 0 (0) | 0 (0) | 1.9 (3) | 2.6 (4) |
| 腎細胞癌 ^{b)} | 0.1 (3) | < 0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.6 (1) |
| 膀胱癌 ^{b)} | 0.4 (9) | 0.5 (10) | 1.9 (1) | 3.5 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| 乳癌 ^{b), c)} | 0.4 (3) | 1.1 (8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 褐色細胞腫 ^{b)} | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 結腸直腸癌 ^{b)} | 0.2 (5) | 0.5 (12) | 1.9 (1) | 3.5 (2) | 1.3 (2) | 1.3 (2) |
| ライディッヒ細胞腫瘍 ^{b), d)} | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 低血糖 | 10.9 (240) | 10.2 (225) | 15.1 (8) | 12.3 (7) | 27.9 (43) | 27.9 (43) |
| 尿路感染症 | 10.1 (221) | 11.1 (245) | 7.5 (4) | 10.5 (6) | 3.9 (6) | 2.6 (4) |
| 浸透圧利尿 | 1.8 (40) | 2.3 (51) | 7.5 (4) | 3.5 (2) | 1.3 (2) | 2.6 (4) |
| 男性生殖器感染症 ^{d)} | 0.2 (3) | 1.9 (28) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.9 (1) |
| 女性生殖器感染症 ^{c)} | 1.4 (10) | 2.9 (22) | 0 (0) | 0 (0) | 4.0 (1) | 0 (0) |

発現割合%（発現例数）

a) 注目すべき各有害事象については、申請者が予め選択した PT に基づき収集

b) On-study 解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者を対象とし、治験薬投与開始以降、国際共同第 III 相試験としての治験終了日以前の最終観察日までに発現した事象を含む

c) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

d) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

国際共同第III相試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い傾向にあった主な事象は、糖尿病性ケトアシドーシス¹⁹⁾及び生殖器感染症²⁰⁾であった。

国際共同第III相試験における糖尿病性ケトアシドーシスの発現状況について、On-study 解析対象集団において独立判定委員会によって糖尿病性ケトアシドーシスと判断された事象は、プラセボ群 0.1% (2/2197 例、2 件)、本薬群 0.5% (12/2200 例、20 件) であった。日本人部分集団では認められず、糖尿病性ケトアシドーシスが発現した被験者のうち、本薬群 7 例、プラセボ群 1 例はスクリーニング時の eGFR が

19) 以下の MedDRA (PT) に該当する事象：アシドーシス、血中ケトン体、血中ケトン体増加、血中ケトン体陽性、高浸透圧をともなう糖尿病、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、糖尿病性ケトーシス、糖尿病性代謝代償不全、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、高血糖性痙攣、高浸透圧状態、ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトーシス、代謝性アシドーシス

20) 以下の MedDRA (PT) に該当する事象：男性生殖器感染症についてはカンジダ性亀頭炎、亀頭包皮炎、感染性亀頭包皮炎、びらん性亀頭炎、壊疽性亀頭炎、性器カンジダ症、性器感染、真菌性性器感染、男性性器感染、陰茎感染、真菌性亀頭炎、女性生殖器感染症については性器カンジダ症、性器感染、女性性器感染、真菌性性器感染、泌尿生殖器真菌感染、膿感染、外陰部炎、外陰部膿カンジダ症、外陰部真菌感染、外陰膿炎、外陰膿の炎症

30以上45 mL/min/1.73 m²未満であった。また、本薬群で認められた12例全例がインスリンが併用されていた症例であり、12例中3例は自己免疫性糖尿病の疑いがあり、多くの症例で糖尿病性ケトアシドーシスの増悪因子を1つ以上有していた。本薬群で発現した20件中12件は軽度又は中等度であり、高度であった8件も含めていずれも転帰は回復であった。なお、国内第III相試験における発現状況はプラセボ群1.9%（3/154例：血中ケトン体増加3例）、本薬群2.6%（4/154例：血中ケトン体増加3例、糖尿病性ケトーシス1例）であった。

生殖器感染症の有害事象については、本薬群の方がプラセボ群よりも多く発現したが、これは尿へのグルコース排泄の増加を伴うSGLT2阻害の機序との関連が示唆される結果と考えられた。

なお、低血糖²¹⁾に関して、重大な低血糖²²⁾の発現割合は国際共同第III相試験ではプラセボ群3.2%（70/2197例）、本薬群2.6%（57/2200例）であり、国内第III相試験ではプラセボ群0%（0/154例）、本薬群1.3%（2/154例）であった。

国際共同第III試験の日本人部分集団及び国内第III相試験（表29）においても、国際共同第III試験の全集団と大きく異なる傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。国際共同第III相試験においては、糖尿病性ケトアシドーシスの発現割合がプラセボ群に比較して本薬群で高い傾向が認められたが、転帰はいずれも回復であった。糖尿病性ケトアシドーシスは、既承認の効能・効果である2型糖尿病において本薬のリスクと認識されており、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病の患者においても、引き続き留意が必要である。その他の注目すべき有害事象についても、本薬群とプラセボ群との間に明らかな違いは認められない、又は既知の安全性プロファイルから類推可能な結果であることから、各事象について添付文書等における現行の注意喚起を行うことが適切と考える。

7.R.2.2 患者背景別の安全性

7.R.2.2.1 腎機能別の安全性

申請者は、以下のように説明している。国際共同第III相試験におけるスクリーニング時のeGFR（mL/min/1.73 m²）で層別した有害事象の発現状況は表30のとおりであり、両群ともにeGFRが低いほど、有害事象、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は高い傾向が認められた。死亡は、本薬群では、eGFR別での発現割合に大きな差は認められなかつたが、プラセボ群では、eGFRが60以上90未満の集団に比較してeGFRが30以上45未満及び45以上60未満の集団で発現割合が高い傾向が認められた。各eGFR別の集団における投与群間の結果について、有害事象、投与中止に至った有害事象、及び死亡の発現割合については、全集団で認められた投与群間の関係（表24）と大きな違いは認められなかつた。重篤な有害事象の発現割合は、eGFRが30以上45未満、及び45以上60未満の部分集団ではプラセボ群と比べて本薬群で低かつたが、eGFRが60以上90未満では本薬群とプラセボ群で同程度であった。また、国際共同第III相試験におけるスクリーニング時のeGFR別の体液量減少、腎関連有害事象（急性腎障害を含む）及び低血糖の発現状況について検討した結果、体液量減少の有害事象の発現割合は、最も低いeGFRの層（30以上45未満）ではプラセボ群に比較して本薬群で高かつたが、それ以外のeGFRの層では投与群間に差は認められなかつた。腎関連有害事象（急性腎障害を含む）及び低血糖については、いずれのeGFR

²¹⁾ 以下のMedDRA（PT）に該当する事象：血中ブドウ糖減少、低血糖昏睡、低血糖性意識消失、低血糖性痙攣、低血糖

²²⁾ 低血糖の発現により他者の補助が必要であった場合、低血糖により被験者に意識消失が発現した場合、又は低血糖により被験者に痙攣発作が発現した場合

の層においても、プラセボ群と比較して本薬群における発現率の上昇は認められなかった。

国内第III相試験においては、国際共同第III相試験の全集団の結果と比較すると、有害事象の発現割合はいずれのeGFR層でも、両群とも国内第III相試験の方が高い傾向にあったが、重篤な有害事象の発現割合は、両群ともeGFRが45以上60未満の層を除いて国内第III相試験の方が低かったが、全般的に両試験間で大きな違いは認められなかった。また、投与中止に至った有害事象の発現割合は、国内第III相試験の方が、eGFRが30以上45未満の層のプラセボ群で低く、eGFRが45以上60未満の層の本薬群で高かったが、全般的に両試験間で大きな違いは認められなかった。

以上より、eGFR層別の有害事象に関して、全般的に国内第III相試験は国際共同第III相試験と大きな違いはなく、両試験で類似した結果であった。

表30 スクリーニング時のeGFR (mL/min/1.73 m²) で層別したときの有害事象の発現状況
(国際共同第 III 相試験、国内第 III 相試験：安全性解析対象集団)

| 項目 | 国際共同第 III 相試験 (全集団) | | 国内第 III 相試験 | |
|-----------------------|------------------------|------------|-------------|-----------|
| | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 |
| eGFR 30 以上 45 未満 | 656 例 | 655 例 | 40 例 | 41 例 |
| すべての有害事象 | 87.2 (572) | 86.0 (563) | 90.0 (36) | 95.1 (39) |
| すべての副作用 | 19.4 (127) | 27.6 (181) | 32.5 (13) | 24.4 (10) |
| 重篤な有害事象 | 43.1 (283) | 38.0 (249) | 32.5 (13) | 29.3 (12) |
| 投与中止に至った有害事象 | 18.0 (118) | 17.1 (112) | 7.5 (3) | 14.6 (6) |
| 死亡 | 6.3 (41) | 5.2 (34) | 2.5 (1) | 7.3 (3) |
| 体液量減少 ^{a)} | 5.5 (36) | 10.7 (70) | 5.0 (2) | 2.4 (1) |
| 腎関連有害事象 ^{b)} | 27.0 (177) | 20.6 (135) | 7.5 (3) | 7.3 (3) |
| 低血糖 ^{c)} | 12.8 (84) | 12.1 (79) | 22.5 (9) | 26.8 (11) |
| eGFR 45 以上 60 未満 | 638 例 | 640 例 | 50 例 | 49 例 |
| すべての有害事象 | 85.3 (544) | 81.4 (521) | 92.0 (46) | 93.9 (46) |
| すべての副作用 | 18.0 (115) | 21.1 (135) | 20.0 (10) | 18.4 (9) |
| 重篤な有害事象 | 39.0 (249) | 33.3 (213) | 18.0 (9) | 34.7 (17) |
| 投与中止に至った有害事象 | 13.5 (86) | 10.6 (68) | 8.0 (4) | 18.4 (9) |
| 死亡 | 6.1 (39) | 4.5 (29) | 2.0 (1) | 0 (0) |
| 体液量減少 ^{a)} | 5.6 (36) | 5.5 (35) | 6.0 (3) | 2.0 (1) |
| 腎関連有害事象 ^{b)} | 18.3 (117) | 12.0 (77) | 6.0 (3) | 0 (0) |
| 低血糖 ^{c)} | 12.2 (78) | 9.8 (63) | 34.0 (17) | 28.6 (14) |
| eGFR 60 以上 90 未満 | 903 例 | 905 例 | 64 例 | 64 例 |
| すべての有害事象 | 82.4 (744) | 77.3 (700) | 90.6 (58) | 90.6 (58) |
| すべての副作用 | 13.2 (119) | 16.9 (153) | 12.5 (8) | 25.0 (16) |
| 重篤な有害事象 | 30.3 (274) | 30.4 (275) | 17.2 (11) | 21.9 (14) |
| 投与中止に至った有害事象 | 9.1 (82) | 9.6 (87) | 4.7 (3) | 10.9 (7) |
| 死亡 | 4.7 (42) | 5.1 (46) | 0 (0) | 1.6 (1) |
| 体液量減少 ^{a)} | 4.8 (43) | 4.3 (39) | 4.7 (3) | 3.1 (2) |
| 腎関連有害事象 ^{b)} | 10.4 (94) | 8.6 (78) | 0 (0) | 4.7 (3) |
| 低血糖 ^{c)} | 8.6 (78) | 9.2 (83) | 26.6 (17) | 28.1 (18) |

発現割合% (発現例数)

a) 脚注 17 と同様、b) 脚注 18 と同様、c) 脚注 21 と同様

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況に関して、体液量減少については eGFR (mL/min/1.73 m²) が 30 以上 45 未満の集団でプラセボ群と比べて本薬群でその発現割合が高い傾向にあったものの、いずれの腎機能の程度別の集団においても、概ね本薬群とプラセボ群とで有害事象の発現状況に大きな違いは認められていない。国内第 III 相試験においては、eGFR が 45 以上 60 未満の集団ではプラセボ群と比較して本薬群で重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、本薬群での腎機能の程度別の重篤な有害事象の発現割合については一定の傾向は認められていないことを確認した。以上より、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験における腎機能障害の程度別での安全性について臨床上大きな問題は認められていないものと考える。

なお、現行の添付文書で注意喚起されているとおり、腎機能障害を有する患者では体液量減少に引き続き留意が必要と考える。

7.R.2.2.2 高齢者

申請者は、以下のように説明している。国際共同第III相試験及び国内第III相試験における年齢別の有害事象の発現状況は、表31のとおりであった。

表31 ベースライン時の年齢で層別したときの有害事象の発現状況
(国際共同第III相試験、国内第III相試験：安全性解析対象集団)

| 項目 | 国際共同第III相試験 (全集団) | | 国内第III相試験 | |
|-----------------------|----------------------|-----------|-----------|----------|
| | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 |
| 65歳未満 | 1151例 | 1193例 | 73例 | 79例 |
| すべての有害事象 | 84.4(971) | 81.7(975) | 87.7(64) | 94.9(75) |
| すべての副作用 | 16.3(188) | 19.5(233) | 19.2(14) | 17.7(14) |
| 重篤な有害事象 | 33.4(385) | 30.5(364) | 17.8(13) | 24.1(19) |
| 投与中止に至った有害事象 | 12.9(148) | 11.9(142) | 2.7(2) | 15.2(12) |
| 死亡 | 4.9(56) | 3.9(47) | 0(0) | 5.1(4) |
| 体液量減少 ^{a)} | 4.6(53) | 5.9(70) | 8.2(6) | 2.5(2) |
| 腎関連有害事象 ^{b)} | 19.2(221) | 14.3(171) | 4.1(3) | 6.3(5) |
| 低血糖 ^{c)} | 9.6(111) | 10.7(128) | 24.7(18) | 25.3(20) |
| 65歳以上 75歳未満 | 818例 | 793例 | 62例 | 60例 |
| すべての有害事象 | 84.8(694) | 80.6(639) | 93.5(58) | 88.3(53) |
| すべての副作用 | 15.4(126) | 22.4(178) | 19.4(12) | 28.3(17) |
| 重篤な有害事象 | 39.7(325) | 35.7(283) | 24.2(15) | 28.3(17) |
| 投与中止に至った有害事象 | 12.3(101) | 11.7(93) | 8.1(5) | 11.7(7) |
| 死亡 | 5.7(47) | 6.2(49) | 0(0) | 0(0) |
| 体液量減少 ^{a)} | 4.6(38) | 6.7(53) | 3.2(2) | 3.3(2) |
| 腎関連有害事象 ^{b)} | 14.8(121) | 11.0(87) | 1.6(1) | 1.7(1) |
| 低血糖 ^{c)} | 12.0(98) | 9.8(78) | 30.6(19) | 31.7(19) |
| 75歳以上 | 228例 | 214例 | 19例 | 15例 |
| すべての有害事象 | 85.5(195) | 79.4(170) | 94.7(18) | 100(15) |
| すべての副作用 | 20.6(47) | 27.1(58) | 26.3(5) | 26.7(4) |
| 重篤な有害事象 | 42.1(96) | 42.1(90) | 26.3(5) | 46.7(7) |
| 投与中止に至った有害事象 | 16.2(37) | 15.0(32) | 15.8(3) | 20.0(3) |
| 死亡 | 8.3(19) | 6.1(13) | 10.5(2) | 0(0) |
| 体液量減少 ^{a)} | 10.5(24) | 9.8(21) | 0(0) | 0(0) |
| 腎関連有害事象 ^{b)} | 20.2(46) | 15.0(32) | 10.5(2) | 0(0) |
| 低血糖 ^{c)} | 13.6(31) | 8.9(19) | 31.6(6) | 26.7(4) |

発現割合% (発現例数)

a) 脚注17と同様、b) 脚注18と同様、c) 脚注21と同様

国際共同第III相試験において、有害事象、副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は各部分集団間で同程度であり、注目すべき有害事象についても部分集団間で大きな差は認められなかった。国内第III相試験においても、本薬群の有害事象、副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合は各部分集団間で大きな差は認められなかった。重篤な有害事象は、75歳以上では他の部分集団と比較して発現割合は高かったが、発現した事象7例はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。年齢別の有害事象の発現状況について、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象等については年齢が高い区分で発現割合がやや高い傾向が認められるものの、プラセボ群との比較では大きく異なる傾向は認められなかった。注目すべき有害事象の検討においてもプラセボ群と比較して大きく異なる傾向は認められなかったことを確認した。

7.R.2.2.3 その他の背景因子別の安全性

申請者は、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験における背景因子別の有害事象の要約は表 32 のとおりであり、各分類別の部分集団間で大きな差は認められなかったと説明している。

表 32 背景因子別の有害事象の発現状況（国際共同第 III 相試験、国内第 III 相試験：安全性解析対象集団）

| 項目 | 国際共同第 III 相試験 | | 国内第 III 相試験 | | |
|-------------|-------------------|-----------------|------------------|----------------|--------------|
| | プラセボ群 (2197 例) | 本薬群 (2200 例) | プラセボ群 (154 例) | 本薬群 (154 例) | |
| HbA1c (%) | 6.5 以上 8.0 未満 | 84.7 (804/949) | 79.5 (757/952) | 90.7 (97/107) | 92.7 (89/96) |
| | 8.0 以上 10.0 未満 | 84.0 (767/913) | 83.2 (777/934) | 94.1 (32/34) | 91.1 (41/45) |
| | 10.0 以上 | 87.8 (223/254) | 79.9 (191/239) | 81.8 (9/11) | 100 (8/8) |
| UACR (mg/g) | 300 未満 | 78.7 (203/258) | 77.9 (208/267) | 91.3 (21/23) | 94.4 (17/18) |
| | 300 以上 500 未満 | 84.4 (282/334) | 83.0 (292/352) | 90.6 (29/32) | 93.9 (31/33) |
| | 500 以上 1000 未満 | 83.2 (472/567) | 79.0 (445/563) | 90.2 (46/51) | 92.9 (39/42) |
| | 1000 以上 | 87.0 (903/1038) | 82.4 (839/1018) | 91.7 (44/48) | 91.8 (56/61) |

発現割合%（発現例数/評価対象例数）

機構は、国際共同第 III 試験において、HbA1c 及び UACR 別の特定の部分集団で有害事象の発現割合がプラセボ群と比べ本薬群で明らかに増加する傾向は認められておらず、国内第 III 相試験においても国際共同第 III 試験の結果と大きく異なる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.3 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。本申請効能・効果である「2型糖尿病を伴う慢性腎臓病」に関する疾患概念に関して、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」では、糖尿病性腎症(DN)、糖尿病性腎臓病(DKD)及び糖尿病合併慢性腎臓病との包含関係が示されており、DKDは典型的なDNに加え、顕性アルブミン尿を伴わないまま糸球体濾過量が低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む概念であり、さらに糖尿病合併慢性腎臓病は糖尿病と直接関連しない腎疾患患者が糖尿病を合併した場合を含む、より広い概念と定義されている。ただし、DN、DKD及び糖尿病合併慢性腎臓病を厳密に鑑別することは必ずしも容易ではないとされている。本邦においては、DNに代わりDKDを病名として使用する国際的な潮流に合わせるべく、社団法人日本腎臓学会及び社団法人日本糖尿病学会よりDKDの疾患概念が普及・啓発されている状況である。

CKD のうち過半を占めるのは DN であり、DN は 1998 年より本邦における維持透析（血液透析・腹膜透析）導入の主な原疾患で、2019 年には全透析療法導入者数の 41.6% を占めている。本邦における人工透析の患者数は 1983 年末時点では約 5.3 万人であったが、2016 年末時点では約 32.9 万人と約 5.7 倍に急増している。透析導入患者は就業や生活上の制限が多く、家族の負担も大きいとされる。また、年間粗死亡率は 10.1% と報告されており、患者の生命予後と QOL 等の観点から、糖尿病患者において腎症を早期に診断し、治療して腎症進行を抑制することが重要となっている。

本薬を用いた臨床試験について、国際共同第III相試験 (DNE3001試験) では、2型糖尿病及び顕性アルブミン尿を伴い、eGFRが30 mL/min/1.73 m²以上の慢性腎臓病患者を対象として実施した結果、本薬の有効性が示され、安全性は許容可能と判断した。また、国際共同第III相試験の結果との類似性を評価する目的から、国内第III相試験 (TA-7284-14試験) においても主な選択基準及び除外基準は国際共同第III相試験と同様の基準として実施した結果、国際共同第III相試験と類似した結果が示された。

以上の両試験の結果に加え、臨床試験に組み入れないこととした顕性アルブミン尿を伴わない患者及び非糖尿病性腎疾患の患者、並びに腎機能障害の程度に関し、以下の 7.R.3.1～3 で検討した結果を踏まえ、本剤の申請効能・効果（案）を「2型糖尿病を伴う慢性腎臓病」と設定した。

7.R.3.1 アルブミン尿について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第III相試験及び国内第III相試験においては、スクリーニング時のUACRが300 mg/g超又は以上の患者を組み入れることとしたことから、基本的には顕性アルブミン尿を合併しない患者は試験の対象に含まれていないが、当該患者における有効性について、以下のように検討した。

CKD患者において尿中にアルブミンが排泄されるメカニズムの一因は、糸球体内圧の上昇によるものと考えられ (Diabetes Care 2018; 41: 2414-20) 、微量アルブミン尿を呈するCKD患者においても糸球体内圧の上昇が生じていることが想定される。したがって、糸球体内圧の低下作用を有すると考えられる本薬は、アルブミン尿を呈する患者においてはその程度によらず有効性を示すと考えられる。また、糖尿病患者における近位尿細管では、グルコース及びナトリウムの再吸収亢進により、ATP消費の増加に伴う酸素消費が増加し、低酸素状態と酸化ストレスの増加が生じており、これに伴う細胞障害が腎機能低下の一因となることも報告されている (Diabetes 2021; 70: 1-16)。本薬は近位尿細管細胞のグルコース及びナトリウムの再吸収を阻害することから、近位尿細管における仕事量低減及び酸素消費改善を介して細胞傷害抑制作用を示すことが想定される。実際に、シスプラチンを用いた腎障害モデル動物に本薬を投与した検討において、近位尿細管細胞のアポトーシスを抑制することも報告されている (Am J Physiol Renal Physiol 2020; 318: F1041-52)。以上を踏まえると、アルブミン尿の有無によらず、糸球体内圧のは正及び近位尿細管細胞傷害の低減による腎保護作用をもたらすことが期待される。

本薬を用いた臨床試験では、2つの大規模な試験 (DIA3008試験¹²⁾及びDIA4003試験¹³⁾ を統合した層別解析から、腎複合イベント (eGFRの持続的な40%低下、ESRDへの進展及び腎死) のプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%信頼区間] は、正常アルブミン尿 (UACRが30 mg/g未満) の患者で0.50 [0.33, 0.77] 、微量アルブミン尿 (UACRが30以上300 mg/g以下) の患者で0.98 [0.60, 1.60] 、顕性アルブミン尿 (UACRが300 mg/g超) の患者で0.48 [0.31, 0.74] であり、アルブミン尿に関する部分集団間で異なる傾向が認められたことが報告されている (J Am Soc Nephrol 2019; 30: 2229-42)。一方で、同報告では、カテゴリー化したUACRの部分集団の傾向検定や、UACRの10分位数に基づいた部分集団による感度分析の結果等において、本薬の有効性に特定の傾向は認められておらず、上記のUACRの部分集団解析で認められた傾向は偶然によるものであった可能性が示唆されている。また、社団法人日本腎臓学会より包括的CKD臨床効果情報データベースを用いた解析結果においては、SGLT2阻害薬による腎イベント抑制効果は蛋白尿（尿蛋白定性の「1+」以上）の有無によらず認められたと報告されている (Diabetes Care 2021; 44: 2542-51)。さらに、表19で示したように、国際共同第III相試験の無作為化割付時点でのUACRが300 mg/g未満の被験者は両群合わせて500例程度認められ、当該部分集団における有効性は、UACRに関する他の部分集団や全集団の結果と同様の傾向が認められた。また、国内第III相試験においては、当該部分集団は両群併せて40例程度と限られ、イベントがほぼ発生していない等、評価が困難な有効性評価項目があるものの、主要評価項目であるeGFR 30%低下発生割合ではプラセボ群との比較において全集団と同様の結果であり、本剤の有効性が期待できる結果が得られたものと判断した。

以上を踏まえると、顕性アルブミン尿を合併しない患者においても本剤の有効性は期待できると考えた。

7.R.3.2 腎機能障害の程度について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第III相試験では、有効性評価項目としたESRDへの進

展の構成要素としてeGFRが15 mL/min/1.73 m²未満の持続を設定したこと等から、スクリーニング時のeGFRが30 mL/min/1.73 m²以上の患者を対象に試験を実施した。

スクリーニング時のeGFR別（60以上90未満、45以上60未満、30以上45未満）の主要評価項目の結果は表17のとおりであり、いずれの集団においても本薬群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値が1.0を下回っていた（「7.R.1.1 国際共同第III相試験について」の項を参照）。また、有害事象の発現状況については表30のとおりであり、本薬群及びプラセボ群のいずれについても、eGFRが低いほど有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、各eGFR別の集団における群間の比較では本薬群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった（「7.R.2.2.1 腎機能別の安全性」の項を参照）。

2型糖尿病の適応を有する本剤の本邦における添付文書では、中等度腎機能障害患者に対しては、本剤の効果が十分に得られない可能性があること等から、投与の必要性を慎重に判断する旨、及び継続的にeGFRが45 mL/min/1.73 m²未満に低下した場合は投与の中止を検討する旨が注意喚起されているが、上記の結果を踏まえると、今回の申請効能・効果に対しては、eGFRが30以上45 mL/min/1.73 m²未満の患者においても有効性が期待でき、また、安全性は許容可能と考える。

国際共同第III相試験においてはスクリーニング時のeGFRとしては30 mL/min/1.73 m²以上の患者を対象としたが、投与開始後にeGFRが30 mL/min/1.73 m²未満となった被験者についても透析又は腎移植を含む中止基準に合致するまで又は死亡するまでは治験薬を投与することとされた。治験薬投与期の最終時点のeGFRが30 mL/min/1.73 m²未満であった集団における有害事象の発現状況は表33のとおりであり、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、全集団での結果（表24）と比較するとプラセボ群及び本薬群のいずれも高い傾向にあったが、当該集団における本薬群とプラセボ群との比較においては、発現状況に大きな違いは認められなかった。また、死亡についても両群間で大きな違いは認められず、概ね治験対象集団全体で認められた両群間での結果の関係性と同様であった。注目すべき有害事象の発現割合についても、プラセボ群と本薬群で概ね同程度であり、治験薬投与期の最終時点のeGFRが30 mL/min/1.73 m²未満であった部分集団で安全性に関する新たな懸念は認められないと考える。治験薬投与期の最終時点のeGFRが30 mL/min/1.73 m²未満であった日本人部分集団についても、全集団の結果と大きな違いは認められなかった。

表 33 治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満となった集団における有害事象の発現状況
(国際共同第 III 相試験：安全性解析対象集団)

| 事象名 | プラセボ群 | 本薬群 |
|-------------------------|---------------|---------------|
| 例数（男性/女性） | 512 (346/166) | 417 (266/151) |
| すべての有害事象 | 92.8 (475) | 89.9 (375) |
| 重篤な有害事象 | 45.7 (234) | 38.8 (162) |
| 投与中止に至った有害事象 | 18.9 (97) | 17.3 (72) |
| 死亡 | 5.9 (30) | 5.0 (21) |
| 注目すべき有害事象 ^{a)} | | |
| 下肢切断 | 2.3 (12) | 2.6 (11) |
| 骨折 | 2.0 (10) | 3.6 (15) |
| 糖尿病ケトアシドーシス | 0 (0) | 0.7 (3) |
| 腎細胞癌 | 0.2 (1) | 0.2 (1) |
| 腎関連有害事象 | 45.9 (235) | 37.6 (157) |
| 体液量減少 | 7.0 (36) | 10.1 (42) |
| 浸透圧利尿 | 2.5 (13) | 2.4 (10) |
| 低血糖 | 13.9 (71) | 12.2 (51) |
| 尿路感染症 | 14.3 (73) | 15.8 (66) |
| 男性生殖器感染症 ^{b)} | 0 (0) | 0.8 (2) |
| 女性生殖器感染症 ^{c)} | 1.8 (3) | 1.3 (2) |
| 発現割合%（発現例数） | | |

a) 注目すべき各有害事象については、申請者が予め選択した PT に基づき収集（体液量減少は脚注 17、腎関連有害事象は脚注 18、低血糖については脚注 21 と同様）

b) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

c) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

また、有効性について、治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満となった集団における主要評価項目の複合エンドポイントの発現割合は表 34 のとおりであった。当該部分集団は、治療の交絡を受けるベースライン後のデータを用いて定義される集団であることから結果の解釈には限界があり、実際に本薬群及びプラセボ群のいずれでもイベントの発現割合は全集団と比べて高い傾向にあるものの、本薬群でプラセボ群に比較してその発現割合が低い傾向にあることは全集団の結果と同様であった。また、治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の部分集団における eGFR の推移についても検討したが、全集団の推移と同様の傾向が認められた。

表 34 治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満となった集団における複合エンドポイントの結果
(国際共同第 III 相試験：ITT)

| 評価項目 | プラセボ群 (512 例) | 本薬群 (417 例) |
|-------------|------------------|----------------|
| 複合エンドポイント | 40.8 (209) | 31.7 (132) |
| 血清クレアチニンの倍化 | 32.4 (166) | 22.3 (93) |
| ESRD への進展 | 27.1 (139) | 21.1 (88) |
| 腎死 | 0.8 (4) | 0.5 (2) |
| 心血管死 | 8.6 (44) | 7.2 (30) |
| 発現割合%（発現例数） | | |

以上を踏まえ、eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の患者に対しては、国際共同第 III 相試験等の組入れ基準を考慮し、本剤を新規に投与は開始しない旨を注意喚起することとするが、本剤投与中に eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満に低下した場合における本剤の投与継続は可能と考える。また、透析中の末期腎不全患者では本薬の効果が期待できないことから、投与しない旨を注意喚起することとする。

7.R.3.3 非糖尿病性慢性腎臓病について

申請者は、以下のように説明している。CKDは、糖尿病の他に、高血圧、糸球体腎炎等の多数の原因疾患があり、また、その病態の進行には複数の要因の関与が考えられる。

CKDの病態進行には、発症に関わった原因疾患によらず、共通の病態生理学的過程が存在し、それに

より糸球体硬化や尿細管間質の線維化が進行して腎機能が低下していくと考えられている。この共通の機序として、進行性のネフロンの減少による糸球体内圧の上昇、単一ネフロンにおける過剰濾過があり、糸球体内圧の上昇に由来する糸球体過剰濾過が、病態の進行に中心的な役割を果たしていると考えられている。本薬は、病態の進行の共通機序である糸球体過剰濾過を是正することで腎臓保護作用を示すと考えられていることから（Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2012; 302: R75-R83）、非糖尿病性腎疾患に起因するCKD患者集団においても有効性が期待できると考えられる。

国際共同第III相試験及び国内第III相試験では、非糖尿病性腎疾患を除外基準として設定したが、医療実態を考慮して、被験者の選択基準として腎生検の実施は設定しておらず、また、国際共同第III相試験では、被験者の96.8%がCKDにおける重要なリスク因子の一つである高血圧症の既往を有し、また、国内第III相試験ではすべての被験者が高血圧症を合併していた。したがって、両試験の対象集団におけるCKDの原因としては、糖尿病だけでなく、高血圧症又はその他の複数の原因も考えられること、及び本薬の作用機序を考慮すると、非糖尿病性腎疾患に起因するCKD患者集団で2型糖尿病を合併した場合についても本剤の投与対象として含めることは差し支えないと考える。

機構は、7.R.3.1～3における申請者の説明も踏まえ、本剤の効能・効果等について、以下のように考える。国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験においては、2 型糖尿病及び顕性アルブミン尿を伴う、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の慢性腎臓病患者が対象とされ、いずれの試験でも「明らかな非糖尿病性の腎臓病」と診断された患者、並びにアルブミン尿が認められない患者及び微量アルブミン尿を認める患者は除外基準に設定されていた。以上を踏まえ、効能・効果を申請のとおり「2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病」とすること及び投与対象の適切性について、アルブミン尿、腎機能障害、非糖尿病性腎臓病の観点から、以下のとおり検討した。

① アルブミン尿について

国際共同第 III 相試験等においては無作為化割付時点での微量アルブミン尿を認める患者も組み入れられ、当該患者層でも有効性を示唆する結果が得られており、また、UACR が 30 mg/g 未満の患者も組み入れられた本薬を用いた心血管アウトカム試験の併合解析における UACR での層別解析の結果、UACR の程度と本薬投与時の有効性に明確な関係は認められていない。以上に加え、本薬の想定される作用機序も考慮すると、顕性アルブミン尿を伴わない患者を一律に本剤の投与対象外とする必要はないと考える。

② 腎機能障害について

スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者を対象とした国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験において、有効性は示され、安全性は許容可能であった。また、現行の添付文書においては 2 型糖尿病に対しては中等度腎機能障害患者について投与の必要性を慎重に判断すること等が注意喚起されているが、今回提出された国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験では、腎機能障害の程度による有効性及び安全性に対する特段の懸念は認められない。したがって、今回の申請効能・効果に関しては、腎機能障害の程度の観点からは eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者が主な投与対象と考えられる。また、投与開始時点で既に eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満である患者については、本剤の投与初期には本薬の薬理作用に伴う eGFR の低下が認められる可能性があること等も踏まえ、新たに投与しない旨を注意喚起するとの申請者の方針は適切と考える。

投与中に eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満へ低下した場合に関しては、国際共同第 III 相試験において、全集団に比較すると投与中に eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満へ低下した患者集団では有害事象の発現割合が

高い傾向が認められたものの、当該患者集団でのプラセボ群と本薬群の比較では大きな差は認められないことを確認した。また、有効性についても、eGFR の経時的推移は試験期間を通して全集団と類似した傾向であった。したがって、投与中に eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満となった場合であっても、一律に投与を中止する必要はないが、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性も考えられることから投与継続の適否を慎重に検討する旨注意喚起することが適切と考える。なお、本剤は末期腎不全への進展を抑制することを目的に投与されることを踏まえると、末期腎不全又は透析施行中の患者は本剤の投与対象として適さないことから、これらの患者については投与対象から除外することが適切である。

③ 非糖尿病性腎臓病について

申請者が説明するとおり、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験において非糖尿病性の疾患に起因する腎臓病患者で 2 型糖尿病を合併する患者が組み入れられた可能性は否定できないものの、これらの患者に対して本薬を投与することによる明確なベネフィットは確認されていないものと考える。しかしながら、仮に基盤疾患に「明らかな非糖尿病性の腎臓病」を有する患者が 2 型糖尿病を合併している場合に、腎障害の発症及び進行が非糖尿病の基礎疾患によるものであるのか、2 型糖尿病によるものなのか、医療現場での鑑別は困難と想定され、また、2 型糖尿病の合併が腎障害の発症及び進行に寄与している可能性も考えられる。本薬の作用機序も考慮すると、本剤の投与対象として、CKD の発症又は進行の要因が 2 型糖尿病であったか否かに関わらず、投与時の病態として 2 型糖尿病を合併する CKD 患者とすることは可能と判断する。

本剤は既に「2 型糖尿病」の効能・効果を有しているが、本薬の CKD に対する作用機序や、今般実施された国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験において有効性が認められ、安全性も許容可能であること、さらには上記の検討を踏まえると、「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」とする新たな効能・効果を付すことは可能と考える。一方、顕性アルブミン尿を伴わない患者、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者、並びに 2 型糖尿病を合併していても「明らかな非糖尿病性の腎臓病」と診断された患者は試験では除外されていたことには留意が必要であり、添付文書においてはこれらの患者が臨床試験から除外されていた旨を情報提供するとともに、臨床試験における選択・除外基準等を理解した上で適応患者を選択する旨等を注意喚起する必要があると考える。

効能・効果及び本剤の投与対象に関する注意喚起の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。本邦においてCKD患者には、RAAS阻害薬（ACE阻害薬及びARB）が医療現場で用いられており、また、SGLT2阻害薬のダパグリフロジンが「慢性腎臓病」の適応を有している。本剤とRAAS阻害薬及びダパグリフロジンとの臨床的位置付けについて、以下のように検討した。

RAAS阻害薬の腎臓保護作用は、糸球体輸出細動脈の拡張による過剰濾過の是正が主な作用と考えられ、RAAS阻害薬によるUACRの低下はCKDの進行及び心血管イベントの発生率の抑制と相関することも報告されているが（J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1813-21）、現状ではRAAS阻害薬単独による腎臓保護作用には限界があり（Diabetes Metab Syndr 2015; 9: 343-58、Lancet 2005; 10: 2026-33）、CKD患者は増加傾向にあることから、医療現場からは新たな治療薬の開発が求められている。したがって、RAAS阻害薬とは異なる作用機序によりUACR低下作用を示し、かつ、これらの薬剤に追加して使用できる薬剤は、

付加的な腎臓保護作用を示し、心血管イベント発生のリスクを更に抑制することが期待される。

国際共同第III相試験（DNE3001試験）及び国内第III相試験（TA-7284-14試験）においては、ACE阻害薬及びARBが併用されている患者を対象としており、ACE阻害薬又はARBを併用していなかった患者は国際共同第III相試験で5例（プラセボ群4例、本薬群1例）、国内第III相試験では該当する被験者は含まれていないことから、当該試験結果からはRAAS阻害薬を併用していない被験者での有効性を考察することは困難であった。しかしながら、本薬を投与した2つの大規模試験（DIA3008試験¹²⁾及びDIA4003試験¹³⁾を併合した結果から、心血管イベント（非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中及び心血管死から成る複合エンドポイント）、アルブミン尿の進行²³⁾及び腎複合エンドポイント（eGFRの40%低下、ESRDへの進展及び腎死）に対する本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] は、RAAS阻害薬併用例でそれぞれ0.88 [0.76, 1.01]、0.69 [0.63, 0.76] 及び0.59 [0.45, 0.78]、RAAS阻害薬非併用例でそれぞれ0.77 [0.58, 1.03]、0.92 [0.76, 1.11] 及び0.67 [0.36, 1.27] であり（N Engl J Med 2017; 377: 644-57, Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 691-704）、本薬の腎保護作用に関しては必ずしもRAAS阻害薬の併用を必須とするものではないと考えられる。また、社団法人日本腎臓学会による、本邦における包括的CKD臨床効果情報データベースを用いたSGLT2阻害薬とその他の血糖降下薬を比較した解析結果によると、SGLT2阻害薬による腎イベント抑制効果はRAAS阻害薬の併用の有無によらず認められた旨が報告されている（Diabetes Care 2021; 44: 2542-51）。

以上を踏まえると、RAAS 阻害薬を併用していない被験者においても本剤の有効性は期待でき、本剤の投与の際に、RAAS 阻害薬の併用を必須とする必要はないと考える。ただし、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験においては RAAS 阻害薬を併用した被験者を対象とした旨は医療現場へ情報提供する。

次にダバグリフロジンに関して、ダバグリフロジンは本剤と同じ SGLT2 阻害薬であり、「慢性腎臓病」を効能・効果として承認されている。本薬の国際共同第 III 相試験とダバグリフロジンの慢性腎臓病に対する主要な試験である DAPA-CKD 試験の選択除外基準について、eGFR 及び UACR の範囲に大きな違いはなく、また、いずれも RAAS 阻害薬が併用されている患者が対象とされていた。両試験の最も大きな違いは、DAPA-CKD 試験では糖尿病非合併患者（約 33%が糖尿病非合併患者）も対象としていたことであり、本薬とダバグリフロジンは同じ薬理学的作用を有することも踏まえると、本薬とダバグリフロジンの臨床的位置付けの違いは、臨床試験成績の有無による、2 型糖尿病合併を要するか否かであると考える。

機構は、以下のように考える。本薬と RAAS 阻害薬の併用について、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験においては基本的に RAAS 阻害薬が併用された患者が対象とされたことから、医療現場においても RAAS 阻害薬が投与されている患者が本薬の主な投与対象になるものと考える。一方、本薬を用いた心血管アウトカム試験（DIA3008 試験¹²⁾及び DIA4003 試験¹³⁾における、RAAS 阻害薬の併用の有無別での腎イベント及び心血管イベントに関する本薬群のプラセボ群に対するハザード比の結果を踏まえると、本疾患に対して本薬を投与する際に必ずしも RAAS 阻害薬の併用を必須とする情報は得られていないことに加え、本薬と RAAS 阻害薬のそれぞれの腎保護作用に対する作用機序等を考慮すると、本薬の投与に際して RAAS 阻害薬の併用が必須であると明確に規定する必要性は低い。また、ダバグリフロジンについては、本薬と作用機序は同様であり、実施された臨床試験の結果を踏まえると、2 型糖

²³⁾ UACR がベースラインから 30%以上増加し、かつ正常アルブミン尿から微量アルブミン尿へ変化又は微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿へ変化した場合と定義

尿病を合併する CKD 患者においては両剤の臨床的位置付けは概ね同様と考えられる。以上を踏まえると、本剤は 2 型糖尿病を合併する CKD 患者に対する選択肢の一つになり得るものと考える。ただし、添付文書において国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験では RAAS 阻害薬が投与されていた患者が対象とされていた旨を情報提供するとともに、臨床試験における選択・除外基準等を理解した上で適応患者を選択する旨を注意喚起する必要がある。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験である DIA3008 試験¹²⁾の結果、ベースラインで微量及び顕性アルブミン尿が認められた被験者では、プラセボ群に比較して本薬群で UACR が低下する傾向が認められた。投与 52 週時点のベースラインからの UACR の変化率の中央値 [範囲] について、微量アルブミン尿が認められた被験者では、プラセボ群で -8.0 [-94.2, 1367.4] % (222 例)、本薬 100 mg 群で -43.0 [-96.3, 1703.4] % (269 例)、本薬 300 mg 群で -48.9 [-98.2, 547.5] % (234 例)、顕性アルブミン尿が認められた被験者では、プラセボ群で -3.6 [-98.6, 496.6] % (76 例)、本薬 100 mg 群で -58.6 [-99.4, 240.3] % (63 例)、本薬 300 mg 群で -52.9% [-97.7, 179.8] (69 例) であり、UACR の低下に明確な用量相関性は認められなかつた。

安全性に関して、DIA3004 試験²⁴⁾、DIA3005 試験²⁵⁾、DIA3008 試験¹²⁾及び DIA3010 試験²⁶⁾の併合解析における、eGFR が 30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者での有害事象の発現状況は表 35 のとおりであり、投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬 100 mg 群の方が本薬 300 mg 群よりも低かつた。

表 35 DIA3004 試験、DIA3005 試験、DIA3008 試験及び DIA3010 試験の併合解析における有害事象の発現状況
(eGFR が 30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の集団)

| 事象名 | プラセボ群 (382 例) | 本薬 100 mg 群 (338 例) | 本薬 300 mg 群 (365 例) |
|--------------|------------------|------------------------|------------------------|
| すべての有害事象 | 68.3 (261) | 73.1 (247) | 74.5 (272) |
| すべての副作用 | 20.7 (79) | 26.9 (91) | 32.6 (119) |
| 重篤な有害事象 | 17.0 (65) | 13.0 (44) | 14.0 (51) |
| 投与中止に至った有害事象 | 5.0 (19) | 4.7 (16) | 7.4 (27) |
| 死亡 | 1.3 (5) | 0.9 (3) | 0.8 (3) |

発現割合% (発現例数)

また、DIA3008 試験¹²⁾における体液量減少、腎関連有害事象及び低血糖の発現割合は、本薬 100 mg 群で 6.2% (90/1445 例)、4.4% (63/1445 例) 及び 12.3% (178/1445 例)、本薬 300 mg 群でそれぞれ 7.6% (109/1441 例)、6.1% (88/1441 例) 及び 14.2% (205/1441 例) であり、いずれについても本薬 300 mg 群に比較して本薬 100 mg 群で低かつた。

以上より、本薬 100 mg 群と 300 mg 群では同程度の UACR の低下が認められ、UACR の低下に用量相関性がないこと、また、安全性に関して、投与中止に至った有害事象及びいくつかの注目すべき有害事象の発現割合は本薬 100 mg 群の方が 300 mg 群よりも低かつたことから、国際共同第 III 相試験 (DNE3001 試験) における本薬の用量は 100 mg とすることが適切であると判断し、国内第 III 相試験 (TA-7284-14 試験) においても 100 mg と設定した。

24) 中等度腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者を対象にプラセボ又は本薬 (100 又は 300 mg) を 52 週間経口投与したときの有効性 (血糖降下作用) 及び安全性を評価した二重盲検並行群間比較試験 (プラセボ群 91 例、本薬 100 mg 群 90 例、本薬 300 mg 群 91 例)

25) 外国人 2 型糖尿病患者を対象にプラセボ又は本薬 (100 又は 300 mg) を 52 週間経口投与したときの有効性 (血糖降下作用) 及び安全性を評価した二重盲検並行群間比較試験 (プラセボ群 194 例、本薬 100 mg 群 196 例、本薬 300 mg 群 197 例)

26) 外国人高齢 2 型糖尿病患者を対象にプラセボ又は本薬 (100 又は 300 mg) を 52 週間経口投与したときの有効性 (血糖降下作用) 及び安全性を評価した二重盲検並行群間比較試験 (プラセボ群 239 例、本薬 100 mg 群 241 例、本薬 300 mg 群 236 例)

以上より、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対する用法・用量は、国際共同第III相試験及び国内第III相試験で設定したとおり、100mgを1日1回投与とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。海外で実施されたDIA3008試験等の有効性及び安全性の結果を考慮すると、国際共同第III相試験及び国内第III相試験における本薬の用法・用量として100mgを選択することは理解可能である。上記2試験において有効性は示され、安全性は許容可能と考えられることも踏まえると、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に係る用法・用量として、申請者の説明のとおり100mgを1日1回投与と設定することが適切と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第III相試験（DNE3001試験）及び国内第III相試験（TA-7284-14試験）成績から、本申請の効能・効果に際して本剤を投与するにあたって、新たな安全性、有効性の懸念事項は認められていないと考える。また、既存効能・効果で実施した特定使用成績調査の結果から、以下のような情報が得られている。

既承認効能・効果の投与対象では、中等度腎機能障害患者は投与の必要性を慎重に判断することとされ、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討する旨が注意喚起されている。中等度・高度腎機能障害の患者は、特定使用成績調査の安全性解析対象症例12226例中366例が含まれ、その内訳は30以上45mL/min/1.73m²未満が306例、15以上30mL/min/1.73m²未満が54例、15mL/min/1.73m²未満が6例であった。一般的にCKD患者では、合併症や多剤併用等の複数の要因から有害事象の発現リスクが高くなることが知られており（Expert Opin Drug Saf 2016; 12: 1597-607）、国際共同第III相試験においてもプラセボ群及び本薬群とともにeGFRの低下に伴い有害事象の発現割合が高い傾向が認められた（表30）。本調査においてもeGFRの低下に伴い副作用発現割合が増加する傾向が認められたが、国際共同第III相試験及び国内第III相試験におけるeGFR別の有害事象の発現割合と比較しても高い値ではなかった。また、有効性について、本薬投与開始時点のeGFR区分別のeGFRの経時的な推移を検討した結果、例数の少ない15mL/min/1.73m²未満の集団を除くと、最終観察時点のいずれにおいてもeGFRの明らかな低下は認められなかった。次に、国際共同第III相試験及び国内第III相試験において除外基準として規定されていたUACRが300mg/g未満の患者について検討した。本調査の安全性解析対象集団において、投与開始前及び投与開始後のいずれか1点以上でUACRが算出できた症例は460例であり、投与開始時のUACR（中央値[25%タイル値, 75%タイル値]）は104.3[16.8, 613.7]mg/gで、顕性アルブミン尿を伴わない症例も本調査に含まれていた。

以上を踏まえると、本申請の効能・効果に関する追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。既存の効能・効果である2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査は既に実施済みであり、既存の効能・効果では投与の必要性を慎重に判断することとされている中等度腎機能障害患者、及び国際共同第III相試験等では除外基準として規定されていた顕性アルブミン尿を伴わない症例についても、上記の特定使用成績調査に一定数組み入れられ、安全性及び有効性について情報収集されている。一方、既承認の効能・効果と本申請の効能・効果では投与する目的が異なることから、本邦における医療環境下において、本申請の効能・効果を目的として投与された患者を対象に、本剤投与時の安全性等の情報を収集することは重要である。既承認の効能・効果では基本的に投与対象

とは想定されていなかった eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者における安全性等の更なる情報収集に加え、国際共同第 III 相試験等では除外基準として規定されていた、RAAS 阻害薬が投与されていない患者、顕性アルブミン尿を伴わない患者、非糖尿病性の疾患に起因する腎臓病を合併する患者も含め、製造販売後調査等で情報収集することは有用と考える。以上より、本申請の効能・効果に関しても追加の医薬品安全性監視活動を行うことが適切と考えるが、製造販売後調査の要否等については、専門協議での議論も踏まえて判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

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4年5月12日

申請品目

[販売名] カナグル錠 100 mg
[一般名] カナグリフロジン水和物
[申請者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年8月4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

機構は、以下のように考えた。国際共同第III相試験で設定された主要評価項目について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。また、主要評価項目の複合エンドポイントの各構成要素や、腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイント等の副次評価項目に関しても、本薬の有効性を支持する結果が得られていることから、本薬の有効性は示されていると判断した。

日本人における有効性については、国際共同第III相試験では日本人部分集団でのイベント数が限られるため、厳密な評価に限界はあるものの、複合エンドポイントや各構成要素等での検討において、日本人部分集団と全集団とで大きく異なる傾向は認められていない。さらに、国内第III相試験及び国際共同第III相試験におけるeGFR 30%低下発生割合、eGFR 40%低下発生割合及びeGFRの推移は大きく異なる結果ではなかったことを確認した。また、国内第III相試験において、国際共同第III相試験で主要評価項目に用いられた複合エンドポイントについても確認した結果、発現したイベント数は限られるものの、国際共同第III相試験と同様にプラセボ群に対して本薬群で発現割合が低い傾向が認められている。以上より、国内第III相試験と国際共同第III相試験の結果について大きな違いはなかったと解釈することで差し支えなく、日本人における本剤の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された上で、国際共同第III相試験の日本人部分集団及び国内第III相試験において、国際共同第III相試験での主要評価項目の複合エンドポイントの構成要素のうち、心血管死の発現割合がプラセボ群に比較して本薬群で高い傾向にあったものの、いずれにおいても被験者数及び認められたイベント数が限られており、当該結果が日本人における本剤の有効性を否定するものではなく、また、国際共同第III相試験での主要評価項目の複合エンドポイントの他の構成要素や国際共同第III相試験の全集団の結果を考慮すると、日本人においても本剤投与による有効性が期待できるとの意見で一致した。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。国際共同第 III 相試験において認められた有害事象の発現状況について、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高くなる傾向は認められず、また、国際共同第 III 相試験の日本人部分集団及び国内第 III 相試験の結果も踏まえると、日本人において特段のリスクを示す結果は認められていない。また、両試験において長期の投与に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められないことも確認した。以上の臨床試験における有害事象の発現状況に加え、体液量減少や腎関連有害事象等の注目すべき事象の発現状況を踏まえても、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験においては既存の効能・効果で認められる安全性プロファイルを超える新たな懸念は認められておらず、安全性に関する個別の事象について現行の添付文書における注意喚起を継続することで、2 型糖尿病を合併する CKD 患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。

また、患者背景別の安全性に関して、腎機能別の安全性について検討した結果、国際共同第 III 相試験における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況に関して、体液量減少については eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) が 30 以上 45 未満の集団でプラセボ群と比べて本薬群でその発現割合が高い傾向にあったものの、いずれの腎機能の程度別の集団においても、概ね本薬群とプラセボ群とで有害事象の発現状況に大きな違いは認められていない。国内第 III 相試験の結果を踏まえても、腎機能障害の程度別での安全性について臨床上大きな問題は認められておらず、現行の添付文書で注意喚起されているとおり、腎機能障害を有する患者では体液量減少に引き続き留意が必要である。また、高齢者等の他の患者背景別の安全性についても検討した結果、プラセボ群との比較では大きく異なる傾向は認められず、特段安全性を懸念する結果は得られなかった。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験においては、2 型糖尿病及び顕性アルブミン尿を伴う、eGFR が $30 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 以上の CKD 患者が対象とされ、いずれの試験でも「明らかな非糖尿病性の腎臓病」と診断された患者、並びにアルブミン尿が認められない患者及び微量アルブミン尿を認める患者は除外基準に設定されていたことを踏まえ、以下のとおり検討した。アルブミン尿に関しては、国際共同第 III 相試験等においては無作為化時点で微量アルブミン尿を認めた患者層でも有効性を示唆する結果が得られており、また、UACR が 30 mg/g 未満の患者も組み入れられた本薬を用いた心血管アウトカム試験 (DIA3008 試験及び DIA4003 試験) の併合解析における UACR での層別解析の結果、UACR の程度と本薬投与時の有効性に明確な関係は認められていないことから、顕性アルブミン尿を伴わない患者を一律に本剤の投与対象外とする必要はないものと判断した。腎機能障害の程度に関しては、投与開始時点で既に eGFR が $30 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 未満である患者については、本剤の投与初期には本薬の薬理作用に伴う eGFR の低下が認められる可能性があること等も踏まえると、新たに投与しない旨を注意喚起するとの申請者の方針は適切と考える。また、投与中に eGFR $30 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 未満へ低下した場合に関しては、国際共同第 III 相試験において、当該患者集団ではプラセボ群に対して本薬群で有害事象の発現割合に大きな差は認められておらず、有効性についても、eGFR の経時的推移は試験期間を通して全集団と類似した傾向であった。したがって、投与中に eGFR が $30 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 未満となった場合であっても、一律に投与を中止する必要はないと考えるが、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性も考えられることから、投与継続の適否を慎重に検討する旨を注意喚起することが適切である。さらに、本剤は末期腎不全への進展を抑制することを目的に投与される

ことを踏まえると、末期腎不全又は透析施行中の患者は本剤の投与対象として適さないことから、効能・効果においてこれらの患者は除外する旨を明記することが適切である。非糖尿病性腎臓病についても、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験において腎生検は実施されていないことから、非糖尿病性の疾患に起因する腎臓病患者が組み入れられた可能性について否定はできないものの、当該患者に対して本薬を投与することによる明確なベネフィットは確認されていない。一方で、基礎疾患として非糖尿病性の腎臓病を有する患者が 2 型糖尿病を合併している場合に、腎障害の発症及び進行が非糖尿病の基礎疾患によるものであるのか、2 型糖尿病によるものなのか、医療現場での鑑別は困難と想定され、また、2 型糖尿病の合併が腎障害の発症及び進行に寄与している可能性も考えられる。以上に加え、本薬の作用機序も考慮すると、本剤の投与対象として、CKD の発症又は進行の要因が 2 型糖尿病であったか否かに関わらず、投与時の病態として 2 型糖尿病を合併する CKD 患者とすることは可能と判断した。

本剤は既に「2 型糖尿病」の効能・効果を有しているが、本薬の CKD に対する作用機序や、今般実施された国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験の結果を考慮すると、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病に関して新たに効能・効果に追加することは可能であり、上記の投与対象に関する検討も踏まえ、以下の効能・効果及び効能又は効果に関連する注意とすることが適切と判断した。

[効能又は効果]

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

[効能又は効果に関連する注意]

- eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、新規に投与しないこと。また、本剤投与中に eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。
- 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。

専門協議において、以上の機構の判断について、専門委員より以下の意見が出された。

- eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者への新規投与は行わない旨の注意喚起について、申請者の方針も理解はできるが、CKD に対して既に効能・効果を有するダパグリフロジンでは、eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者に対しては「本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中に eGFR が低下すること」と注意喚起されているものの新規投与は否定はされていない。医療現場における当該患者集団に対する SGLT2 阻害薬の投与実態も考慮すると、申請者の見解を再度確認することが適切である。

以上を踏まえ、機構は、申請者に対して eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者への新規投与の適切性について再度検討するよう求めた。申請者は、本薬は投与開始後間もなく eGFR の低下が認められること、国際共同第 III 相試験ではスクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者を被験者から除外しており臨床試験成績が限られていることに加え、欧米における本薬の添付文書においても eGFR

が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者に対する新規投与はしない又は推奨されない旨が記載されていること等を踏まえ、当該患者については、新規に投与を開始しないことが適切と判断した旨を回答した。機構は、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者については、新たに本剤を投与する集団としては積極的に推奨するだけの根拠は得られていないことを踏まえ、申請者の回答を了承した。また、当該判断は専門委員に支持された。

1.4 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。本剤と RAAS 阻害薬の併用について、本薬を用いた心血管アウトカム試験における RAAS 阻害薬の併用の有無別の腎イベント及び心血管イベントに関する結果や、本薬と RAAS 阻害薬のそれぞれの腎保護作用に関する作用機序を踏まえると、添付文書の注意喚起として、本剤の投与に際して RAAS 阻害薬の併用が必須であると明確に規定する必要性は低いと考えるもの、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験においては基本的に RAAS 阻害薬が投与されている患者が対象とされたことから、医療現場においても RAAS 阻害薬が投与されている患者が本剤の主な投与対象と考える。したがって、添付文書においては、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験における RAAS 阻害薬の投与に関する規定等を情報提供するとともに、臨床試験における各選択・除外基準等を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が適切である。ダパグリフロジンとの臨床的位置付けの異同については、本薬とダパグリフロジンの作用機序は同様であり、それぞれで実施された臨床試験では 2 型糖尿病の合併の有無以外は概ね同様のデザインにて実施されたことを踏まえると、2 型糖尿病を合併する CKD 患者においては両剤の臨床的位置付けは概ね同様と考えられる。以上の検討を踏まえ、本剤は 2 型糖尿病を合併する CKD 患者に対する選択肢の一つになり得るものと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断について、実施された国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験において有効性及び安全性が示された集団は、基本的には RAAS 阻害薬が投与されていた集団であり、医療現場においても、本効能・効果での投与対象は基本的には RAAS 阻害薬が投与されている患者が適切と考えられるとの意見が専門委員より出された上で、機構の判断は、専門委員により支持された。

1.5 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。海外で先行して実施された、心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした DIA3008 試験等の有効性及び安全性の結果を考慮すると、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験における本薬の用法・用量として 100 mg を選択したことは理解できる。今般実施された上記の 2 試験において有効性は示され、安全性は許容可能と考えられることも踏まえると、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病に係る用法・用量として、申請者の説明のとおり 100 mg を 1 日 1 回投与と設定することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。機構は、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 36 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 37 及び表 38 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|--|--|---|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| ・低血糖 ・体液量減少に関連する事象 ・性器感染 ・尿路感染 ・多尿・頻尿 ・ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響 | ・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 | ・心血管系疾患の既往又はハイリスク因子を有する患者への投与時の安全性 ・高齢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 ・腎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 ^{a)} | | |
| ・該当なし | | |

a) 本申請に関連する検討事項のみ記載

表 37 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 ^{a)} | 追加のリスク最小化活動 ^{a)} |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| ・2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査 | ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供 |

a) 本申請に関連する検討事項のみ記載

表 38 使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|--------|--|
| 目的 | 使用実態下における安全性及び有効性を検討する |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 |
| 観察期間 | 1年間 |
| 予定症例数 | 800例 |
| 主な調査項目 | 患者背景（慢性腎臓病の重症度、原疾患等）、本剤の投与状況、併用薬剤の使用状況、有害事象、臨床検査値（HbA1c、eGFR、ケトン体、UACR等） |

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

2型糖尿病

○2型糖尿病を合併する慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

(下線部追加)

[用法・用量]

通常、成人にはカナグリフロジンとして100mg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 |
|----------|---|-----------------------|
| 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 |
| ATP | Adenosin triphosphate | アデノシン3リン酸 |
| CKD | Chronic kidney disease | 慢性腎臓病 |
| CKD-EPI | Chronic kidney disease epidemiology collaboration | 慢性腎臓病疫学共同研究 |
| DKD | Diabetic kidney disease | 糖尿病性腎臓病 |
| IDMC | Independent data monitoring committee | 独立データモニタリング委員会 |
| DN | Diabetic nephropathy | 糖尿病性腎症 |
| ESRD | End-stage renal disease | 末期腎不全 |
| 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 | Hemoglobin A1c | ヘモグロビンA1c |
| ITT | Intent-to-treat | —(該当なし) |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese Version | ICH国際医薬用語集日本語版 |
| 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 | 2型ナトリウム・グルコース共輸送体 |
| UACR | Urinary albumin-to-creatinine ratio | 尿中アルブミン/クレアチニン比 |
| ダパグリフロジン | —(該当なし) | ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物 |
| 機構 | —(該当なし) | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 本剤 | —(該当なし) | カナグル錠 100 mg |
| 本薬 | —(該当なし) | カナグリフロジン水和物 |