

## 審議結果報告書

令和6年2月5日  
医薬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5年1月31日

### [審議結果]

令和6年1月26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6年1月16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5年1月31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] 新薬審査第一部

#### [審査結果]

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

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

#### [効能又は効果]

2型糖尿病

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

(下線部追加)

#### [用法及び用量]

2型糖尿病

通常、成人には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、慢性腎臓病

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。

(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 5 年 12 月 14 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 5 年 1 月 31 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

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

慢性腎臓病

(下線部追加)

## [申請時の用法・用量]

2 型糖尿病

通常、成人には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。

慢性腎臓病通常、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 ..... 5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 5
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 ..... 5
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 ..... 7

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 .....	35
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	36

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

慢性腎臓病（CKD）は、①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らかで、特に 0.15 g/gCr 以上のタンパク尿（30 mg/gCr 以上のアルブミン尿）の存在、②GFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満のいずれか又は両方が 3 カ月以上持続する状態と定義されている（「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」一般社団法人日本腎臓学会編〈CKD 診療ガイドライン〉）。進行すると、末期腎不全に至り、透析や腎移植が必要となる。また、末期腎不全は、心不全や全死亡リスクの増加とも関連する（Circ Heart Fail. 2011; 4: 138-44、Lancet. 2017; 389: 1238-52）。

現在、本邦において、CKD に係る効能・効果を有する薬剤としてダパグリフロジンプロピレングリコール水和物が、2 型糖尿病を合併する CKD に係る効能・効果を有する薬剤としてフィネレノン及びカナグリフロジン水和物が承認されている。

エンパグリフロジン（本薬）は、独国ペーリンガーインゲルハイム社により創製されたナトリウム-グルコース共輸送担体 2（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。また、本薬は、心保護作用を有し、糸球体血行動態の改善により腎保護作用も示すことが期待される。本邦において、本薬は、2014 年 12 月に「2 型糖尿病」、2021 年 11 月に「慢性心不全」に係る効能・効果で承認されている。

今般、申請者は、CKD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験の成績等を基に、CKD の効能・効果及び用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本薬は、2023 年 9 月現在、海外においては、2 型糖尿病に係る効能・効果では欧米を含む 100 カ国以上で、慢性心不全に係る効能・効果では欧米を含む 100 カ国以上で承認されており、CKD に係る効能・効果では欧米を含む 43 カ国で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、効力を裏付ける試験として、酸化ストレス抑制作用、炎症抑制作用、線維化抑制作用及び腎障害抑制作用を検討した公表論文が提出された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1.1 酸化ストレス、炎症及び線維化抑制作用（CTD 4.3-05 及び 06 <参考資料>）

ヒト正常腎臓由来近位尿細管上皮細胞（HK-2 細胞）において、本薬は高濃度グルコース条件下で誘導される酸化ストレス<sup>1)</sup>、炎症に関与するタンパク質<sup>2)</sup>の発現増加及び線維化<sup>3)</sup>を抑制した（Cell signal 2020; 68: 109506）。

ヒト正常腎臓由来近位尿細管上皮細胞（HK-2 細胞及び RPTEC/TERT1 細胞）において、本薬は IL-1β 添加による MCP-1/CCL2 及びエンドセリン-1 の発現増加を抑制した（Int J Mol Sci 2020; 21: 8189）。

<sup>1)</sup> スーパーオキシド生成及び過酸化水素生成

<sup>2)</sup> TRAF3 interacting protein 2、核内因子 κB、p38 マイトジェン活性化プロテインキナーゼ、miR-21、IL-1β、IL-6、腫瘍壊死因子アルファ及び MCP-1/CCL2

<sup>3)</sup> E-カドヘリンの発現減少、フィブロネクチン、アルファ平滑筋アクチン及びビメンチン C の発現増加

### 3.1.2 *in vivo* 試験

#### 3.1.2.1 腎障害抑制作用 (CTD 4.3-07~12 及び 14 <参考資料>)

1 型糖尿病モデルである雄 Ins2+/Akita マウスにおいて、本薬は血中グルコース濃度の上昇、単一ネフロン糸球体濾過量の増加、輸入細動脈の血管拡張、収縮期血圧の上昇、腎臓重量の増加、尿中アルブミン/クレアチニン濃度比 (UACR) の上昇及び炎症に關与するタンパク質<sup>4)</sup> の発現増加を抑制した (Circulation 2019 ;140: 303-15、Am J Physiol Renal Physiol 2014; 306: 194-204)。

2 型糖尿病モデルである雌 BTBR ob/ob マウスにおいて、本薬は炎症に關与するタンパク質<sup>5)</sup> の発現増加を抑制した。また、アンジオテンシン II 投与による高血圧の有無にかかわらず、本薬はアルブミン尿を減少させた (Am J Physiol Renal Physiol 2014; 307: 317-25)。

雄 ApoE<sup>-/-</sup>マウスに高脂肪食を与え、アテローム性動脈硬化症を伴う非タンパク尿性の糖尿病性腎臓病 (DKD) を誘導したモデルにおいて、本薬は空腹時の血糖値を低下させ、ケトン体濃度を増加させた。また、腎臓組織中アデノシン三リン酸濃度の低下、血漿中シスタチン C 濃度の増加、糸球体傷害、尿細管間質の線維化、炎症、アポトーシス及び近位尿細管上皮細胞のミトコンドリア異常を抑制した (Cell Metab 2020; 32: 404-19)。

雄 C57BL/6N マウスにリポ多糖 (LPS) を投与し急性敗血症性腎障害を誘導するモデルにおいて、本薬は血中尿素窒素及び腎組織中尿素窒素の増加、メサンギウム基質及びメサンギウム細胞の拡大、I 型及び IV 型コラーゲンの増加並びに炎症に關与するタンパク質<sup>6)</sup> の発現増加を抑制した (Inflammopharmacology 2021; 29: 269-79)。

雄 C57BL/6 マウスの 5/6 腎摘モデルにおいて、本薬は血圧の上昇、アルブミン尿及び血漿中シスタチン C の増加、ポドサイト及び尿細管間質病変の組織学的損傷を抑制した (Cell Metab 2020; 32: 404-19)。

雄 SD ラットにおいて、本薬はアンジオテンシン II 投与による I 型及び IV 型コラーゲンの発現増加、腎結合組織における腎単球及びマクロファージの浸潤を抑制した (Am J Nephrol 2020; 51: 119-29)。

雄 SD ラットにおいて、本薬はシクロスポリン A 投与による GFR の減少、尿中リン排泄量の増加、近位尿細管の等尺性空胞化、尿細管萎縮、異栄養性微小石灰化、間質への炎症性細胞の浸潤、尿細管間質の線維化、尿細管間質及び糸球体の I 型及び IV 型コラーゲンの発現増加、尿細管間質領域への単球及びマクロファージの浸潤、実質内の交感神経線維のチロシンヒドロキシラーゼの発現増加を抑制した (Acta Diabetol 2021; 58: 1059-70)。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の CKD に対する薬理作用について

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

DKD は血中グルコース濃度の増加により、近位尿細管におけるグルコースとナトリウムの再吸収の増加をもたらす。原尿の高グルコース濃度を引き起こす。ナトリウムの再吸収の増加は、緻密斑でのナトリウム濃度を低下させ、尿細管-糸球体フィードバック機構を介して GFR を増加させることにより、糖尿病性糸球体過剰濾過を引き起こす (Am J Physiol Renal Physiol 2014; 306: 194-204、Br J Diabetes Vasc Dis 2015; 15: 114-8)。しかし、DKD は進行により、最終的には GFR の低下を伴う腎障害が生じる。

<sup>4)</sup> 核内因子 κB、MCP-1/CCL2、CD14、IL-6 及び組織メタロプロテアーゼ阻害因子 2

<sup>5)</sup> MCP-1/CCL2、regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES)、IL-6

<sup>6)</sup> Toll 様受容体 4、ガレクチン-3、TNF-α、IL-6、IL-18、カスパーゼ-1、F4/80、CD68 及び macrophage differentiation antigen (Mac) 3

本薬は SGLT2 を阻害することにより、近位尿細管におけるグルコースとナトリウムの再吸収を阻害して、浸透圧利尿、ナトリウム利尿及び緻密斑におけるナトリウム濃度の上昇を引き起こし、緻密斑におけるナトリウム濃度の上昇はアデノシンの産生を促進し、尿細管系球体フィードバックを増強するため、浸透圧利尿、ナトリウム利尿及び尿細管系球体フィードバックの増強により糸球体血行動態が改善する (Circulation 2019 ;140: 303-15)。

また、本薬は糖尿病の有無にかかわらず、腎障害動物モデルにおいて腎障害抑制作用を示したことから CKD に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、提出された公表文献を基にした効力を裏付ける薬理作用に関する申請者の説明から、CKD に対する本薬の効果は期待できると考える。

#### 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」は初回承認時に評価済みであることから（「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〉）、新たな資料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

本申請は新効能及び新用量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ことから（「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〉）、新たな資料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 日本人及び外国人 CKD 患者における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人の CKD 患者における本薬の薬物動態の差異について、CKD に対する臨床用量である 10 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、以下のように説明した。

健康成人に本薬を単回投与したとき、外国人と比較して日本人では  $AUC_{0-\infty}$  が 1.38~1.61 倍、 $C_{max}$  が 1.19~1.68 倍であり、また、中等度以上の腎機能障害を伴わない 2 型糖尿病患者に本薬を 4 週間反復投与したとき、外国人と比較して日本人では  $AUC_{\tau,ss}$  が 1.36~1.40 倍、 $C_{max,ss}$  が 1.26~1.57 倍であった。日本人と外国人における本薬の薬物動態の違いを生じさせた主な要因は被験者背景の体重と考えたこと、2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において日本人集団で全体集団と比べて有効性や安全性に臨床問題となるような違いは認められていないことから、本薬の薬物動態には日本人と外国人で臨床的に意味のある違いはないと考える（「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〉）。



腎機能障害<sup>7)</sup>を伴う2型糖尿病患者について、日本人2型糖尿病患者を対象とした本薬25 mgの単回投与試験(1245.53試験)及び外国人2型糖尿病患者を対象とした本薬50 mgの単回投与試験(1245.12試験)における腎機能別の本薬の薬物動態パラメータは表1のとおりであり、腎機能障害(軽度、中等度及び重度)を有する日本人では外国人と比較して用量で補正したC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ1.37~1.55倍及び1.38~1.66倍であった。この傾向は健康成人及び中等度以上の腎機能障害を伴わない2型糖尿病患者の場合と同様であり(「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〉)、曝露量の違いの一因として、被験者背景の体重差(日本人:63.3 kg(平均値、以下同様)、外国人:79.2 kg)を考えた。また、eGFRの低下に伴い用量で補正したAUC<sub>0-∞</sub>が高くなる傾向が認められたものの、その傾向は日本人と外国人で一致しており、国際共同第III相試験(1245-0137試験)においてベースラインの腎機能別の安全性に臨床上大きな問題となる傾向は認められなかった(7.R.2.3.2参照)

表1 日本人及び外国人2型糖尿病患者に本薬を単回経口投与したときの腎機能別の本薬の薬物動態パラメータ

腎機能障害 (eGFR < mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> /Dose (nmol/L/mg (%))		AUC <sub>0-∞</sub> /Dose (nmol·h/L/mg (%))	
	日本人 <sup>a)</sup>	外国人 <sup>b)</sup>	日本人 <sup>a)</sup>	外国人 <sup>b)</sup>
重度 (30未満)	42.8 (42.3) (8例)	30.4 (31.6) (8例 <sup>c)</sup> )	487 (40.1) (8例)	354 (17.8) (8例 <sup>c)</sup> )
中等度 (30以上60未満)	40.0 (26.4) (8例)	25.8 (37.9) (7例)	432 (9.18) (8例)	260 (25.1) (7例)
軽度 (60以上90未満)	41.1 (34.4) (8例)	30.0 (29.4) (9例)	389 (14.7) (8例)	254 (20.8) (9例)
正常 (90以上)	42.8 (18.1) (8例)	24.8 (23.5) (8例)	302 (14.9) (8例)	212 (16.4) (8例)

平均値(変動係数)

a) 日本人2型糖尿病患者を対象に本薬25 mg投与した臨床試験(1245.53試験)

b) 外国人2型糖尿病患者を対象に本薬50 mg投与した臨床試験(1245.12試験)

c) 2型糖尿病患者ではない4例を含む

なお、国際共同第III相試験(1245-0137試験)において、2型糖尿病を合併例と非合併例で違いが認められた背景因子<sup>8)</sup>が本薬の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えたことから、2型糖尿病の合併の有無がCKD患者の本薬の薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、CKD患者に本薬を投与した時の薬物動態について、健康成人及び2型糖尿病患者と同様、体重の違いにより曝露量が高くなる可能性があるものの、日本人と外国人で臨床的に意味のある違いが生じる可能性は低いと考える。

機構は以下のように考える。

本申請に際して提出された1245-0137試験では本薬の薬物動態が評価されておらず、CKD患者における薬物動態に及ぼす民族的要因の影響は明確ではない。一方、2型糖尿病の合併の有無により本薬の薬物動態に及ぼす影響は大きくないと推察できるのであれば、2型糖尿病患者等を対象とした既存の臨床試験の成績から、日本人及び外国人CKD患者における本薬の薬物動態の差異を検討することは可能であり、CKD患者に本薬を投与した時の薬物動態について、日本人及び外国人で臨床的に意味のある違いが生じる可能性は低いとの申請者の説明は妥当である。なお、日本人患者における本薬の用法・用量の

<sup>7)</sup>腎機能障害の程度について、1245.53試験ではスクリーニング時の血清クレアチニンを用いたMDRD式(eGFR < mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ) = 194 × 血清クレアチニン<sup>-1.094</sup> × 年齢<sup>-0.287</sup> × [0.739 (女性の場合)] に基づき、1245.12試験ではスクリーニング時の血清クレアチニンを用いたMDRD式(eGFR < mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ) = 186 × 血清クレアチニン<sup>-1.154</sup> × 年齢<sup>-0.203</sup> × [0.742 (女性の場合)] に基づき分類された。

<sup>8)</sup>人種、年齢、性、体重、BMI、喫煙の有無、アルコールの摂取状況、ベースラインのeGFR、ベースラインのUACR、KDIGOリスクカテゴリ及びベースラインのNT-proBNPが検討され、年齢、体重、BMI、ベースラインのUACR及びベースラインのNT-proBNPに違いが認められた。

適切性及び腎機能別の注意喚起の要否については、国際共同第 III 相試験の有効性及び安全性の成績も踏まえて、7 項において議論する。

## 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評価資料として、表 2 に示す国際共同第 III 相試験 1 試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	用法・用量	例数
国際共同第 III 相	1245-0137	CKD 患者	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ又は本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与	プラセボ群 3,289 例（日本人 292 例） 本薬群 3,292 例（日本人 292 例）

### 7.1 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-01：試験番号 1245-0137<2019 年 2 月～2022 年 7 月>）

CKD 患者（表 3）（目標症例数：約 6,000 例、主要評価項目の必要イベント数：1,070 件<sup>9)</sup>）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が日本を含む 8 カ国の 241 施設で実施された。

表 3 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18 歳以上（日本では 20 歳以上）</li> <li>・スクリーニング来院の少なくとも 3 カ月前及びスクリーニング来院時に記録された各施設の臨床検査結果で、eGFR（CKD-EPI 式）が 20 以上 45 未満（mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）、又は 45 以上 90 未満（mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）かつ UACR が 200 mg/g 以上（又は尿中蛋白/クレアチニン比が 300 mg/g 以上）</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・SGLT-2 阻害剤又は SGLT-1/2 阻害剤を投与中である</li> <li>・2 型糖尿病で、アテローム動脈硬化性心血管疾患（心筋梗塞、狭心症、脳卒中、又は末梢動脈疾患〈下肢切断を含む〉）の病歴があり、スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> を超える</li> <li>・ACE 阻害剤及び ARB の併用（又はレニン阻害剤を ACE 阻害剤又は ARB と併用）投与を受けている</li> <li>・多発性嚢胞腎</li> <li>・1 型糖尿病患者（治験実施計画書第 2.0 版にて追加）</li> <li>・維持透析、腎移植、又は生体ドナー移植が予定されている</li> <li>・過去 3 カ月以内の免疫抑制剤の静脈内投与又は 45 mg を超えるプレドニゾン（又は同等量）投与を受けている（治験実施計画書第 2.0 版にて変更<sup>a)</sup>）</li> </ul> <p>a) 変更前の規定は、「過去 3 カ月以内の免疫抑制療法（プレドニゾン 10 mg 以下又は同等量を除く）、又は 10 mg を超えるプレドニゾン（又は同等量）投与を受けている」</p>
--

用法・用量は、プラセボ又は本薬 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、レニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害剤は忍容性がない場合又は適応外である場合を除いて適切な用量で使用することとされ、必要に応じて、心血管リスク因子に対する治療並びに糖尿病及び CKD に対する標準治療が許容された。

無作為に割り付けられた 6,581 例（プラセボ群 3,289 例〈日本人 292 例〉、本薬群 3,292 例〈日本人 292 例〉）全例が、RS 集団とされ、RS 集団が有効性解析対象集団とされた。6,581 例全例に治験薬が処方され、TS 集団とされ、TS 集団が安全性解析対象集団とされた。中止例は 41 例（プラセボ群 18 例〈日本人 3 例〉、本薬群 23 例〈日本人 2 例〉）であり、中止理由の内訳は「同意撤回」23 例（プラセボ群 9 例〈日本人 3 例〉、本薬群 14 例〈日本人 2 例〉）、「追跡不能」18 例（プラセボ群 9 例〈日本人 0 例〉、本薬群 9 例〈日本人 0 例〉）であった。治験薬の曝露期間（中央値〈第 1 四分位数, 第 3 四分位数〉）

<sup>9)</sup> 主要評価項目の相対的減少を 18% としたとき、両側有意水準 5% で検出力が 90% となるために必要なイベント数は少なくとも 1,070 件と算出され、約 6,000 例を組み入れて 1,070 件のイベント数が得られるまで試験を続ける計画とされた。

は、プラセボ群 21.53 (16.73, 28.87) カ月間 (日本人 26.17 <23.52, 27.80> カ月間)、本薬群 21.82 (16.85, 28.93) カ月間 (日本人 26.12 <21.15, 27.57> カ月間) であり、8 週以上はプラセボ群 99.1% (3,259 例) 及び本薬群 98.7% (3,250 例)、26 週以上はプラセボ群 96.0% (3,158 例) 及び本薬群 95.7% (3,149 例)、52 週以上はプラセボ群 91.0% (2,993 例) 及び本薬群 91.1% (2,999 例)、104 週以上はプラセボ群 43.7% (1,436 例) 及び本薬群 44.3% (1,457 例) であった。

有効性による早期中止を目的とした中間解析が計画され、目標とする主要評価項目のイベント数 1,070 件のうち約 60%が発現すると予測された、末期腎不全 (ESKD) の初回イベント数が 150 件に達した時点で中間解析<sup>10)</sup> が実施された。中間解析の結果、予め規定した早期中止の基準を満たしたことから、データモニタリング委員会より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。中間解析実施時点の主要評価項目のイベント数は 624 件であった。その後、最終フォローアップ時まで観測された追加データを含めて最終解析が実施された。以下、有効性及び安全性について、最終解析の結果を記載する。

有効性について、主要評価項目である「腎疾患進行<sup>11)</sup> 又は心血管死 (主要イベント) の初回発現」の結果は表 4、推定累積発現関数は図 1 のとおりであり、ハザード比 [99.83%CI] は 0.73 [0.59, 0.89] で統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本薬の優越性が検証された (p<0.0001、Cox 比例ハザードモデル、両側有意水準 0.17%)。

表 4 主要イベント及び各イベントの発現割合 (RS 集団)

評価項目	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)
主要評価項目 <sup>a)</sup>	16.8 (553)	13.1 (430)
腎疾患進行 <sup>a)</sup>	15.2 (499)	11.6 (382)
ESKD <sup>a)</sup>	1.9 (62)	1.4 (47)
eGFR が 10 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に持続的に低下かつ eGFR が 40%以上持続的に低下 <sup>a)</sup>	2.0 (67)	1.3 (43)
eGFR が 10 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に持続的に低下のみ <sup>a)</sup>	0 (1)	0 (1)
eGFR が 40%以上持続的に低下のみ <sup>a)</sup>	11.2 (369)	8.8 (291)
心血管死 <sup>a)</sup>	1.6 (54)	1.5 (48)
イベント発現率 [95%CI]	8.92 [8.19, 9.68]	6.85 [6.22, 7.51]
ハザード比 [99.83%CI] <sup>b)</sup>	0.73 [0.59, 0.89]	
p 値 <sup>b)</sup>	<0.0001	

a) 発現割合% (発現例数)

b) 投与群、年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時の eGFR、スクリーニング時の UACR 及び地理的地域を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより推定。信頼区間は優越性検定で用いられた両側有意水準 0.0017 に対応。

<sup>10)</sup> 主要評価項目における中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には Hwang-Shih-DeCani の  $\alpha$  消費関数 ( $\gamma = -8$ ) が用いられ、中間解析時点の両側有意水準は 0.0017 とされた。また、最終解析時点においても同じ両側有意水準が使用された。

<sup>11)</sup> ESKD (維持透析の開始又は腎移植)、eGFR が 10 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満に持続的に低下、腎疾患による死亡、又はランダム割付後に eGFR が 40%以上持続的に低下のいずれかと定義された。

eGFR の低下における「持続的」は、以下のいずれかと定義された。

- ・予定されたフォローアップ来院時に 2 回連続して (30 日以上の間隔で) 認められた場合
- ・予定された最終フォローアップ来院時、又は死亡、同意撤回若しくは追跡不能となる前の最終予定来院時に認められた場合

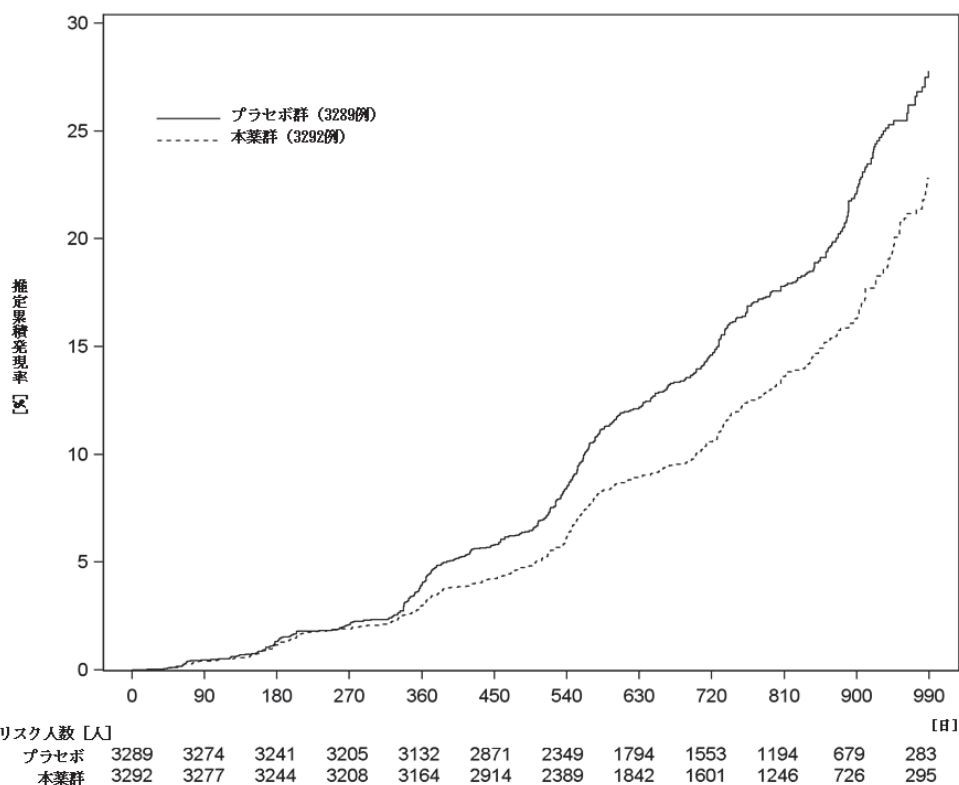


図1 主要イベントの推定累積発現関数（非心血管死及び非腎関連死を競合リスクとして考慮）（RS 集団）

日本人集団の結果について、主要評価項目である主要イベント及び各イベントの結果は表5、主要イベントの推定累積発現関数は図2のとおりであった。

表5 主要イベント及び各イベントの発現割合（RS 集団、日本人集団）

評価項目	プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)
主要イベント <sup>a)</sup>	20.2 (59)	10.6 (31)
腎疾患進行 <sup>a)</sup>	19.9 (58)	9.9 (29)
ESKD <sup>a)</sup>	1.0 (3)	0.7 (2)
eGFR が 10 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に持続的に低下かつ eGFR が 40%以上持続的に低下 <sup>a)</sup>	3.1 (9)	1.4 (4)
eGFR が 10 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に持続的に低下のみ <sup>a)</sup>	0	0
eGFR が 40%以上持続的に低下のみ <sup>a)</sup>	15.8 (46)	7.9 (23)
心血管死 <sup>a)</sup>	0.3 (1)	0.7 (2)
イベント発現率 [95%CI]	10.11 [7.69, 12.84]	5.26 [3.58, 7.27]
ハザード比 [95%CI] <sup>b)</sup>	0.44 [0.28, 0.69]	

a) 発現割合% (発現例数)

b) 投与群、年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時の eGFR、スクリーニング時の UACR 及び地理的地域を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより推定。

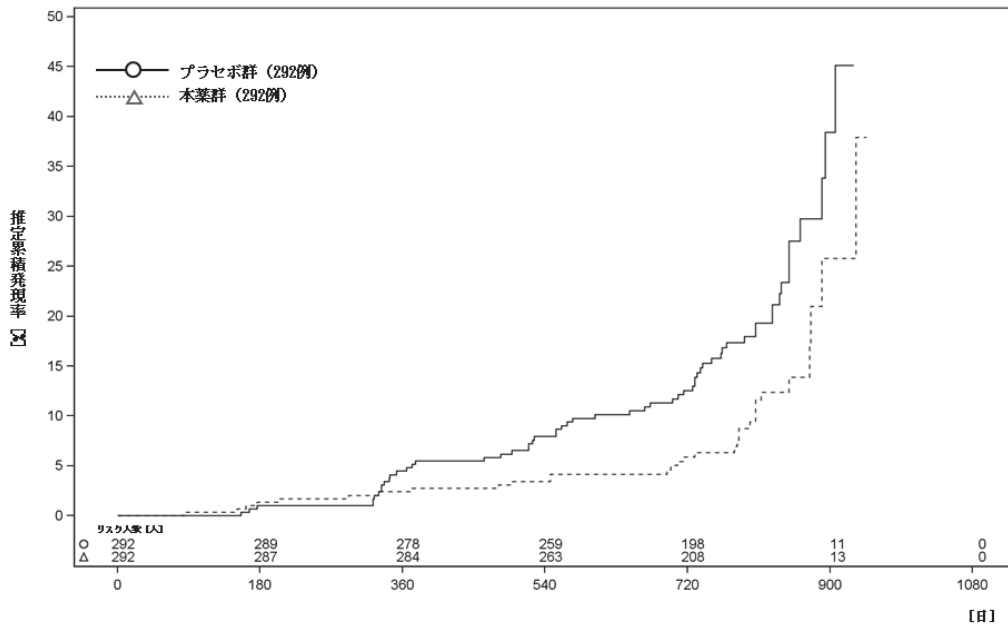


図2 主要イベントの推定累積発現関数（非心血管死及び非腎関連死を競合リスクとして考慮）  
（RS 集団、日本人集団）

安全性について、全体集団では事前に規定された非重篤有害事象<sup>12)</sup>及び重篤な有害事象（以下、事前に規定された有害事象）に限定して収集することとされた。

事前に規定された有害事象は、プラセボ群の46.1%（1,516/3,289例）及び本薬群の43.9%（1,444/3,292例）、事前に規定された副作用はプラセボ群の1.8%（59/3,289例）及び本薬群の2.4%（79/3,292例）に認められた。事前に規定された有害事象のうち、いずれかの群で0.5%以上に認められた事象は表6、事前に規定された副作用のうち、いずれかの群で2例以上に認められた事象は表7のとおりであった。

表6 いずれかの群で0.5%以上に認められた事前に規定された有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (3,289例)	本薬群 (3,292例)		プラセボ群 (3,289例)	本薬群 (3,292例)
事前に規定された有害事象	46.1 (1516)	43.9 (1444)	糖尿病性足感染	0.3 (11)	0.8 (25)
痛風	8.1 (266)	7.0 (231)	錯感覚	0.7 (22)	0.7 (23)
コロナウイルス感染症	3.3 (107)	3.0 (98)	感覚障害	0.5 (16)	0.6 (20)
急性腎障害	3.6 (117)	2.8 (93)	糖尿病	0.7 (23)	0.6 (19)
血中カリウム増加	2.6 (87)	2.3 (76)	足骨折	0.4 (12)	0.6 (19)
脱水	2.0 (65)	2.2 (72)	心房細動	1.0 (32)	0.5 (18)
低血糖	2.0 (67)	2.0 (67)	足指切断	0.4 (13)	0.5 (18)
血中クレアチニン増加	1.9 (62)	1.5 (51)	転倒	0.6 (19)	0.5 (17)
痛風性関節炎	1.3 (43)	1.4 (45)	糖尿病性潰瘍	0.5 (15)	0.5 (17)
心不全	1.3 (43)	1.2 (41)	肋骨骨折	0.4 (14)	0.5 (17)
肺炎	1.3 (42)	1.2 (39)	末梢感覚ニューロパシー	0.4 (13)	0.5 (17)
心筋梗塞	0.9 (31)	1.2 (39)	失神	0.2 (8)	0.5 (16)
末期腎疾患	0.8 (27)	1.1 (35)	白内障手術	0.8 (27)	0.4 (12)
虚血性心筋症	1.4 (45)	1.0 (33)	心突然死	0.5 (17)	0.4 (12)
尿路感染	0.9 (31)	1.0 (33)	透析機器挿入	0.6 (19)	0.3 (11)
虚血性脳卒中	1.0 (34)	0.9 (30)	高血糖	0.5 (15)	0.3 (9)
末梢性ニューロパシー	1.3 (42)	0.9 (29)	狭心症	0.5 (18)	0.2 (8)

MedDRA version : 20.1 発現割合% (発現例数)

<sup>12)</sup> 治験薬の投与中止に至った有害事象、骨折、重症低血糖、痛風、症候性の脱水、特に注目すべき有害事象（AESI）（肝障害、ケトアシドーシス、下肢切断）、切断に関連する可能性のある有害事象

表7 いずれかの群で2例以上に認められた事前に規定された副作用（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)		プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)
事前に規定された副作用	1.8 (59)	2.4 (79)	痛風性関節炎	<0.1 (1)	0.1 (2)
低血糖	0.4 (13)	0.3 (11)	血管炎	0	0.1 (2)
脱水	0.2 (7)	0.2 (8)	そう痒症	0	0.1 (2)
急性腎障害	0.1 (2)	0.2 (7)	便秘	0	0.1 (2)
痛風	0.2 (5)	0.2 (5)	口渇	0	0.1 (2)
尿路感染	0	0.2 (5)	湿疹	0	0.1 (2)
真菌性生殖器感染	0	0.1 (2)	尿路性敗血症	0.1 (2)	<0.1 (1)
陰茎感染	0	0.1 (2)	カンジダ性亀頭炎	0.1 (2)	0
外陰部腔カンジダ症	0	0.1 (2)	多尿	0.1 (2)	0
血中クレアチニン増加	0.1 (2)	0.1 (2)			

MedDRA version : 20.1 発現割合% (発現例数)

日本人集団では、事前に規定した有害事象に加えて、安全性プロファイルをさらに検討するために、発現したすべての有害事象を収集することとされた。

すべての有害事象はプラセボ群の 68.5% (200/292 例) 及び本薬群の 68.5% (200/292 例)、すべての副作用はプラセボ群の 3.4% (10/292 例) 及び本薬群の 10.6% (31/292 例)、事前に規定された有害事象はプラセボ群の 38.0% (111/292 例) 及び本薬群の 37.7% (110/292 例)、事前に規定された副作用はプラセボ群の 2.1% (6/292 例) 及び本薬群の 3.8% (11/292 例) に認められた。すべての有害事象のうち、いずれかの群で 3%以上に認められた事象は表 8、すべての副作用のうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は表 9 のとおりであった。事前に規定された有害事象のうち、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は表 10、事前に規定された副作用のうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は表 11 のとおりであった。

表8 いずれかの群で3%以上に認められたすべての有害事象（安全性解析対象集団、日本人集団）

	プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)		プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)
すべての有害事象	68.5 (200)	68.5 (200)	上気道感染	3.4 (10)	2.4 (7)
疼痛	4.5 (13)	4.1 (12)	浮腫	3.8 (11)	1.7 (5)
背部痛	4.1 (12)	4.1 (12)	便秘	4.8 (14)	1.4 (4)
発熱	3.8 (11)	3.8 (11)	腎性貧血	4.1 (12)	1.4 (4)
高カリウム血症	3.1 (9)	3.4 (10)	血中クレアチニン増加	3.8 (11)	1.4 (4)
下痢	1.7 (5)	3.4 (10)	動静脈シャント手術	3.1 (9)	1.4 (4)
低血糖	2.1 (6)	3.1 (9)	腹痛	3.1 (9)	1.0 (3)
白内障手術	5.1 (15)	2.7 (8)			

MedDRA version : 20.1 発現割合% (発現例数)

表9 いずれかの群で2例以上に認められたすべての副作用（安全性解析対象集団、日本人集団）

	プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)		プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)
すべての副作用	3.4 (10)	10.6 (31)	排尿異常	0	0.7 (2)
口渇	0	1.7 (5)	膀胱炎	0	0.7 (2)
多尿	0.3 (1)	1.4 (4)	尿路感染	0	0.7 (2)
低血糖	0.7 (2)	1.0 (3)	起立性低血圧	0	0.7 (2)

MedDRA version : 20.1 発現割合% (発現例数)

表10 いずれかの群で2%以上に認められた事前に規定された有害事象（安全性解析対象集団、日本人集団）

	プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)		プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)
事前に規定された有害事象	38.0 (111)	37.7 (110)	動静脈シャント手術	3.1 (9)	1.4 (4)
低血糖	2.1 (6)	3.1 (9)	血中クレアチニン増加	3.1 (9)	1.0 (3)
白内障手術	5.1 (15)	2.7 (8)	心不全	2.4 (7)	1.0 (3)
脱水	1.7 (5)	2.1 (6)	腸ポリープ切除	2.1 (6)	1.0 (3)

MedDRA version : 20.1 発現割合% (発現例数)

表 11 いずれかの群で 2 例以上に認められた事前に規定された副作用 (安全性解析対象集団、日本人集団)

	プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)		プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)
事前に規定された副作用	2.1 (6)	3.8 (11)	口渇	0	0.7 (2)
低血糖	0.7 (2)	1.0 (3)			

MedDRA version : 20.1 発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、プラセボ群の 4.1% (135/3,289 例) 及び本薬群の 3.8% (126/3,292 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は、表 12 のとおりであった。

日本人集団における死亡に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.7% (5/292 例：虚血性心筋症 1 例、ブドウ球菌性肺炎 1 例、腎盂腎炎 1 例、悪性胸腺腫 1 例及び硬膜下血腫 1 例) 及び本薬群 1.4% (4/292 例：死亡〈心血管由来と推定〉1 例、心臓突然死 1 例、細菌性肺炎 1 例及び胆管癌 1 例) であった。

表 12 いずれかの群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)		プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)
死亡全体	4.1 (135)	3.8 (126)	肝硬変	<0.1 (1)	0.1 (2)
コロナウイルス感染	0.6 (20)	0.5 (17)	遠隔転移を伴う膵臓癌	0.1 (2)	0.1 (2)
心突然死	0.5 (17)	0.4 (12)	肝臓癌	<0.1 (1)	0.1 (2)
急性腎障害	0.4 (14)	0.4 (12)	細菌性肺炎	0	0.1 (2)
死亡	0.3 (9)	0.3 (10)	糖尿病性足感染	0	0.1 (2)
虚血性心筋症	0.2 (7)	0.3 (10)	胃腸虚血	0.1 (2)	<0.1 (1)
心不全	0.3 (10)	0.3 (9)	遠隔転移を伴う肺癌	0.1 (4)	0
肺炎	0.3 (9)	0.2 (6)	膵臓癌	0.1 (2)	0
虚血性脳卒中	0.1 (3)	0.2 (6)	大動脈弁疾患	0.1 (2)	0
心筋梗塞	0.1 (4)	0.1 (4)	麻痺性イレウス	0.1 (2)	0
末期腎疾患	0.1 (3)	0.1 (4)	心内膜炎	0.1 (2)	0
出血性脳卒中	0.1 (4)	0.1 (3)			

MedDRA version : 20.1 発現割合% (発現例数)

重篤な有害事象は、プラセボ群の 35.4% (1,164/3,289 例) 及び本薬群の 33.0% (1,086/3,292 例) に認められ、いずれかの群で 0.5% 以上に認められた事象は、表 13 のとおりであった。重篤な副作用はプラセボ群の 0.3% (11/3,289 例) 及び本薬群の 0.5% (16/3,292 例) に認められた。

日本人集団における重篤な有害事象は、プラセボ群の 31.2% (91/292 例) 及び本薬群の 30.1% (88/292 例) に認められ、いずれかの群で 1% 以上認められた事象は、表 14 のとおりであった。このうち、副作用はプラセボ群の 1.0% (3/292 例) 及び本薬群の 0.3% (1/292 例) に認められた。

表 13 いずれかの群で 0.5% 以上に認められた重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)		プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)
重篤な有害事象	35.4 (1164)	33.0 (1086)	脱水	0.6 (20)	0.7 (22)
コロナウイルス感染	3.3 (107)	3.0 (98)	糖尿病	0.7 (23)	0.6 (19)
急性腎障害	3.6 (117)	2.8 (93)	心房細動	1.0 (32)	0.5 (18)
血中カリウム増加	2.6 (87)	2.3 (76)	転倒	0.6 (19)	0.5 (17)
血中クレアチニン増加	1.7 (56)	1.3 (43)	糖尿病性足感染	0.2 (6)	0.5 (17)
心不全	1.3 (43)	1.2 (41)	足指切断	0.3 (11)	0.5 (16)
肺炎	1.3 (42)	1.2 (39)	失神	0.2 (8)	0.5 (16)
心筋梗塞	0.9 (31)	1.2 (39)	白内障手術	0.8 (27)	0.4 (12)
末期腎疾患	0.8 (27)	1.1 (35)	心突然死	0.5 (17)	0.4 (12)
虚血性心筋症	1.4 (45)	1.0 (33)	透析機器挿入	0.6 (19)	0.3 (11)
虚血性脳卒中	1.0 (34)	0.9 (30)	狭心症	0.5 (18)	0.2 (8)
尿路感染	0.9 (31)	0.8 (27)			

MedDRA version : 20.1 発現割合% (発現例数)

表 14 いずれかの群で 1%以上に認められた重篤な有害事象 (安全性解析対象集団、日本人集団)

	プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)		プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)
重篤な有害事象	31.2 (91)	30.1 (88)	出血性十二指腸潰瘍	0	1.0 (3)
白内障手術	5.1 (15)	2.7 (8)	足骨折	0	1.0 (3)
動静脈シャント手術	3.1 (9)	1.4 (4)	虚血性脳卒中	1.4 (4)	0.7 (2)
末期腎疾患	1.4 (4)	1.7 (5)	肺炎	1.4 (4)	0.7 (2)
血中クレアチニン増加	3.1 (9)	1.0 (3)	心カテーテル検査	1.4 (4)	0.3 (1)
心不全	2.4 (7)	1.0 (3)	誤嚥性肺炎	1.0 (3)	0.3 (1)
腸ポリープ切除	2.1 (6)	1.0 (3)	入院	1.7 (5)	0
コロナウイルス感染	1.4 (4)	1.0 (3)	脊髄管狭窄症	1.0 (3)	0
急性腎障害	1.0 (3)	1.0 (3)			

MedDRA version : 20.1 発現割合% (発現例数)

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 7.3% (240/3,289 例) 及び本薬群の 7.0% (232/3,292 例) に認められ、いずれかの群で 0.2%以上に認められた事象は、表 15 のとおりであった。

日本人集団における投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 4.8% (14/292 例)、本薬群の 5.8% (17/292 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、口渇 (本薬群 2 例)、末期腎疾患 (プラセボ群 2 例及び本薬群 1 例) 及び虚血性脳卒中 (本薬群 2 例) であった。

表 15 いずれかの群で 0.2%以上に認められた投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)		プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)
投与中止に至った有害事象	7.3 (240)	7.0 (232)	虚血性脳卒中	0.1 (2)	0.2 (8)
コロナウイルス感染	0.6 (21)	0.5 (18)	尿路感染	<0.1 (1)	0.2 (8)
心突然死	0.5 (17)	0.4 (12)	心不全	0.3 (10)	0.2 (7)
血中クレアチニン増加	0.3 (11)	0.3 (11)	肺炎	0.2 (8)	0.2 (6)
虚血性心筋症	0.2 (7)	0.3 (11)	急性腎障害	0.1 (4)	0.2 (6)
死亡	0.3 (9)	0.3 (10)	心筋梗塞	0.2 (8)	0.1 (3)
末期腎疾患	0.3 (11)	0.3 (9)			

MedDRA version : 20.1 発現割合% (発現例数)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1~7.R.1.2 の検討から、CKD に対する本薬の臨床的意義のある有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.1 国際共同第 III 相試験 (1245-0137 試験) の主要評価項目等の結果について

申請者は、1245-0137 試験の主要評価項目等の結果について、以下のように説明した。

主要評価項目「腎疾患進行又は心血管死 (主要イベント) の初回発現」について、プラセボに対する本薬の優越性が検証された (ハザード比 [99.83%CI] : 0.73 [0.59, 0.89]、 $p < 0.0001$ 、両側有意水準 0.17%) (表 4 及び図 1)。

主な副次評価項目のうち、「あらゆる原因による入院 (全原因入院) (初回及び再発)」、「腎疾患進行」及び「心血管死又は ESKD」について、本薬群ではプラセボ群と比較していずれも発現割合が低く、「心不全による入院 (HHF) 又は心血管死」及び「全死因死亡」でも、同様の傾向が認められた (表 16)。「心血管死」については、本薬群とプラセボ群との間に明確な差は認められなかった (プラセボ群 2.1% (69/3,289 例) 及び本薬群 1.8% (59 例/3,292 例))。「腎疾患進行」及び「心血管死」の推定累積発現関数 (腎疾患進行は非腎関連死を、心血管死は心血管死以外の死亡を競合リスクとして考慮) 及び「全死因死亡」の Kaplan-Meier 曲線は、図 3~5 のとおりであった。また、探索的な有効性評価項目で



ある「eGFRの経時変化」（ベースラインからの調整平均変化量）は、プラセボ群では一貫して直線的に低下したのに対して、本薬群では初期（投与開始から2カ月まで）に大きな低下（プラセボ群： $-0.23 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、本薬群： $-2.31 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）が認められた後、より緩やかな線形を示し、18カ月以降にプラセボ群と比較して変化量が小さくなった（図6）。eGFRの年間変化率の群間差 [95%CI] は  $0.74 [0.53, 0.95] \text{ mL/min/1.73m}^2$  であり、初期低下を除いた慢性期（投与2カ月後からを評価）におけるeGFRの年間変化率の群間差 [95%CI] は  $1.36 [1.14, 1.58] \text{ mL/min/1.73m}^2$  であった。

日本人集団について、主要評価項目並びに主な副次評価項目のうち「腎疾患進行」、「HHF又は心血管死」及び「心血管死又はESKD」では本薬群の発現割合がプラセボ群より低く、全体集団と同様の傾向が認められた（表16）。「eGFRの経時変化」でも全体集団と同様の変化を示し、eGFRの年間変化率の群間差 [95%CI] は  $1.05 [0.41, 1.69] \text{ mL/min/1.73m}^2$  であり、初期低下を除いた慢性期におけるeGFRの年間変化率の群間差 [95%CI] は  $1.85 [1.19, 2.51] \text{ mL/min/1.73m}^2$  であった。

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

表 16 主な副次評価項目の結果 (RS 集団)

評価項目	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)	ハザード比 [95%CI]	プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)	ハザード比 [95%CI]
腎疾患進行	15.2 (499)	11.6 (382)	$0.71^a$ [0.62, 0.81]	19.9 (58)	9.9 (29)	$0.41^a$ [0.25, 0.65]
心血管死	2.1 (69)	1.8 (59)	$0.84^a$ [0.60, 1.19]	0.3 (1)	1.0 (3)	—
心血管死又はESKD	6.6 (216)	5.0 (163)	$0.73^a$ [0.60, 0.90]	5.1 (15)	3.4 (10)	$0.72^a$ [0.31, 1.68]
HHF又は心血管死	4.6 (150)	4.0 (131)	$0.85^a$ [0.67, 1.08]	3.1 (9)	2.1 (6)	$0.93^a$ [0.32, 2.67]
全死因死亡	5.1 (167)	4.5 (148)	$0.87^a$ [0.70, 1.08]	2.4 (7)	2.4 (7)	$1.43^a$ [0.49, 4.18]
全原因入院	27.2 (894)	25.5 (838)	$0.86^b$ [0.78, 0.95]	25.0 (73)	26.4 (77)	—

発現割合%（発現例数）、—：未算出

a) 投与群、年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時のeGFR、スクリーニング時のUACR及び地理的地域を説明変数としたCox比例ハザードモデルにより推定。

b) 投与群、年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時のeGFR、スクリーニング時のUACR（対数）及び地理的地域を因子として含めたJoint Frailtyモデルにより推定。

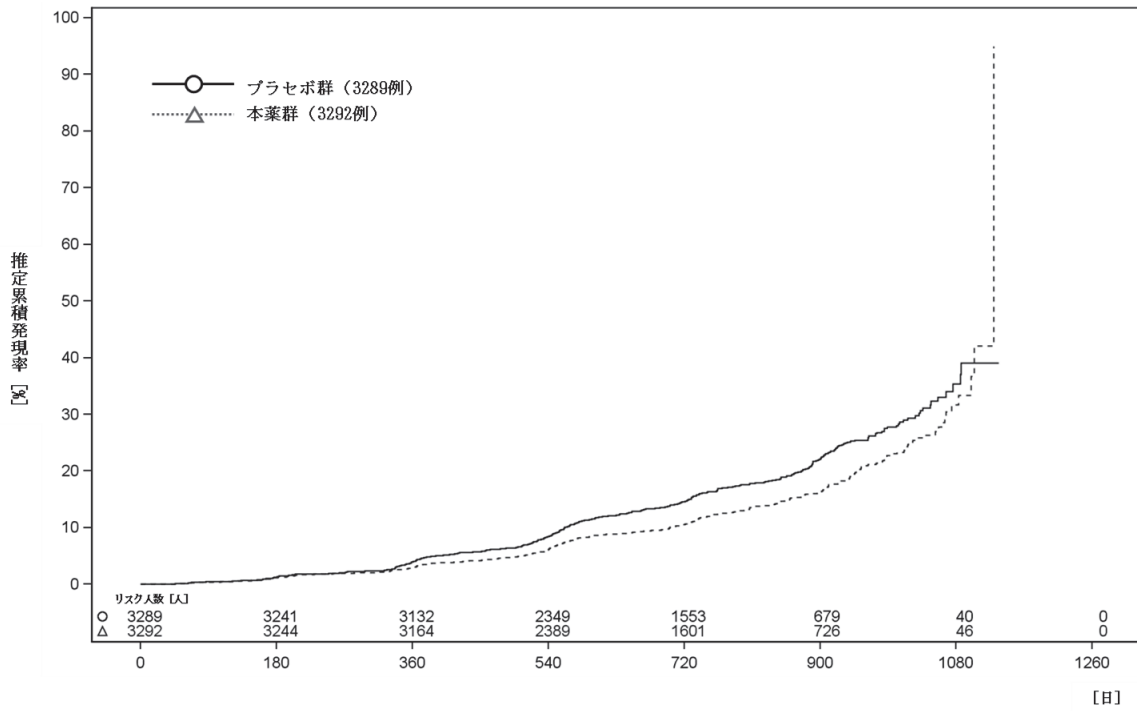


図3 腎疾患進行の初回発現までの期間の推定累積発現関数（非腎関連死を競合リスクとして考慮）（RS 集団）

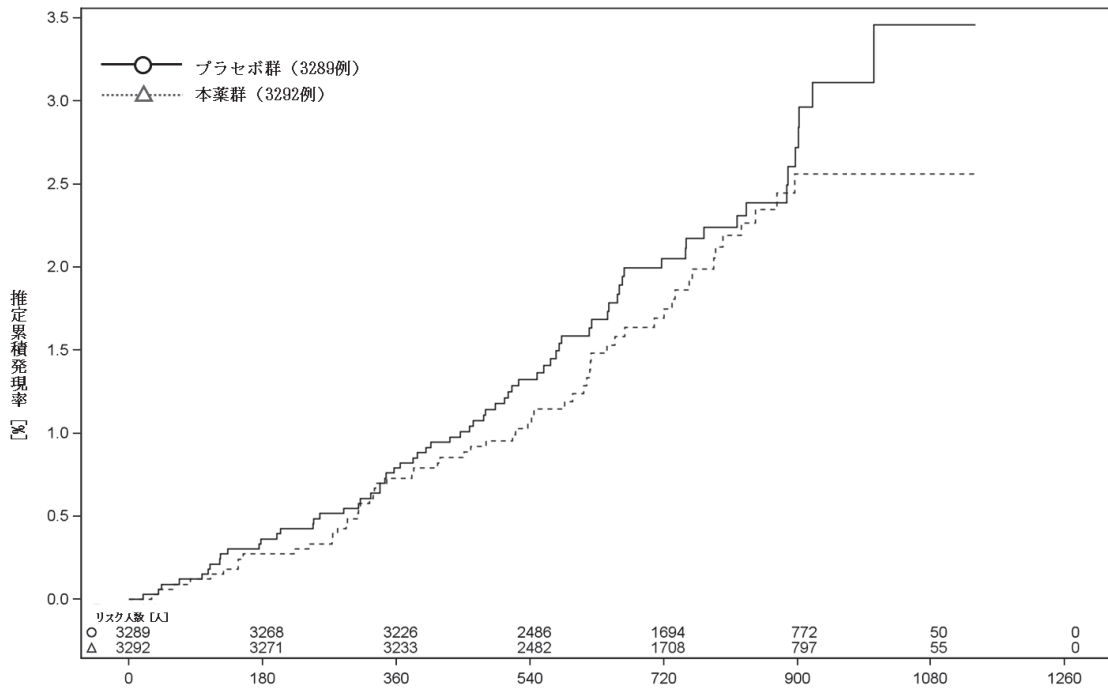


図4 心血管死までの期間の推定累積発現関数（心血管死以外の死亡を競合リスクとして考慮）（RS 集団）

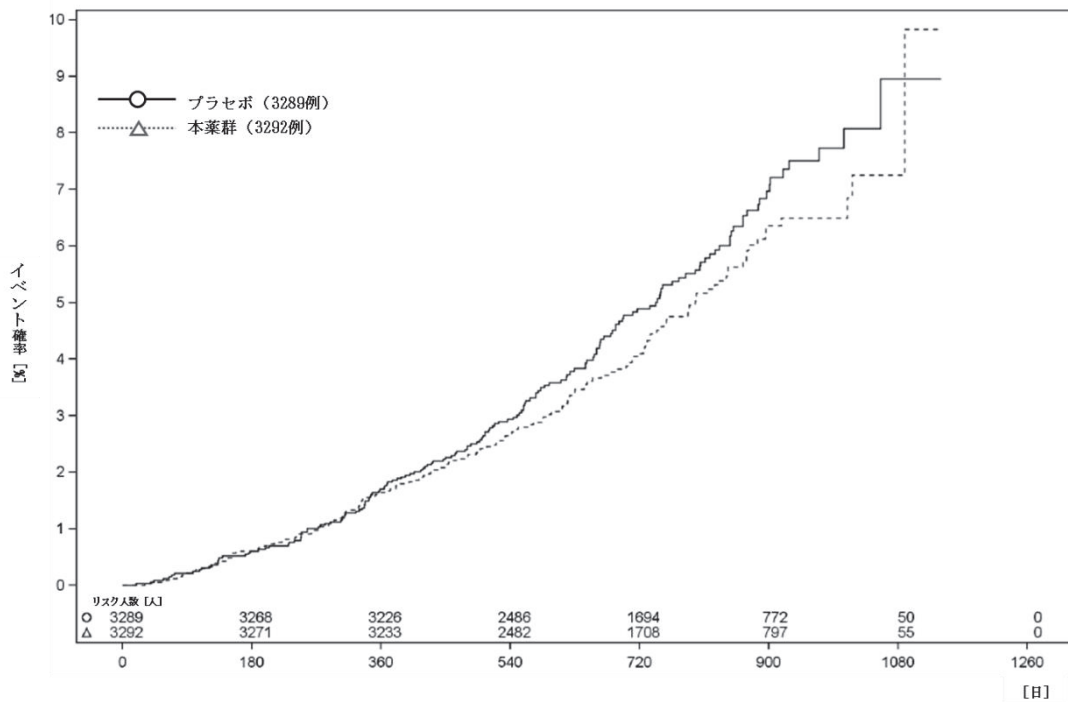


図5 全死因死亡の Kaplan-Meier 曲線 (RS 集団)

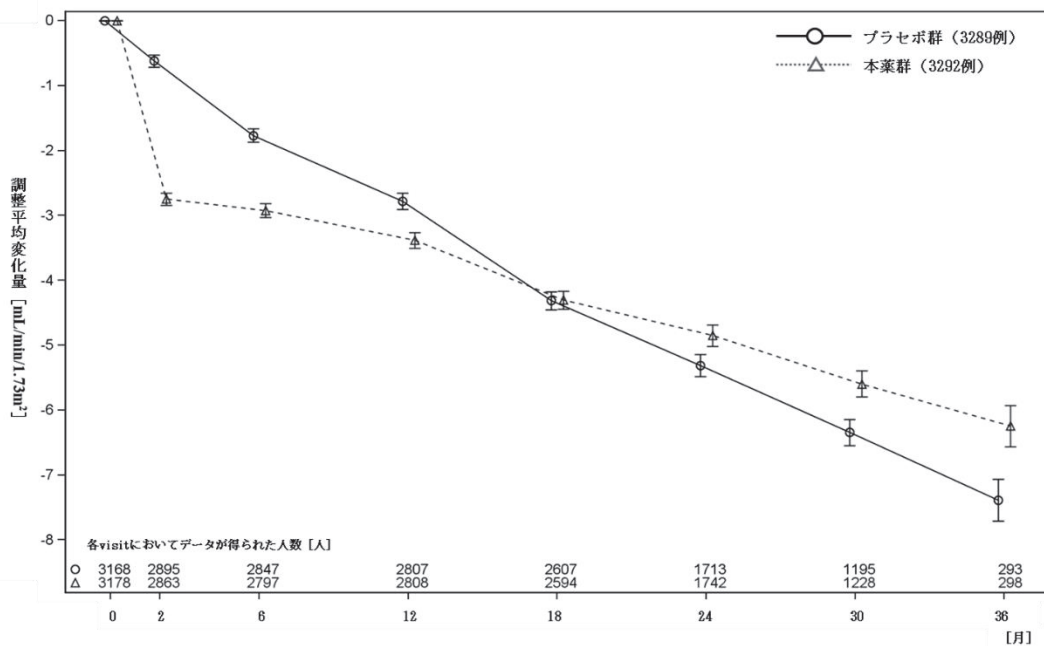


図6 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) のベースラインからの経時的な変化量 (RS 集団)

機構は、以下の点を踏まえると、CKD に対する本薬の臨床的意義のある有効性は示され、日本人においても有効性は期待できると考える。

- 1245-0137 試験において、主要評価項目である「腎疾患進行又は心血管死の初回発現」について、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、本薬による腎疾患進行又は心血管死の発現リスクの低下が認められた。

- 主な副次評価項目（「腎疾患進行の初回発現」、「心血管死又は ESKD の初回発現」、「HHF 又は心血管死の初回発現」、「全原因入院」、「全死因死亡」及び「eGFR の年間変化率及び経時変化」）についても、主要評価項目と矛盾しない結果が得られた。
- 日本人集団の症例数及びイベント数は限られているため、解釈に限界があるものの、認められた結果に全体集団と大きく異なる傾向は認められていない。

### 7.R.1.2 国際共同第 III 相試験 (1245-0137 試験) の患者背景別の有効性について

#### 7.R.1.2.1 原疾患別の有効性

申請者は、CKD の原疾患別の有効性について、以下のように説明した。

1245-0137 試験に組み入れられた被験者における CKD の原疾患のうち、最も割合が高かったのは糖尿病であり、続いて糸球体疾患、高血圧性/腎血管性疾患であった。

CKD の原疾患別の主要イベントの発現割合は、表 17 のとおりであり、イベント数が少ない原疾患の部分集団の評価ではあるものの、概ね原疾患によらず本薬の有効性が示唆された。

表 17 CKD 患者の原疾患別の主要イベントの発現割合 (RS 集団)

CKD 患者の原疾患	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)	ハザード比 [95%CI] <sup>a)</sup>
全体集団	16.8 (553/3,289)	13.1 (430/3,292)	0.73 [0.64, 0.82]
糖尿病	21.7 (220/1,013)	15.6 (159/1,021)	0.65 [0.53, 0.79]
糸球体疾患	17.4 (142/816)	13.7 (117/853)	0.77 [0.60, 0.98]
巢状分節性糸球体硬化症	13.4 (13/97)	17.3 (17/98)	1.36 [0.66, 2.84]
IgA 腎症	16.6 (67/404)	12.3 (51/413)	0.67 [0.46, 0.97]
膜性腎症	19.6 (9/46)	16.0 (8/50)	0.85 [0.32, 2.22]
微小変化群	25.0 (1/4)	20.0 (2/10)	—
その他の糸球体腎炎	19.6 (52/265)	13.8 (39/282)	0.76 [0.50, 1.15]
高血圧性/腎血管性疾患	13.0 (96/739)	11.6 (82/706)	0.82 [0.61, 1.11]
その他/不明	13.2 (95/721)	10.1 (72/712)	0.75 [0.55, 1.02]
家族性/遺伝性腎症	22.7 (10/44)	11.1 (4/36)	0.46 [0.14, 1.48]
その他腎障害	4.2 (3/71)	8.6 (6/70)	—
腎臓に影響を与えるその他全身性疾患	19.3 (11/57)	16.1 (10/62)	0.90 [0.38, 2.15]
尿管間質性疾患 [閉塞性を含む]	12.4 (31/249)	7.8 (17/219)	0.56 [0.31, 1.02]
不明	13.3 (40/300)	10.8 (35/325)	0.81 [0.51, 1.28]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: イベント数が少ないため未算出

a) 年齢、性別、糖尿病合併の有無、CKD 患者の原疾患、スクリーニング時の eGFR、スクリーニング時の UACR、地理的地域、投与群及び投与群と CKD 患者の原疾患の交互作用を因子として含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定。

また、糖尿病の合併の有無別の主要イベントの発現割合は、表 18 のとおりであり、糖尿病合併の有無によらず本薬の有効性が認められた。

表 18 糖尿病合併の有無別の主要イベントの発現割合 (RS 集団)

糖尿病合併の有無	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)	ハザード比 [95% CI] <sup>a)</sup>
合併	20.2 (303/1,503)	14.3 (216/1,514)	0.64 [0.54, 0.77]
非合併	14.0 (250/1,786)	12.0 (214/1,778)	0.83 [0.69, 1.00]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) 年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時の eGFR、スクリーニング時の UACR、地理的地域、投与群及び投与群と糖尿病合併の有無の交互作用を因子として含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定。

機構は、十分な症例数での検討はできないものの、示された試験成績から、CKD の原疾患及び糖尿病の合併の有無によらず、本薬の有効性が期待できると考える。

### 7.R.1.2.2 腎機能別の有効性

申請者は、1245-0137 試験における腎機能別の有効性について、以下のように説明した。

1245-0137 試験では、スクリーニング時の eGFR が 20 以上 45 未満 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、又は 45 以上 90 未満 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) かつ UACR が 200 mg/g 以上 (又は尿中蛋白/クレアチニン比が 300 mg/g 以上) の CKD 患者を組み入れる計画とした。

ベースラインの eGFR 別の主要イベントの発現割合は、表 19 のとおりであり、ベースラインの eGFR によらず有効性が認められた。また、スクリーニング時の検査 (治験実施施設で施行) との時間差や測定機関による差異、個体内生理的変動等から、ベースライン時の検査 (ランダム割付時に中央検査機関で施行) で eGFR が 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満であった患者が 253 例含まれ、これらを考慮した事後解析の結果は表 20 のとおりであり、当該患者の有効性はベースラインの eGFR が 20 以上 30 未満 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) であった患者と同様の傾向を示した。

表 19 ベースラインの eGFR 別の主要イベントの発現割合 (RS 集団)

ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)	ハザード比 [95% CI] <sup>a)</sup>
30 未満	27.4 (315/1,149)	21.9 (247/1,128)	0.74 [0.62, 0.87]
30 以上 45 未満	12.0 (174/1,455)	9.55 (140/1,466)	0.78 [0.62, 0.97]
45 以上	9.34 (64/685)	6.16 (43/698)	0.63 [0.42, 0.92]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) 年齢、性別、糖尿病合併の有無、ベースラインの eGFR、スクリーニング時の UACR、地理的地域並びに投与群及び投与群とベースラインの eGFR の交互作用を因子として含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定。

表 20 ベースラインの eGFR 別の主要イベントの発現割合 (RS 集団) (事後解析)

ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)	ハザード比 [95% CI] <sup>a)</sup>
20 未満	48.5 (63/130)	38.2 (47/123)	0.74 [0.51, 1.08]
20 以上 30 未満	24.7 (252/1,019)	19.9 (200/1,005)	0.74 [0.62, 0.89]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) 年齢、性別、糖尿病合併の有無、ベースラインの eGFR、スクリーニング時の UACR、地理的地域並びに投与群及び投与群とベースラインの eGFR の交互作用を因子として含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定。

ベースラインの UACR 別の主要イベントの発現割合は、表 21 のとおりであり、ベースラインの UACR が低い部分集団ほどプラセボ群との差が小さくなり、本薬の有効性が減弱する傾向が認められた。また、糖尿病合併集団及び非合併集団におけるベースラインの UACR 別の主要イベントの発現割合 (事後解析) は、表 22 のとおりであり、糖尿病非合併かつベースラインの UACR が 30 mg/g 未満の集団では、イベント数が少なく評価には限界があるものの、主要イベントの発現割合はプラセボ群と比べて本薬群で高い傾向であった。この要因として、当該部分集団の症例数 (イベント数) が十分でないこと、疾患の進行が緩やかであることから、評価が困難となった可能性があると考えた。

表 21 ベースラインの UACR 別の主要イベントの発現割合 (RS 集団)

ベースラインの UACR (mg/g)	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)	ハザード比 [95% CI] <sup>a)</sup>
30 未満	6.33 (42/663)	6.33 (42/664)	1.01 [0.66, 1.55]
30 以上 300 未満	8.33 (78/936)	7.24 (67/926)	0.91 [0.65, 1.26]
300 以上	25.6 (433/1,690)	18.9 (321/1,702)	0.68 [0.59, 0.78]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) 年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時の eGFR、ベースラインの UACR、地理的地域、投与群、及び投与群とベースラインの UACR の交互作用を因子として含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定。

表 22 糖尿病合併の有無別及びベースラインの UACR 別の主要イベントの発現割合 (RS 集団) (事後解析)

	UACR 30 未満 (mg/g)			UACR 30 以上 300 以下 (mg/g)			UACR 300 超 (mg/g)		
	プラセボ群	本薬群	ハザード比 [95% CI] a)	プラセボ群	本薬群	ハザード比 [95% CI] a)	プラセボ群	本薬群	ハザード比 [95% CI] a)
糖尿病合併集団	8.7 (29/335)	5.1 (16/311)	0.61 [0.33, 1.13]	10.4 (49/470)	8.9 (42/472)	0.90 [0.60, 1.37]	32.2 (225/698)	21.6 (158/731)	0.59 [0.48, 0.73]
糖尿病非合併集団	4.0 (13/328)	7.4 (26/353)	1.76 [0.90, 3.44]	6.2 (29/466)	5.5 (25/454)	0.85 [0.49, 1.44]	21.0 (208/992)	16.8 (163/971)	0.78 [0.63, 0.95]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) 年齢、性別、スクリーニング時の eGFR、ベースラインの UACR、地理的地域、投与群、ベースラインの UACR と投与群の交互作用を因子として含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定。

一方で、糖尿病合併集団及び非合併集団におけるベースラインの UACR 別の eGFR の年間変化率及び慢性期における eGFR の年間変化率 (事後解析) は表 23 及び表 24 のとおりであり、糖尿病非合併集団においても、ベースラインの UACR にかかわらず、プラセボ群に比べて本薬群で慢性期における eGFR 低下の遅延が認められた。

表 23 糖尿病合併の有無別及びベースラインの UACR 別の eGFR の年間変化率 a) (RS 集団) (事後解析)

	UACR 30 未満 (mg/g)			UACR 30 以上 300 以下 (mg/g)			UACR 300 超 (mg/g)		
	プラセボ群	本薬群	群間差	プラセボ群	本薬群	群間差	プラセボ群	本薬群	群間差
糖尿病合併集団	-0.75 [-1.18, -0.33]	-0.52 [-0.97, -0.07]	0.23 [-0.38, 0.85]	-1.79 [-2.15, -1.42]	-1.00 [-1.36, -0.64]	0.78 [0.27, 1.29]	-4.71 [-5.02, -4.40]	-3.22 [-3.52, -2.93]	1.49 [1.06, 1.91]
糖尿病非合併集団	-1.03 [-1.46, -0.59]	-0.90 [-1.32, -0.48]	0.13 [-0.48, 0.74]	-1.49 [-1.87, -1.12]	-1.40 [-1.77, -1.03]	0.09 [-0.44, 0.62]	-4.19 [-4.45, -3.93]	-3.22 [-3.48, -2.96]	0.97 [0.61, 1.34]

mL/min/1.73m<sup>2</sup> [95%CI]

a) 糖尿病合併の有無とベースラインの UACR のカテゴリー、糖尿病合併の有無とベースラインの UACR のカテゴリー×時点の交互作用、年齢、性別、地理的地域、投与群、投与群×糖尿病合併の有無とベースラインの UACR のカテゴリー、投与群×糖尿病合併の有無とベースラインの UACR のカテゴリー×時点の交互作用、及び投与群×時点の交互作用を因子として含めた混合効果モデルにより推定。

表 24 糖尿病合併の有無別及びベースラインの UACR 別の慢性期における eGFR の年間変化率 a) (RS 集団) (事後解析)

	UACR 30 未満 (mg/g)			UACR 30 以上 300 以下 (mg/g)			UACR 300 超 (mg/g)		
	プラセボ群	本薬群	群間差	プラセボ群	本薬群	群間差	プラセボ群	本薬群	群間差
糖尿病合併集団	-0.84 [-1.28, -0.39]	0.20 [-0.27, 0.67]	1.03 [0.39, 1.68]	-1.83 [-2.21, -1.44]	-0.12 [-0.51, 0.26]	1.70 [1.16, 2.24]	-4.33 [-4.66, -4.00]	-2.20 [-2.52, -1.89]	2.13 [1.68, 2.58]
糖尿病非合併集団	-0.94 [-1.40, -0.48]	-0.39 [-0.84, 0.06]	0.55 [-0.09, 1.20]	-1.53 [-1.93, -1.13]	-0.91 [-1.31, -0.51]	0.62 [0.06, 1.18]	-3.94 [-4.22, -3.66]	-2.48 [-2.76, -2.20]	1.46 [1.07, 1.85]

mL/min/1.73m<sup>2</sup> [95%CI]

a) ベースラインの eGFR、ベースラインの eGFR×時点の交互作用、糖尿病合併の有無とベースラインの UACR のカテゴリー、糖尿病合併の有無とベースラインの UACR のカテゴリー×時点の交互作用、年齢、性別、地理的地域、投与群、投与群×糖尿病合併の有無とベースラインの UACR のカテゴリー、投与群×糖尿病合併の有無とベースラインの UACR のカテゴリー×時点の交互作用、及び投与群×時点の交互作用を因子として含めた混合効果モデルにより推定。

また、CKD 診療ガイドラインの CKD 重症度分類に基づく部分集団における、主要イベントの発現割合及び eGFR の年間変化率 (事後解析) は表 25 のとおりであり、カテゴリーの細分化により部分集団ごとの患者数及びイベント数が少ないため解釈に限界はあるものの、ほとんどの部分集団において主要イベントの発現抑制効果及び eGFR 低下の遅延効果が示唆された。

表 25 CKD 重症度別の主要イベントの発現割合及び eGFR の年間変化率 (RS 集団) (事後解析)

GF R <sup>a)</sup>	UAC R <sup>b)</sup>	主要イベントの発現割合			eGFR の年間変化率 <sup>d)</sup>			慢性期における eGFR の年間変化率 <sup>e)</sup>		
		プラセボ群	本薬群	ハザード比 [95% CI] <sup>c)</sup>	プラセボ群	本薬群	群間差 [95% CI]	プラセボ群	本薬群	群間差 [95% CI]
G1	A1	0	0	—	—	—	—	—	—	—
	A2	0 (0/1)	0 (0/7)	—	-2.35 [-11.24, 6.54]	2.29 [-0.71, 5.29]	4.64 [-4.75, 14.02]	—	—	—
	A3	5.9 (1/17)	14.3 (3/21)	—	-6.43 [-8.44, -4.11]	-7.42 [-9.21, -5.62]	-0.99 [-3.69, 1.71]	-3.98 [-6.21, -1.76]	-3.96 [-5.94, -1.97]	0.03 [-2.95, -3.01]
G2	A1	0 (0/2)	0 (0/2)	—	3.59 [-1.85, 9.03]	-5.96 [-10.47, -1.44]	-9.55 [-16.62, -2.48]	5.82 [-0.10, 11.74]	-4.33 [-9.03, 0.37]	-10.15 [-17.71, -2.59]
	A2	2.3 (1/43)	1.8 (1/55)	—	-2.76 [-3.93, -1.60]	-2.22 [-3.28, -1.16]	0.55 [-1.03, 2.12]	-2.61 [-3.88, -1.34]	-1.19 [-2.35, -0.04]	1.42 [-0.30, 3.14]
	A3	8.2 (15/184)	7.6 (13/171)	0.82 [0.39, 1.72]	-5.09 [-5.66, -4.52]	-3.37 [-3.95, -2.79]	1.71 [0.90, 2.53]	-4.47 [-5.09, -3.85]	-2.17 [-2.79, -1.54]	2.30 [1.42, 3.18]
G3a	A1	4.2 (3/71)	2.6 (2/78)	—	-1.90 [-2.79, -1.00]	-1.23 [-2.09, -0.36]	0.67 [-0.58, 1.91]	-1.12 [-2.09, -0.14]	0.49 [-0.45, 1.43]	1.61 [0.25, 2.96]
	A2	4.5 (5/111)	4.5 (5/111)	—	-2.28 [-3.03, -1.54]	-1.68 [-2.40, -0.96]	0.61 [-0.43, 1.64]	-1.69 [-2.49, -0.88]	-0.70 [-1.48, 0.08]	0.99 [-0.13, 2.10]
	A3	15.2 (39/256)	7.5 (19/253)	0.45 [0.26, 0.78]	-4.67 [-5.15, -4.20]	-3.42 [-3.90, -2.95]	1.25 [0.58, 1.92]	-4.30 [-4.82, -3.78]	-2.18 [-2.70, -1.67]	2.11 [1.38, 2.85]
G3b	A1	3.8 (15/400)	4.9 (19/388)	1.41 [0.72, 2.78]	-0.83 [-1.20, -0.46]	-0.58 [-0.96, -0.19]	0.25 [-0.28, 0.79]	-0.82 [-1.22, -0.42]	0.01 [-0.41, 0.43]	0.83 [0.25, 1.41]
	A2	7.9 (36/453)	7.5 (33/442)	0.93 [0.58, 1.49]	-1.56 [-1.92, -1.20]	-1.04 [-1.40, -0.67]	0.52 [0.01, 1.03]	-1.58 [-1.97, -1.18]	-0.23 [-0.63, 0.16]	1.34 [0.79, 1.90]
	A3	20.4 (123/602)	13.8 (88/636)	0.66 [0.51, 0.87]	-4.09 [-4.40, -3.78]	-2.89 [-3.20, -2.59]	1.20 [0.76, 1.63]	-3.85 [-4.19, -3.51]	-2.05 [-2.38, -1.72]	1.79 [1.32, 2.27]
G4	A1	12.2 (23/189)	10.7 (21/196)	0.88 [0.49, 1.59]	-0.15 [-0.71, 0.40]	-0.32 [-0.87, 0.22]	-0.17 [-0.94, 0.61]	-0.58 [-1.18, 0.02]	-0.11 [-0.70, 0.48]	0.47 [-0.37, 1.31]
	A2	11.0 (36/327)	9.1 (28/308)	0.85 [0.52, 1.40]	-0.85 [-1.28, -0.43]	-0.61 [-1.04, -0.19]	0.24 [-0.36, 0.84]	-1.28 [-1.74, -0.82]	-0.41 [-0.88, 0.05]	0.87 [0.21, 1.52]
	A3	40.3 (252/626)	31.4 (193/615)	0.70 [0.58, 0.84]	-3.74 [-4.07, -3.42]	-2.75 [-3.07, -2.44]	0.99 [0.54, 1.44]	-3.68 [-4.03, -3.32]	-2.35 [-2.69, -2.00]	1.33 [0.83, 1.83]
G5	A1	100.0 (1/1)	0	—	—	—	—	—	—	—
	A2	0 (0/1)	0 (0/3)	—	-1.40 [-9.99, 7.20]	1.58 [-2.56, 5.72]	2.98 [-6.56, 12.51]	—	—	—
	A3	60.0 (3/5)	83.3 (5/6)	—	0.22 [-5.46, 5.89]	-2.73 [-8.71, 3.25]	-2.95 [-11.19, 5.30]	-0.04 [-7.12, 7.04]	-3.70 [-10.51, 3.12]	-3.66 [-13.48, 6.17]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、mL/min/1.73m<sup>2</sup> [95%CI]、—: イベント数が少ないため未算出

- a) eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 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 以下)、A3 : 顕性アルブミン尿 (300 超)
- c) 年齢、性別、糖尿病合併の有無、地理的地域、KDIGO 重症度分類、投与群、投与群×KDIGO 重症度分類の交互作用を因子として含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定。
- d) 年齢、性別、糖尿病合併の有無、地理的地域、投与群×KDIGO 重症度分類の交互作用、時点×投与群×KDIGO 重症度分類の交互作用を因子として含め、切片及び傾きには患者によるランダム効果を含めたモデルにより推定。
- e) ベースラインの eGFR、年齢、性別、糖尿病合併の有無、地理的地域、ベースラインの eGFR×時点の交互作用、投与群×KDIGO 重症度分類の交互作用、時点×投与群×KDIGO 重症度分類の交互作用を因子として含め、切片及び傾きには患者によるランダム効果を含めたモデルにより推定

機構は、腎機能別の本薬の有効性について、以下のように考える。

1245-0137 試験では、スクリーニング時の eGFR が 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上の CKD 患者が組み入れられ、eGFR が 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の CKD 患者での検討は限られていた。また、ベースラインの UACR が 30 mg/g 未満の部分集団で有効性が相対的に低い傾向が認められ、特に糖尿病を合併しない部分集団では、本薬群の主要イベントの発現割合がプラセボ群よりも高い傾向が認められた。しかしながら、他の多くの部分集団での成績や eGFR の年間変化率等も踏まえれば、ベースラインの eGFR 又は UACR によらず本薬の有効性が期待できる。なお、医師が個々の症例の背景等に応じて本薬の投与の是非を臨床試験の対象患者の背景や成績等を十分に理解した上で判断できるよう、資材等を用いて部分集団解析を含む臨床試験成績を臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

### 7.R.1.2.3 その他の背景因子別の有効性

申請者は、1245-0137 試験の背景因子別の有効性について、以下のように説明した。

1245-0137 試験における背景因子別の主要イベントの発現割合は、表 26 のとおりであり、イベント数が少ない部分集団の評価ではあるものの、いずれの部分集団でも、全体集団と同様の傾向を示し、本薬の有効性が示唆された。

表 26 主な患者背景別の主要イベントの発現割合

ベースラインの背景因子	区分	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)	ハザード比 [95%CI]
年齢 (歳)	65 未満	19.0 (284/1,493)	15.4 (230/1,498)	0.75 [0.63, 0.90]
	65 以上	15.0 (269/1,796)	11.1 (200/1,794)	0.69 [0.57, 0.83]
性	男性	17.8 (390/2,196)	13.9 (306/2,199)	0.75 [0.65, 0.88]
	女性	14.9 (163/1,093)	11.3 (124/1,093)	0.66 [0.52, 0.84]
収縮期血圧 (mmHg)	130 未満	12.0 (144/1,204)	10.6 (126/1,184)	0.85 [0.67, 1.08]
	130 以上 145 未満	16.6 (175/1,057)	13.0 (146/1,122)	0.70 [0.56, 0.87]
	145 以上	22.8 (234/1,028)	16.0 (158/986)	0.68 [0.56, 0.84]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 未満	17.9 (146/814)	15.2 (120/789)	0.70 [0.55, 0.89]
	25 以上 30 未満	15.1 (172/1,141)	12.5 (145/1,164)	0.79 [0.63, 0.99]
	30 以上	17.6 (235/1,334)	12.3 (165/1,339)	0.69 [0.56, 0.84]
RAS 系阻害剤の使用	あり	16.4 (456/2,783)	12.4 (349/2,821)	0.71 [0.62, 0.82]
	なし	19.2 (97/506)	17.2 (81/471)	0.80 [0.60, 1.08]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

機構は、症例数が十分ではない部分集団の結果からの解釈ではあるものの、いずれの部分集団においても、本薬の有効性が期待できると考える。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1~7.R.2.5 の検討から、1245-0137 試験で認められた本薬の有効性 (7.R.1 参照) を踏まえると、CKD 患者における本薬の安全性は許容可能と考える。

### 7.R.2.1 国際共同第 III 相試験 (1245-0137 試験) における有害事象の発現状況について

申請者は、1245-0137 試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

1245-0137 試験における有害事象の概要は表 27 のとおりであった。事前に規定された有害事象<sup>12)</sup> 及び事前に規定された副作用の発現割合は、プラセボ群と本薬群で同程度であった。なお、事前に規定された有害事象のうち、本薬群で 2%以上に認められた有害事象は、痛風、脱水、低血糖、コロナウイルス感染症、血中カリウム増加及び急性腎障害であった (表 6)。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群とプラセボ群で同程度であり、臨床上問題となる新たな事象等は認められなかった。日本人集団の有害事象の発現状況は、全体集団と同様の傾向であった。



表 27 1245-0137 試験における有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (3,289例)	本薬群 (3,292例)	プラセボ群 (292例)	本薬群 (292例)
すべての有害事象	—	—	68.5 (200)	68.5 (200)
すべての副作用	—	—	3.4 (10)	10.6 (31)
事前に規定された有害事象	46.1 (1,516)	43.9 (1,444)	38.0 (111)	37.7 (110)
事前に規定された副作用	1.8 (59)	2.4 (79)	2.1 (6)	3.8 (11)
死亡	4.1 (135)	3.8 (126)	1.7 (5)	1.4 (4)
重篤な有害事象	35.4 (1,164)	33.0 (1,086)	31.2 (91)	30.1 (88)
重篤な副作用	0.3 (11)	0.5 (16)	1.0 (3)	0.3 (1)
投与中止に至った有害事象	7.3 (240)	7.0 (232)	4.8 (14)	5.8 (17)

発現割合%（発現例数）、—：収集なし

機構は、1245-0137 試験における有害事象の発現状況について、本薬群とプラセボ群とで大きな違いは認められず、既承認効能・効果での有害事象の発現状況との比較も含め、臨床的に明らかに問題となる新たな事象等は認められていないことから、CKD において既承認の効能・効果と同様の注意喚起を行うことにより安全性は管理可能と考える。また、日本人集団において全体集団と比較して臨床的に大きな問題となるような安全性の違いはなく、日本人に特有の新たな安全性上の懸念は認められず、特別な注意喚起等の必要はないと考えた。

なお、特に注目すべき有害事象（肝障害<sup>13)</sup>、ケトアシドーシス<sup>14)</sup>及び下肢切断<sup>15)</sup>）及び特定の有害事象（重症低血糖<sup>16)</sup>、重篤な尿路感染<sup>17)</sup>、腎盂腎炎又は尿路性敗血症<sup>18)</sup>、重篤な性器感染<sup>19)</sup>、骨折<sup>20)</sup>、尿路系悪性腫瘍<sup>21)</sup>、体液量減少<sup>22)</sup>、重篤な急性腎障害<sup>23)</sup>、痛風<sup>24)</sup>、高カリウム血症<sup>25)</sup>及び新型コロナウイルス感染症<sup>26)</sup>）については 7.R.2.4 で検討する。

### 7.R.2.2 長期投与時の安全性

申請者は、長期投与時の安全性について、以下のように説明している。

1245-0137 試験の投与時期別の有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

<sup>13)</sup> MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「薬剤に関連する肝障害—包括的検」のうち、「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」

<sup>14)</sup> ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式 (BicMQ) 「糖尿病性ケトアシドーシス」うち、治験依頼者定義の事象

<sup>15)</sup> 下肢切断のすべての重篤な有害事象及び非重篤な有害事象（中央判定により確定された又は否定されなかった事象）

<sup>16)</sup> 高度の認知障害の原因となる低血糖であり、回復のために他者による介助を必要としたものと定義されたもの及び狭域 SMQ 「低血糖」

<sup>17)</sup> BicMQ 「感染」の狭域 sub-search 「糖尿による尿路感染」

<sup>18)</sup> BicMQ 「感染」の狭域 sub-search 「糖尿病による腎感染」又は尿路性敗血症（基本語）等

<sup>19)</sup> BicMQ 「感染」の狭域 sub-search 「糖尿による性器感染」

<sup>20)</sup> 狭域 BicMQ 「骨折」及び治験依頼者定義「骨折」

<sup>21)</sup> BicMQ 「悪性腫瘍」の広域 sub-search 「膀胱癌および尿路癌」及び「腎癌」

<sup>22)</sup> 治験依頼者定義「症候性の脱水」、「体重減少 (BicMQ 「非出血性の体液量減少およびそれに伴う低血圧」の狭域 sub-search 「脱水による体液量減少および低血圧」)」、「低血圧 (定義した狭域サブ BicMQ 「体液量減少」から、「脱水による体液量減少」の基本語を除く)」

<sup>23)</sup> 狭域 SMQ 「急性腎不全」

<sup>24)</sup> 治験依頼者定義「痛風 (基本語「痛風」、「痛風性関節炎」又は「痛風結節」と定義)」

<sup>25)</sup> 治験依頼者定義「高カリウム血症」

<sup>26)</sup> MedDRA version 20.1 には新型コロナウイルス感染症の有害事象の記録に利用可能な用語がなかったため、用語「新型コロナウイルス検査陽性」、「COVID-19」及び「コロナウイルス性肺炎」を追加した。

表 28 投与時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	～90日		91～180日		181～270日		271～360日		361～450日	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
	3,289例	3,292例	3,230例	3,221例	3,163例	3,155例	3,080例	3,072例	3,004例	3,010例
事前に規定された有害事象	11.9 (391)	11.5 (380)	11.1 (357)	10.0 (323)	7.2 (228)	7.9 (250)	10.4 (321)	9.5 (293)	8.5 (255)	8.1 (243)
死亡	0.3 (9)	0.3 (10)	0.4 (13)	0.4 (12)	0.4 (12)	0.5 (16)	0.7 (21)	0.7 (21)	0.3 (10)	0.5 (15)
重篤な有害事象	6.7 (222)	6.3 (208)	6.8 (219)	6.1 (197)	5.2 (165)	5.8 (182)	7.6 (234)	7.1 (219)	6.9 (208)	6.1 (185)
投与中止に至った有害事象	1.2 (39)	1.2 (39)	0.9 (30)	0.9 (28)	0.6 (20)	0.9 (29)	1.1 (34)	1.2 (36)	0.6 (17)	0.7 (21)
	451～540日		541～630日		630～720日		721日～ <sup>a)</sup>		合計	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
	2,735例	2,761例	2,254例	2,271例	1,720例	1,740例	1,495例	1,512例	3,289例	3,292例
事前に規定された有害事象	9.3 (253)	9.3 (257)	8.3 (188)	6.9 (156)	11.1 (191)	9.3 (161)	18.7 (280)	15.8 (239)	46.1 (1,516)	43.9 (1,444)
死亡	0.6 (17)	0.4 (12)	0.6 (14)	0.5 (11)	0.9 (15)	0.6 (11)	1.7 (26)	1.4 (21)	4.1 (135)	3.8 (126)
重篤な有害事象	7.2 (197)	6.4 (177)	6.5 (146)	5.0 (113)	8.9 (153)	6.6 (115)	14.2 (212)	11.6 (176)	35.4 (1,164)	33.0 (1,086)
投与中止に至った有害事象	1.1 (29)	0.7 (20)	0.9 (20)	0.7 (15)	1.2 (21)	0.9 (16)	2.0 (30)	1.9 (28)	7.3 (240)	7.0 (232)

発現割合%（発現例数）

a) 各被験者の最終投与日の7日後まで

機構は、1245-0137試験における投与時期別の有害事象の発現状況から、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないと考える。

### 7.R.2.3 国際共同第III相試験（1245-0137試験）の患者背景別の安全性

#### 7.R.2.3.1 糖尿病合併の有無別の安全性

申請者は、糖尿病合併の有無別の安全性について、以下のように説明した。

1245-0137試験における糖尿病合併の有無別の有害事象の発現状況は表29のとおりであり、糖尿病合併例と比較して非合併例に特有のリスク上昇は認められなかった。日本人集団においても、糖尿病の状態にかかわらず、安全性プロファイルは全体集団と大きく異ならなかった（表30）。

表 29 糖尿病合併の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

	1型糖尿病		2型糖尿病		その他/不明		糖尿病非合併	
	プラセボ群 (34例)	本薬群 (34例)	プラセボ群 (1,455例)	本薬群 (1,460例)	プラセボ群 (14例)	本薬群 (20例)	プラセボ群 (1,786例)	本薬群 (1,778例)
事前に規定された有害事象	70.6 (24)	70.6 (24)	54.2 (789)	50.8 (741)	35.7 (5)	60.0 (12)	39.1 (698)	37.5 (667)
重篤な有害事象	61.8 (21)	58.8 (20)	43.6 (634)	38.9 (568)	28.6 (4)	55.0 (11)	28.3 (505)	27.4 (487)
投与中止に至った有害事象	14.7 (5)	5.9 (2)	10.4 (151)	8.9 (130)	0	15.0 (3)	4.7 (84)	5.5 (97)

発現割合%（発現例数）

表 30 糖尿病合併の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、日本人集団）

	1型糖尿病		2型糖尿病		その他/不明		糖尿病非合併	
	プラセボ群 (0例)	本薬群 (0例)	プラセボ群 (137例)	本薬群 (117例)	プラセボ群 (6例)	本薬群 (7例)	プラセボ群 (149例)	本薬群 (168例)
事前に規定された有害事象	0	0	48.9 (67)	43.6 (51)	50.0 (3)	71.4 (5)	27.5 (41)	32.1 (54)
重篤な有害事象	0	0	42.3 (58)	37.6 (44)	33.3 (2)	71.4 (5)	20.8 (31)	23.2 (39)
投与中止に至った有害事象	0	0	7.3 (10)	6.0 (7)	0	14.3 (1)	2.7 (4)	5.4 (9)

発現割合%（発現例数）

機構は、以下のように考える。

糖尿病合併の有無にかかわらず、有害事象の発現状況に臨床上大きな問題となる傾向は認められていないものの、低血糖及びケトアシドーシスについては、いずれも本薬の作用機序により発現が想定されるリスクである。加えて、脱水、栄養不良状態、不規則な食事摂取、過度のアルコール摂取、過度の運動等は、糖尿病合併の有無によらず低血糖やケトアシドーシスの誘発因子であること、CKD 患者では、患者背景（年齢、体格等）、利尿薬等の併用薬が糖尿病患者と同一とはいえ、一部の患者では、これらの違いが本薬投与後の脱水リスクの増加に繋がる可能性があることを踏まえると、糖尿病非合併のCKD 患者に対しても糖尿病患者と同様の注意喚起が必要である。

#### 7.R.2.3.2 腎機能別の安全性

申請者は、腎機能別の安全性について、以下のように説明した。

1245-0137 試験におけるベースラインの eGFR 別の有害事象の発現状況は表 31 のとおりであり、eGFR が低値の部分集団ほど有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、本薬群とプラセボ群で同様の傾向であった。日本人集団では、全体集団と同様の傾向が認められた（表 32）。

表 31 ベースラインの eGFR 別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

	ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )					
	30 未満		30 以上 45 未満		45 以上	
	プラセボ群 (1,149例)	本薬群 (1,128例)	プラセボ群 (1,455例)	本薬群 (1,466例)	プラセボ群 (685例)	本薬群 (698例)
事前に規定された有害事象	52.1 (599)	51.0 (575)	46.5 (677)	42.5 (623)	35.0 (240)	35.2 (246)
重篤な有害事象	41.3 (475)	40.0 (451)	35.3 (513)	31.2 (457)	25.7 (176)	25.5 (178)
投与中止に至った有害事象	10.4 (120)	9.8 (110)	6.7 (98)	6.8 (99)	3.2 (22)	3.3 (23)

発現割合%（発現例数）

表 32 ベースラインの eGFR 別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、日本人集団）

	ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )					
	30 未満		30 以上 45 未満		45 以上	
	プラセボ群 (70例)	本薬群 (59例)	プラセボ群 (109例)	本薬群 (101例)	プラセボ群 (113例)	本薬群 (132例)
事前に規定された有害事象	42.9 (30)	42.4 (25)	37.6 (41)	41.6 (42)	35.4 (40)	32.6 (43)
重篤な有害事象	38.6 (27)	37.3 (22)	30.3 (33)	33.7 (34)	27.4 (31)	24.2 (32)
投与中止に至った有害事象	8.6 (6)	6.8 (4)	4.6 (5)	5.9 (6)	2.7 (3)	5.3 (7)

発現割合%（発現例数）

ベースラインの UACR 別の有害事象の発現状況は表 33 のとおりであり、本薬群とプラセボ群で同様の傾向であった。日本人集団では、UACR が正常（30 mg/g 未満）の部分集団については少ない患者数での評価ではあるものの、全体集団と大きく異なる傾向は認められなかった（表 34）。

表 33 ベースラインの UACR 別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団、全体集団)

	ベースラインの UACR (mg/g)					
	30 未満		30 以上 300 以下		300 超	
	プラセボ群 (663 例)	本薬群 (664 例)	プラセボ群 (936 例)	本薬群 (926 例)	プラセボ群 (1,690 例)	本薬群 (1,702 例)
事前に規定された有害事象	50.8 (337)	47.4 (315)	47.5 (445)	43.4 (402)	43.4 (734)	42.7 (727)
重篤な有害事象	38.8 (257)	34.6 (230)	36.3 (340)	32.6 (302)	33.6 (567)	32.5 (554)
投与中止に至った有害事象	7.7 (51)	8.3 (55)	6.8 (64)	8.1 (75)	7.4 (125)	6.0 (102)

発現割合% (発現例数)

表 34 ベースラインの UACR 別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団、日本人集団)

	ベースラインの UACR (mg/g)					
	30 未満		30 以上 300 以下		300 超	
	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (15 例)	プラセボ群 (70 例)	本薬群 (60 例)	プラセボ群 (211 例)	本薬群 (217 例)
事前に規定された有害事象	45.5 (5)	60.0 (9)	43.3 (31)	28.3 (17)	35.5 (75)	38.7 (84)
重篤な有害事象	45.5 (5)	46.7 (7)	34.3 (24)	18.3 (11)	29.4 (62)	32.3 (70)
投与中止に至った有害事象	0	6.7 (1)	4.3 (3)	6.7 (4)	5.2 (11)	5.5 (12)

発現割合% (発現例数)

また、本薬の投与初期 (投与開始 2 カ月後まで) に認められた eGFR のベースラインからの低下について、ベースラインの eGFR 別に検討した (事後解析)。その結果、表 35 のとおり、本薬における eGFR の初期低下は、ベースラインの eGFR が低いほど小さい傾向が認められ、20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の部分集団においては eGFR の初期低下は認められなかった。

表 35 ベースラインの eGFR 別の eGFR のベースラインから 2 カ月までの変化量 (安全性解析対象集団) (事後解析)

ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	プラセボ群	本薬群	群間差
20 未満	1.2 [0.5] (124)	1.2 [0.5] (118)	-0.01 [0.7]
20 以上 30 未満	0.3 [0.2] (991)	-1.4 [0.2] (988)	-1.6 [0.2]
30 以上 45 未満	-0.7 [0.1] (1402)	-3.1 [0.1] (1408)	-2.4 [0.2]
45 以上	-2.1 [0.2] (651)	-4.7 [0.2] (664)	-2.6 [0.3]

mL/min/1.73m<sup>2</sup> [標準誤差] (解析対象例数)

年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時の UACR カテゴリー、地理的地域、及び時点×投与群×ベースラインの eGFR の交互作用を因子として含めた MMRM により推定。

機構は、以下のように考える。

腎機能別の安全性について、いずれの部分集団も本薬群とプラセボ群で発現状況に大きな違いはなく、腎機能の違いが臨床上大きな問題となる傾向は認められていない。ただし、1245-0137 試験では eGFR が 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者での検討は限られていること、及び本剤投与中に 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、特に eGFR が低下した症例では症例毎に投与直後の血行動態の変動に注意する必要がある。したがって、eGFR が 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者では本薬投与の是非を慎重に判断する必要がある旨を注意喚起することが適切である。

### 7.R.2.3.3 高齢者の安全性

申請者は、高齢者の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

1245-0137 試験における年齢別の有害事象の発現状況は表 36 のとおりであった。全体集団では、年齢が高くなるにつれて有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたが、すべての年齢層で本薬群の有害事象の発現割合はプラセボ群と同様の傾向であった。日本人集団では、全体集団と同様に年齢が高くなるにつれて有害事象の発現割合も高くなる傾向が認められたが、プラセボ群と比較して本薬群で発現

割合が明らかに高くなる傾向は認められず、安全性プロファイルは全体集団と大きく異ならなかった(表 37)。

表 36 年齢別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団、全体集団)

	50歳未満		50歳以上 65歳未満		65歳以上 75歳未満		75歳以上	
	プラセボ群 (579例)	本薬群 (561例)	プラセボ群 (914例)	本薬群 (937例)	プラセボ群 (1,041例)	本薬群 (1,039例)	プラセボ群 (755例)	本薬群 (755例)
事前に規定された有害事象	33.5 (194)	26.2 (147)	41.4 (378)	43.3 (406)	50.3 (524)	48.0 (499)	55.6 (420)	51.9 (392)
重篤な有害事象	22.1 (128)	18.5 (104)	29.8 (272)	31.3 (293)	39.7 (413)	37.0 (384)	46.5 (351)	40.4 (305)
投与中止に至った有害事象	3.5 (20)	3.0 (17)	4.4 (40)	5.7 (53)	8.8 (92)	7.3 (76)	11.7 (88)	11.4 (86)

発現割合% (発現例数)

表 37 年齢別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団、日本人集団)

	50歳未満		50歳以上 65歳未満		65歳以上 75歳未満		75歳以上	
	プラセボ群 (37例)	本薬群 (43例)	プラセボ群 (75例)	本薬群 (88例)	プラセボ群 (107例)	本薬群 (95例)	プラセボ群 (73例)	本薬群 (66例)
事前に規定された有害事象	29.7 (11)	25.6 (11)	24.0 (18)	33.0 (29)	43.0 (46)	46.3 (44)	49.3 (36)	39.4 (36)
重篤な有害事象	18.9 (7)	23.3 (10)	20.0 (15)	22.7 (20)	33.6 (33)	40.0 (38)	45.2 (33)	30.3 (20)
投与中止に至った有害事象	2.7 (1)	2.3 (1)	0	5.7 (5)	7.5 (8)	7.4 (7)	6.8 (5)	6.1 (4)

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。

高齢者において有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、プラセボ群と比較して本薬群で臨床で大きな問題となる傾向は認められていない。ただし、本薬投与時には利尿作用による体液量の減少が認められており、高齢者では、一般に生理機能の低下等から体液量減少を起こしやすいことも踏まえ、既承認の効能・効果と同様の注意喚起をすることが妥当と考える。

#### 7.R.2.3.4 その他の背景因子別の安全性

申請者は、その他の患者背景別の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

1245-0137 試験における背景因子別の事前に規定された有害事象の発現割合は表 38 のとおりであり、一部の集団では症例数が限られていることから、検討には限界があるものの、いずれの集団においても、特段問題となる傾向は認められなかった。日本人集団では、さらに症例数が限られるが、全体集団と同様の傾向が認められた。

表 38 背景因子別の事前に規定された有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

ベースラインの背景因子	区分	全体集団		日本人集団	
		プラセボ群 (3,289例)	本薬群 (3,292例)	プラセボ群 (292例)	本薬群 (292例)
性	男性	46.4 (1,020/2,196)	45.7 (1,006/2,199)	38.8 (85/219)	43.8 (92/210)
	女性	45.4 (496/1,093)	40.1 (438/1,093)	35.6 (26/73)	22.0 (18/82)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25未満	37.2 (303/814)	33.3 (263/789)	38.8 (62/160)	35.6 (57/160)
	25以上	49.0 (1,213/2,475)	47.2 (1,181/2,503)	37.1 (49/132)	40.2 (53/132)
RAS 阻害薬の併用	あり	45.4 (1,264/2,783)	43.5 (1,226/2,821)	37.0 (95/257)	37.1 (93/251)
	なし	49.8 (252/506)	46.3 (218/471)	45.7 (16/35)	41.5 (17/41)

発現割合% (発現例数/評価例数)

機構は、症例数が限られる集団があることから、解釈に限界があるものの、全体集団及び日本人集団において得られた試験成績からは、特定の部分集団で有害事象の発現割合がプラセボ群と比べ本薬群で明らかに増加する傾向は認められていないと考える。

#### 7.R.2.4 本薬の注目すべき有害事象について

##### 7.R.2.4.1 体液量減少を示唆する有害事象

申請者は、1245-0137 試験における体液量減少を示唆する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

体液量減少を示唆する有害事象の発現状況は表 39 及び表 40 のとおりであった。体液量減少を示唆する有害事象及び重篤な体液量減少を示唆する有害事象の発現割合はプラセボ群と本薬群で同程度であり、治験薬の投与中止に至った体液量減少を示唆する有害事象の発現割合はプラセボ群及び本薬群いずれの投与群でも低かった。背景因子別の発現割合に、プラセボ群と本薬群で明らかな違いは認められなかった。

日本人集団における体液量減少を示唆する有害事象の発現状況は、全体集団と明らかに異なる傾向は認められなかった。

表 39 体液量減少を示唆する有害事象（安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)	プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)
体液量減少を示唆する有害事象	2.7 (90)	3.0 (98)	1.7 (5)	2.4 (7)
脱水	2.0 (65)	2.2 (72)	1.7 (5)	2.1 (6)
血液量減少症	0.2 (5)	0.2 (8)	0	0
失神	0.2 (8)	0.5 (16)	0	0.3 (1)
失神寸前の状態	0.2 (6)	0	0	0
起立性低血圧	0.1 (3)	0	0	0
循環虚脱	<0.1 (1)	<0.1 (1)	0	0
血液量減少性ショック	<0.1 (1)	<0.1 (1)	0	0
血圧低下	0.1 (4)	0.1 (4)	0	0
重篤な体液量減少を示唆する有害事象	1.2 (41)	1.4 (46)	0.7 (2)	1.0 (3)
投与中止に至った体液量減少を示唆する有害事象	<0.1 (1)	0.1 (2)	0	0
低血圧症	0.7 (22)	0.7 (22)	0	0.3 (1)
重篤な低血圧症	0.6 (21)	0.7 (22)	0	0.3 (1)
投与中止に至った低血圧症	<0.1 (1)	<0.1 (1)	0	0
症候性の脱水	2.1 (70)	2.4 (80)	1.7 (5)	2.1 (6)
脱水	2.0 (65)	2.2 (72)	1.7 (5)	2.1 (6)
血液量減少症	0.2 (5)	0.2 (8)	0	0
重篤な症候性の脱水	0.6 (21)	0.8 (26)	0.7 (2)	0.7 (2)
投与中止に至った症候性の脱水	0	<0.1 (1)	0	0

MedDRA version : 20.1。発現割合%（発現例数又は発現例数/解析対象例数）

表 40 背景因子別の体液量減少を示唆する有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

ベースラインの 背景因子	区分	全体集団		日本人集団	
		プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)	プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)
糖尿病	合併	3.1 (46/1,503)	4.1 (62/1,514)	2.8 (4/143)	3.2 (4/124)
	非合併	2.5 (44/1,786)	2.0 (36/1,778)	0.7 (1/149)	1.8 (3/168)
RAS 阻害薬の併用	あり	2.5 (69/2,783)	3.0 (84/2,821)	1.2 (3/257)	2.8 (7/251)
	なし	4.2 (21/506)	3.0 (14/471)	5.7 (2/35)	0 (0/41)
利尿薬の併用	あり	3.4 (50/1,452)	4.3 (58/1,358)	0 (0/63)	5.3 (3/57)
	なし	2.2 (40/1837)	2.1 (40/1934)	2.2 (5/229)	1.7 (4/235)

発現割合%（発現例数又は発現例数/解析対象例数）

機構は、1245-0137 試験における全体集団及び日本人集団の体液量減少を示唆する有害事象の発現割合は、本薬群とプラセボ群で同程度であり、CKD 患者において臨床上新たな問題は示唆されていないと考える。ただし、体液量減少は CKD 患者において本薬投与に関連する可能性がある主な症状の一つであることから、体液量減少については、添付文書で引き続き注意喚起するとともに、製造販売後に情報収集することが妥当であると考えられる。

#### 7.R.2.4.2 急性腎障害

申請者は、1245-0137 試験における腎関連事象の発現状況について、以下のように説明した。

重篤な急性腎障害<sup>22)</sup>の発現状況は表 41 のとおりであった。重篤な急性腎障害の発現割合は、プラセボ群 3.6% (117/3,289 例) 及び本薬群 2.8% (93/3,292 例) であり、プラセボ群と比較して本薬群で低かった。認められた事象としては、腎前性血行動態 (プラセボ群 1.8% (58/3,289 例)、本薬群 1.4% (46/3,292 例)) が最も多かった。年齢及び急性腎障害の重症度分類 (2012KDIGO ガイダンス) 別の発現割合は、投与群間で同様に、臨床的に問題となるような傾向は認められなかった。発現時期別では、360 日までは重篤な急性腎障害の発現割合は時期によらずプラセボ群及び本薬群のいずれも 0.4%前後であり、投与初期に多く発現することはなかった。360 日以降では本薬群の発現割合がプラセボ群より低かった。ベースラインの eGFR 別では、ベースラインの eGFR が低いほど重篤な急性腎障害の発現割合は高くなるものの、プラセボ群と差は認められなかった。ベースラインの eGFR 別と同様、ベースラインの UACR が高いほど重篤な急性腎障害の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、プラセボ群との差は認められず、本薬群の UACR が 300 mg/g 超の集団ではプラセボ群よりも発現割合が低かった。部分集団 (糖尿病の有無、RAS 阻害薬使用、利尿薬使用) での検討でも、重篤な急性腎障害の発現割合は本薬群でプラセボ群より低かった。

日本人集団における重篤な急性腎障害の発現割合は、プラセボ群 (1.0% (3/292 例、腎前性血行障害、血液量減少症及び不明)) よりも本薬群 (0.3% (1/292 例、不明)) で低かった。

表 41 重篤な急性腎障害（安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)	プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)
重篤な急性腎障害	3.6 (117)	2.8 (93)	1.0 (3)	0.3 (1)
腎前性血行障害	1.8 (58)	1.4 (46)	0.3 (1)	0
血液量減少症	0.5 (18)	0.7 (22)	0.3 (1)	0
不明	0.6 (21)	0.5 (15)	0.3 (1)	0.3 (1)
閉塞性	0.1 (3)	0.3 (9)	0	0
腎毒性薬剤	0.4 (12)	0.1 (4)	0	0
内因性腎疾患	0.3 (9)	<0.1 (1)	0	0
背景因子別の発現割合				
年齢 (歳)				
50 未満	1.0 (6/579)	1.8 (10/561)	0 (0/37)	2.3 (1/43)
50 以上 65 未満	3.9 (36/914)	2.5 (23/937)	0 (0/75)	0 (0/88)
65 以上 75 未満	3.8 (40/1,041)	3.5 (36/1,039)	0 (0/107)	0 (0/95)
75 以上	4.6 (35/755)	3.2 (24/755)	4.1 (3/73)	0 (0/66)
急性腎障害の重症度分類 (2012KDIGO ガイダンス)				
1 <sup>a)</sup>	1.5 (49/3,289)	1.4 (47/3,292)	0 (0/292)	0 (0/292)
2 <sup>b)</sup>	0.9 (28/3,289)	0.8 (26/3,292)	0.7 (2/292)	0.3 (1/292)
3 <sup>c)</sup>	1.4 (45/3,289)	0.7 (23/3,292)	0.7 (2/292)	0 (0/292)
不明	0 (1/3,289)	0 (1/3,292)	0 (0/292)	0 (0/292)
発現時期 (日)				
90 以下	0.4 (14/3,289)	0.5 (16/3,292)	0 (0/292)	0 (0/292)
90 超 180 以下	0.4 (12/3,230)	0.3 (11/3,221)	0.3 (1/289)	0 (0/286)
180 超 270 以下	0.3 (10/3,163)	0.3 (9/3,155)	0 (0/288)	0 (0/280)
270 超 360 以下	0.6 (17/3,080)	0.4 (13/3,072)	0 (0/286)	0.4 (1/274)
360 超	2.3 (70/3,004)	1.6 (48/3,009)	1.1 (3/281)	0 (0/269)
ベースラインの eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )				
30 未満	4.7 (54/1,149)	4.7 (53/1,128)	2.9 (2/70)	0.0 (0/59)
30 以上 45 未満	3.4 (50/1,455)	2.4 (35/1,466)	0 (0/109)	0.0 (0/101)
45 以上	1.9 (13/685)	0.7 (5/698)	0.9 (1/113)	0.8 (1/132)
ベースラインの UACR (mg/g)				
30 未満	2.3 (15/663)	2.1 (14/664)	0.0 (0/11)	0.0 (0/15)
30 以上 300 以下	3.5 (33/936)	3.5 (32/926)	0 (0/70)	0.0 (0/60)
300 超	4.1 (69/1,690)	2.8 (47/1,702)	1.4 (3/211)	0.5 (1/217)
糖尿病				
合併	4.9 (73/1,503)	4.3 (65/1,525)	1.4 (2/143)	0 (0/124)
非合併	2.5 (44/1,786)	1.6 (28/1,779)	0.7 (1/149)	0.6 (1/168)
RAS 阻害薬の併用				
あり	3.4 (94/2,783)	2.8 (78/2,831)	0.8 (2/257)	0.4 (1/251)
なし	4.5 (23/506)	3.2 (15/471)	2.9 (1/35)	0 (0/41)
利尿薬の併用				
あり	5.4 (78/1,452)	4.0 (54/1,358)	1.6 (1/63)	0 (0/57)
なし	2.1 (39/1,837)	2.0 (39/1,934)	0.9 (2/229)	0.4 (1/235)

MedDRA version : 20.1 発現割合% (発現例数又は発現例数/解析対象例数)

- a) 過去の血清クレアチニンの 1.5 倍以上 2 倍未満  
b) 過去の血清クレアチニンの 2 倍以上 3 倍未満  
c) 過去の血清クレアチニンの 3 倍以上または腎代替療法の開始

機構は、以下のように考える。

1245-0137 試験における全体集団及び日本人集団の重篤な急性腎障害の発現割合について、本薬群とプラセボ群とで明らかな違いは認められていない。また、年齢とともに重篤な急性腎障害の発現割合が上昇する傾向にあるものの、高齢者において本薬に起因する安全性上の新たな懸念は認められていないことを踏まえると (7.R.2.3.3 参照)、臨床上大きな問題は示唆されていない。しかしながら、1245-0137 試験においても本薬投与開始初期に eGFR の低下が認められたことから、腎機能を定期的に検査する旨を添付文書で引き続き注意喚起するとともに、製造販売後に情報収集する必要がある。



#### 7.R.2.4.3 その他の注目すべき有害事象

申請者は、1245-0137 試験における、その他の特に注目すべき有害事象（肝障害、ケトアシドーシス及び下肢切断）及び特定の有害事象（重症低血糖、重篤な尿路感染、重篤な性器感染、骨折、尿路系悪性腫瘍、痛風、高カリウム血症及び新型コロナウイルス感染症）の発現状況について、以下のように説明した。

その他の特に注目すべき有害事象（肝障害、ケトアシドーシス及び下肢切断）及び特定の有害事象（重症低血糖、重篤な尿路感染、重篤な性器感染、骨折、尿路系悪性腫瘍、体液量減少、痛風、高カリウム血症及び新型コロナウイルス感染症）の発現状況は、表 42 のとおりであり、プラセボ群と本薬群における発現割合は概ね同様であった。

下肢切断の発現割合は、プラセボ群 0.4%（14/3,289 例）、本薬群 0.8%（26/3,292 例）であり、下肢切断の初回発現までの期間のプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI]（Cox 比例ハザードモデル）は、1.43 [0.80, 2.57] であった（ランダム化された治験薬の投与中止後のデータを含む観測例）。主な事象は、足指切断（プラセボ群 0.4%〈13/3,289 例〉、本薬群 0.5%〈18/3,292 例〉）、足切断（プラセボ群<0.1%〈1/3,289 例〉、本薬群 0.2%〈5/3,292 例〉）及び下肢切断（プラセボ群<0.1%〈1/3,289 例〉、本薬群 0.2%〈7/3,292 例〉）であった。下肢切断の事象が認められた多くの症例は、糖尿病を合併していた。

日本人集団では、プラセボ群と本薬群における発現割合で明らかな違いのある事象は認められなかった。

以上より、CKD 患者における注目すべき有害事象及び特定の有害事象の発現状況について、既承認の既承認時と異なる安全性の懸念は認められておらず、既承認の効能・効果と同様の注意喚起をすることが妥当と考える。

表 42 その他の特に注目すべき有害事象<sup>a)</sup>及び特定の有害事象<sup>b)</sup> (安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (3,289 例)	本薬群 (3,292 例)	プラセボ群 (292 例)	本薬群 (292 例)
肝障害	0.4 (12)	0.4 (13)	0	0.7 (2)
重篤な肝障害	0.2 (7)	0.2 (5)	0	0.3 (1)
治験薬の投与中止後 30 日までに認められた肝障害	0.4 (12)	0.4 (13)	0	0.7 (2)
ケトアシドーシス	<0.1 (1)	0.2 (6)	0	0
重篤なケトアシドーシス	<0.1 (1)	0.2 (6)	0	0
下肢切断	0.4 (14)	0.8 (26)	0	0.7 (2)
試験中止に至った下肢切断	<0.1 (1)	<0.1 (1)	0	0
痛風	9.2 (303)	8.2 (270)	0.7 (2)	1.4 (4)
重篤な痛風	0.2 (7)	0.2 (8)	0	0
投与中止に至った痛風	0	<0.1 (1)	0	0
重篤な高カリウム血症	2.9 (96)	2.6 (85)	0.3 (1)	0.3 (1)
投与中止に至った高カリウム血症	0.1 (2)	0.1 (2)	0	0
重篤な尿路感染	1.4 (47)	1.3 (42)	0.7 (2)	0.3 (1)
投与中止に至った尿路感染	0.2 (5)	0.1 (3)	0.3 (1)	0.3 (1)
重篤な性器感染	0	<0.1 (1)	0	0
重症低血糖	2.2 (72)	2.2 (73)	2.1 (6)	3.1 (9)
重篤な重症低血糖	0.4 (14)	0.4 (13)	0.3 (1)	0.3 (1)
投薬中止に至った重症低血糖	0.1 (2)	<0.1 (1)	0	0
骨折	3.2 (106)	3.6 (120)	4.5 (13)	5.5 (16)
重篤な骨折	1.5 (49)	1.6 (52)	2.1 (6)	2.4 (7)
投与中止に至った骨折	0.1 (2)	<0.1 (1)	0.3 (1)	0
尿路系悪性腫瘍 <sup>c)</sup>	0.5 (15)	0.6 (19)	0	0.3 (1)
COVID-19 感染症	3.3 (110)	3.2 (104)	1.4 (4)	1.0 (3)
死亡	0.7 (22)	0.5 (18)	0	0

発現割合% (例数)

a) 肝障害、ケトアシドーシス及び下肢切断

b) 重症低血糖、重篤な尿路感染、重篤な性器感染、骨折、尿路系悪性腫瘍、痛風、高カリウム血症及び新型コロナウイルス感染症

c) 治験終了までに発現した事象

機構は、その他の注目すべき有害事象について、本薬群とプラセボ群で発現割合に明らかな差は認められておらず、CKD 患者において既承認効能・効果における本剤使用時と比較して異なる安全性の懸念は示唆されていないと考える。

### 7.R.2.6 本薬の製造販売後の安全性情報

申請者は、本薬の製造販売後の安全性について、以下のように説明した。

本薬の PBRER (2022 年 4 月 17 日データロック) には、これまでに集積された副作用に関する安全性データが含まれており、本薬の曝露は全世界で累積約 25,900,000 人年と推定された。現時点までに得られた臨床試験における安全性データ、公表文献及び海外製造販売後の安全性データを評価した結果、本薬の使用に際して新たに安全対策が必要となる事象等は認められなかった。

機構は、現時点までの本薬の既承認の効能・効果 (2 型糖尿病、慢性心不全) における本薬の製造販売後の安全性情報からは、新たに安全対策が必要となるような懸念事項は認められていないと考える。

### 7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

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

本邦において CKD の進行抑制及び治療には、RAS 阻害薬 (ACE 阻害薬及び ARB) が用いられ、2021 年より SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジン (CKD) 及びカナグリフロジン (2 型糖尿病を合併する

CKD)、並びにミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるフィネレノン(2型糖尿病を合併するCKD)が承認されている(CKD診療ガイドライン)。しかしながら、高カリウム血症等の様々な要因により、RAS阻害薬を使用できない患者が存在する。また、より幅広いCKD患者(糖尿病非合併患者、微量アルブミン尿や低eGFRの患者)において、有効性及び安全性が確立された薬剤が求められている。

以上の点を踏まえ、1245-0137試験を以下のような試験計画とした。

- ・腎機能に関する選択基準について、eGFRが20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満、又は45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満かつUACRが200 mg/g以上(又は尿中蛋白/クレアチニン比が300 mg/g以上)とした。
- ・CKDの原疾患について、治験実施計画書作成時には多発性嚢胞腎に対してSGLT2阻害作用が有益であるとする明らかな根拠がなく、嚢胞の増大に本薬が影響を及ぼさないことが示唆されていたことから、多発性嚢胞腎患者は除外した。
- ・1型糖尿病は当初除外していなかったが、1245-0137試験実施中に、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験において本薬をインスリンの補助として投与した場合にケトアシドーシスの発現率が高くなること等が示され、1型糖尿病を対象とした開発の中止を決定したことから、1型糖尿病を除外する変更を行った。
- ・併用治療について、ACE阻害薬又はARBに忍容性がない場合又は適応外である場合を除き、試験開始前から標準的な用量で使用されているACE阻害薬又はARBの投与は継続可能とした。

1245-0137試験の結果から、選択基準とした腎機能のCKD患者において有効性が示され(7.R.1参照)、臨床上問題となる安全性上の大きな懸念点は認められなかったこと(7.R.2参照)から、本薬の申請効能・効果を「慢性腎臓病」とした。

腎機能について、eGFRが20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満のCKD患者を含めてベースラインのeGFR及びUACR別の部分集団解析で、これらの因子による有効性及び安全性への影響は示唆されていないことから(7.R.1.2.2、7.R.2.3.2参照)、本薬の投与対象は1245-0137試験の選択基準とした腎機能の範囲に準じるものの、eGFRが20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の患者も使用可能と考える。

CKDの原疾患について、1245-0137試験では、組み入れられた原疾患によらずCKDに対する効果が示唆され、CKDの増悪に寄与する主要機序の一つとされる糸球体高血圧及び過剰濾過は、本薬のSGLT2阻害作用により原因疾患によらず改善することが想定され、多発性嚢胞腎においても、本薬の有効性は期待できると考える。また、1245-0137試験を含むこれまでの臨床試験において、多発性嚢胞腎患者で頻度の高い合併症として知られる腎結石症、側腹部痛、腹痛、脳動脈瘤による出血等に対して、本薬による治療との関連性を示唆する報告も認められていないことを踏まえると、多発性嚢胞腎患者に対して特段の安全性上の懸念は想定されない。以上より、多発性嚢胞腎によるCKD患者を本薬の投与対象から除外する必要はないと考える。

1型糖尿病合併CKD患者は、本薬の製造販売後の投与対象として想定していないため、添付文書において1型糖尿病患者には本薬を投与しないよう注意喚起する。

以上より、本薬の申請効能・効果は、CKDの腎機能及び原疾患に関する制限を設けず「慢性腎臓病」とし、1245-0137試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、適応患者を選択するよう添付文書において注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

1245-0137 試験に組み入れられた CKD 患者における有効性 (7.R.1 参照) 及び安全性 (7.R.2 参照) を踏まえると、本薬は CKD に対する治療選択肢の一つとして用いることは可能である。ただし、本薬は末期腎不全への到達を遅らせる目的で投与する薬剤であり、末期腎不全又は維持透析中の CKD 患者は本薬の投与対象として適さないことから、末期腎不全又は維持透析中の CKD 患者は投与対象から除外するよう、効能・効果を以下のとおり設定することが適切である。

本薬の投与対象となる患者の腎機能については、1245-0137 試験において腎機能の違いによる有効性及び安全性への明らかな影響は認められておらず、1245-0137 試験の選択基準とした腎機能の範囲に準じることは適切である。1245-0137 試験において除外された eGFR が 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満 (スクリーニング時) の CKD 患者について、得られた試験成績を踏まえれば、現時点で本薬の適応外とする必要までではない。しかしながら、少数例の 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者での検討結果を根拠とした判断であること、及び本剤投与中に 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、特に eGFR が低下した症例ではそれぞれ投与直後の血行動態の変動に注意を要することを踏まえ (7.R.2.3.2 参照)、eGFR が 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者では本薬の投与の是非を慎重に判断する旨を注意喚起することが適切である。また、UACR が 30 mg/g 未満で、糖尿病を合併しない患者を一律に本薬の適応外とする必要はないものの、本薬の有効性が減弱する傾向が認められたことを踏まえ、資材等を用いてこれらの部分集団解析を含む臨床試験成績を臨床現場に適切に情報提供する必要がある (7.R.1.2.2 参照)。

CKD の原疾患について、多発性嚢胞腎による CKD 患者は 1245-0137 試験では除外されていたものの、本薬の作用機序と 1245-0137 試験成績の結果から、原因疾患によらず本薬の有効性は期待できること、及び本薬の既承認効能・効果において多発性嚢胞腎の合併患者は投与対象から除外されておらず、現時点で多発性嚢胞腎における本薬の安全性上の懸念を示唆する情報はないことから、多発性嚢胞腎による CKD 患者を本薬の適応から除外する必要はない。ただし、多発性嚢胞腎による CKD 患者は 1245-0137 試験において除外されており、本薬の有効性及び安全性に関する情報がないことを臨床現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後に多発性嚢胞腎を合併する CKD 患者の安全性等について情報収集する必要がある。また、安全性への懸念から 1 型糖尿病合併 CKD 患者は本薬の投与対象とせず、1 型糖尿病患者には本薬を投与しない旨を添付文書において注意喚起することは妥当と判断する。

以上を踏まえ、臨床試験の対象患者の背景等を十分に理解した上で、症例毎に本薬の投与の是非を慎重に判断する必要があることから、本薬の投与に際しては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) 等を十分に理解した上で、適応患者を選択する必要があることを、添付文書等において注意喚起することが適切である。

#### 【効能・効果】 (CKD に係る記載のみ)

慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

#### 7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

本薬の既承認効能・効果に対する用法・用量は、2 型糖尿病は通常用量 1 日 1 回 10 mg (最大用量 1 日 1 回 25 mg)、慢性心不全は 1 日 1 回 10 mg であり、本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与した時の安全性は、

2 型糖尿病患者及び慢性心不全患者を対象とした臨床試験及び製造販売後の使用において確認されている。

1245-0137 試験の用法・用量は、心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象に、プラセボ又は本薬 10 mg 若しくは 25 mg を投与した国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (1245-0025 試験) の結果より設定した。1245-0025 試験における本薬の用量別の有効性が探索的に検討され、「心血管死」及び「腎症の新規発現又は悪化」<sup>27)</sup> の発現は、表 43 のとおりであり、本薬 10 mg 群と 25 mg 群で同程度であった。また、eGFR のベースラインからの変化量は表 44 のとおりであり、本薬 10 mg 群と 25 mg 群で大きな違いは認められなかった。本薬 10 mg 群と 25 mg 群の安全性プロファイルに大きな違いは認められなかったこと等も踏まえ、1245-0137 試験の用法・用量を 10 mg 1 日 1 回と設定した。

表 43 1245-0025 試験における「心血管死」又は「腎症の新規発現又は悪化」の発現状況 (TS 集団)

	発現割合% (発現例数/解析対象例数)	ハザード比 [95%CI] <sup>a)</sup>
<b>心血管死</b>		
プラセボ群	5.9 (137/2,333)	-
本薬 10 mg 群	3.8 (90/2,345)	0.65 [0.50, 0.85]
本薬 25 mg 群	3.5 (82/2,342)	0.59 [0.45, 0.77]
<b>腎症の新規発症又は悪化</b>		
プラセボ群	18.8 (388/2,061)	-
本薬 10 mg 群	12.7 (261/2,055)	0.61 [0.53, 0.72]
本薬 25 mg 群	12.8 (264/2,069)	0.61 [0.52, 0.71]

a) 投与群、年齢、性別、ベースラインの BMI、ベースラインの HbA1c、ベースラインの eGFR 及び地理的地域を共変量として調整した Cox 比例ハザードモデルにより推定。

表 44 1245-0025 試験における eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) のベースラインからの変化量 (TS 集団)

	プラセボ群 (1,668 例)	本薬 10 mg 群 (1,773 例)	本薬 25 mg 群 (1,824 例)
ベースライン	73.59 [60.87, 87.62]	73.79 [61.08, 88.57]	74.27 [60.15, 88.92]
治療期最終時点 <sup>a)</sup>	69.79 [55.61, 84.15]	71.83 [57.24, 85.78]	71.68 [57.33, 85.55]
ベースラインからの変化量	-3.68 [-11.64, 3.54]	-2.26 [-9.93, 5.00]	-2.56 [-10.42, 5.14]

中央値[第一四分位, 第三四分位]

a) プラセボ群: 3.07 [1.90, 3.82]年、本薬 10 mg 群: 3.15 [1.92, 3.83]年、本薬 25 mg 群: 3.16 [1.92, 3.85]年 (中央値 [10%分位値, 90%分位値])

1245-0137 試験では、本薬 10 mg 1 日 1 回投与により、本薬の有効性は示され (7.R.1 参照)、安全性に臨床的大きな問題は見られなかった (7.R.2 参照) ことから、CKD における本薬の用法・用量は、1 日 1 回 10 mg を経口投与とすることが妥当と考える。

なお、CKD 患者における本薬の投与タイミングについて、1245-0137 試験では、朝、昼及び夜、並びに食事の有無にかかわらず服用可能な設定としていたことから、CKD に対する本薬の申請用法・用量は「朝食前又は朝食後」に限定しなかった。しかしながら、1245-0137 試験では本薬投与のタイミングの情報を収集しておらず、投与タイミングごとの有効性及び安全性に関するデータを提示することは困難であることから、既承認疾患と同様に、朝食前又は朝食後とする。

機構は、1245-0137 試験及び 1245-0025 試験の成績を踏まえ、CKD 患者に対する本薬の用法・用量を 1 日 1 回 10 mg を経口投与とすることは妥当と考える。また、2 型糖尿病では、夕方に本薬を投与することにより、夜間の頻尿等の安全性への影響が考慮されたことも踏まえると、投与タイミングを朝食前又は朝食後とすることは妥当と考える。

以上を踏まえ、CKD に係る用法・用量を、以下のように設定することが適切である。

<sup>27)</sup> 顕性アルブミン尿の新規発現、血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍かつ eGFR45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下、持続的腎代替療法の開始、又は腎疾患による死亡のいずれか

## 【用法・用量】（CKDに係る記載のみ）

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。

### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 45 のような特定使用成績調査を計画している。

表 45 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及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	CKD 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 800 例
主な調査項目	・体液量減少に関連する事象の発現状況 ・有効性に関する情報（CKD の進行及び心血管死）

機構は、臨床試験では検討された症例は限られていることから、製造販売後に本薬を投与された CKD 患者の情報を収集し、本薬投与時の安全性等について引き続き検討すべきと考えることから、申請者が計画しているような特定使用成績調査を実施することは妥当と考える。特定使用成績調査において、患者背景として CKD の原疾患や腎機能に関する情報も収集し、以下の点についても検討する必要があると考える。

- ・多発性嚢胞腎による CKD 患者の安全性
- ・eGFR が 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害患者への投与時の安全性

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、CTD 5.3.5.1-01 において、申請者は一部の治験実施医療機関から得られたデータを含む承認申請資料について、申請資料の信頼性の基準を満たすことの確認は困難である旨を説明した。当該施設の症例のデータについては、信頼性の担保が困難であることから、提出された承認申請資料から該当するデータを除外する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

その他、同試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、以下の事項が認められたため、申請者に改善すべき事項として通知した。

- ・ 治験責任医師が内容を確認していない一部データを用いて総括報告書を作成していた。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）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。

## 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。本品目は慢性腎臓病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 1 月 16 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 5 年 1 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。他に以下のような意見が出された。

- 審査報告 (1) の「7.R.1.2.2 腎機能別の有効性」の表 21 を見る限り、ベースラインの UACR が小さいほど本薬の主要評価項目に対する有効性が小さくなる傾向があることから、添付文書において、臨床試験の内容を理解した上で、最新の CKD 診療ガイドライン等も参考に、投与対象を選択するよう注意喚起し、ベースラインの UACR が低い患者では本薬の有効性が減弱する傾向が認められたことを記載することを検討すべきである。

以上を踏まえ、機構は、申請者に本薬の添付文書の効能・効果に関連する注意の項に、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、CKD 診療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よう注意喚起すること、また、臨床成績の項に、ベースラインの UACR 別の主要評価項目の部分集団解析結果の概要を記載することを求め、申請者は適切に対応した。

#### 1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。機構は、専門協議における議論も踏まえ、本薬の効能・効



果を以下のとおりとすること、また、効能・効果に関連する注意で以下のとおり注意喚起することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

【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。

慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

(下線部追加)

[効能・効果に関連する注意]

2 型糖尿病

- ・ 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- ・ 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- ・ 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖降下作用が期待できないため、投与しないこと。
- ・ 中等度腎機能障害患者では本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。

慢性心不全

- ・ 「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（前治療等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

慢性腎臓病

- ・ eGFR が 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFR が 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- ・ 「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。

(下線部変更・追加)

#### 1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.4 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、専門協議における議論も踏まえ、本薬の用法・用量を以下のとおりとすること、また、用法・用量に関連する注意で以下のとおり注意喚起することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

【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 10mg 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、慢性腎臓病

通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg 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)

[用法・用量に関連する注意]

慢性心不全、慢性腎臓病

2 型糖尿病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改善を目的として本剤 25 mg に増量することができる。慢性心不全及び慢性腎臓病に対して本剤 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。

(下線部追加)

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

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

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 46 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 47 及び 48 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 46 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>低血糖</li> <li>性器感染</li> <li>尿路感染</li> <li>体液量減少に関連する事象</li> <li>多尿・頻尿</li> <li>ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎障害</li> <li>骨折</li> <li>悪性腫瘍</li> <li>体重減少の安全性への影響</li> <li>下肢切断</li> <li>膝炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>心血管リスクの高い患者への投与時の安全性</li> <li>高齢者への投与時の安全性</li> <li>腎機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>肝機能障害患者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での長期使用における 2 型糖尿病患者に対する有効性</li> <li>使用実態下での高齢者における 2 型糖尿病患者に対する有効性</li> </ul>		

(既承認の効能・効果から変更なし)

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（慢性腎臓病）</li> <li>特定使用成績調査（慢性心不全患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> <li>特定使用成績調査（慢性腎臓病患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供（慢性腎臓病）</li> <li>医療従事者向け資材（2 型糖尿病）の作成と提供</li> <li>医療従事者向け資材（慢性心不全）の作成と提供</li> <li>医療従事者向け資材（慢性腎臓病）の作成と提供</li> <li>患者向け資材（効能共通）の作成と提供</li> </ul>

(既承認の効能・効果から下線部追加)

表 48 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及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	CKD 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 800 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景 (性別、年齢、CKD の発症時期、原因疾患、腎機能検査値等)</li> <li>合併症、既往歴、過敏性素因</li> <li>本剤の投与状況 (1 回投与量、投与期間、投与中止理由等)</li> <li>前治療薬・併用薬剤の投与状況 (薬剤名、投与期間等)</li> <li>併用療法 (食事療法、運動療法) (内容、期間等)</li> <li>バイタルサイン、体重</li> <li>臨床検査値 (HbA1c、空腹時血糖、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清アルブミン、血清クレアチニン、eGFR、ケトン体、尿蛋白、尿糖、尿中クレアチニン、尿中アルブミン等)</li> <li>有害事象 (発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係等)</li> <li>妊娠の有無</li> <li>有効性に関する事項 (腎臓病の進行、心血管死、全死因死亡、HHF、eGFR のベースラインからの推移)</li> </ul>

## 2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
8	表 4	評価項目：腎疾患進行 <sup>a)</sup>  脚注： a) 発現割合% (発現例数) b) 投与群、年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時の eGFR、スクリーニング時の UACR 及び地理的地域を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより推定。信頼区間は優越性検定で用いられた両側有意水準 0.0017 に対応。	評価項目：腎疾患進行 <sup>a) ㉒</sup>  脚注： a) 発現割合% (発現例数) b) 投与群、年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時の eGFR、スクリーニング時の UACR 及び地理的地域を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより推定。信頼区間は優越性検定で用いられた両側有意水準 0.0017 に対応。 c) 腎疾患進行の構成要素のうち、腎疾患による死亡は認められなかった。
9	表 5	評価項目：腎疾患進行 <sup>a)</sup>  脚注： a) 発現割合% (発現例数) b) 投与群、年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時の eGFR、スクリーニング時の UACR 及び地理的地域を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより推定。	評価項目：腎疾患進行 <sup>a) ㉒</sup>  脚注： a) 発現割合% (発現例数) b) 投与群、年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時の eGFR、スクリーニング時の UACR 及び地理的地域を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより推定。 c) 腎疾患進行の構成要素のうち、腎疾患による死亡は認められなかった。
10	表 6	—	「糖尿病性ニューロパチー」を追加 プラセボ群：0.7 (2) 本薬群：0
12	表 12	—	「腹部敗血症」を追加 プラセボ群：<0.1 (1) 本薬群：0.1 (2)
18	表 21	ベースラインの UACR (mg/g) の区分 30 未満 30 以上 300 未満 300 以上	ベースラインの UACR (mg/g) の区分 30 未満 30 以上 300 以下 300 超
20	表 25	G1A3 カテゴリーの eGFR の年間変化率 プラセボ群：-6.43 [-8.44, 4.11]  G1A3 カテゴリーの慢性期における eGFR の年間変化率 群間差：0.03 [-2.95, 3.01]	G1A3 カテゴリーの eGFR の年間変化率 プラセボ群：-6.43 [-8.44, 4.41]  G1A3 カテゴリーの慢性期における eGFR の年間変化率 群間差：0.03 [-2.95, 3.01]

26	表 37	65 歳以上 75 歳未満の重篤な有害事象 プラセボ群：33.6 (33) 75 歳以上の事前に規定された有害事象 本薬群：39.4 (36)	65 歳以上 75 歳未満の重篤な有害事象 プラセボ群：33.6 (36) 75 歳以上の事前に規定された有害事象 本薬群：39.4 (26)
29	表 41	全体集団の本薬群 糖尿病合併：4.3 (65/1,525) 糖尿病非合併：1.6 (28/1,779)	全体集団の本薬群 糖尿病合併：4.3 (65/1,514) 糖尿病非合併：1.6 (28/1,778)

### 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

#### [効能・効果]

2 型糖尿病  
慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

#### 慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

(下線部追加)

#### [用法・用量]

2 型糖尿病

通常、成人には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、慢性腎臓病

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。

(下線部追加)

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BIcMQ	Boehringer Ingelheim customized MedDRA Query	ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式
BMI	Body mass index	体格指数
CCL	CC-chemokine ligand	CC-ケモカインリガンド
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD 診療ガイドライン	－	「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」一般社団法人日本腎臓学会編
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DKD	Diabetic kidney disease	糖尿病性腎臓病
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESKD	End-stage kidney disease	末期腎不全
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HbA1c	Glycosylated haemoglobin Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HHF	Hospitalization for heart failure	心不全による入院
IL	Interleukin	インターロイキン
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	－
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要有害心血管イベント
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1	単球走化性タンパク質-1
MDRD	Modification of diet in renal disease	－
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
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
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告書
RAS	Renin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系
RS	Randomised Set	ランダム割付された集団
SGLT	Sodium-dependent glucose co-transporter	ナトリウム-グルコース共役輸送担体
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
TS	Treated set	治験薬を処方された集団 (1245-0137 試験) / 治験薬を投与された集団 (1245-0025 試験)
UACR	Urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン/クレアチニン比
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	－	エンパグリフロジン