

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

第2部 CTDの概要

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

2.7.2 臨床薬理試験
フォシーガ®錠

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

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
2.7.2.1 背景及び概観.....	4
2.7.2.1.1 心不全及び腎保護作用に対するダパグリフロジンの作用機序.....	4
2.7.2.1.1.1 文献情報に基づく仮説.....	4
2.7.2.1.1.2 既存の臨床データを用いたモデル解析に基づく体液量調節仮説.....	5
2.7.2.1.1.3 SGLT2 阻害、腎臓の血行力学及び腎保護作用.....	7
2.7.2.1.1.4 QSP モデルを利用した用量設定.....	8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	10
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	10
2.7.2.4 特別な試験.....	10

表目次

該当なし

図目次

図 1	SGLT2 阻害による心血管系及び腎保護作用に関与すると考えうる作用機序.....	5
図 2	Na ⁺ と水分の糸球体濾過の模式図 (Hallow et al 2017)	6
図 3	ダパグリフロジン及びブメタニドによる血液量及び間質液量の減少 (予測値) (Hallow et al 2018a)	7
図 4	GFR のベースラインに基づいた様々な腎機能を有する集団におけるダパグリフロジンの用量反応性 (予測値)	9
図 5	ダパグリフロジンの用量反応における GFR のベースライン値の影響 (予測値)	10

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過値
GFR	Glomerular filtration rate：糸球体濾過値
Na ⁺	Sodium ion：ナトリウム（イオン）
NHE3	Sodium hydrogen exchanger-3：ナトリウム水素交換輸送体 3
QSP	Quantitative systems pharmacology：定量的システム薬理学
SGLT1	Sodium-glucose cotransporter type 1：ナトリウム・グルコース共輸送体 1
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter type 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 心不全及び腎保護作用に対するダパグリフロジンの作用機序

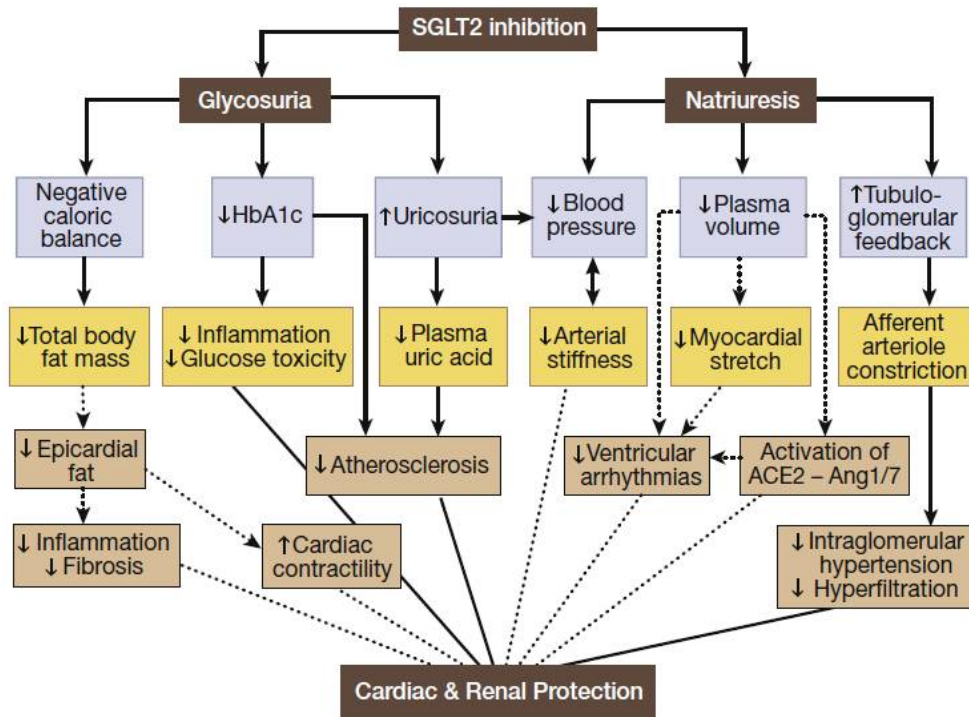
現在、ダパグリフロジン及びその他のナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害剤の心不全及び腎保護作用に関する作用機序について、明確なコンセンサスは得られていない。本概要では、本トピックに関する最新の文献情報を考察し、想定しうる作用機序をさらに解明するために申請者が共同研究者と実施・発表した研究成果を要約する。健康被験者及び 2 型糖尿病患者から得られた臨床薬理学的所見を踏まえると、2.7.2.1.1.2 項に示すモデルからは心不全及び腎保護作用の適用における推奨用量である 10 mg 1 日 1 回投与を支持する結果が導かれている。

2.7.2.1.1.1 文献情報に基づく仮説

ダパグリフロジンを含む SGLT2 阻害剤は、実施された心血管アウトカム試験において一貫して心血管系及び腎保護作用を示している (Zinman et al 2015, Wanner et al 2016, Neal et al 2017, Wiviott et al 2019)。これらの作用は、SGLT2 阻害剤の投与開始後、早期に発現し、試験期間を通して持続することが認められている。これらのベネフィットに関する作用機序について科学文献上ではコンセンサスは得られていないが、腎臓における SGLT2 阻害作用に起因するグルコース及びナトリウム (Na⁺) 排泄に基づき、以下に示すいくつかの潜在的な作用機序が提唱されている (図 1)。

- グルコース変動及びインスリン感受性の改善
- 血圧低下及び動脈硬化の軽減
- 皮下脂肪及び内臓脂肪の減少
- 蛋白尿減少及び腎機能改善
- 血中尿酸値の低下 (Inzucchi et al 2015)
- ナトリウム水素交換輸送体 3 (NHE3) 阻害 (Packer et al 2017)

図 1 SGLT2 阻害による心血管系及び腎保護作用に關与すると考うる作用機序



Solid lines represent pathways supported by existing data; dashed lines represent possible areas for future research.

ACE2: angiotensin-converting enzyme-2; Ang1/7: angiotensin 1/7; HbA1c: haemoglobin A1c.

グルコース関連の潜在的な作用機序の多く又はすべてが心血管系及び腎臓系の総合的なベネフィットに寄与する可能性はあるが、それらはおそらく長期間の投与によってもたらされるものであり、アウトカム試験において観察可能な比較的早期から得られるベネフィットを明確に説明できるものではない。一方で、 Na^+ 排泄に関連する作用はグルコース排泄に基づく影響より早く発現する可能性が高いが、SGLT2 阻害剤による Na^+ 尿中排泄量は Na^+ 排泄型利尿薬に比べて少なく、SGLT2 阻害によるベネフィットの程度は Na^+ 排泄のみによって説明されるものではないと考えられた。本概要では、SGLT2 阻害剤による心不全及び腎保護作用への作用機序について追加的に妥当な仮説を立てるために実施された最近の研究結果を要約する。

2.7.2.1.1.2 既存の臨床データを用いたモデル解析に基づく体液量調節仮説

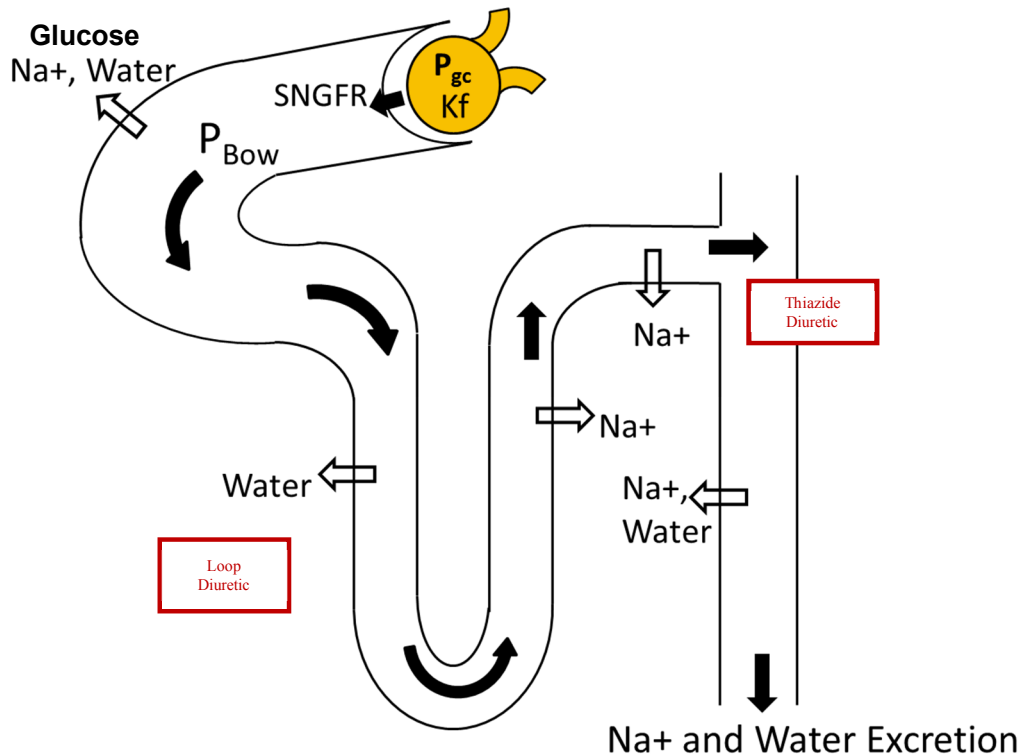
間質に体液が貯留して末梢浮腫及び肺水腫が生じることにより、心不全の症状及び徴候が発現する。そのため、治療の目的はこのうっ血を軽減することである。しかしながら、心不全では血液量及び間質液量が増加するため、過剰血液の大部分は静脈系にうっ血し、低心拍出量による動脈循環量の相対的な低下が起こり、多くの心不全患者で問題となる。利尿薬及び血管拡張薬による治療は動脈循環量を低下させるが、これにより治療の有効性が制限され、心不全の悪化が起こる。

一方で、ダバグリフロジンによる SGLT2 阻害の結果として、腎尿細管におけるグルコース濃度の上昇による浸透圧性利尿によって、電解質を含まない水をより多く排泄し、他の利尿薬とは

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

明らかに異なる利尿作用を示すという仮説がある（図2）。ダパグリフロジンは、循環血中からよりもむしろ間質からの体液の消失が大きいと考えられており、このことは循環血中に存在する血液量、動脈循環量、及び臓器灌流にほとんど影響することなくうっ血を改善させる可能性がある。血液量よりも間質液量を多く減らすことにより、心不全患者における動脈循環量、及び臓器灌流を低下させることなく、より良好にうっ血を制御できる可能性がある。この仮説に基づけば、ダパグリフロジンの臨床試験で認められた早期からの心不全イベントの減少が説明できる可能性がある。

図2 Na⁺と水分の糸球体濾過の模式図（Hallow et al 2017）



P_{gc} : glomerular capillary hydrostatic pressure, K_f : glomerular ultrafiltration coefficient, SNGFR: single nephron glomerular filtration rate, P_{Bow} : pressure in the Bowman's space

ダパグリフロジンの臨床データを用いて、腎機能及び体液量の恒常性に関する数学的な定量的システム薬理学（QSP）モデルを構築し、体液量調節仮説を検討した（Hallow et al 2018a, Hallow et al 2018b）。観察された臨床結果（尿中 Na⁺及び水分排泄量、血清クレアチニン及び Na⁺濃度）を再現するのに必要な最低限の作用機序を決定し、モデル構築に必要な生理学的パラメータ（糸球体内圧、血液及び間質液量）を設定した。腎機能障害を有する又は有しない糖尿病患者におけるダパグリフロジンの反応を予測した。

観察された反応を説明するためには、QSPモデルに以下の作用機序を考慮する必要があった。

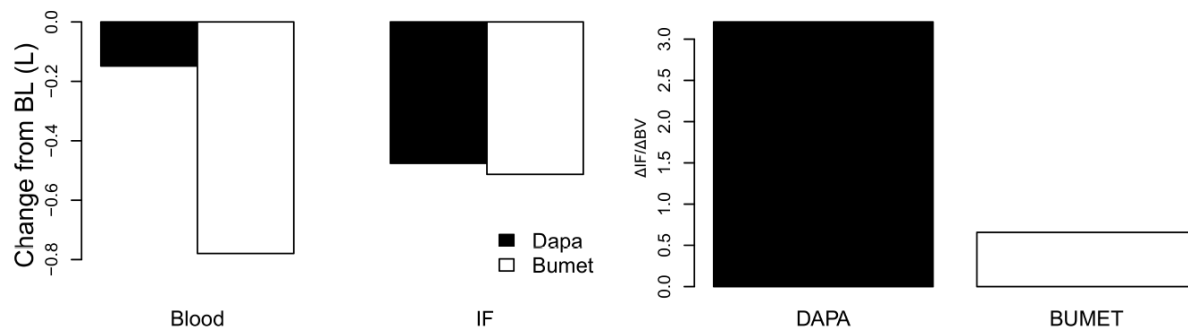
- SGLT2 における Na⁺及びグルコース再吸収の直接的阻害
- SGLT2 を介した NHE3 による Na⁺再吸収の阻害作用

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

• 末梢循環中の Na⁺保持を伴う浸透圧利尿

臨床所見と同様に、QSP モデルにおいても糸球体圧の低下、血液及び間質液量の減少、並びに軽度の血圧低下が示唆された。予測結果から、健康被験者よりも糖尿病患者においてこれらの作用がより強くなることが示唆された。グルコース排泄は腎機能障害により低下する可能性がある一方で、糸球体濾過値（GFR）が低い患者でも糸球体内圧及び血液量の改善の程度は小さくならないことから、ダパグリフロジンの心臓及び腎臓へのベネフィットは腎機能障害がある患者においても維持される可能性が示唆された。ダパグリフロジン又はループ利尿薬ブメタニドを投与された健康被験者の血漿中及び尿中 Na⁺、並びに体液に関するデータ（Wilcox et al 2018）を QSP モデルに組み込み、それぞれにおける間質液減少量と血液減少量を予測した。その結果、ダパグリフロジンによる間質液減少量は血液減少量の 3 倍と予測されたが、ブメタニドによる間質液減少量は血液減少量の 66%と予測された（図 3）。以上のことから、SGLT2 阻害剤による心不全症状の改善は、間質性浮腫の消失及び腎機能の維持による可能性がある。浸透圧利尿作用は過剰な間質液を除去することが可能であり、心不全に伴う腎機能の低下を抑えることがこれらの変化を持続させるのに役立つ可能性がある。

図 3 ダパグリフロジン及びブメタニドによる血液量及び間質液量の減少（予測値）
（Hallow et al 2018a）



BL: baseline, BUMET: bumetanide, BV: blood volume, DAPA: dapagliflozin, IF: interstitial fluid

2.7.2.1.1.3 SGLT2 阻害、腎臓の血行力学及び腎保護作用

近位尿細管からの Na⁺再吸収増加による糸球体内圧上昇は、糖尿病性腎症（及びその他の腎障害）の重要な因子と考えられているため、SGLT2 を阻害することで近位尿細管からの Na⁺再吸収を抑制し、糸球体内圧の上昇を解消させることが期待される。しかし、SGLT2 阻害剤が腎臓にベネフィットをもたらす作用機序はさらに複雑と考えられる。

SGLT2 が阻害されると、下流部の近位尿細管の S3 領域にあるナトリウム・グルコース共輸送体 1（SGLT1）へと多くのグルコース及び Na⁺が到達する。SGLT1 が 2:1 の割合で Na⁺とグルコースを再吸収することに伴い（SGLT2 では 1:1 の割合で再吸収する）、2.7.2.1.1.2 項に記述した QSP モデルを用いたシミュレーション結果は SGLT2 阻害時の過剰な Na⁺のほぼ全量が SGLT1 によって再吸収されることを示している。しかしながら SGLT2 は、より強力に Na⁺と H⁺を交換輸送する NHE3 と連携し、また NHE3 を制御しているという報告がある（Pessoa et al 2014）。ダパグリフロジン投与による尿中バイオマーカーの反応を記述したモデルを用いたシミュレーションにおいて、SGLT2 を阻害することによる NHE3 への弱い相互作用（NHE3 活性を 8%低下）が

認められ、ダパグリフロジン投与で観察された血清クレアチニンの変化を再現できた (Hallow et al 2018b)。

以下に示す通り、SGLT2 阻害による近位尿細管からの Na⁺再吸収の抑制は、Na⁺再吸収の増加に対する代償反応と推察される。

- SGLT2 阻害により逆方向の（すなわち、排泄量が取込量を上回る）Na⁺不均衡が起こる。
- 緻密斑における Na⁺流入量の増加は、尿細管糸球体フィードバック及び求心性収縮、糸球体内圧の低下、並びに腎髄質血流の初期の低下と腎間質静水圧の減少を引き起こす。
- 圧ナトリウム利尿が正常な場合、遠位ネフロンでより多くの Na⁺再吸収が行われるので、糸球体内圧及び GFR の低下はほとんど起こらない。
- 圧ナトリウム利尿が正常でない場合、経時的な Na⁺及び体液の喪失により血圧、糸球体内圧及び GFR の初期の低下が起こる。
- 糸球体内圧及び GFR の初期の低下は、その後の組織損傷を予防し、腎機能の低下を遅らせることから腎保護作用となる。

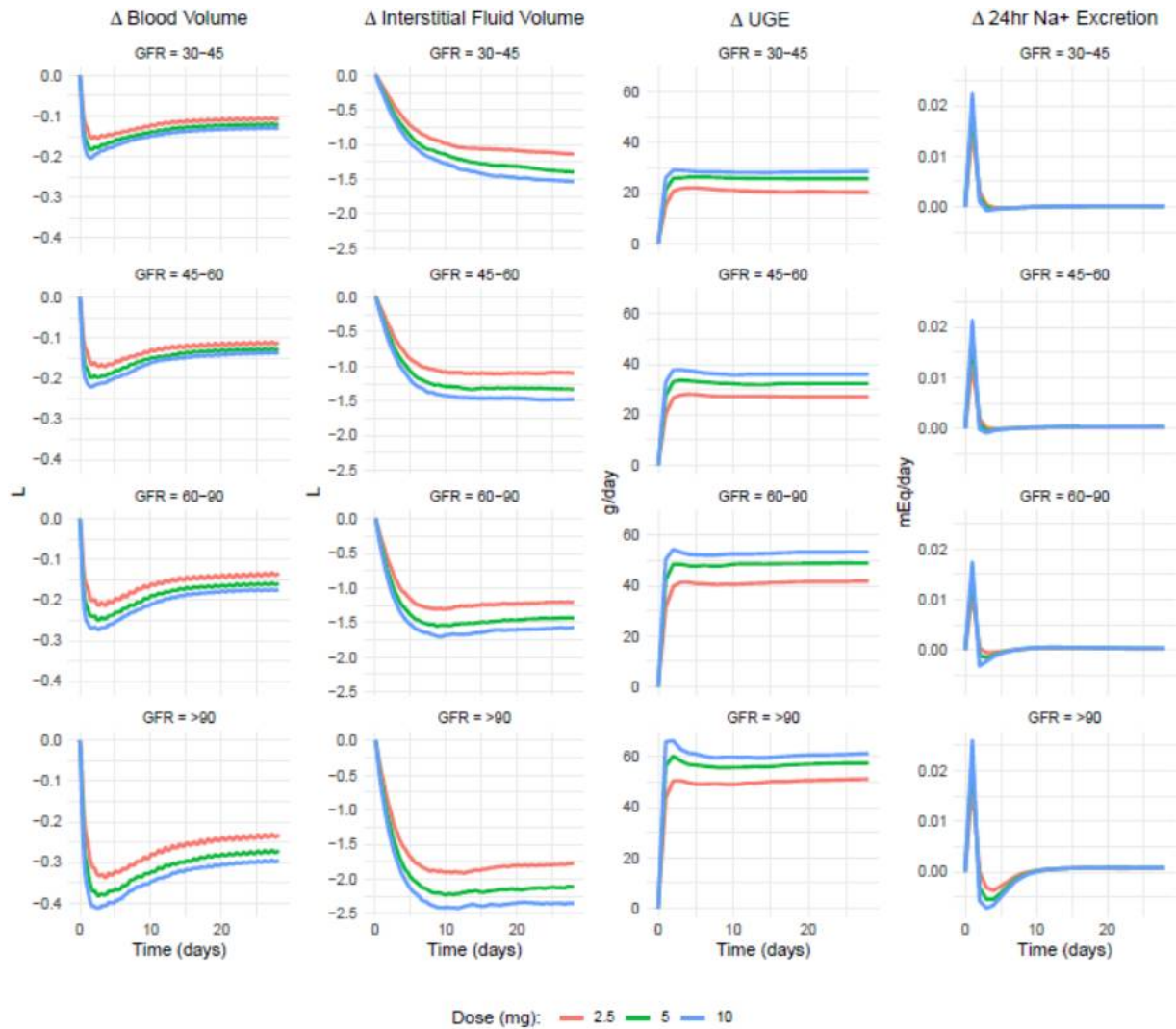
2.7.2.1.1.4 QSP モデルを利用した用量設定

2.7.2.1.1.2 項に示した QSP モデルを用いて、ダパグリフロジンにおける血液量、間質液量及びグルコース排泄量の用量反応性を異なるダパグリフロジンの用量及び異なる患者背景について予測した (図 4)。その結果、ダパグリフロジンは血液量及び間質液量に対して明確な用量反応性を示し、ダパグリフロジンによる間質液量の減少は血液量の減少よりも大きいことが示された。

曝露量-反応関係を様々な腎機能を有する集団で評価したところ、間質液量及び血液量の減少は推算糸球体濾過値 (eGFR) に依存し、同じ用量における反応は、腎機能が高い集団においてより大きくなる傾向が予測された。また、eGFR が低値 (30~60 mL/min/1.73m²) の患者においても、ダパグリフロジンは間質液量及び血液量の減少について明確な用量反応性を示していた

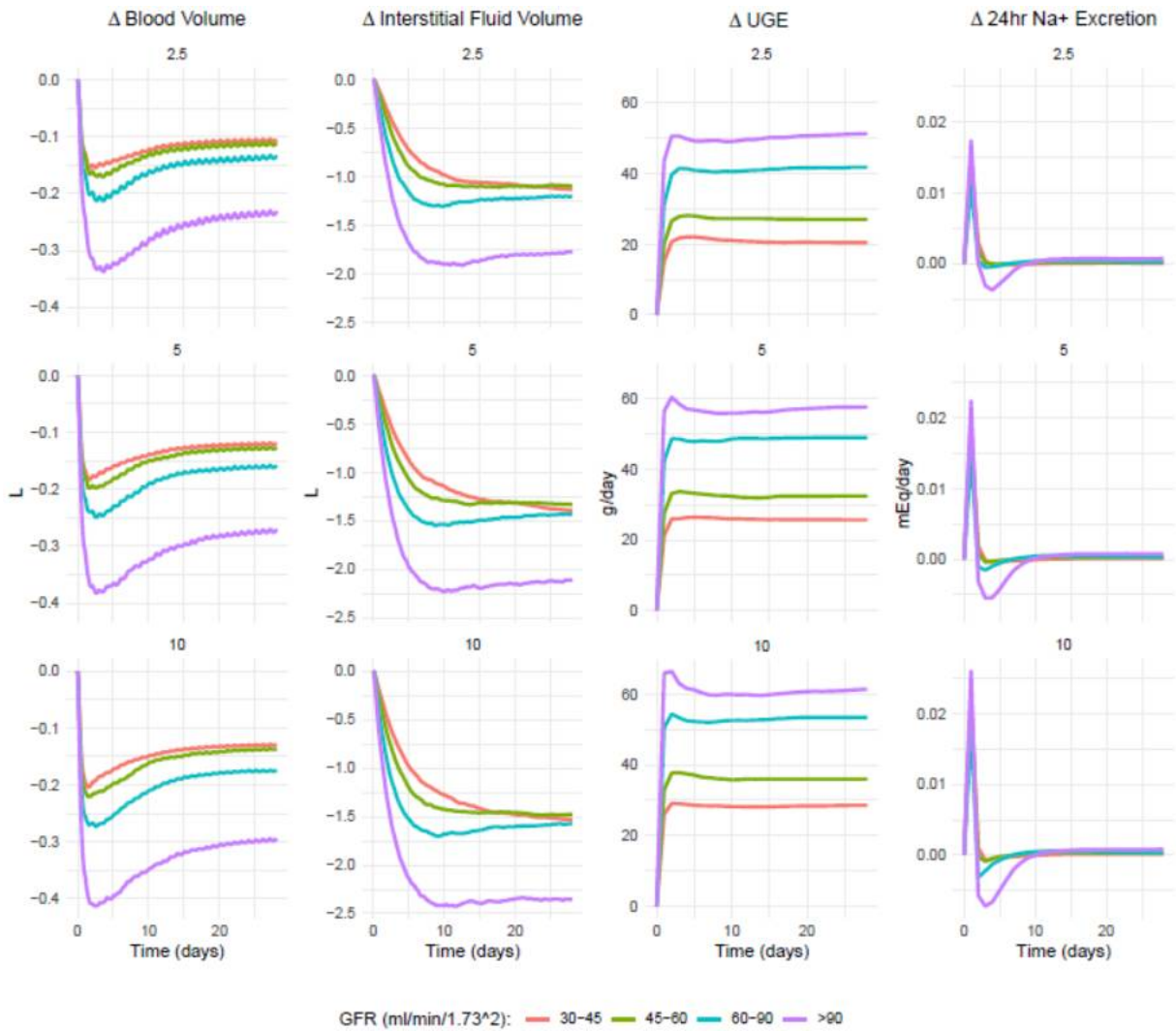
(図 5)。予測結果においてダパグリフロジン 10 mg 群が 2.5 mg 及び 5 mg 群よりも明確に間質液量及び血液量の減少を示したことから、ダパグリフロジン 10 mg 群では 2.5 mg 及び 5 mg 群に比べより良い心血管系及び腎保護作用を有することが期待された。

図 4 GFR のベースラインに基づいた様々な腎機能を有する集団におけるダバグリフロジンの用量反応性（予測値）



GFR: glomerular filtration rate (mL/min/1.73m²), UGE: urinary glucose excretion

図 5 ダパグリフロジンの用量反応における GFR のベースライン値の影響（予測値）



GFR: glomerular filtration rate, UGE: urinary glucose excretion

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

第2部 CTDの概要

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

2.7.3 臨床的有効性
フォシーガ®錠

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

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	5
用語の説明.....	6
本概要で参照する試験.....	6
2.7.3.1 背景及び概観.....	7
2.7.3.1.1 駆出率の低下した心不全患者を対象としたダバグリフロジンの臨床試験の目的と範囲.....	7
2.7.3.1.1.1 全般的な試験デザイン.....	8
2.7.3.1.1.2 試験対象集団.....	8
2.7.3.1.1.3 用量及び対照薬.....	9
2.7.3.1.1.4 評価項目.....	9
2.7.3.1.1.4.1 主要評価項目.....	9
2.7.3.1.1.4.2 副次的評価項目.....	10
2.7.3.1.1.4.3 安全性評価項目.....	11
2.7.3.1.1.5 併用薬剤.....	11
2.7.3.1.1.5.1 心不全の標準治療.....	11
2.7.3.1.1.5.2 併存疾患の治療.....	11
2.7.3.1.1.5.3 併用禁止薬剤.....	11
2.7.3.1.1.6 イベントの判定.....	11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	12
2.7.3.2.1 DAPA-HF 試験の要約.....	12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	14
2.7.3.3.1 試験対象集団.....	14
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳.....	14
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱.....	15
2.7.3.3.1.3 解析対象集団.....	16
2.7.3.3.1.4 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性並びに疾患特性.....	17
2.7.3.3.1.4.1 被験者の人口統計学的特性.....	17
2.7.3.3.1.4.2 被験者のベースライン特性.....	17
2.7.3.3.1.4.3 心不全関連のベースライン特性.....	17
2.7.3.3.1.4.4 既往歴.....	20
2.7.3.3.1.5 併用薬剤及び治験薬の遵守状況.....	20
2.7.3.3.1.5.1 併用薬剤.....	20
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....	21
2.7.3.3.2.1 有効性の結果の要約.....	21
2.7.3.3.2.2 有効性の主要評価項目：心血管死又は心不全イベント.....	22
2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目の感度分析.....	26
2.7.3.3.2.3 有効性の副次的評価項目.....	26
2.7.3.3.2.3.1 心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間.....	26
2.7.3.3.2.3.2 心血管死及び心不全による入院の総数.....	27

2.7.3.3.2.3.3	8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化	29
2.7.3.3.2.3.4	eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への移行又は腎臓死の複合評価項目の初回発現までの期間	33
2.7.3.3.2.3.5	全死亡（死因を問わない）までの期間	34
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較	35
2.7.3.3.3.1	主要評価項目のサブグループ解析	35
2.7.3.3.3.1.1	HFrEF の重症度の指標による主要複合エンドポイントのサブグループ解析（事後解析）	37
2.7.3.3.3.1.2	糖尿病及び腎機能の状態別の主要複合エンドポイントのサブグループ解析（事後解析）	39
2.7.3.3.3.2	患者特性のサブグループ解析	41
2.7.3.3.3.3	副次的評価項目のサブグループ解析	42
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	45
2.7.3.4.1	推奨用法・用量	45
2.7.3.4.2	推奨用量を裏付ける臨床データ	45
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性	45

表目次

表 1	解析対象集団	16
表 2	心不全関連のベースライン特性（FAS）	18
表 3	臨床検査値のベースライン特性	19
表 4	無作為割付け時の心不全治療薬（FAS）	21
表 5	主要評価項目及び副次的評価項目の階層化の検証的解析の概要（FAS）	22
表 6	心血管死又は心不全による入院（再発）からなる複合エンドポイントの解析（FAS）	28
表 7	KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化の順位に基づく解析（FAS）	30
表 8	8 カ月時で KCCQ の症状合計スコアに臨床的に意味のある改善又は悪化が認められた患者の割合	31
表 9	8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアの改善（anchor-based 解析に基づく閾値） - ベースライン時の KCCQ の症状合計スコアの三分位点別解析（FAS）	43
表 10	8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアの悪化（anchor-based 解析に基づく閾値） - ベースライン時の KCCQ の症状合計スコアの三分位点別解析（FAS）	44

図目次

図 1	被験者の内訳	15
-----	--------	----

図 2	心血管死又は心不全イベントからなる主要複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)	23
図 3	主要複合エンドポイント及び各要素のフォレストプロット (FAS)	25
図 4	心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)	27
図 5	心不全による入院率のノンパラメトリック推定値 (Gosh and Lin) の経時推移 (FAS)	29
図 6	8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの改善の累積分布 (FAS)	32
図 7	8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの悪化の累積分布 (FAS)	33
図 8	腎機能悪化の複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)	34
図 9	全死亡 (死因を問わない) の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)	35
図 10	主要複合エンドポイント (心血管死又は心不全イベント) のサブグループ別フォレストプロット (FAS)	36
図 11	ベースライン時の LVEF (%) 別の主要評価項目のハザード比 (FAS)	37
図 12	ベースライン時の NT-proBNP 濃度 (pmol/L) 別の主要評価項目のハザード比 (FAS)	38
図 13	KCCQ の症状合計スコアの三分位数による主要複合エンドポイントのフォレストプロット (FAS)	39
図 14	ベースライン時の HbA1c (%) 別の主要評価項目のハザード比 (FAS)	40
図 15	ベースライン時の eGFR (mL/min/1.73 m ²) 別の主要評価項目のハザード比 (FAS)	41

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ACE	Angiotensin converting enzyme：アンジオテンシン変換酵素
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ARNI	ARB/Neprilysin inhibitor：ARB/ネプリライシン阻害薬
CEA	Clinical Event Adjudication：臨床イベント判定
CI	Confidence interval：信頼区間
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
CTD	Common Technical Document：コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	Cardiovascular：心血管
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病ケトアシドーシス
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過値
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
HbA1c	Glycated haemoglobin：ヘモグロビン A1c (糖化ヘモグロビン)
HF	Heart failure：心不全
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction：左室駆出率の低下した心不全
IQR	Interquartile range：四分位範囲
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire：カンザスシティ心筋症についての質問票
LVEF	Left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
NT-proBNP	N-terminal pro b-type natriuretic peptide：N末端プロ脳性 (B型) ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
PACD	Primary analysis censoring date：主要解析打ち切り日
PRO	Patients reported outcome：患者報告アウトカム
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2型糖尿病
TSS	Total symptom score：症状合計スコア

用語の説明

用語	説明
標準治療	DAPA-HF 試験に組み入れられた患者は、各国の HFrEF の治療ガイドラインに従った標準治療を受けた。
治験薬	本概要中で治験薬とは、無作為割付けされた治療（すなわち、ダパグリフロジン 10 mg 又はプラセボ）を指す。図表では IP という略号を用いている。
心不全イベント	主要評価項目に含まれる「心不全による入院」又は「心不全による緊急受診」という 2 つの要素を併せて「心不全イベント」と表記する。
DECLARE 試験	DECLARE-TIMI 58 試験（D1693C00001 試験）を指す。
心不全による入院（再発）	心不全による入院（初回及び再発）を指す。
前兆事象	下肢切断のリスクとなる有害事象を指す。

本概要で参照する試験

第 II/III 相試験（試験番号、第 5 部内の治験実施計画書の略称及び記載場所）

試験番号	試験の略称	第 5 部内の記載場所
D1699C00001	DAPA-HF	5.3.5.1

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 駆出率の低下した心不全患者を対象としたダパグリフロジンの臨床試験の目的と範囲

D1699C00001 試験 (DAPA-HF 試験) の目的は、医療上のアンメットニーズが非常に高い集団である、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類 II~IV の左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) 患者 (2 型糖尿病 [T2DM] 患者及び非糖尿病患者の両者を含む) の治療に対するダパグリフロジン (Forxiga™/Farxiga®/Edistride™¹) の有効性の根拠となるデータを示すことである。

世界で心不全に罹患している患者の推定数は 6340 万人であり (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017)、米国及び欧州では年間 100 万以上の患者が心不全により入院を余儀なくされている (Ambrosy et al 2014)。欧米における心不全の有病率は推定 1~2% であり (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017)、心不全の有病率及び発症率は世界的に増加し続けている (Benjamin et al 2019)。また、米国のコミュニティベースのサンプルからの最近の報告では、HFrEF 患者の 5 年死亡率は 66% であり、20 年間の調査期間にわたって変化はみられなかった (Tsao et al 2018)。HFrEF は、心不全による頻回の入院及び緊急受診を伴う進行性の疾患であり、頻回の入院及び緊急受診は著しく不良な予後と関連することが示唆されている (Ambrosy et al 2014、Okumura et al 2016、Rame et al 2001、Skali et al 2014)。

心不全患者は、日常機能及び生活の質に大きく影響する衰弱性症状を呈する。心不全の主要症状には、息切れ、疲労、末梢性浮腫がある (Zambroski et al 2005)。

ダパグリフロジンはナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) を阻害し、近位尿細管における糸球体濾過液からのグルコースの再吸収を抑制するとともに、ナトリウム再吸収を同時に抑制し、尿中グルコース排泄及び浸透圧利尿をもたらす (Kasichayanula et al 2014)。また、SGLT2 阻害によりダパグリフロジンは遠位尿細管へのナトリウムイオンの送達を亢進させ、その結果、尿細管腎糸球体フィードバックを是正し、腎糸球体内圧を低下させると考えられている

(Thomson et al 2012)。しかしながら、心血管保護作用及び腎保護作用の根底にある二次的効果は、現在のところ不明な点が多い。SGLT2 阻害薬の心血管保護作用及び腎保護作用は、SGLT2 阻害薬の心血管 (CV) アウトカム試験 (McMurray et al 2019b、Neal et al 2017、Wiviott et al 2019、Zinman et al 2015) において投与早期から心血管保護作用から認められたことから、SGLT2 阻害薬の心血管保護作用及び腎保護作用は、T2DM 患者に限定されるものではなく、SGLT2 阻害薬の血糖降下作用のみに依存するものではないと考えられる。

SGLT2 阻害薬は、DECLARE 試験 (Wiviott et al 2019、Zelniker et al 2019) など、T2DM を合併した CV リスクが高い患者を対象とした試験において、その有効性が示されている。科学的背景、HFrEF 患者における医療上のアンメットニーズ、作用機序及びダパグリフロジンの臨床開発プログラムの詳細は、臨床に関する概括評価 2.5.1 項を参照されたい。

最近終了した第 III 相 CV アウトカム試験である DAPA-HF 試験は、T2DM や腎機能障害などの併存疾患を有する又は有さない HFrEF 患者集団を対象として、標準治療に SGLT2 阻害薬を追加投与することを検討した最初の CV アウトカム試験である。本試験の目的は 2.7.3.1.1.4 項に概説する。

¹ Forxiga™/Farxiga®/Edistride™ (ダパグリフロジン) はアストラゼネカグループの商標である。

ダパグリフロジンの有効性は、この DAPA-HF 試験のデータに基づいて評価した。アストラゼネカ社は、第 III 相試験 1 試験に基づく承認申請に対する規制当局の要求を満たし、適応症の根拠となりうると考えている。

2.7.3.1.1.1 全般的な試験デザイン

DAPA-HF 試験は、20 カ国、410 施設で実施された、event-driven、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相、国際共同試験であり、患者 4744 例が無作為に割り付けられた。糖尿病を合併する又は合併しない NYHA 心機能分類 II~IV の HFrEF 患者を対象に、標準治療にダパグリフロジン 10 mg を追加投与したときの心血管死又は心不全イベントの主要複合エンドポイントに対する効果をプラセボと比較検討するように計画した。

主要評価項目は、無作為割付けから心血管死、心不全による入院、又は心不全による緊急受診の複合エンドポイントのうち、いずれかのイベントの初回発現までの期間とした（DAPA-HF 試験治験総括報告書 [CSR] 9.2 項を参照）。副次的評価項目は、複合エンドポイントのうちの心血管死又は心不全による入院のいずれかのイベントの初回発現までの期間、心不全による入院（初発及び再発）及び心血管死の総数、8 カ月時におけるカンザシティ心筋症についての質問票（KCCQ）の症状合計スコアのベースラインからの変化、推算糸球体濾過値（eGFR）の 50% 以上の持続的な低下、末期腎不全移行又は腎臓死のうちいずれかの初回発現までの期間、全死亡（死因を問わない）までの期間であった。すべての死亡、心不全イベント及び腎評価項目（eGFR を除く）は、臨床イベント判定（CEA）委員会にて中央判定された（2.7.3.1.1.6 項）。

適格患者は、ダパグリフロジン又はプラセボに無作為に 1 : 1 の比で割り付けられ、T2DM 合併の有無により層別割付けした。無作為割付け後、Day 14、Day 60、Day 120、Day 240、及び以降 4 カ月ごとに来院した。

本試験は event-driven 試験としてデザインされた。ハザード比を 0.80 とすると、プラセボに対するダパグリフロジンの優越性を検証するための 90% の検出力を得るには、844 件の主要複合エンドポイントのイベント数が必要であった。

2.7.3.1.1.2 試験対象集団

DAPA-HF 試験の適格患者として、NYHA 心機能分類 II~IV で HFrEF と診断記録のある成人であり、各国の HFrEF 治療ガイドラインに従って標準治療を受けていた患者を組み入れた。左室駆出率（LVEF）40% 以下及び N 末端プロ脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）濃度が 600 pg/mL 以上（過去 12 カ月以内に心不全により入院していない場合）又は 400 pg/mL 以上（過去 12 カ月以内に心不全で入院していた場合）とし、診断を確定した。心房細動又は心房粗動の患者は、心不全による入院の既往歴にかかわらず、NT-proBNP 濃度は 900 pg/mL 以上とした。さらに、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者を適格患者とした。DAPA-HF 試験では、T2DM 患者、非糖尿病患者ともに対象患者へ含めた。

主要な除外基準は以下の通りであった。

- 症候性低血圧又は収縮期血圧 95 mmHg 未満
- 直近の心不全の悪化、重大な心血管イベント又は心血管処置（計画された処置を含む）
- 心血管疾患・腎疾患以外の疾患で（悪性腫瘍など）、治験責任医師等により余命 2 年未満と臨床的に判断された者
- 重度（eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満）の腎機能障害、不安定な腎疾患又は急速に進行する腎疾患

- 1 型糖尿病

選択基準と除外基準の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 9.3 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.3 用量及び対照薬

HFrEF 患者を対象とした DAPA-HF 試験では、心不全や腎機能障害などを有する患者を含めた T2DM 患者における有効性及び安全性に関する広範な臨床使用経験に基づいて、ダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与を至適用量として選択した。DAPA-HF 試験では、体液量減少、低血圧及び/又は腎機能の予期しない低下が疑われる臨床的に重要な症状・徴候が認められ、かつ、被験者が常用している薬剤を確認し、必須ではない併用薬（利尿薬及び降圧剤を含むが、治験実施計画書で規定した必須治療薬は除く）の減量又は投与中止を行っても回復しない場合に、治験責任医師の判断により治験薬を 5 mg に減量することを可とした。

試験に組み入れられた HFrEF 患者は最新の標準治療を受けることとした。したがって、このような標準治療下で追加治療の評価を行う試験デザインでは、プラセボは適切な対照薬と考えられた。

用量設定の根拠に関する詳細な考察は、臨床に関する概括評価 2.5.4.1.4 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.4 評価項目

本試験の主要評価項目、副次的評価項目、及び安全性評価項目をそれぞれ 2.7.3.1.1.4.1 項、2.7.3.1.1.4.2 項及び 2.7.3.1.1.4.3 項に要約する。

評価項目の設定根拠については、DAPA-HF 試験 CSR 9.2 項を参照されたい。試験目的及び関連評価項目の包括的なリストは、DAPA-HF 試験 CSR 8 項を参照されたい。試験評価項目の統計学的考察及び解析に関する詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 9.8 項を参照されたい。探索的目的を含む目的及びアウトカム指標の詳細なリストは、DAPA-HF 試験 CSR 8 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.4.1 主要評価項目

主要目的：	評価項目：
標準治療に追加したダパグリフロジンが、心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又はそれと同等のイベントである心不全による緊急受診）の発現率を低下させるか否かについて、プラセボに対する優越性を検証する。	以下の複合評価項目のうち、いずれかの初回発現までの期間： 1 心血管死 2 心不全による入院 3 心不全による緊急受診

2.7.3.1.1.4.2 副次的評価項目

副次的目的：	評価項目：
心血管死又は心不全による入院について、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。	以下の複合評価項目のうち、いずれかの初回発現までの期間： 1 心血管死 2 心不全による入院
心不全による入院（初発及び再発）及び心血管死の総数について、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。	心不全による入院（初発及び再発）及び心血管死の総数
心不全の症状及び身体活動制限に関する KCCQ の症状合計スコアについて、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。 ^a	8 カ月時の KCCQ（心不全の PRO ^b ）の症状合計スコアのベースラインからの変化
ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、腎機能悪化に関する複合評価項目の発現率を低下させるか否かを評価する。	以下の複合評価項目のうち、いずれかの初回発現までの期間： 1 eGFR の 50% 以上の持続的*な低下 2 末期腎不全への移行 ◦ eGFR が持続的に*15 mL/min/1.73 m ² 未満 ◦ 長期の*透析療法、又は、 ◦ 腎移植 3 腎臓死 * CEA 規程の定義による。
ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、全死亡（死因を問わない）の発現率を低下させるか否かを評価する。	全死亡（死因を問わない）までの期間

^a 当初の KCCQ 評価項目は「心不全の症状及び身体活動制限に関する症状合計スコア」であった。治験実施計画書第 2.0 版（9.9.1 項）で「心不全症状の症状合計スコア」に改訂した。しかし、治験実施計画書第 2.0 版では、「身体活動制限」は削除されなかった。評価項目は統計解析計画書第 3.0 版（9.9.2 項）で正しく定義されている。

^b 患者報告アウトカム（Patient Reported Outcome）

2.7.3.1.1.4.3 安全性評価項目

安全性の目的：	評価項目：
対象患者集団におけるダパグリフロジンの安全性及び忍容性を評価する。	1 重篤な有害事象 2 治験薬の投与中止に至った有害事象 3 血液生化学検査／血液学検査項目における変動 4 注目すべき有害事象（体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象、重度の低血糖事象、骨折、糖尿病ケトアシドーシス（DKA）、切断に至った有害事象、下肢切断のリスクとなる有害事象〔前兆事象〕）

2.7.3.1.1.5 併用薬剤

2.7.3.1.1.5.1 心不全の標準治療

Dapa-HF 試験では、各国の治療ガイドラインに従って HFrEF に対する標準的な基礎治療を受けている患者を組入れ対象とした。治療薬は、禁忌又は忍容性がない場合を除いて、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）又は sacubitril/valsartan 及びβ遮断薬、並びにミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）を適宜用いることとした。ほとんどの患者は、症状をコントロールするために利尿薬、一般にループ利尿薬を必要と想定した。併用療法の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 9.4.5.1 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.5.2 併存疾患の治療

患者は、必要に応じて、心血管リスク因子に対する治療及び糖尿病に対する標準治療を適切に受けることとした。併存疾患の治療の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 9.4.5 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.5.3 併用禁止薬剤

いかなる SGLT2 阻害薬の治験薬との併用投与は、試験期間中を通じて禁止した。ただし、治験薬を中断又は中止した場合、試験結果の解釈に影響を与えるため、他に患者を適切に治療できる可能な方法が考えられない場合に限り、非盲検下で SGLT2 阻害薬を投与してもよいこととした。併用禁止薬剤の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 9.4.5.2 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.6 イベントの判定

主要評価項目及び副次的評価項目の以下の各要素を判定した：

- 心血管死
- 心不全による入院
- 心不全による緊急受診
- 長期の透析療法
- 腎移植

これらのイベントは、CEA 委員会により中央判定された。有効性の主要評価項目及び副次的評価項目並びにそれらの各要素の評価には、CEA 委員会により判定及び確定されたイベントのみを用いることとした。さらに、以下の探索的評価項目のイベントも CEA 委員会又は DKA 独立判定委員会が判定することとした：血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇、心虚血性イベント（心筋梗塞及び不安定狭心症²）、脳血管イベント（脳卒中及び一過性脳虚血発作³）、DKA（有効性評価項目ではなく、安全性の評価項目として判定）。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 DAPA-HF 試験の要約

DAPA-HF 試験の結果を以下に要約する。DAPA-HF 試験 CSR の要約は、「個々の試験のまとめ」に記載している。

DAPA-HF 試験は、20 カ国 410 施設で実施された、国際共同、event-driven、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験であり、4744 例が無作為割付けされた。本試験では、HFrEF 患者を対象に、標準治療に加えてダパグリフロジン 10 mg を投与したときの心血管死又は心不全イベントからなる主要複合エンドポイントに対する効果を、プラセボと比較検討するように計画した。

主要目的：

標準治療に追加したダパグリフロジンが、心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又はそれと同等のイベントである心不全による緊急受診）の発現率を低下させるか否かについて、プラセボに対する優越性を検証した。

副次的目的：

心血管死又は心不全による入院、心不全による入院（初発及び再発）及び心血管死の総数、心不全の症状に関する KCCQ の症状合計スコアについて、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較した。また、ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、腎機能悪化に関する複合エンドポイントの発現率を低下させるか否か、全死亡（死因を問わない）の発現率を低下させるか否かを評価した。

安全性目的：

対象患者集団におけるダパグリフロジンの安全性及び忍容性を評価した。

対象集団：

NYHA 心機能分類 II～IV、LVEF が 40%以下、eGFR が 30 mL/min/1.73 m²以上、T2DM 患者（45.1%）又は非糖尿病患者（54.9%）で、HFrEF の標準治療を受けている成人 HFrEF 患者 4744 例を対象とした。

² 心筋梗塞は判定の転帰であり、そのため潜在的な心筋梗塞の最小重要差により不安定狭心症も報告された。

³ 脳卒中は判定の転帰であり、そのための潜在的な脳卒中の最小重要差により一過性脳虚血発作も報告された。

試験デザイン：

適格患者をダパグリフロジン 10 mg 又はプラセボに 1 : 1 の比で無作為に割り付け、T2DM の有無により層別割り付けした。本試験は event-driven 試験であり、プラセボに対するダパグリフロジンの優越性を検証する 90%の検出力（ハザード比 0.80）を得るのに、事前に設定した主要評価項目のイベント 844 件を収集することが必要であった。ダパグリフロジンの優越性を検証するため、主要評価項目イベントの約 75%が収集された時点で事前に計画した中間解析を実施した結果、試験を計画通りに継続することとした。

有効性の結果：

ダパグリフロジンは、心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）の複合エンドポイントの発現率を低下させる上で、プラセボと比較して優越性を示した（ハザード比 0.74 [95%信頼区間 (CI) : 0.65, 0.85]、 $p < 0.0001$ ）。ダパグリフロジン群で心血管死又は心不全イベントの発現率がプラセボ群と比較して低いことから、主要複合エンドポイントの 3 つの要素はいずれもダパグリフロジンの治療効果として寄与していた。ダパグリフロジン群では、プラセボ群と比較して、心血管死（ハザード比 0.82 [95% CI : 0.69, 0.98]）、心不全による入院（ハザード比 0.70 [95% CI : 0.59, 0.83]）及び心不全による緊急受診（ハザード比 0.43 [95% CI : 0.20, 0.90]）のリスクの低下がみられた。心血管死又は心不全イベントによる複合エンドポイントに対するダパグリフロジンのベネフィットは、非糖尿病患者を含むサブグループ間で概ね一貫していた。

治療効果は、心血管死及び心不全による入院の再発イベントからなる複合エンドポイントでも支持された（Rate ratio 0.75 [95% CI : 0.65, 0.88]、 $p = 0.0002$ ）。また、KCCQ の症状合計スコアに基づくと、ダパグリフロジンは心不全症状の改善においてプラセボと比較して優越性を示した（Win ratio 1.18 [95% CI : 1.11, 1.26]、 $p < 0.0001$ ）。統計学的に有意ではないものの、ダパグリフロジン群で報告された腎関連複合エンドポイントのイベント数は、プラセボ群と比較して少なかった（ハザード比 0.71 [95% CI : 0.44, 1.16]、 $p = 0.1681$ ）。さらに、探索的評価項目である血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇が認められた患者は、プラセボ群（77 例 [3.2%]）と比較してダパグリフロジン群（43 例 [1.8%]）で少なかった。正式に有意性は検証されていないが、プラセボと比較して、ダパグリフロジン群では全死亡（死因を問わない）のリスクの低下がみられた（ハザード比 0.83 [95% CI : 0.71, 0.97]）。

安全性の結果：

試験薬の投与期間の中央値は、ダパグリフロジン群で 17.8 カ月、プラセボ群で 17.6 カ月であった。DAPA-HF 試験の患者集団に対するダパグリフロジンの忍容性は良好であった。有害事象による投与中止の発現割合は低く、投与群間で同程度であった（ダパグリフロジン群 4.7%、プラセボ群 4.9%）。On treatment 期における腎関連事象は、ダパグリフロジン群で 141 例（6.0%）、プラセボ群で 158 例（6.7%）と同程度であった。ダパグリフロジン群における重篤な腎関連事象はプラセボ群と比較して少なかった（ダパグリフロジン群で 34 例 [1.4%]、プラセボ群で 58 例 [2.4%]）。On treatment 期において体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 170 例（7.2%）、プラセボ群で 153 例（6.5%）と同程度であった。ダパグリフロジン群では重篤な体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は少なく、ダパグリフロジン群で 23 例（1.0%）、プラセボ群で 38 例（1.6%）であった。On/off treatment 期における切断（ダパグリフロジン群 13 例 [0.5%]、プラセボ群 12 例 [0.5%]）、及び骨折（ダパグリフロジン群 49 例 [2.1%]、プラセボ群 50 例 [2.1%]）の発現例数は少なく、投与群間で同程度であった。また、On treatment 期における重度の低血糖事象の発現例数は少なく、投与群間で同程度であ

り、いずれも糖尿病患者で認められた（8例9件、各投与群4例）。DKAは3例で認められ、全例がダパグリフロジン群の糖尿病患者であった。

結論：

ダパグリフロジンを標準治療に追加して投与することにより、心不全死、心不全による入院又は心不全による緊急受診からなる複合エンドポイントのリスクを、プラセボと比較して有意に低下させることが示された。さらに、KCCQの症状合計スコアを指標とした心不全症状に対するベネフィットもプラセボと比較して有意に優れていた。正式に有意性を検証していないが、ダパグリフロジンの投与により、プラセボと比較して全死亡（死因を問わず）のリスクの低下がみられた。ダパグリフロジンの確立された安全性プロファイルに基づくと、DAPA-HF試験から得られた安全性データに新たな安全性上の懸念はみられなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本概要は、第III相試験1試験の結果に基づいている。アストラゼネカ社は、第III相試験1試験に基づく申請が欧米の規制当局の要求を満たし、適応症の根拠となりうると考えている（臨床に関する概括評価2.5.4.2.3.6項を参照）。本項ではDAPA-HF試験の試験対象集団及び有効性の結果について記載する。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本項では、被験者の内訳、被験者背景及びその他のベースライン特性について以下に考察する。

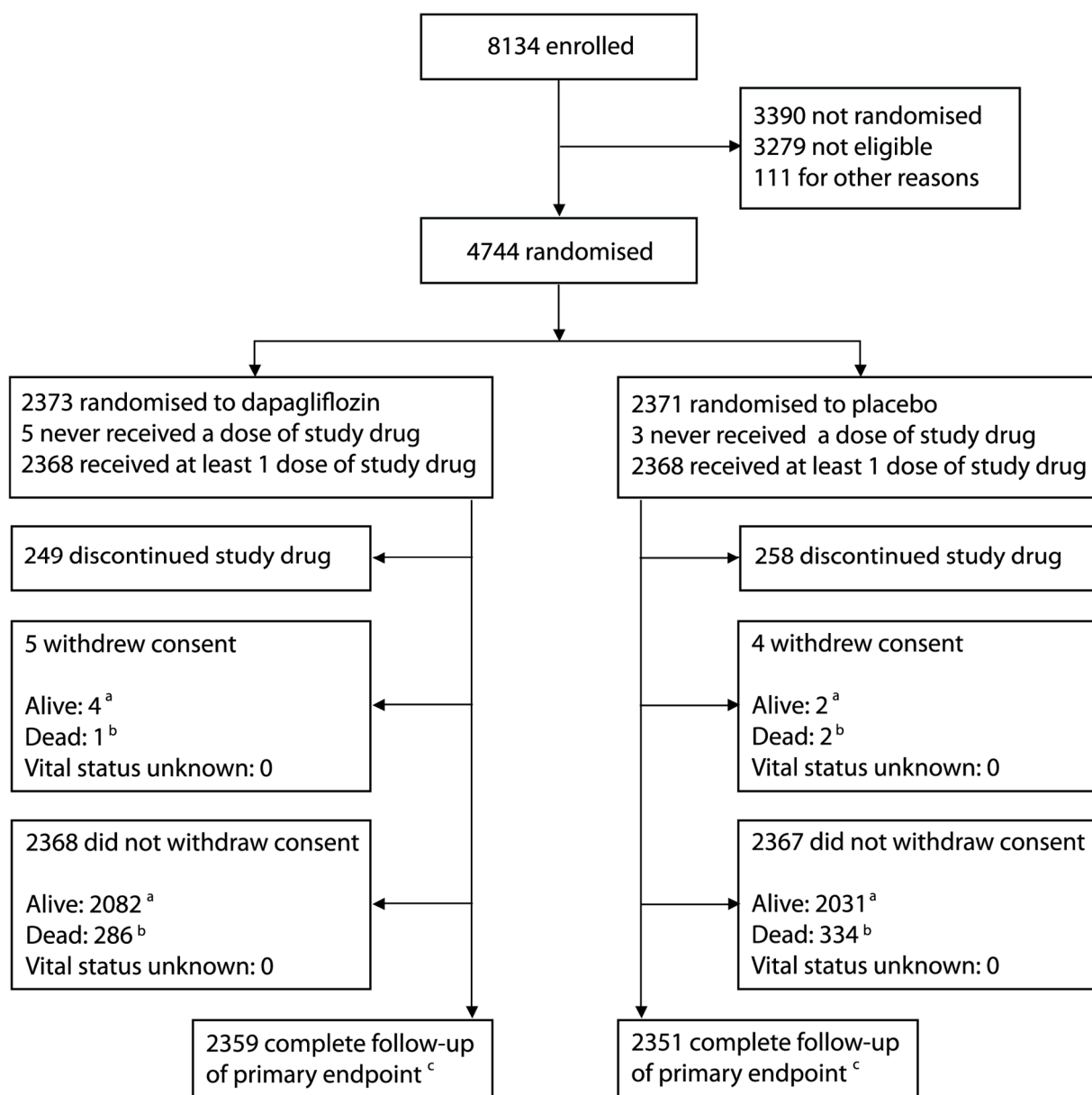
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

20カ国の410施設で登録された合計4744例が無作為割付けされた。最初の患者は2017年2月■日に、最後の患者は20■年■月■日に無作為割付けされた。2019年7月17日が最も遅い患者の最終来院日であった。

本試験の主要解析打ち切り日（PACD）までの追跡期間の中央値は18.2カ月であった（DAPA-HF試験CSR表14.1.10を参照）。全体で、4710例（99.3%）が、有効性の主要評価項目の追跡を完了した。同意撤回例は9例と少なく、試験終了時には全例の生存状況の確認が取れており、追跡不能となった患者は2例（生死が不明）であった（図1）。治験薬の投与中止は少なく、ダパグリフロジン群（10.5%）とプラセボ群（10.9%）で同程度であった。治験薬の投与中止で多かった理由は、患者の判断が238例（5.0%）、有害事象が221例（4.7%）であった（DAPA-HF試験CSR表14.1.1を参照）。

試験に組み入れられた患者集団に関する詳細は、DAPA-HF試験CSR 10.1項を参照されたい。

図 1 被験者の内訳



Source: see DAPA-HF CSR Table 14.1.1 in CTD Module 5.3.5.1.

^a Confirmed alive on or after primary analysis censoring date.

^b Dead at any time during study.

^c Complete follow-up of the primary endpoint was defined as: the patient had a primary endpoint event, died from non-CV death or had complete event assessment on or after the primary analysis censoring date.

2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱は、頻度及び種類に関して、投与群間に不均衡は認められなかった。

LVEF が 40%を超えた患者 1 例が無作為割付けされた (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.7.2 を参照)。また、無作為割付け前 12 カ月以内に LVEF の選択基準を満たさなかったにもかかわらず、合計 92 例 (1.9%) が無作為割付けされ、その内訳はダパグリフロジン群で 54 例 (2.3%)、プラセボ群で 38 例 (1.6%) であった (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.2 を参照)。これらの患者のほとんどが手術、医療機器又は薬物治療等の処置を受け、割付け前 12 カ月の間に処置により LVEF が改善する可能性があったものの、処置後から 3 カ月以上経過後に LVEF を再測定し適格性を判断するという事前の規定が遵守されていない。

試験期間中、計 26 例 (0.5%) が非盲検下で治験薬以外の SGLT2 阻害薬を服用し、うち 13 例 (0.3%) は併用禁止薬の規定違反 (すなわち、治験薬を中止/中断することなく併用投与された) と判断された (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.5.4 及び表 14.1.5.5 を参照)。

治験実施計画書からの逸脱の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 10.2 項を参照されたい。

2.7.3.3.1.3 解析対象集団

最大の解析対象集団 (FAS) 及び安全性解析対象集団 (表 1) のいずれにおいても、両投与群の患者数は同程度であった。

無作為割付けされたすべての患者を FAS に含め、有効性の主要評価項目、副次的評価項目及び探索的評価項目の解析対象集団とした。

患者 8 例は治験薬を服用しておらず、安全性解析対象集団から除外した。

表 1 解析対象集団

	Number of subjects	
	Dapa 10 mg	Placebo
Subjects randomised	2373	2371
Subjects included in full analysis set	2373	2371
Subjects included in safety analysis set ^{a,b}	2368	2368
Subjects excluded from safety analysis set ^a (Patients who did not receive at least one dose of IP)	5	3

Source: see DAPA-HF CSR Table 14.1.3 in Module 5.3.5.1

^a All randomised patients who received at least 1 dose of IP.

^b 0 patient randomised to placebo incorrectly received dapa (only) and are allocated to dapa in safety analysis.

0 patient randomised to dapa incorrectly received placebo (only) and are allocated to placebo in safety analysis.

Dapa Dapagliflozin. IP investigational product.

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

2.7.3.3.1.4.1 被験者の人口統計学的特性

全患者集団における平均年齢は 66.3 歳であった。そのうち 57.2%は 65 歳超、21.1%は 75 歳超であった。全体で 23.4%が女性であった。地域別では、合計 45.4%の患者がヨーロッパで、14.3%が北米で、17.2%が南米で、23.1%がアジアであった。ほとんどの患者（70.3%）は白人であり、23.5%はアジア人、4.8%は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。患者の人口統計学的特性は、投与群間でバランスがとれていた。

人口統計学的特性の詳細データは、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.4 を参照されたい。

2.7.3.3.1.4.2 被験者のベースライン特性

体重、ボディ・マス・インデックス（BMI）及び血圧を含む被験者のベースライン特性は、投与群間でバランスがとれていた。ベースライン時の T2DM 患者（T2DM の既往歴有り、又は Visit 1 及び Visit 2 の両方でヘモグロビン A1c [HbA1c] が 6.5%以上のいずれかを満たす者と定義）の割合は同程度であり、各投与群の 41.8%が T2DM の既往歴を有し、ダパグリフロジン群及びプラセボ群の各 3.5%及び 3.1%は 2 回の Visit で HbA1c が 6.5%以上の定義を満たし、T2DM と分類された。

被験者のベースライン特性の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 10.4.2 項及び表 14.1.4 を参照されたい。

2.7.3.3.1.4.3 心不全関連のベースライン特性

HFrEF の診断から登録までの期間は 5 年以内が最も多かった。試験登録前に合計 2251 例（47.4%）が心不全の入院歴を有しており、無作為割付け前 12 カ月以内の入院が最も多かった。

患者の多く（67.5%）は登録時に NYHA 心機能分類 II に分類された。両投与群において、LVEF の中央値（四分位範囲 [IQR]）は 32%（26～37%）であり、HFrEF の病因は虚血性心疾患が最も多かった。両投与群で、NT-proBNP 値の中央値（IQR）は 1437 pg/mL（857～2650 pg/mL）であった。HFrEF のベースライン特性は投与群間でバランスがとれていた（表 2）。

eGFR の平均値は 65.8 mL/min/1.73 m²であり、患者の 40.6%で eGFR が 60 mL/min/1.73 m²未満であった。本試験の選択基準として、登録時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m²以上であることを規定していた。eGFR は登録時（Visit 1）に測定し、無作為割付け時（Visit 2、登録 14 日後）にも測定した。したがって、ベースラインの eGFR（Visit 1 及び Visit 2 の平均値）が 30 mL/min/1.73 m²未満であった 24 例は無作為割付けされた。HFrEF 関連の臨床検査値は、投与群間でバランスがとれていた（表 3）。

表 2 心不全関連のベースライン特性 (FAS)

		Dapa 10 mg (N=2373)	Placebo (N=2371)	Total (N=4744)
Subject characteristic				
NYHA class at enrolment n (%)	n	2373	2371	4744
	II	1606 (67.7)	1597 (67.4)	3203 (67.5)
	III	747 (31.5)	751 (31.7)	1498 (31.6)
	IV	20 (0.8)	23 (1.0)	43 (0.9)
LVEF (%)	n	2373	2371	4744
	Q1	26	25	26
	Median	32	32	32
	Q3	37	36	37
Main aetiology of HF n (%)	n	2373	2371	4744
	Ischaemic	1316 (55.5)	1358 (57.3)	2674 (56.4)
	Non-Ischaemic	857 (36.1)	830 (35.0)	1687 (35.6)
	Unknown	200 (8.4)	183 (7.7)	383 (8.1)
Atrial Fibrillation or Flutter at enrolment ECG	n	2373	2371	4744
	Yes	569 (24.0)	559 (23.6)	1128 (23.8)
QRS duration	n	2358	2358	4716
	QRS duration ≥150 msec	546 (23.2)	499 (21.2)	1045 (22.2)
	QRS duration ≥130 msec	839 (35.6)	798 (33.8)	1637 (34.7)
NT-proBNP (pg/mL) ^a	n	2372	2370	4742
	Q1	857	857	857
	Median	1428	1446	1437
	Q3	2655	2641	2650

Source: see DAPA-HF CSR Table 14.1.7.2 in CTD Module 5.3.5.1

^a The last value on or prior to date of first dose of study drug.

n is the number of patients with non-missing data and the denominator for percentages.

Dapa Dapagliflozin. ECG electrocardiogram. FAS Full analysis set. HF Heart failure. LVEF Left Ventricular Ejection Fraction. Max Maximum. Min Minimum. N Number of subjects in treatment group. NT-proBNP N-terminal pro b-type natriuretic peptide. NYHA New York Heart Association. Q1 1st quartile. Q3 3rd quartile. SD Standard deviation.

表 3 臨床検査値のベースライン特性

		Dapa 10 mg (N=2373)	Placebo (N=2371)	Total (N=4744)
Subject characteristic				
Serum Creatinine ($\mu\text{mol/L}$) ^a	n	2372	2370	4742
	Q1	83	84	83
	Median	99.0	100.0	99.0
	Q3	120	119	120
eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) ^b	n	2372	2370	4742
	Q1	51	51	51
	Median	64.0	64.0	64.0
	Q3	80	79	80
	Mean	66.0	65.5	65.8
	SD	19.6	19.3	19.4
eGFR category ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) ^b	n	2372	2370	4742
	< 30	13 (0.5)	11 (0.5)	24 (0.5)
	30- < 45	349 (14.7)	346 (14.6)	695 (14.7)
	45- < 60	600 (25.3)	607 (25.6)	1207 (25.5)
	≥ 60	1410 (59.4)	1406 (59.3)	2816 (59.4)
Serum Potassium (mmol/L) ^a	n	2367	2368	4735
	Q1	4	4	4
	Median	4.5	4.5	4.5
	Q3	5	5	5
Serum Sodium (mmol/L) ^a	n	2371	2369	4740
	Q1	138	138	138
	Median	140.0	140.0	140.0
	Q3	142	142	142
Blood urea nitrogen (mg/dL) ^a	n	2372	2370	4742
	Q1	17	17	17
	Median	21.0	21.3	21.0
	Q3	27	28	27
Haemoglobin (g/L) ^a	n	2353	2354	4707
	Q1	125	126	125
	Median	136.0	136.0	136.0
	Q3	146	146	146
Anaemia				
Men: Haemoglobin <130 g/L	n	1795	1812	3607
	Yes	519 (28.9)	493 (27.2)	1012 (28.1)

表 3 臨床検査値のベースライン特性

		Dapa 10 mg (N=2373)	Placebo (N=2371)	Total (N=4744)
Subject characteristic				
Women: Haemoglobin <120 g/L	n	558	542	1100
	Yes	144 (25.8)	146 (26.9)	290 (26.4)

Source: see DAPA-HF CSR Table 14.1.7.4 in CTD Module 5.3.5.1

^a The last value on or prior to date of first dose of study drug.

^b The mean of eGFR at enrolment and randomisation visit calculated from central laboratory creatinine value. n is the number of patients with non-missing data and the denominator for percentages.

Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum. N Number of subjects in treatment group. Q1 1st quartile. Q3 3rd quartile. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

ベースライン時の KCCQ の症状合計スコアの平均値は、ダパグリフロジン群で 73.15、プラセボ群で 74.09 であった（範囲 0～100、スコアが高いほど症状が少ない／軽度である）。4744 例のうち 93.7%からベースライン時の KCCQ データが収集された。ベースライン時の欠測値の割合は、投与群間で同程度であった。

ベースラインにおける心不全の特性に関する詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.7.2、表 14.1.7.4 及び表 14.2.4.2 を参照されたい。臨床検査値の詳細は、SI 単位及び従来の単位の各々の集計結果を DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.16.1～表 14.3.16.3 に示した。

2.7.3.3.1.4.4 既往歴

重要な内科的な既往歴及び手術歴は投与群間で同様であった。

治療歴の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.6.1 及び表 14.1.6.2 を参照されたい。

2.7.3.3.1.5 併用薬剤及び治験薬の遵守状況

2.7.3.3.1.5.1 併用薬剤

無作為割付け時においてすべての患者は HFrEF の標準治療を受けていた（表 4）。両投与群全体で、患者の 93.6%が ACE 阻害薬、ARB 又は ARNI (sacubitril/valsartan) を、96.1%が β 遮断薬を、71.0%が MRA を、93.4%が利尿薬を投与されており、利尿薬の中ではループ利尿薬が最も多かった。無作為割付け時の心不全治療薬は、投与群間で同様であった。他の併用薬については、DAPA-HF 試験の CSR 表 14.1.5.1～表 14.1.5.5 を参照されたい。

表 4 無作為割付け時の心不全治療薬（FAS）

	Number (%) of subjects		
	Dapa 10 mg (N=2373)	Placebo (N=2371)	Total (N=4744)
Treatments			
ACE inhibitor (ACEi)	1332 (56.1)	1329 (56.1)	2661 (56.1)
Angiotensin receptor blocker (ARB)	675 (28.4)	632 (26.7)	1307 (27.6)
Neprilysin inhibitor/ARB (ARNI)	250 (10.5)	258 (10.9)	508 (10.7)
Beta Blocker	2278 (96.0)	2280 (96.2)	4558 (96.1)
Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)	1696 (71.5)	1674 (70.6)	3370 (71.0)
ACEi or ARB	1999 (84.2)	1953 (82.4)	3952 (83.3)
ACEi, ARB or ARNI	2235 (94.2)	2207 (93.1)	4442 (93.6)
(ACEi, ARB or ARNI) and Beta Blocker	2151 (90.6)	2125 (89.6)	4276 (90.1)
(ACEi, ARB or ARNI) and Beta Blocker and MRA	1558 (65.7)	1533 (64.7)	3091 (65.2)
Diuretics	2216 (93.4)	2217 (93.5)	4433 (93.4)
Loop diuretics	1907 (80.4)	1918 (80.9)	3825 (80.6)
Other diuretics ^a	1798 (75.8)	1757 (74.1)	3555 (74.9)
Vasodilators	404 (17.0)	362 (15.3)	766 (16.1)
Digitalis glycosides	445 (18.8)	442 (18.6)	887 (18.7)
Ivabradine	119 (5.0)	109 (4.6)	228 (4.8)

Source: see DAPA-HF CSR Table 14.1.5.1 in CTD Module 5.3.5.1

^a Other diuretics include Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA).

This table includes medication with at least one dose taken before date of randomisation and with no stop date before date of randomisation.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. N Number of subjects in treatment group. HF Heart failure

薬物療法に加えて、一部の患者では心不全に対して医療機器による治療（すなわち、心臓再同期療法除細動器 [CRT-D]、心臓再同期療法ペースメーカー [CRT-P] 又は植込み型除細動器 [ICD]）が行われていた。医療機器による治療を受けている患者の割合は、投与群間で同様であった。ベースライン時の医療機器による治療の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.7.2 を参照されたい。

ACE 阻害薬、ARB、ARNI、β 遮断薬及び MRA の使用割合は、試験期間を通してベースラインと同様に高かった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.5.6 を参照）。

併用薬剤に関する詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.5.1～表 14.1.5.6 を参照されたい。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、事前に設定したすべての主要評価項目及び副次的評価項目について述べる。

2.7.3.3.2.1 有効性の結果の要約

主要評価項目においてダパグリフロジンはプラセボに対する優越性が示された。検証的検定は事前に規定した階層に従って有効性の副次的評価項目に進んだ（表 5）。

主要複合エンドポイント及びその各要素の解析結果から、ダパグリフロジン 10 mg は HFrEF 患者の心血管死及び心不全イベントのリスクを大幅に低下させることが明らかとなった。治療効果は、事前に規定したサブグループ（糖尿病の有無、腎機能、心不全重症度を含む）のいずれにおいても、一貫した傾向がみられた。ダパグリフロジン投与により、全死亡（死因を問わない）の名目上有意な低下もみられた。

さらに、ダパグリフロジンは心不全症状に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットを示した。

以上より、ダパグリフロジンを標準治療に上乘せすることで、HFrEF 患者において大幅な、臨床的に重要なベネフィットがもたらされた。有効性の主要評価及び副次的評価の結果の詳細は、2.7.3.3.2.2 項、2.7.3.3.2.2.1 項及び 2.7.3.3.3 項で考察する。

表 5 主要評価項目及び副次的評価項目の階層化の検証的解析の概要（FAS）

Variable	Type of estimate	Dapa 10 mg (N=2373)	Placebo (N=2371)	Comparison between groups	95% CI	p- value
		n ^a	n ^a			
The composite of CV death, hospitalisation for HF or urgent HF visit	Hazard ratio	386	502	0.74	(0.65, 0.85)	<0.0001 ^s
The composite of CV death or hospitalisation for HF	Hazard ratio	382	495	0.75	(0.65, 0.85)	<0.0001 ^s
The composite of recurrent HF hospitalisations and CV death	Rate ratio	567	742	0.75	(0.65, 0.88)	0.0002 ^s
Change from baseline to 8 months in the KCCQ total symptom score	Win ratio	2252	2235	1.18	(1.11, 1.26)	<0.0001 ^s
The composite of ≥50% sustained decline in eGFR, ESRD or Renal death	Hazard ratio	28	39	0.71	(0.44, 1.16)	0.1681
Death from any cause	Hazard ratio	276	329	0.83	(0.71, 0.97)	0.0217

Source: see DAPA-HF CSR Table 14.2.1 in CTD Module 5.3.5.1

^a n is the number of patients with event for time to first event analysis (hazard ratio estimate), total number of events for recurrent event analysis (rate ratio estimate) and the number of patients alive at 8 months in the analysis of KCCQ.

^s Indicates statistical significance. Statistical testing is performed in the sequence above until the first non-significant result is observed, at a 2-sided significance level 0.0499, adjusted for interim analysis.

A hazard ratio <1, a rate ratio <1, or a win ratio >1 favours Dapa.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. ESRD End stage renal disease. FAS Full analysis set. HF Heart failure. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. N Number of subjects in treatment group.

2.7.3.3.2.2 有効性の主要評価項目：心血管死又は心不全イベント

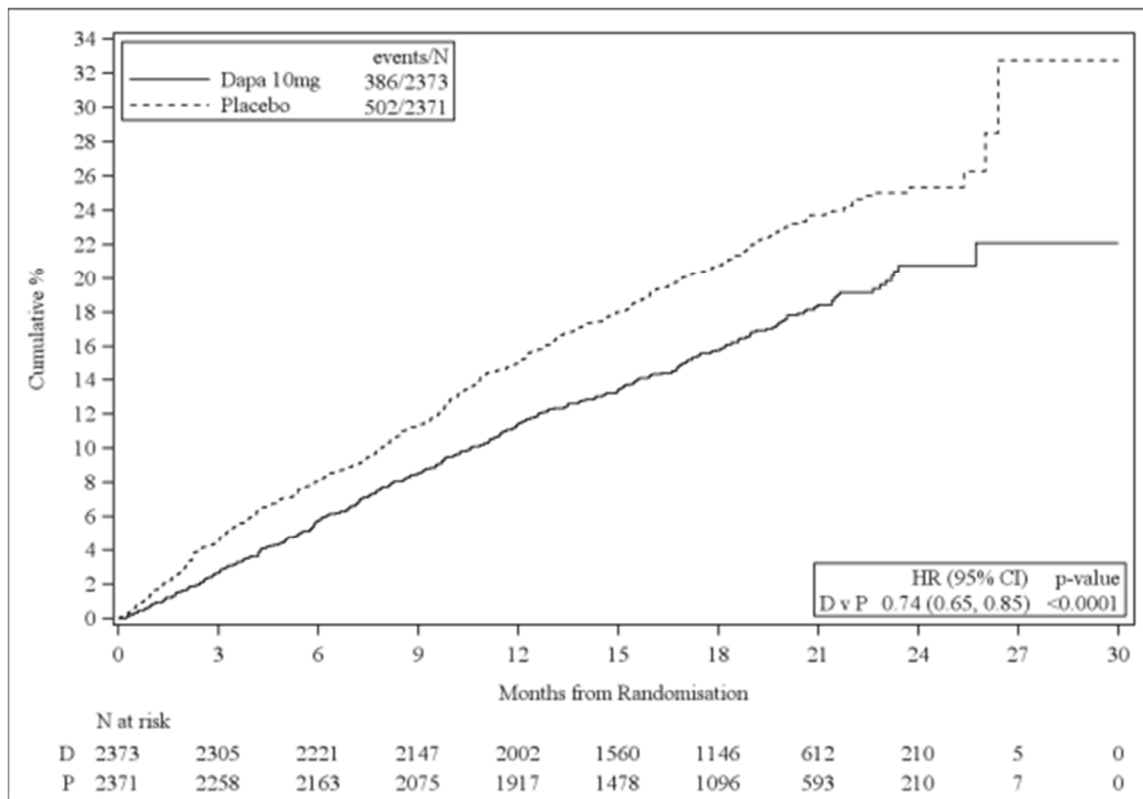
ダパグリフロジンは、心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）の複合エンドポイントの発現率を低下させる上で、プラセボと比較して有意に優れてお

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

り、相対リスク減少は26% (95% CI : 15%, 35%, $p < 0.0001$) であった (図2 及び DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.1 を参照)。ダパグリフロジン群及びプラセボ群で心血管死又は心不全イベントを発現した患者数はそれぞれ386例及び502例であり、100人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ11.6及び15.6であった。325例は、最初のイベントとして心血管死を呈した (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.2 を参照)。

心血管死又は心不全イベントの複合エンドポイントのKaplan-Meier 曲線を図2に示す。各群の曲線は投与開始早期から分離し、試験期間中も差の拡大が継続した。

図2 心血管死又は心不全イベントからなる主要複合エンドポイントのKaplan-Meier 曲線 (FAS)



Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.11 in CTD Module 5.3.5.1

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HF Heart failure. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

ダパグリフロジン群では心血管死、心不全による入院、及び心不全による緊急受診の発現率がプラセボ群と比較して低く、主要複合エンドポイントの3要素はいずれもダパグリフロジンの治療効果として寄与していた。プラセボと比較したときのダパグリフロジン投与による相対リスク

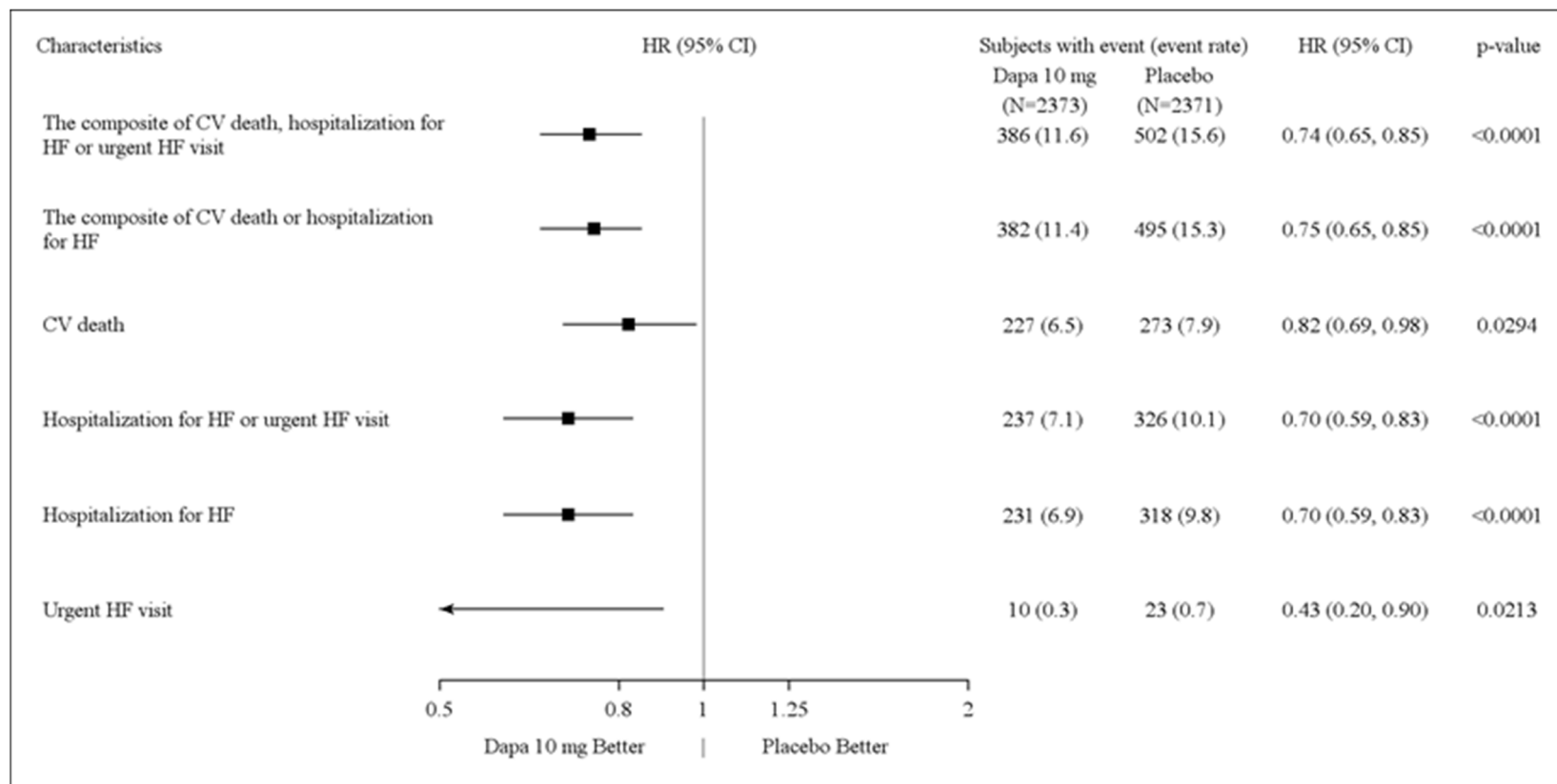
一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

減少は、心血管死が 18% (95% CI : 2%, 31%)、心不全による入院が 30% (95% CI : 17%, 41%)、心不全による緊急受診が 57% (95% CI : 10%, 80%) であった (図 3)。

主要複合エンドポイントのサブグループ解析については、2.7.3.3.3.1 項で考察する。

主要評価項目に関する詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.1～表 14.2.2.9 及び図 14.2.2.11～図 14.2.2.20 を参照されたい。

図3 主要複合エンドポイント及び各要素のフォレストプロット (FAS)



Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.10 in CTD Module 5.3.5.1

The number of events for the individual components are the actual number of first events for each component and their sum exceeds the number of events for the composite endpoint.

Event rates are presented as the number of subjects with event per 100 patient-years of follow-up.

Hazard ratio for Dapa 10 mg versus placebo, confidence intervals and 2-sided p-value are calculated from Cox proportional hazards model (score test) stratified by T2DM status at randomisation, with factors for treatment group and history of HF hospitalisation.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目の感度分析

主要複合エンドポイントに関する結果の安定性を評価するため、感度分析を実施した。

「死因不明」とされた死亡を評価イベントに含めずに打ち切りイベントとした感度分析の結果は、主要な解析の結果と一貫していた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.7 を参照）。

不完全な追跡調査及び非心血管死による PACD 前の打ち切りに関して、主要評価項目の結果の安定性を評価するため、tipping point 解析を事前に規定した。しかし、得られた治療効果の大きさ、PACD 前に各投与群の打ち切り例が 3%未満であったこと、及び不完全な追跡調査の頻度が低かったことから（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.8 を参照）、tipping point 解析を実施せず、「最悪のシナリオ」を解析した。非心血管死による打ち切り例を含めて、PACD 前に打ち切りとなったダパグリフロジン群の患者は、イベント補完時期とした打ち切り時に複合評価イベントが発現したとみなした。これにより、ダパグリフロジン群で合計 54 件の新たなイベントが補完された（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.8 を参照）。PACD 前に打ち切りとなったプラセボ群の患者はそのまま打ち切り例とし、イベントはなかったとみなした。本解析では、ダパグリフロジン群の打ち切り例にとって最も好ましくないアウトカムを想定しているが、得られた治療効果は統計学的に有意であった（ハザード比 0.85 [95% CI : 0.74, 0.96]、 $p=0.0103$ ）（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.9 を参照）。

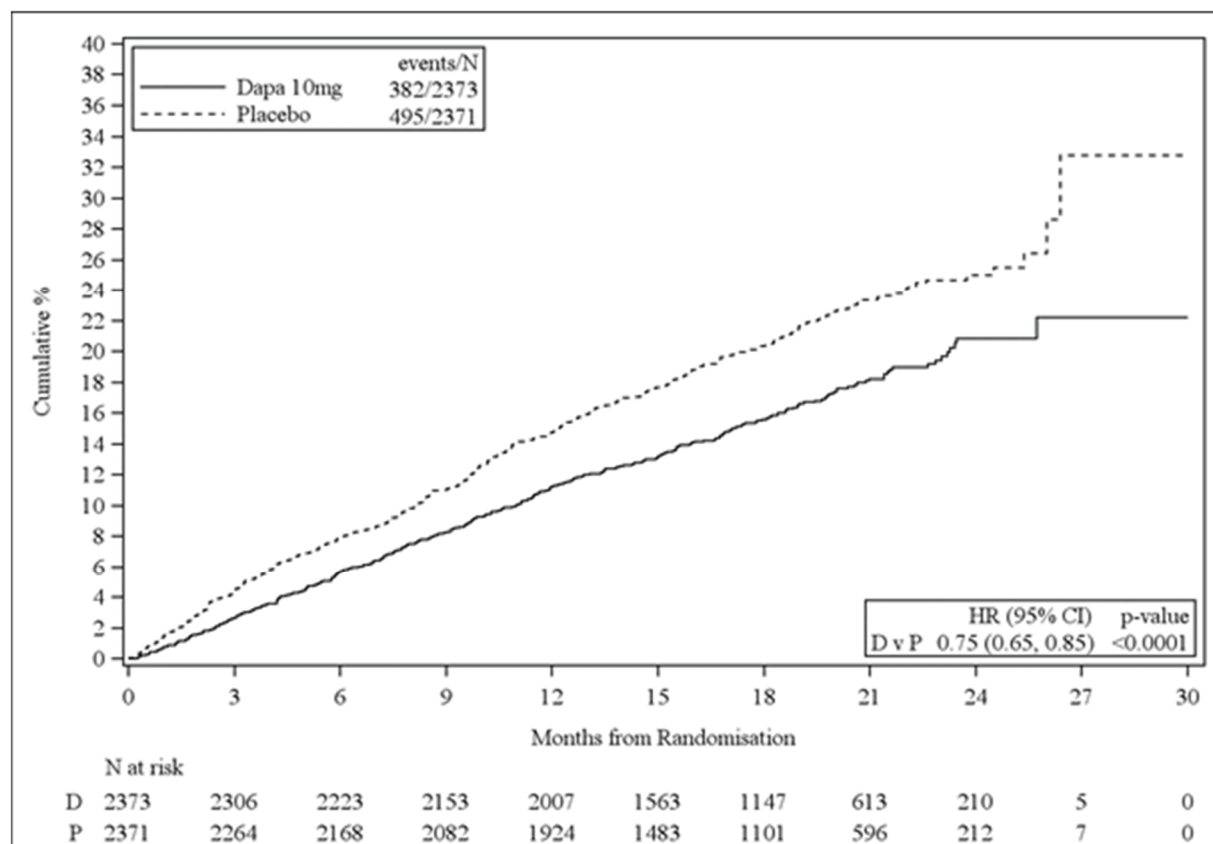
さらに、探索的評価項目である心不全の悪化（心血管死、心不全による入院、心不全による緊急受診、又は心不全悪化の症状・徴候を示すエビデンスの記録）を反映する拡大複合エンドポイントの発現率の低下は、主要複合エンドポイントと同様に、名目上有意であった（ハザード比 0.73 [95% CI : 0.65, 0.82]、 $p<0.0001$ ）（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.7.1 を参照）。

2.7.3.3.2.3 有効性の副次的評価項目

2.7.3.3.2.3.1 心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間

ダパグリフロジン群は、心血管死又は心不全による入院の最初のイベント発現までの期間において、プラセボ群と比較して有意に優れていた（図 4）。複合エンドポイントの各要素の発現については、2.7.3.3.2.2 項で考察する。

図 4 心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.12 in CTD Module 5.3.5.1

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HF Heart failure.

HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

心血管死及び心不全による入院の評価項目の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.1、表 14.2.2.2、表 14.2.2.4 及び表 14.2.2.5、並びに DAPA-HF 試験 CSR 図 14.2.2.12～図 14.2.2.14 及び図 14.2.2.16 を参照されたい。

2.7.3.3.2.3.2 心血管死及び心不全による入院の総数

ダパグリフロジン群は、心血管死及び心不全による入院（再発）の総数からなる複合エンドポイントのイベント数の減少において、プラセボ群と比較して有意に優れていた。心血管死又は心不全による入院の総数はダパグリフロジン群で 567 件及びプラセボ群で 742 件であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 16.3 及び 21.6 であった（表 6）。

表 6 心血管死又は心不全による入院（再発）からなる複合エンドポイントの解析（FAS）

Variable	Number of events	Dapa 10 mg (N=2373)		Placebo (N=2371)		95% CI	p-value
		Event rate	Number of events	Event rate	Rate/Hazard Ratio ^a		
The composite of CV death or recurrent HF hospitalisations	567	16.3	742	21.6	0.75	(0.65, 0.88)	0.0002
Recurrent HF hospitalisations	340	9.8	469	13.6	0.72	(0.59, 0.86)	0.0005
CV Death ^a	227	6.5	273	7.9	0.82	(0.69, 0.98)	0.0294

Source: see DAPA-HF CSR Table 14.2.3.1 in CTD Module 5.3.5.1

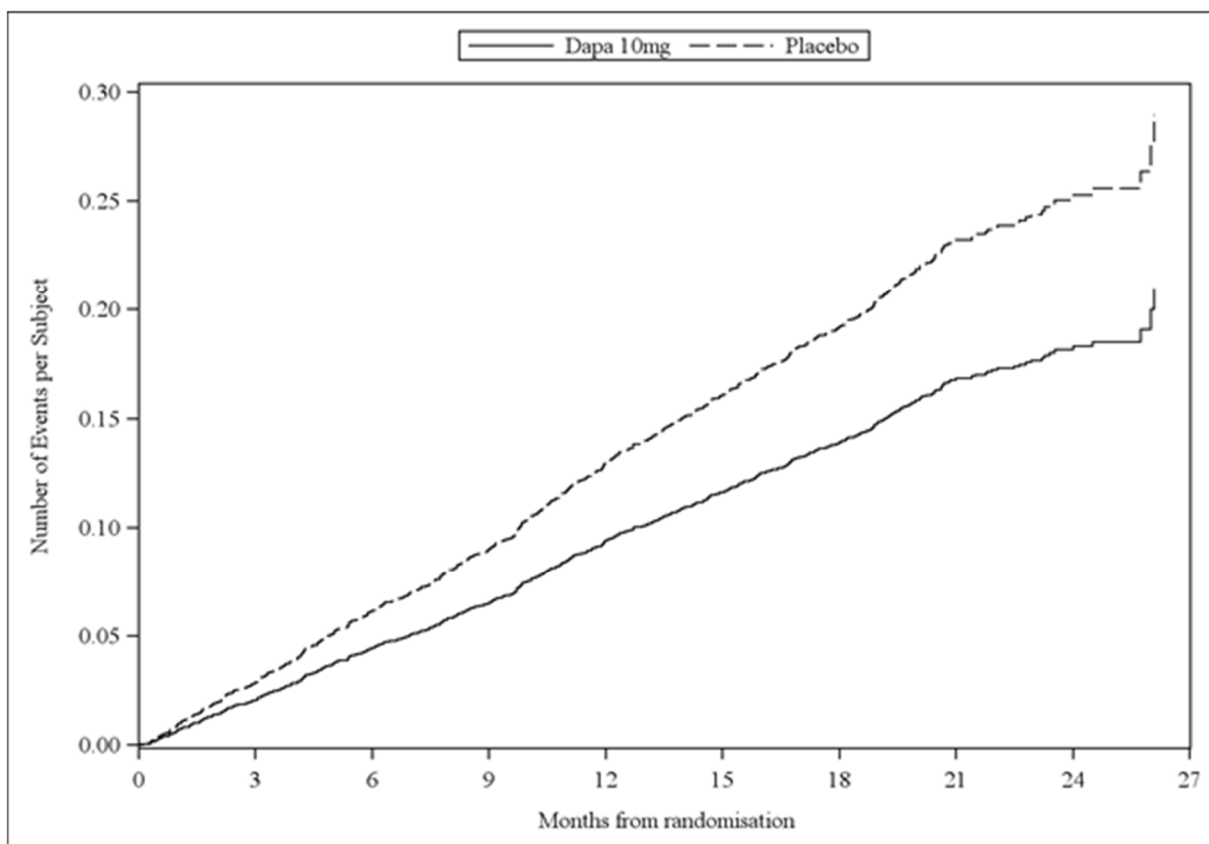
^a Hazard ratio for CV death as an individual component is derived from Cox proportional hazards regression. Event rates are presented as the average number of events per 100 patient-years of follow-up. Rate ratio for dapa 10 mg versus placebo, confidence interval and 2-sided p-value are calculated from the LWYY proportional rates model stratified by T2DM status at randomisation, with factors for treatment group and history of HF hospitalisation.

If HF hospitalisation and CV death occurred at the same day, then only the CV death is counted in this table.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. CI Confidence interval. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

Joint frailty model を用いた補足的解析の結果は、主要な解析と一貫していた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.3.2 を参照）。ダパグリフロジン群及びプラセボ群における試験期間中の被験者あたりの入院率を図 5 に示す。

図 5 心不全による入院率のノンパラメトリック推定値（Gosh and Lin）の経時推移（FAS）



Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.3.4 in CTD Module 5.3.5.1
Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure.

心血管死又は心不全による入院（再発）の総数の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.3.2 及び表 14.2.3.3 を参照されたい。

2.7.3.3.2.3.3 8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化

KCCQ の症状合計スコアを死亡を含めた複合評価項目として、順位を用いた共分散分析（ANCOVA）を実施した（表 7）。ダパグリフロジン群は心不全症状の改善において、プラセボ群と比較して統計学的に有意なベネフィットを示した。症状の頻度及び重症度の両方が全体的な治療効果に寄与していた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.4.2 を参照）。死亡について異なる順位を割り当てた感度分析の結果は、主要な解析と一貫していた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.4.5 を参照）。

表 7 KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化の順位に基づく解析 (FAS)

		Dapa 10 mg (N=2373)	Placebo (N=2371)	Difference between treatment groups		
Time point	KCCQ score	n ^a	n ^a	Win ratio	95% CI	p-value ^b
8 Months	Total Symptom Score	2252	2235	1.18	(1.11, 1.26)	<0.0001
	Symptom Frequency	2252	2235	1.17	(1.10, 1.25)	<0.0001
	Symptom Burden	2252	2235	1.16	(1.09, 1.24)	<0.0001
	Clinical Summary Score	2252	2235	1.20	(1.12, 1.28)	<0.0001
	Overall Summary Score	2252	2235	1.18	(1.10, 1.25)	<0.0001

Source: see DAPA-HF CSR Table 14.2.4.1 in CTD Module 5.3.5.1

^a n is the number of patients alive at the analysis time point.

^b The p-value is obtained from a rank ANCOVA adjusted for baseline KCCQ score and stratified by T2DM status at randomisation.

Change from baseline to the respective assessment time point is converted to ranks. Patients who died prior to the assessment are assigned worst ranks. Among the deceased, the relative ranking is based on the last value of change from baseline while alive.

Win ratio > 1 favours Dapa 10 mg. Win ratio estimates include baseline KCCQ score as a covariate and T2DM stratum.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.

N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアについて、個々の患者における臨床的に意味のあるベースラインからの変化を広範に精査した（詳細は第 5 部 3.5.4.1 項の PRO 資料を参照）。

ベースラインからの 5 ポイント以上の変化を KCCQ の症状合計スコアの臨床的に意味のある改善又は悪化と定義した（DAPA-HF 試験 CSR 9.8.1.4 項を参照）。KCCQ の症状合計スコアが 5 ポイント以上改善した患者の割合は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。KCCQ の症状合計スコアが 5 ポイント以上悪化した患者の割合は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低かった（表 8）。改善及び／又は悪化についてより厳しい基準（10 ポイント又は 15 ポイント以上の変化）を適用しても、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群に一貫したベネフィットが認められた。死亡率はプラセボ群の 5.7%に対してダパグリフロジン群では 5.1%と低かったため、KCCQ の評価に投与群間の死亡の偏りによる影響は認められなかった。

臨床的に意味のある改善及び悪化の定義は、第 5 部 3.5.4.1 項の PRO 資料を参照されたい。

表 8 8 カ月時で KCCQ の症状合計スコアに臨床的に意味のある改善又は悪化が認められた患者の割合

Change from baseline at 8 months:	Dapagliflozin 10 mg n=2086 ^a	Placebo n=2062 ^a		
Improvement	n (%) improved ^b	n (%) improved ^b	Odds ratio ^c (95% CI)	p-value
≥5 points (small improvement)	1198 (57.4)	1030 (50.0)	1.15 (1.08, 1.23)	<0.0001
≥10 points (moderate to large improvement)	1124 (53.9)	968 (46.9)	1.15 (1.08, 1.22)	<0.0001
≥15 points (large improvement)	1120 (53.7)	984 (47.7)	1.14 (1.07, 1.22)	<0.0001
Deterioration	n (%) deteriorated ^d	n (%) deteriorated ^d	Odds ratio ^e (95% CI)	p-value
≥5 points (small deterioration)	524 (25.1)	628 (33.1)	0.84 (0.78, 0.90)	<0.0001
≥10 points (moderate to large deterioration)	385 (18.5)	495 (24.0)	0.85 (0.79, 0.92)	<0.0001

Source: see DAPA-HF CSR Tables 14.2.4.3, 14.2.4.4, 14.2.4.6, 14.2.4.7 in Module 5.3.5.1 and PRO evidence dossier in Module 5.3.5.4.1.

^a Number of subjects with an observed KCCQ-TSS or who died prior to 8 months.

^b Number of subjects who had an observed improvement of at least 5, 10, or 15 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as not improved.

^c For improvement, an odds ratio >1 favours dapagliflozin 10 mg.

^d Number of subjects who had an observed deterioration of at least 5 or 10 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as deteriorated.

^e For deterioration, an odds ratio <1 favours dapagliflozin 10 mg.

Patients with a KCCQ-TSS at baseline which was too high for them to experience an improvement were defined as improved if they remained there at 8 months. Similarly, patients with a KCCQ-TSS at baseline which was too low for them to experience a deterioration were defined as deteriorated if they remained there at 8 months.

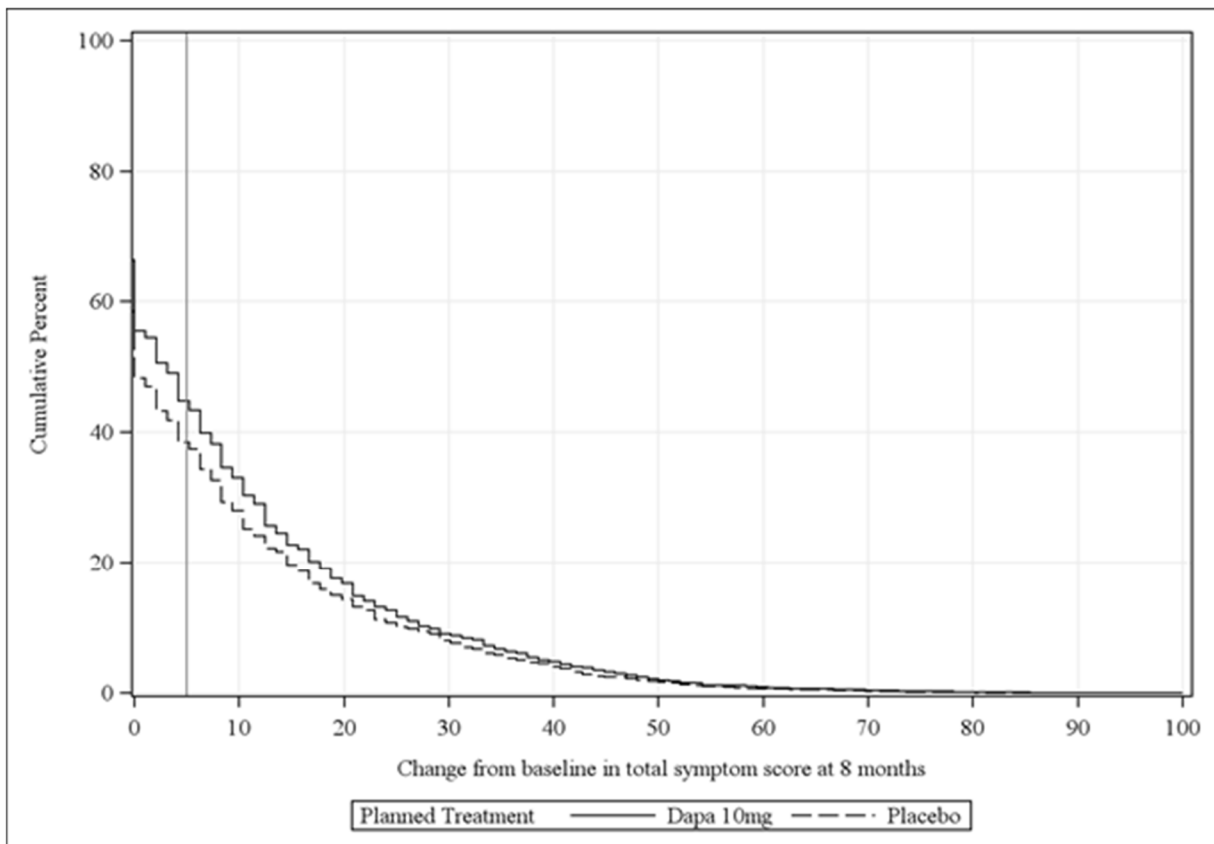
Odds ratios are obtained from logistic regression with baseline KCCQ score as a covariate and T2DM stratum.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. CI Confidence interval. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化について、上述したカットオフ値（表 8）に加えて、考えられるすべてのカットオフ値における累積関数プロットを図 6 に示す。プロットの横軸は、KCCQ の症状合計スコアのカットオフ値、縦軸は各カットオフ値を超える変化を示した患者の累積割合を示す。図 6 では、広範囲のカットオフ値においてプラセボ群と比較してダパグリフロジン群でカットオフ値を超えて KCCQ の症状合計スコアが改善した患者の割合が高かったことが示された。同様に、図 7 では、広範囲のカットオフ値においてダパグリフロジン群はプラセボ群と比較して KCCQ の症状合計スコアが悪化した患者の割合が低かったことが示された。

死亡例には-101 の変化を割り当てたため、図 7 の一番左端は KCCQ の症状合計スコアの範囲外である。8 カ月間に死亡例数に投与群間で差が認められた場合（各時点での死亡の割合については、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.4.2 を参照）、2 つの曲線は図の左端で分離することになる。図 7 に示すように、曲線の左端は分離しておらず、右側に行くにつれて曲線は分離する。結果として見られた曲線の分離は、投与群間差にわずかに影響した死亡に対する治療効果のみでは説明できない。

図 6 8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの改善の累積分布（FAS）

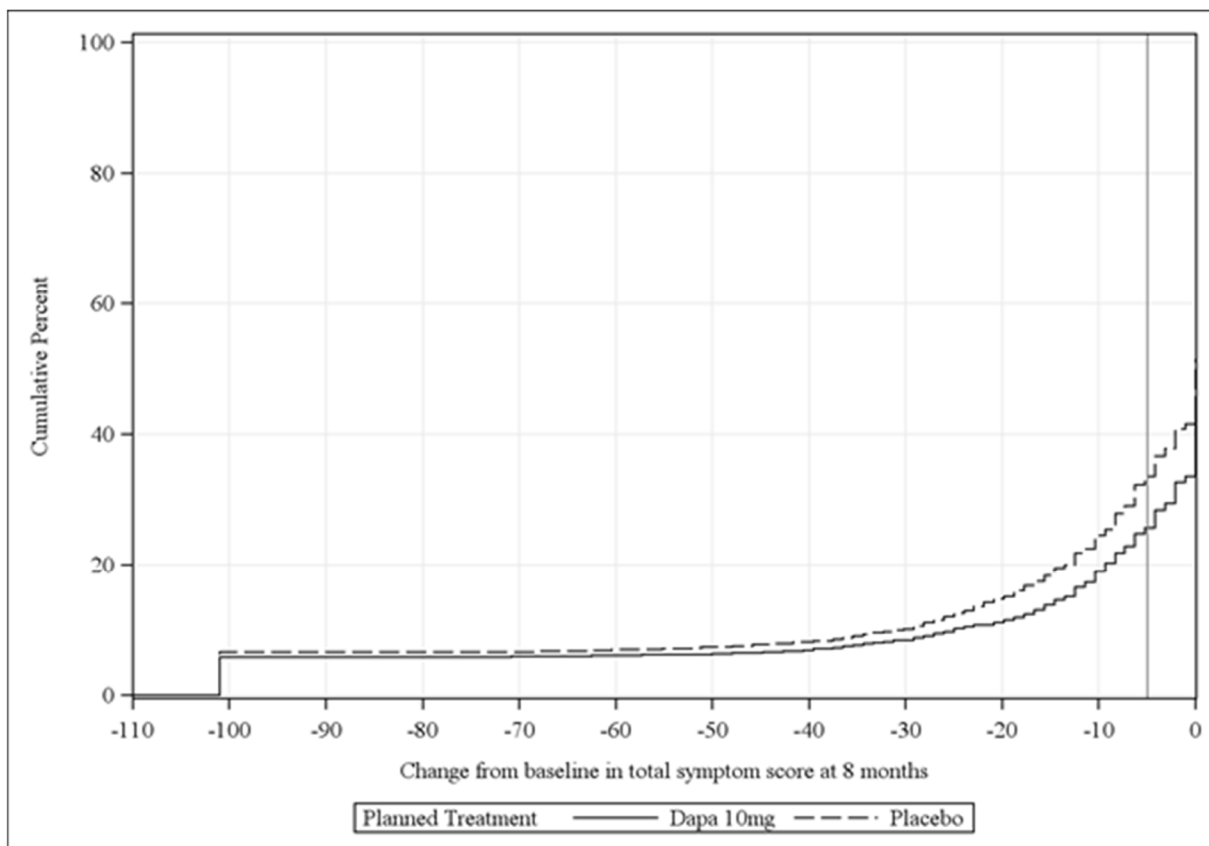


Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.4.11 in CTD Module 5.3.5.1
Patients who die prior to 8 months are represented by a change of -101.

The curves show the cumulative proportion of subjects with a change from baseline KCCQ-TSS at 8 months of $\geq x$, for each value on the x-axis

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.

図 7 8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの悪化の累積分布 (FAS)



Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.4.9 in CTD Module 5.3.5.1

Patients who die prior to 8 months are represented by a change of -101.

The curves show the cumulative proportion of subjects with a change from baseline KCCQ-TSS at 8 months of $\leq x$, for each value on the x-axis.

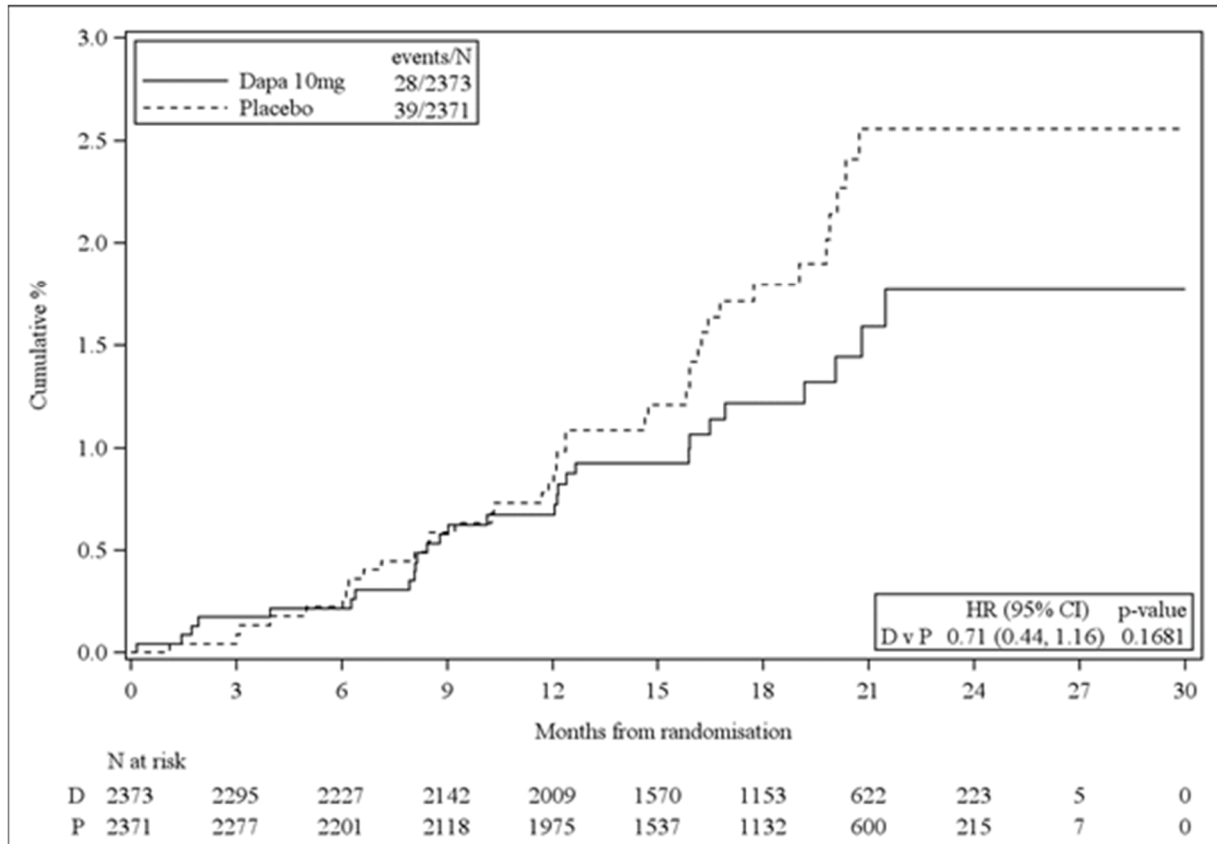
Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.

KCCQ に関する詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.4.1～表 14.2.4.6 を参照されたい。

2.7.3.3.2.3.4 eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への移行又は腎臓死の複合評価項目の初回発現までの期間

プラセボ群 (39 例) と比較して、ダパグリフロジン群 (28 例) では腎複合エンドポイントのイベント数が数値的に少なかった (ハザード比 0.71 [95% CI : 0.44, 1.16]、 $p=0.1681$)。さらに、探索的評価項目である血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇は、プラセボ群 (77 例 [3.2%]) と比較してダパグリフロジン群 (43 例 [1.8%]) で少なかった (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.7.5 を参照)。

図 8 腎機能悪化の複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.5.2 in CTD Module 5.3.5.1

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HF Heart failure. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

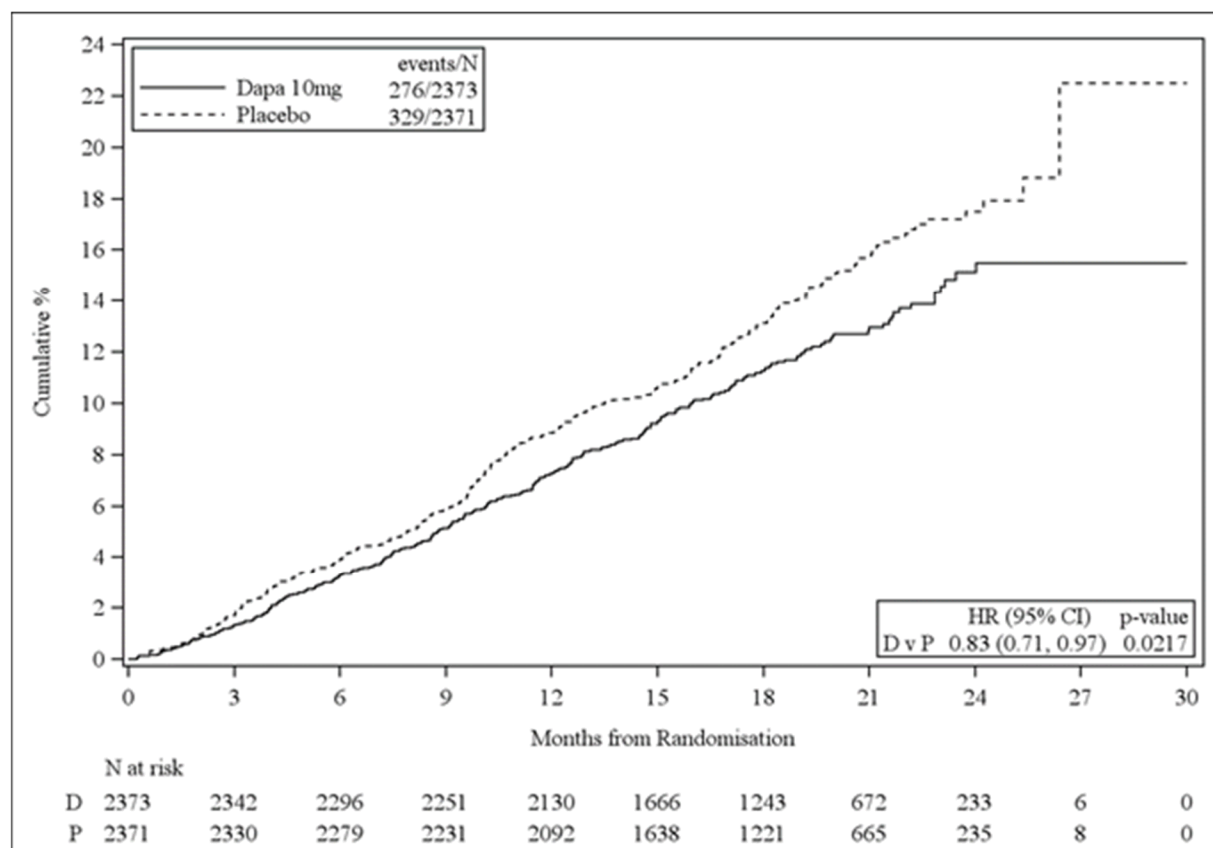
腎複合エンドポイント及び各要素の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 図 14.2.5.2 を参照されたい。

2.7.3.3.2.3.5 全死亡（死因を問わない）までの期間

階層化した閉検定手順により、全死亡（死因を問わない）までの期間を評価する前の段階で、検定手順を中止した。したがって、全死亡（死因を問わない）については、検証的解析の一環として解析していない。

全死亡（死因を問わない）は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で数値的に低かった（図 9）。ダパグリフロジン群及びプラセボ群の死亡例数はそれぞれ 276 例及び 329 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 7.9 及び 9.5 であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.6.1 を参照）。死亡例のうち、ダパグリフロジン群の 173 例及びプラセボ群の 207 例が心血管死と判定され、ダパグリフロジン群の 48 例及びプラセボ群の 54 例が非心血管死と判定された。死因不明の死亡は心血管死としてカウントされた（ダパグリフロジン群 54 例及びプラセボ群 66 例）。同意撤回後の死亡については判定されなかったが、同意撤回後にダパグリフロジン群で 1 例、プラセボ群で 2 例の死亡が報告された。

図 9 全死亡（死因を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.6.5 in CTD Module 5.3.5.1

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HF Heart failure. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

全死亡の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.6.1～表 14.2.6.4 及び図 14.2.6.6 を参照されたい。

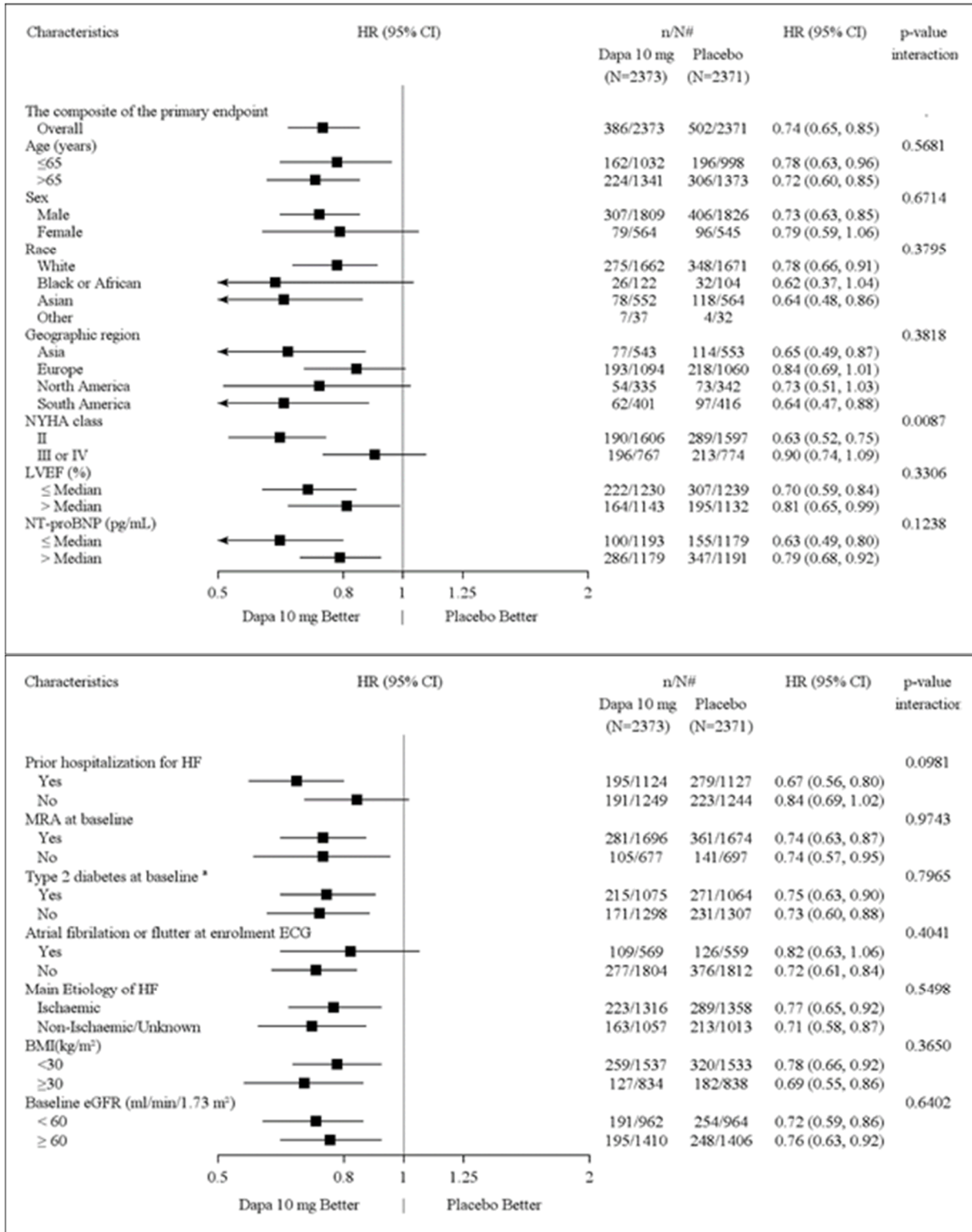
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 主要評価項目のサブグループ解析

心血管死及び心不全イベントからなる主要複合エンドポイントにおけるダパグリフロジンのベネフィットは、サブグループ間で概ね一貫していた。NYHA 心機能分類別のサブグループ解析から、NYHA 心機能分類 III～IV の患者で効果の大きさが小さい可能性が示唆されたが、点推定値は 0.90 と 1 未満であった。他のサブグループ並びに LVEF 及び NT-proBNP などの別の心不全の重症度の指標では、潜在的な交互作用は示唆されなかった（図 10）。

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

図 10 主要複合エンドポイント（心血管死又は心不全イベント）のサブグループ別フォレストプロット（FAS）



Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.17 in CTD Module 5.3.5.1

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

^a Defined as history of T2DM or HbA1c $\geq 6.5\%$ at both enrolment and randomisation visits. This analysis does not include T2DM as a stratification factor.

n/N# Number of subjects with event / number of subjects in the sub-group.

Hazard ratio for Dapa 10 mg versus placebo, confidence intervals and 2-sided p-value are calculated from Cox proportional hazards model (score test) stratified by T2DM status at randomisation, with factors for history of HF hospitalisation, the relevant sub-group variable, treatment group and the interaction between treatment group and the sub-group variable.

Hazard ratio estimates are not presented for sub-groups with less than 15 events in total, both arms combined.

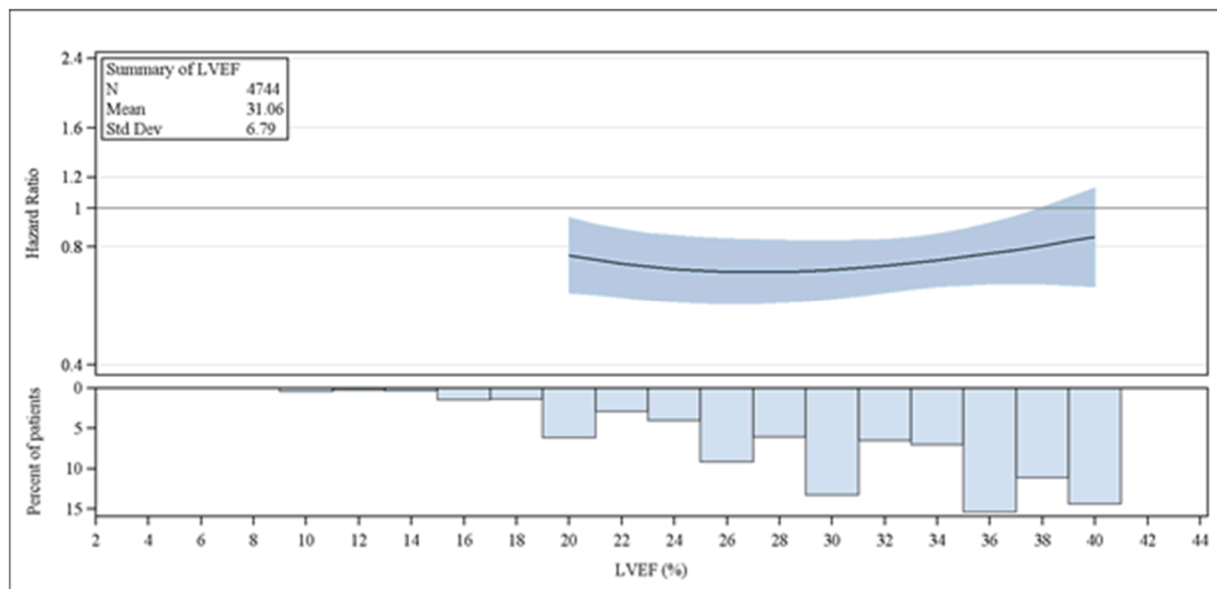
Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. ECG electrocardiogram. FAS Full analysis set. HF Heart failure. LVEF Left Ventricular Ejection Fraction.

MRA Mineralocorticoid receptor antagonist. NT-proBNP N-terminal pro b-type natriuretic peptide. N Number of subjects in treatment group. NYHA New York Heart Association. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

2.7.3.3.3.1.1 HFrEF の重症度の指標による主要複合エンドポイントのサブグループ解析（事後解析）

主要有効性評価項目について、事前に規定されたサブグループ解析では、治療群と NYHA 心機能分類との間に交互作用の可能性が示唆された（図 10）。効果の方向は同じであったが、効果の程度に小さな差が認められ、NYHA 心機能分類 III/IV の患者と比較して NYHA 心機能分類 II の患者で効果が大きい可能性が示唆された。心不全重症度に関する異なる指標による事後的なサブグループ解析、例えば LVEF 及び NT-proBNP では、交互作用はみられなかった。さらに、ベースライン時の連続的な LVEF 値及び NT-proBNP 濃度による主要複合エンドポイントの事後的なサブグループ解析では、LVEF 値（図 11）及び NT-proBNP 濃度（図 12）の全範囲で治療ベネフィットが示された。

図 11 ベースライン時の LVEF（%）別の主要評価項目のハザード比（FAS）



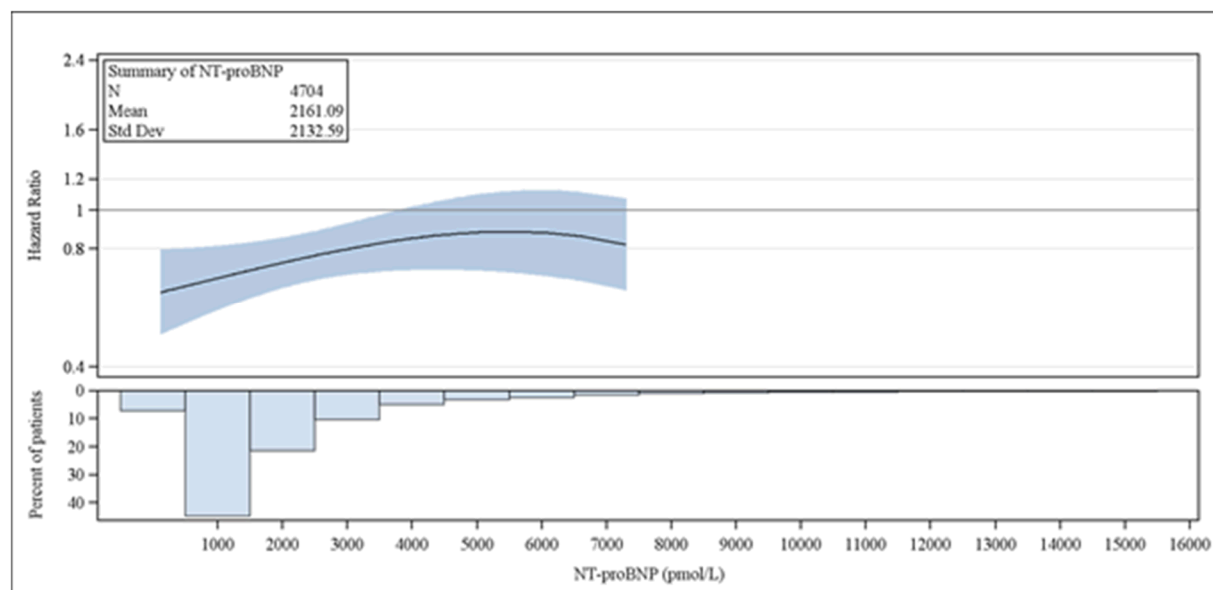
Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.17.4 in CTD Module 5.3.5.1

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

Hazard ratios for Dapa 10 mg versus placebo at each point of continuous variable are calculated from Cox proportional hazards model stratified by T2DM status at randomisation, with factors for history of HF hospitalisation, the relevant continuous variable, the treatment group and the interaction between treatment group and the continuous variable. The continuous variable was transformed using a restricted cubic spline with three knots at 5th, 50th and 95th percentiles of the range before including in the model. Band on the plot shows 95% confidence interval calculated using the same model.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. T2DM Type 2 diabetes mellitus. LVEF Left Ventricular Ejection Fraction.

図 12 ベースライン時の NT-proBNP 濃度 (pmol/L) 別の主要評価項目のハザード比 (FAS)



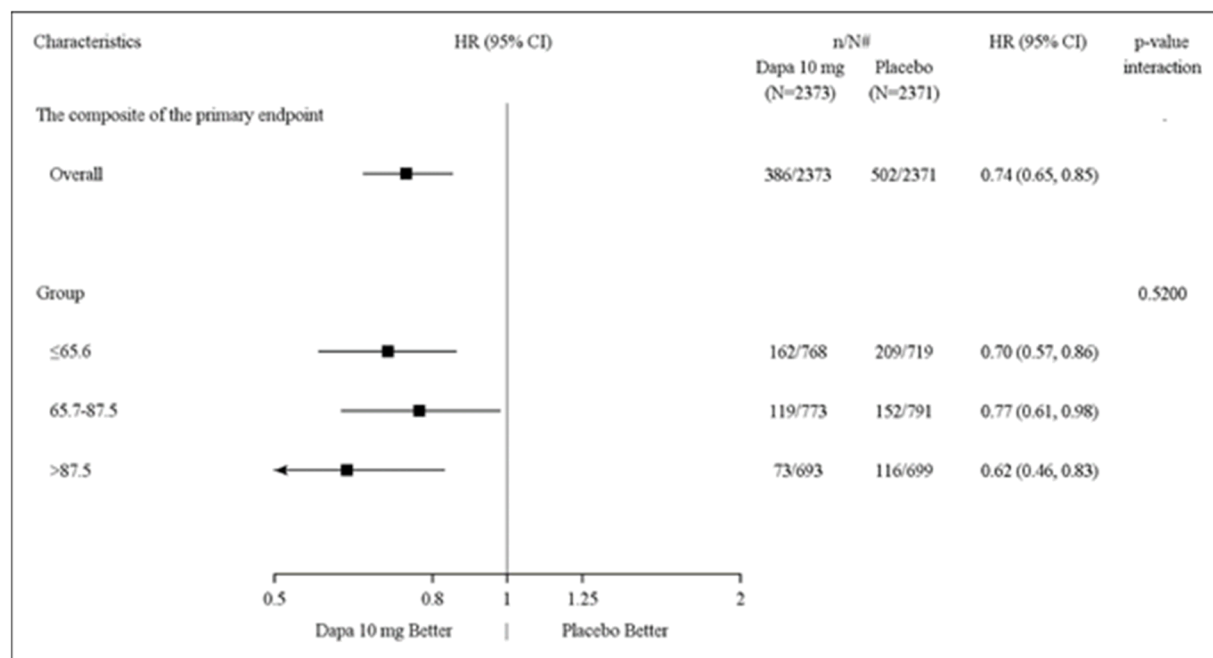
Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.17.5 in CTD Module 5.3.5.1

Hazard ratios for Dapa 10 mg versus placebo at each point of continuous variable are calculated from Cox proportional hazards model stratified by T2DM status at randomisation, with factors for history of HF hospitalisation, the relevant continuous variable, the treatment group and the interaction between treatment group and the continuous variable. The continuous variable was transformed using a restricted cubic spline with three knots at 5th, 50th and 95th percentiles of the range before including in the model. Values greater than 16000 pmol/L were not used in the model.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. T2DM Type 2 diabetes mellitus. NT-proBNP N terminal pro b-type natriuretic peptide.

さらに、DAPA-HF 試験では、KCCQ の症状合計スコアを用いて、心不全症状の重症度及び頻度に関する患者の見方、すなわち患者自身によるベースライン時の心不全の重症度の評価データを収集した。ベースライン時の KCCQ の症状合計スコアの三分位数別の主要複合エンドポイントの事後的なサブグループ解析から、ダパグリフロジンの治療効果はベースライン時の KCCQ の症状合計スコア間で一貫していることが示された (図 13)。

図 13 KCCQ の症状合計スコアの三分位数による主要複合エンドポイントのフォレストプロット (FAS)



Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.17.1 in CTD Module 5.3.5.1

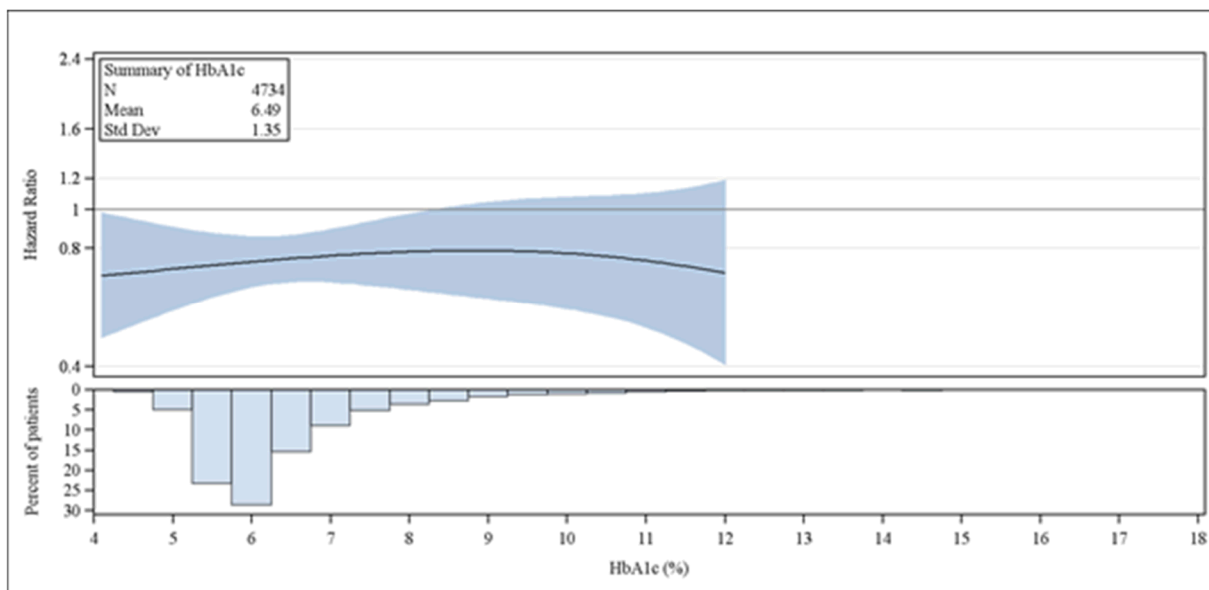
n/N# Number of subjects with event / number of subjects in the sub-group. Hazard ratio for dapa 10 mg versus placebo, confidence intervals and 2-sided p-value are calculated from Cox proportional hazards model (score test) stratified by T2DM status at randomisation, with factors for history of HF hospitalisation, the relevant sub-group variable, treatment group and the interaction between treatment group and the sub-group variable.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus. TSS total symptom score.

2.7.3.3.3.1.2 糖尿病及び腎機能の状態別の主要複合エンドポイントのサブグループ解析 (事後解析)

DAPA-HF 試験は、非糖尿病の心不全患者を対象を含めてダパグリフロジンを評価した最初の試験であった。事前に規定したサブグループ解析では、T2DM 患者及び非糖尿病患者の間で、一貫した治療効果が認められた (図 10)。この所見は、ベースライン時の連続的な HbA1c 値による主要複合エンドポイントの事後解析において、HbA1c 値の全範囲で治療効果が一貫してみられたことから裏付けられた (図 14)。

図 14 ベースライン時の HbA1c (%) 別の主要評価項目のハザード比 (FAS)



Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.17.2 in CTD Module 5.3.5.1

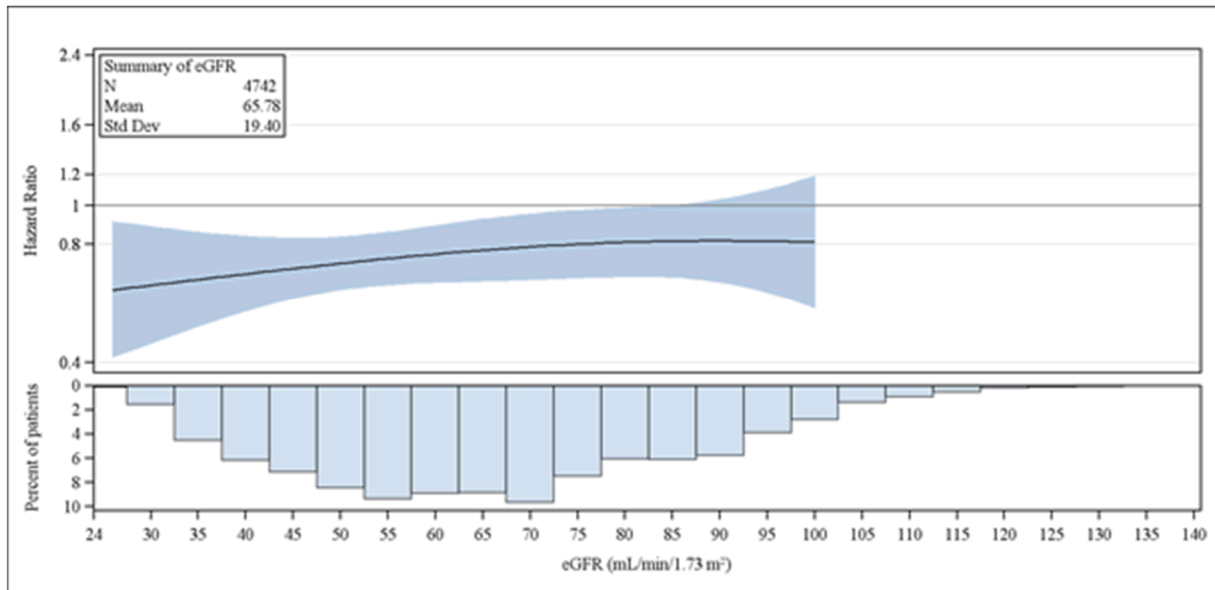
Hazard ratios for Dapa 10 mg versus placebo at each point of continuous variable are calculated from Cox proportional hazards model stratified by T2DM status at randomisation, with factors for history of HF hospitalisation, the relevant continuous variable, the treatment group and the interaction between treatment group and the continuous variable. The continuous variable was transformed using a restricted cubic spline with 3 knots at 5th, 50th and 95th percentiles of the range before including in the model. Band on the plot shows 95% confidence interval calculated using the same model.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

DAPA-HF 試験には、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者が組み入れられた。主要複合エンドポイントについて事前に規定したサブグループ解析では、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満と 60 mL/min/1.73 m² 以上の HFrEF 患者におけるダパグリフロジンの治療効果は一貫しており、相対リスク減少はそれぞれ 28% (95% CI : 14, 41%) 及び 24% (95% CI : 8, 37%) であった (図 10)。

ベースライン時の連続的な eGFR 値による治療効果を事後解析した結果、eGFR を指標とした腎機能の全範囲で治療効果は一貫していた (図 15)。

図 15 ベースライン時の eGFR (mL/min/1.73 m²) 別の主要評価項目のハザード比 (FAS)



Source: see DAPA-HF CSR Figure 14.2.2.17.3 in CTD Module 5.3.5.1

Hazard ratios for Dapa 10 mg versus placebo at each point of continuous variable are calculated from Cox proportional hazards model stratified by T2DM status at randomisation, with factors for history of HF hospitalisation, the relevant continuous variable, the treatment group and the interaction between treatment group and the continuous variable. The continuous variable was transformed using a restricted cubic spline with three knots at 5th, 50th and 95th percentiles of the range before including in the model. Band on the plot shows 95% confidence interval calculated using the same model.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. T2DM Type 2 diabetes mellitus. eGFR Estimated glomerular filtration rate.

主要複合エンドポイント及び各要素のサブグループ解析に関する詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.3～表 14.2.2.6 及び図 14.2.2.19 及び図 14.2.2.20 を参照されたい。

2.7.3.3.3.2 患者特性のサブグループ解析

HFrEF に関連する標準治療及び患者特性の違いが、治療効果に影響する可能性が考えられる。NYHA 心機能分類 III/IV のサブグループでは、治療効果が小さい可能性が認められたことから (2.7.3.3.3.1 項)、NYHA 心機能分類のサブグループで、患者特性及び標準治療についてさらに事後解析を行った。

ベースライン時の NYHA 心機能分類別に患者の臨床特性を検討したところ、心房細動の既往歴を有する割合は、NYHA 機能分類 III/IV の患者 (44.0%) の方が NYHA 心機能分類 II の患者 (35.6%) に比べて高かった。また、登録時の心電図検査で心房細動がみられた割合は、NYHA 心機能分類 III/IV の患者 (26.9%) の方が NYHA 心機能分類 II の患者 (20.5%) に比べて高かった。また、NYHA 心機能分類 III/IV の患者は NYHA 心機能分類 II の患者に比べて多くが MRA (77.4%対 68.0%) 及び利尿薬 (96.2%対 92.0%) で治療されていた。

NYHA 心機能分類 III/IV の患者において心房細動の既往歴を有する割合が高かったことから予想されたように、NYHA 心機能分類 III/IV の患者は、NYHA 心機能分類 II の患者に比べて多くがジギタリス (23.0%対 16.6%) 又は抗凝固剤 (44.1%対 40.2%) により治療されていた。

NYHA 心機能分類別の患者特性の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.7.2.1 を参照されたい。

NYHA 心機能分類別の HFrEF 治療の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.5.1.1 を参照されたい。

2.7.3.3.3 副次的評価項目のサブグループ解析

以下の副次的評価項目についてサブグループ解析を実施した：

- 心血管死又は心不全による入院の複合評価項目のうち、いずれかの初回発現までの期間
- 全死亡（死因を問わない）までの期間

心血管死又は心不全による入院並びに全死亡の発現率を低下させるダパグリフロジンのベネフィットは、T2DM の有無別によるサブグループ間で概ね類似しており、主要評価項目のサブグループ解析と一貫していた。副次的評価項目のサブグループ解析の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.4 及び表 14.2.6.2 並びに図 14.2.2.18 及び図 14.2.6.6 を参照されたい。

さらに、ベースライン時の心不全症状の重症度及び頻度が異なる患者に対するダパグリフロジンの治療効果の一貫性を評価するために、ベースライン時の KCCQ の症状合計スコアの三分位数別に、8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアの改善又は悪化について事後的なサブグループ解析を実施した。心不全症状の改善及び悪化に対するダパグリフロジンのプラセボに対するベネフィットは、ベースライン時の KCCQ の症状合計スコア全般にわたり一貫して認められた（表 9 及び表 10）。

表 9 8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアの改善（anchor-based 解析に基づく閾値） - ベースライン時の KCCQ の症状合計スコアの三分位点別解析（FAS）

Threshold for improvement	Dapa 10 mg (N=2373)		Placebo (N=2371)		Odds ratio	95% CI	p-value
	n ^a	n(%) ^b improved	n ^a	n(%) ^b improved			
Tertile 1 (≤65.5)							
≥5 points	699	459 (65.7)	658	396 (60.2)	1.14	(1.02, 1.28)	0.0191
≥10 point	699	397 (56.8)	658	339 (51.5)	1.13	(1.01, 1.26)	0.0321
≥15 point	699	323 (46.2)	658	276 (41.9)	1.10	(0.99, 1.23)	0.0731
Tertile 2 (65.7-87.5)							
≥5 points	716	386 (53.9)	733	327 (44.6)	1.21	(1.09, 1.34)	0.0003
≥10 point	716	277 (38.7)	733	227 (31.0)	1.20	(1.07, 1.34)	0.0015
≥15 point	716	262 (36.6)	733	201 (27.4)	1.20	(1.07, 1.35)	0.0020
Tertile 3 (>87.5)							
≥5 points	657	353 (53.7)	660	307 (46.5)	1.17	(1.05, 1.31)	0.0059
≥10 point	657	450 (68.5)	660	402 (60.9)	1.20	(1.07, 1.35)	0.0023
≥15 point	657	535 (81.4)	660	507 (76.8)	1.15	(1.01, 1.32)	0.0367

Source: see DAPA-HF CSR Table 14.2.4.6.1 in CTD Module 5.3.5.1

^a Number of subjects with observed KCCQ score or who died prior to the given time.

^b Number of subjects who had an observed improvement of at least 5, 10 or 15 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as not improved.

Odds ratios are obtained from logistic regression with baseline KCCQ score as a covariate and T2DM stratum.

Odds ratio > 1 favours Dapa 10 mg.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. CI Confidence interval. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. TSS Total symptom score.

N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

表 10 8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアの悪化（anchor-based 解析に基づく閾値） - ベースライン時の KCCQ の症状合計スコアの三分位点別解析（FAS）

Threshold for deterioration	Dapa 10 mg (N=2373)		Placebo (N=2371)		Odds ratio	95% CI	p-value
	n ^a	n(%) ^b deteriorated	n ^a	n(%) ^b deteriorated			
≤65.5							
≥5 points	699	144 (20.6)	658	179 (27.2)	0.83	(0.73, 0.94)	0.0031
≥10 point	699	118 (16.9)	658	133 (20.2)	0.89	(0.77, 1.02)	0.0953
65.7-87.5							
≥5 points	716	177 (24.7)	733	245 (33.4)	0.81	(0.72, 0.91)	0.0003
≥10 point	716	132 (18.4)	733	188 (25.6)	0.81	(0.71, 0.92)	0.0010
>87.5							
≥5 points	657	203 (30.9)	660	258 (39.1)	0.84	(0.75, 0.94)	0.0029
≥10 point	657	135 (20.5)	660	174 (26.4)	0.85	(0.75, 0.97)	0.0144

Source: see DAPA-HF CSR Table 14.2.4.7.1 in CTD Module 5.3.5.1

^a Number of subjects with observed KCCQ score or who died prior to the given time.

^b Number of subjects who had an observed deterioration of at least 5 or 10 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as deteriorated.

Odds ratios are obtained from logistic regression with baseline KCCQ score as a covariate and T2DM stratum.

Odds ratio < 1 favours Dapa 10 mg.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. CI Confidence interval. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. TSS Total symptom score.

N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

腎機能障害又は T2DM 等の併存疾患を問わず、HFrEF 患者におけるダパグリフロジンの推奨用法・用量は 10 mg の 1 日 1 回投与である（肝機能障害患者は DAPA-HF 試験の除外基準に従い未登録）。

2.7.3.4.2 推奨用量を裏付ける臨床データ

ダパグリフロジン 10 mg は、T2DM 患者に対して広範な臨床使用経験がある。さらに、DECLARE 試験における HFrEF を併存する T2DM 患者の部分集団 671 例による事後解析から、HFrEF 患者にダパグリフロジン 10 mg を投与することの妥当性が支持されている（Kato et al 2019）。T2DM より重症となることが予想される心不全の短期及び中期的影響も考慮に入れると、ダパグリフロジン 10 mg は HFrEF 治療の開始用量として妥当と考えられる。

本概要及び「臨床的安全性 2.7.4 項」に記載したように、HFrEF の広範な患者集団におけるダパグリフロジン 10 mg の有効性及び安全性の検討結果から、ダパグリフロジン 10 mg は、心血管死又は心不全イベントの発現率を低下させる上でプラセボよりも有意に優れ、当該患者集団に対して安全かつ忍容性が良好であり、T2DM 又は腎機能障害（臨床に関する概括評価 2.5.6.4 項を参照）等の併存疾患を問わず HFrEF 患者において望ましいベネフィット・リスク・バランスを示している。

試験期間中のいずれかの時点でダパグリフロジン 5 mg 又は対応するプラセボを投与された患者はほとんどいなかった（ダパグリフロジン群 1.9%、プラセボ群 1.6%）。ダパグリフロジン群の 1.8%及びプラセボ群の 1.2%で、有害事象により 5 mg に減量したが、そのうち重篤な有害事象による減量はわずか 4 例であった（DAPA-HF 試験 CSR 12.1.1 項を参照）。減量に至った有害事象で発現割合が高かった事象（基本語）は低血圧であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.5.5 を参照）。ダパグリフロジン 5 mg が投与された患者数は少数であり、HFrEF 患者においてダパグリフロジン 5 mg の有効性に関する結論を導くことはできなかった。

DAPA-HF 試験には、T2DM 合併及び糖尿病非合併の HFrEF 患者、65 歳を超える患者、並びに eGFR が 45 mL/min/1.73 m²未満の患者が組み入れられた。これらのサブグループ間で、注目すべき有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の傾向は一貫していた。

用量選択の詳細は、臨床に関する概括評価 2.5.4.1.4 項を参照されたい。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

DAPA-HF 試験は、HFrEF 患者におけるダパグリフロジンの長期使用を評価するために計画された。PACD までの追跡期間の中央値は 18.2 カ月（範囲 0~27.8 カ月）であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.10 を参照）。主要評価項目の 100 人・年あたりのイベント率は、ダパグリフロジン群で 11.6、プラセボ群で 15.6 であった。

心血管死又は心不全イベントの複合評価項目の Kaplan-Meier 曲線を確認したところ（図 2）、ダパグリフロジン群とプラセボ群の曲線は投与開始早期から分離し、試験期間中も分離が継続した。試験期間全体を通して、有効性の主要評価項目に対する効果が減弱する徴候は認められなかった。

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

試験期間中のダパグリフロジンの治療効果の詳細は、DAPA-HF 試験 CSR 11.1 項及び図 14.2.2.12～図 14.2.2.16 を参照されたい。

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

第2部 CTDの概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

2.7.3 臨床的有効性 補遺
フォシーガ[®]錠

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

目次

目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	5
用語の説明.....	6
本概要で参照する試験.....	6
本概要の位置づけ.....	6
2.7.3.1 背景及び概観.....	7
2.7.3.1.1 駆出率の低下した心不全患者を対象としたダバグリフロジンの臨床試験の目的と範囲.....	7
2.7.3.1.1.1 全般的な試験デザイン.....	7
2.7.3.1.1.2 試験対象集団.....	9
2.7.3.1.1.3 用量及び対照薬.....	9
2.7.3.1.1.4 評価項目.....	9
2.7.3.1.1.4.1 主要評価項目.....	9
2.7.3.1.1.4.2 副次的評価項目.....	9
2.7.3.1.1.4.3 安全性評価項目.....	9
2.7.3.1.1.5 併用薬剤.....	9
2.7.3.1.1.5.1 心不全の標準治療.....	9
2.7.3.1.1.5.2 併存疾患の治療.....	9
2.7.3.1.1.5.3 併用禁止薬剤.....	9
2.7.3.1.1.6 イベントの判定.....	9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	9
2.7.3.2.1 DAPA-HF 試験の要約.....	9
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	10
2.7.3.3.1 試験対象集団.....	10
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳.....	10
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱.....	10
2.7.3.3.1.3 解析対象集団.....	10
2.7.3.3.1.4 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性並びに疾患特性.....	11
2.7.3.3.1.4.1 被験者の人口統計学的特性.....	11
2.7.3.3.1.4.2 被験者のベースライン特性.....	11
2.7.3.3.1.4.3 心不全関連のベースライン特性.....	11
2.7.3.3.1.4.4 既往歴.....	14
2.7.3.3.1.5 併用薬剤及び治験薬の遵守状況.....	14
2.7.3.3.1.5.1 併用薬剤.....	14
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....	16
2.7.3.3.2.1 有効性の結果の要約.....	16
2.7.3.3.2.2 有効性の主要評価項目：心血管死又は心不全イベント.....	17
2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目の感度分析.....	18
2.7.3.3.2.3 有効性の副次的評価項目.....	18
2.7.3.3.2.3.1 心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間.....	18
2.7.3.3.2.3.2 心血管死及び心不全による入院の総数.....	19

2.7.3.3.2.3.3	8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化.....	20
2.7.3.3.2.3.4	eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への移行又は腎臓死の複合評価項目の初回発現までの期間.....	22
2.7.3.3.2.3.5	全死亡（死因を問わない）までの期間.....	22
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較.....	23
2.7.3.3.3.1	主要評価項目のサブグループ解析.....	23
2.7.3.3.3.1.1	HFrEF の重症度の指標による主要複合エンドポイントのサブグループ解析（事後解析）.....	23
2.7.3.3.3.1.2	糖尿病及び腎機能の状態別の主要複合エンドポイントのサブグループ解析（事後解析）.....	24
2.7.3.3.3.2	患者特性のサブグループ解析.....	24
2.7.3.3.3.3	副次的評価項目のサブグループ解析.....	24
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	24
2.7.3.4.1	推奨用法・用量.....	24
2.7.3.4.2	推奨用法・用量を裏付ける臨床データ.....	24
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性.....	25

表目次

表 1	日本人集団における解析対象集団.....	11
表 2	日本人集団における心不全関連のベースライン特性（FAS）.....	12
表 3	日本人集団における臨床検査値のベースライン特性（FAS）.....	13
表 4	日本人集団における無作為割付け時の心不全治療薬（FAS）.....	15
表 5	日本人集団における主要評価項目及び副次的評価項目の階層化の解析の概要（FAS）.....	16
表 6	日本人集団における心血管死又は心不全による入院の総数からなる複合エンドポイントの解析（FAS）.....	19
表 7	日本人集団における KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化の順位に基づく解析（FAS）.....	21
表 8	日本人集団において 8 カ月時点で KCCQ の症状合計スコアに臨床的に意味のある改善又は悪化が認められた患者の割合（FAS）.....	22

図目次

図 1	試験のフローチャート.....	8
図 2	日本人集団における心血管死又は心不全イベントからなる主要複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線（FAS）.....	17
図 3	日本人集団における心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線（FAS）.....	18

図 4	日本人集団における心不全による入院率のノンパラメトリック推定値（Gosh and Lin）の経時推移（FAS）	20
図 5	日本人集団における全死亡（死因を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（FAS） .	23

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ACE	Angiotensin converting enzyme：アンジオテンシン変換酵素
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ARNI	ARB/Nepriylsin inhibitor：ARB/ネプリライシン阻害薬
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
CI	Confidence interval：信頼区間
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy defibrillator：心臓再同期療法除細動器
CRT-P	Cardiac resynchronization therapy pacemaker：心臓再同期療法ペースメーカー
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過値
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
HF	Heart failure：心不全
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction：左室駆出率の低下した心不全
ICD	Implantable cardioverter defibrillator：植込み型除細動器
IQR	Interquartile range：四分位範囲
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire：カンザスシティ心筋症についての質問票
LVEF	Left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
NT-proBNP	N-terminal pro b-type natriuretic peptide：N 末端プロ脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
PACD	Primary analysis censoring date：主要解析打ち切り日
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
UACR	Urine albumin-to-creatinine ratio：尿中アルブミン/クレアチニン比

用語の説明

本概要の本体の「用語の説明」を参照されたい。

本概要で参照する試験

本概要の本体の「本概要で参照する試験」を参照されたい。

本概要の位置づけ

本書（臨床的有効性 補遺）は、D1699C00001 試験（以下、DAPA-HF 試験）の日本人集団における臨床的有効性の概要を記載し、臨床に関する概括評価 補遺の 2.5.1.1 項の表 1 に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するダバグリフロジンプロピレングリコール水和物（販売名：フォシーガ®錠、以下、ダバグリフロジン）の本邦における医薬品承認事項一部変更承認申請を補足するものである。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 駆出率の低下した心不全患者を対象としたダバグリフロジンの臨床試験の目的と範囲

臨床に関する概括評価の補遺 2.5.1.2.1 項及び 2.5.1.2.3 項に記載したように、心不全患者数の疫学研究による推定では、本邦における心不全患者の総数は 2005 年に約 100 万人、2020 年には 120 万人、2030 年には 130 万人に達すると推計されている (Okura et al 2008)。2015 年度の循環器専門施設・研修関連施設における心不全による入院患者数は 23 万 8840 人であり、年に 1 万人以上の割合で増加している (Yasuda et al 2018)。心不全増悪による再入院率は、退院後 6 カ月以内で 27%、1 年以内で 35% であり、心不全患者は再入院率が高いことが知られている (Tsutsui et al 2006)。また予後については、心不全患者の 1 年死亡率 (全死亡) は 7.3% と報告されている (Tsutsui et al 2006)。さらに、心不全の罹患率は高齢になるほど高くなることが知られており、今後、高齢化が進むにつれて患者数の増加が続くと予想されている (Shimokawa et al 2015)。今後は今以上に心血管死や心不全による入院が増加することが予想されることから、新たな心不全治療薬の開発が求められている。

本邦における「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 23 年 3 月 29 日 付け薬食審査発 0329 第 18 号)」では、以下のように記載されている。慢性心不全を対象とした臨床試験では、主要評価項目としては、総死亡率、心血管系罹患率、自覚症状が適切と考えられ、QOL、運動耐容能、身体所見、血行動態の変化 (駆出率など)、腎機能、神経体液因子などは副次的評価項目として、有効性の評価に際して補助的な役割を果たすものである。慢性心不全において、心不全による死亡率が低い本邦においては、死亡を主要評価項目として本邦単独で第 III 相試験を実施することは困難なことが多い。そのため、第 III 相試験として、死亡を主要評価項目とした、大規模な国際共同治験への参加が可能と判断される場合には、当該国際共同治験を検証試験と位置付けることが妥当である。

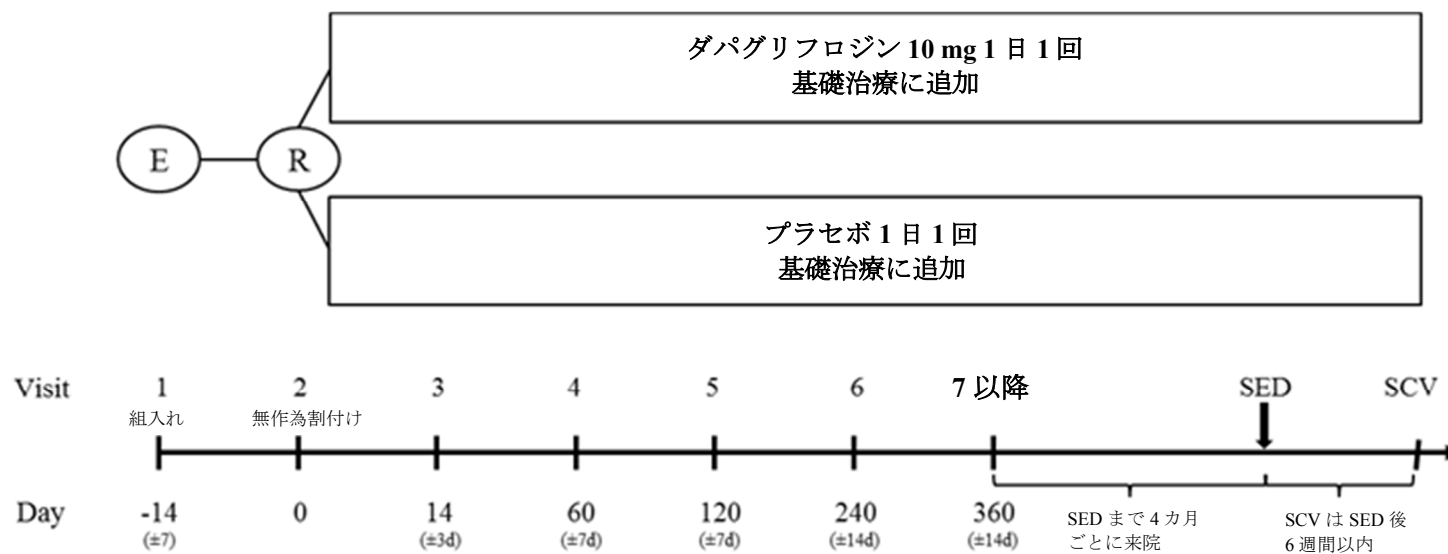
以上より、心血管死、心不全による入院又は心不全による緊急受診を主要評価項目とし、心不全による入院 (再発)、全死亡 (死因を問わない)、患者報告アウトカム (PRO) による自覚症状及び腎機能などを副次的評価項目とした国際共同心血管アウトカム試験である D1699C00001 試験 (以後、DAPA-HF 試験) に参加することは、妥当と考えられる。

2.7.3.1.1.1 全般的な試験デザイン

詳細は、本概要の本体の 2.7.3.1.1.1 項を参照されたい。

本邦では、心不全患者 343 例が無作為に割り付けられた (Japanese Sub-population Output 表 14.2.1 を参照)。試験のフローチャートを図 1 に示す。

図1 試験のフローチャート



DAPA-HF 試験 治験実施計画書 図1 から引用

SED：試験終了日（中央判定された主要評価項目のイベントが既定数に達した日付）、SCV：試験終了来院
本邦では、被験者の安全確保のため Day 28 に規定外の追加来院を実施した。

2.7.3.1.1.2 試験対象集団

本概要の本体の 2.7.3.1.1.2 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.3 用量及び対照薬

本概要の本体の 2.7.3.1.1.3 項を参照。用量設定の根拠に関する詳細な考察は、臨床に関する概括評価の補遺の 2.5.4.1.4 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.4 評価項目

本概要の本体の 2.7.3.1.1.4 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.4.1 主要評価項目

本概要の本体の 2.7.3.1.1.4.1 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.4.2 副次的評価項目

本概要の本体の 2.7.3.1.1.4.2 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.4.3 安全性評価項目

本概要の本体の 2.7.3.1.1.4.3 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.5 併用薬剤

2.7.3.1.1.5.1 心不全の標準治療

本邦で試験に組み入れられた患者は、本邦の治療ガイドラインに従って、左室駆出率の低下した心不全（HF_rEF）に対する既承認の標準治療を受けることとした。治療薬には、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）、利尿薬及びβ遮断薬などを適宜用いた。また、ペースングのための医療機器を使用している患者も組み入れられた。

2.7.3.1.1.5.2 併存疾患の治療

本概要の本体の 2.7.3.1.1.5.2 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.5.3 併用禁止薬剤

本概要の本体の 2.7.3.1.1.5.3 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.6 イベントの判定

本概要の本体の 2.7.3.1.1.6 項を参照されたい。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 DAPA-HF 試験の要約

本概要の本体の 2.7.3.2.1 項を参照されたい。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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

2.7.3.3.1 試験対象集団

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

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

本邦で登録された合計 343 例が無作為割付けされた (Japanese Sub-population Output 表 14.1.1 を参照)。全体で 335 例 (97.7%) が、有効性の主要評価項目の追跡を完了した。本試験の主要解析打ち切り日 (PACD) までの追跡期間の中央値は 18.8 カ月 (範囲 0.5~25.3 カ月) であった (Japanese Sub-population Output 表 14.1.10 を参照)。PACD までの追跡期間は、日本人集団と全体集団 (中央値 18.2 カ月) で同程度であった。

同意撤回例は 2 例 (0.6%) で、このうち追跡不能例はなかった (Japanese Sub-population Output 表 14.1.1 を参照)。治験薬の投与中止例は、ダパグリフロジン群 (10.4%) とプラセボ群 (11.7%) で同程度であった。治験薬の投与中止理由が多かったのは、患者の判断が 18 例 (ダパグリフロジン群 6 例 [3.7%]、プラセボ群 12 例 [6.7%])、有害事象が 17 例 (ダパグリフロジン群 9 例 [5.5%]、プラセボ群 8 例 [4.5%]) であった (Japanese Sub-population Output 表 14.1.1 を参照)。治験薬の投与中止例の割合は、日本人集団 (11.1%) と全体集団 (10.7%) で同程度であった。

2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱

日本人集団において、治験実施計画書からの重要な逸脱が 4 例 (ダパグリフロジン群 3 例、プラセボ群 1 例) で報告された。うち 3 例が適格性基準違反であった (Japanese Sub-population Output 表 14.1.2 を参照)。

試験期間中、2 例 (0.6%) が非盲検下で治験薬以外のナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬を服用し (Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.5 を参照)、そのうちダパグリフロジン群の 1 例が併用禁止薬の規定違反による治験実施計画書からの逸脱と判断された (Japanese Sub-population Output 表 14.1.2、表 14.1.5.4 を参照)。

2.7.3.3.1.3 解析対象集団

日本人集団において、最大の解析対象集団 (FAS) 及び安全性解析対象集団 (表 1) のいずれにおいても、両投与群の患者数は同程度であった。

日本人集団のダパグリフロジン群の 1 例は治験薬を服用しておらず、安全性解析対象集団から除外された (表 1)。

表 1 日本人集団における解析対象集団

	Number of subjects	
	Dapa 10 mg	Placebo
Subjects randomized	164	179
Subjects included in full analysis set	164	179
Subjects included in safety analysis set ^{a,b}	163	179
Subjects excluded from safety analysis set ^a (Patients who did not receive at least one dose of IP)	1	0

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.1.3

^a All randomized patients who received at least 1 dose of IP.

^b 0 patient randomized to placebo incorrectly received dapa (only) and are allocated to dapa in safety analysis.

0 patient randomized to dapa incorrectly received placebo (only) and are allocated to placebo in safety analysis.

Dapa Dapagliflozin.

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

2.7.3.3.1.4.1 被験者の人口統計学的特性

日本人集団の平均年齢は 70.0 歳であった。日本人集団の 75.5%は 65 歳超、29.7%は 75 歳超であった。全体の 15.2%が女性であった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.4 を参照）。

日本人集団で年齢が 65 歳超の割合（75.5%）は、全体集団（57.2%）に比較して高かった。また、日本人集団で女性の割合（15.2%）は、全体集団（23.4%）に比較して低かった。

日本人集団における被験者の人口統計学的特性は両投与群間でバランスがとれており、概して全体集団と類似していた。

2.7.3.3.1.4.2 被験者のベースライン特性

日本人集団の体重、ボディ・マス・インデックス（BMI）及び血圧を含む被験者のベースライン特性は、投与群間でバランスがとれていた（Japanese Sub-population Output 表 14.1.7.1、表 14.1.7.2 を参照）。日本人集団では、体重の中央値（62.0 kg）が全体集団（79.0 kg）と比較して低く、BMI が 30 kg/m²以上の割合（8.5%）が全体集団（35.3%）と比較して低かった。

日本人集団におけるベースライン時の 2 型糖尿病（T2DM）患者の割合は両投与群間で同程度であり（ダパグリフロジン群 44.5%及びプラセボ群 43.0%）（Japanese Sub-population Output 表 14.1.7.3 を参照）、全体集団と類似していた。

日本人集団と全体集団で、体重及び BMI に差が認められた以外に、バイタルサインを含むベースライン特性は、日本人集団と全体集団で概ね類似していた。

2.7.3.3.1.4.3 心不全関連のベースライン特性

日本人集団では、HFrEF の診断から登録までの期間は両投与群間で概して同程度であり、5 年超が最も多く（51.6%）、全体集団（39.1%）と比較すると 5 年超の割合が高かった。試験登録前に合計 229 例（66.8%）が心不全の入院歴を有しており、無作為割付け前 2～5 年の入院が最も多

かった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.7.2 を参照）。登録前に入院した患者の割合（66.8%）は、全体集団（47.4%）と比較して高かった。

日本人集団の大多数（86.9%）は登録時にニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 II に分類された。両投与群において、左室駆出率（LVEF）の中央値（四分位範囲 [IQR]）は 31%（26～36%）であり、全体集団と同程度であった。HFrEF の病因は虚血性心疾患（46.6%）と非虚血性心疾患（50.1%）が同程度であり、非虚血性心疾患の中では特発性心筋症（32.4%）が多かった。両投与群で、N 末端プロ脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）値の中央値（IQR）は 1436 pg/mL（900～2449 pg/mL）であり、HFrEF のベースライン特性は投与群間でバランスがとれていた（表 2）。推算糸球体濾過値（eGFR）の中央値は 65.0 mL/min/1.73 m² であり、患者の 39.7% で eGFR は 60 mL/min/1.73 m² 未満であった。HFrEF に関連する臨床検査値は投与群間でバランスがとれていた（表 3）。

日本人集団では NYHA 心機能分類 II の割合（86.9%）が全体集団（67.5%）と比較して高かったが、左室駆出率の中央値を含めその他の特性は日本人集団と全体集団で類似していた。

ベースライン時のカンザスシティ心筋症についての質問票（KCCQ）の症状合計スコアの平均値は、ダパグリフロジン群で 87.02、プラセボ群で 86.29 であった。343 例のうち 99.7% からベースライン時の KCCQ データが収集された（Japanese Sub-population Output 表 14.2.4.2 を参照）。

表 2 日本人集団における心不全関連のベースライン特性（FAS）

		Dapa 10 mg (N=164)	Placebo (N=179)	Total (N=343)
Subject characteristic				
NYHA class at enrolment n (%)	n	164	179	343
	II	142 (86.6)	156 (87.2)	298 (86.9)
	III	21 (12.8)	22 (12.3)	43 (12.5)
	IV	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
LVEF (%)	n	164	179	343
	Q1	26	26	26
	Median	31	32	31
	Q3	36	36	36
Main etiology of HF n (%)	n	164	179	343
	Ischaemic	76 (46.3)	84 (46.9)	160 (46.6)
	Non-Ischaemic ^a	83 (50.6)	89 (49.7)	172 (50.1)
	Unknown	5 (3.0)	6 (3.4)	11 (3.2)
Atrial Fibrillation or Flutter at enrolment ECG	n	164	179	343
	Yes	42 (25.6)	45 (25.1)	87 (25.4)
QRS duration	n	164	179	343
	QRS duration ≥150 msec	30 (18.3)	34 (19.0)	64 (18.7)

表 2 日本人集団における心不全関連のベースライン特性 (FAS)

		Dapa 10 mg (N=164)	Placebo (N=179)	Total (N=343)
Subject characteristic				
	QRS duration ≥130 msec	49 (29.9)	61 (34.1)	110 (32.1)
NT-proBNP (pg/mL) ^b	n	164	179	343
	Q1	916	891	900
	Median	1420	1489	1436
	Q3	2258	2567	2449

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.1.7.2

^a Categories of non-ischemic etiology are presented by descending frequency in total column.

^b The last value on or prior to date of first dose of study drug.

n is the number of patients with non-missing data and the denominator for percentages.

CRT-P Cardiac resynchronization therapy pacemaker. CRT-D Cardiac resynchronization therapy defibrillator.
Dapa Dapagliflozin. ECG Electrocardiogram. FAS Full analysis set.

HF Heart failure. ICD Implantable cardioverter defibrillator. LVEF Left Ventricular Ejection Fraction. Max
Maximum. Min Minimum. N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in
analysis.

NT-proBNP N-terminal pro b-type natriuretic peptide. NYHA New York Heart Association. Q1 1st quartile.
Q3 3rd quartile. SD Standard deviation.

表 3 日本人集団における臨床検査値のベースライン特性 (FAS)

		Dapa 10 mg (N=164)	Placebo (N=179)	Total (N=343)
Subject characteristic				
Serum Creatinine (μmol/L) ^a	n	164	179	343
	Q1	81	85	83
	Median	97.2	100.8	99.0
	Q3	121	123	122
eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^b	n	164	179	343
	Q1	50	49	49
	Median	66.0	64.0	65.0
	Q3	81	75	77
	Mean	65.1	64.0	64.5
	SD	18.0	18.3	18.2
eGFR category (mL/min/1.73 m ²) ^b	n	164	179	343
	< 30	1 (0.6)	0	1 (0.3)
	30- < 45	25 (15.2)	30 (16.8)	55 (16.0)
	45- < 60	39 (23.8)	41 (22.9)	80 (23.3)
	≥ 60	99 (60.4)	108 (60.3)	207 (60.3)

表 3 日本人集団における臨床検査値のベースライン特性 (FAS)

		Dapa 10 mg (N=164)	Placebo (N=179)	Total (N=343)
Subject characteristic				
Serum Potassium (mmol/L) ^a	n	164	179	343
	Q1	4	4	4
	Median	4.3	4.3	4.3
	Q3	5	5	5
Serum Sodium (mmol/L) ^a	n	164	179	343
	Q1	137	137	137
	Median	139.0	139.0	139.0
	Q3	141	140	140
Blood urea nitrogen (mg/dL) ^a	n	164	179	343
	Q1	16	17	17
	Median	20.0	21.0	20.0
	Q3	25	27	26
Haemoglobin (g/L) ^a	n	164	179	343
	Q1	122	119	120
	Median	132.0	133.0	132.0
	Q3	143	144	143
Anaemia				
Men: Haemoglobin <130 g/L	n	140	151	291
	Yes	52 (37.1)	57 (37.7)	109 (37.5)
Women: Haemoglobin <120 g/L	n	24	28	52
	Yes	8 (33.3)	13 (46.4)	21 (40.4)

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.1.7.4

^a The last value on or prior to date of first dose of study drug.

^b The mean of eGFR at enrolment and randomization visit calculated from central laboratory creatinine value. n is the number of patients with non-missing data and the denominator for percentages.

Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum. N Number of subjects in treatment group. Q1 1st quartile. Q3 3rd quartile. SD Standard deviation. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

2.7.3.3.1.4.4 既往歴

重要な内科的な既往歴及び手術歴は投与群間で同様であった (Japanese Sub-population Output 表 14.1.6.1、表 14.1.6.2 を参照)。重要な既往歴及び手術歴を有する患者の割合は、日本人集団と全体集団で概して同程度であった。

2.7.3.3.1.5 併用薬剤及び治験薬の遵守状況

2.7.3.3.1.5.1 併用薬剤

無作為割付け時において日本人集団のすべての患者は本邦におけるガイドラインに従って HFrEF の標準治療を受けていた (表 4)。両投与群全体で、患者の 86.0% が ACE 阻害薬又は

ARB を、94.8%がβ遮断薬を、52.8%がMRA を、86.9%が利尿薬を投与されており、利尿薬の中ではループ利尿薬が最も多かった。なお、本邦では本試験実施時にはARB/ネプリライシン阻害薬（ARNI）とイバブラジンは未承認であった。無作為割付け時の心不全治療薬は、投与群間で同様であり（Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.2 を参照）、日本人集団と全体集団で概ね類似していた。日本人集団でMRA が投与されていた患者の割合（52.8%）は、全体集団（71.0%）と比較して低かった。

総じて、当該試験における日本人集団は、本邦における心不全の標準治療を受けている一般のHFrEF患者を代表する集団と考えられた。

表 4 日本人集団における無作為割付け時の心不全治療薬（FAS）

	Number (%) of subjects		
	Dapa 10 mg (N=164)	Placebo (N=179)	Total (N=343)
Treatments			
ACE inhibitor (ACEi)	83 (50.6)	77 (43.0)	160 (46.6)
Angiotensin receptor blocker (ARB)	63 (38.4)	75 (41.9)	138 (40.2)
Neprilysin inhibitor/ARB (ARNI, not approved in Japan)	0	0	0
Beta Blocker	153 (93.3)	172 (96.1)	325 (94.8)
Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)	89 (54.3)	92 (51.4)	181 (52.8)
ACEi or ARB	145 (88.4)	150 (83.8)	295 (86.0)
ACEi, ARB or ARNI	145 (88.4)	150 (83.8)	295 (86.0)
(ACEi, ARB or ARNI) and Beta Blocker	135 (82.3)	143 (79.9)	278 (81.0)
(ACEi, ARB or ARNI) and Beta Blocker and MRA	75 (45.7)	71 (39.7)	146 (42.6)
Diuretics	138 (84.1)	160 (89.4)	298 (86.9)
Loop diuretics	120 (73.2)	144 (80.4)	264 (77.0)
Other diuretics ^a	102 (62.2)	109 (60.9)	211 (61.5)
Vasodilators	19 (11.6)	23 (12.8)	42 (12.2)
Digitalis glycosides	15 (9.1)	13 (7.3)	28 (8.2)
Ivabradine (not approved at the time of study in Japan)	0	0	0

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.1

^a Other diuretics include Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA).

This table includes medication with at least one dose taken before date of randomization and with no stop date before date of randomization.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. N Number of subjects in treatment group.

薬物療法に加えて、一部の患者では心不全に対して医療機器による治療（すなわち、心臓再同期療法除細動器〔CRT-D〕、心臓再同期療法ペースメーカー〔CRT-P〕又は植込み型除細動器〔ICD〕）が行われていた。医療機器による治療を受けている患者の割合は、投与群間で同様であった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.7.2 を参照）。日本人集団におけるICDの使用割合（6.7%）は、全体集団（20.1%）と比較して低かった。

日本人集団における ACE 阻害薬、ARB、 β 遮断薬及び MRA の使用割合は、本邦におけるガイドラインの標準治療に従って、試験期間を通してベースラインと同様に高かった（Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.6 を参照）。

日本人集団における非心不全治療薬の使用割合は、投与群間で同程度であり（Japanese Sub-population Output 表 14.1.5.5 を参照）、概して全体集団と類似していた。ジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4）阻害薬の使用割合は、日本人集団（28.0%）の方が全体集団（8.1%）よりも高かったが、DPP-4 阻害薬は本邦では使用頻度の高い T2DM 治療薬である。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

以下の項では、DAPA-HF 試験の日本人集団における主要評価項目及び副次的評価項目の結果を記載する。全体集団における解析と同様のモデル・方法を適用し、参考のため名目上の p 値及び 95%信頼区間（CI）を以下の表中に示した。日本人集団に対して検証的な仮説検定は実施しておらず、したがって、すべての解析は記述的な結果として評価した。

2.7.3.3.2.1 有効性の結果の要約

DAPA-HF 試験の日本人集団における主要評価項目及び副次的評価項目の結果（表 5）は、いずれも全体集団の結果と一貫性が認められたことから、すべての評価項目において全体集団の結果は日本人集団にも当てはまると考えられた。

表 5 日本人集団における主要評価項目及び副次的評価項目の階層化の解析の概要（FAS）

Variable	Type of estimate	Dapa 10 mg (N=164)	Placebo (N=179)	Comparison between groups	95% CI	p- value
		n ^a	n ^a			
The composite of CV death, hospitalisation for HF or urgent HF visit	Hazard ratio	24	39	0.63	(0.38, 1.05)	0.0732
The composite of CV death or hospitalisation for HF	Hazard ratio	24	39	0.63	(0.38, 1.05)	0.0732
The composite of recurrent HF hospitalisations and CV death	Rate ratio	32	63	0.54	(0.32, 0.93)	0.0268
Change from baseline to 8 months in the KCCQ total symptom score	Win ratio	160	172	1.37	(1.09, 1.74)	0.0069
The composite of $\geq 50\%$ sustained decline in eGFR, ESRD or Renal death	Hazard ratio	0	6	-	-	-
Death from any cause	Hazard ratio	13	19	0.73	(0.36, 1.48)	0.3808

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.2.1

^a n is the number of patients with event for time to first event analysis (hazard ratio estimate), total number of events for recurrent event analysis (rate ratio estimate) and the number of patients alive at 8 months in the analysis of KCCQ.

A hazard ratio < 1, a rate ratio < 1, or a win ratio > 1 favors Dapa 10 mg.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. eGFR Estimated glomerular filtration rate. FAS Full analysis set. HF Heart failure. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. N Number of subjects in treatment group. ESRD End stage renal disease.

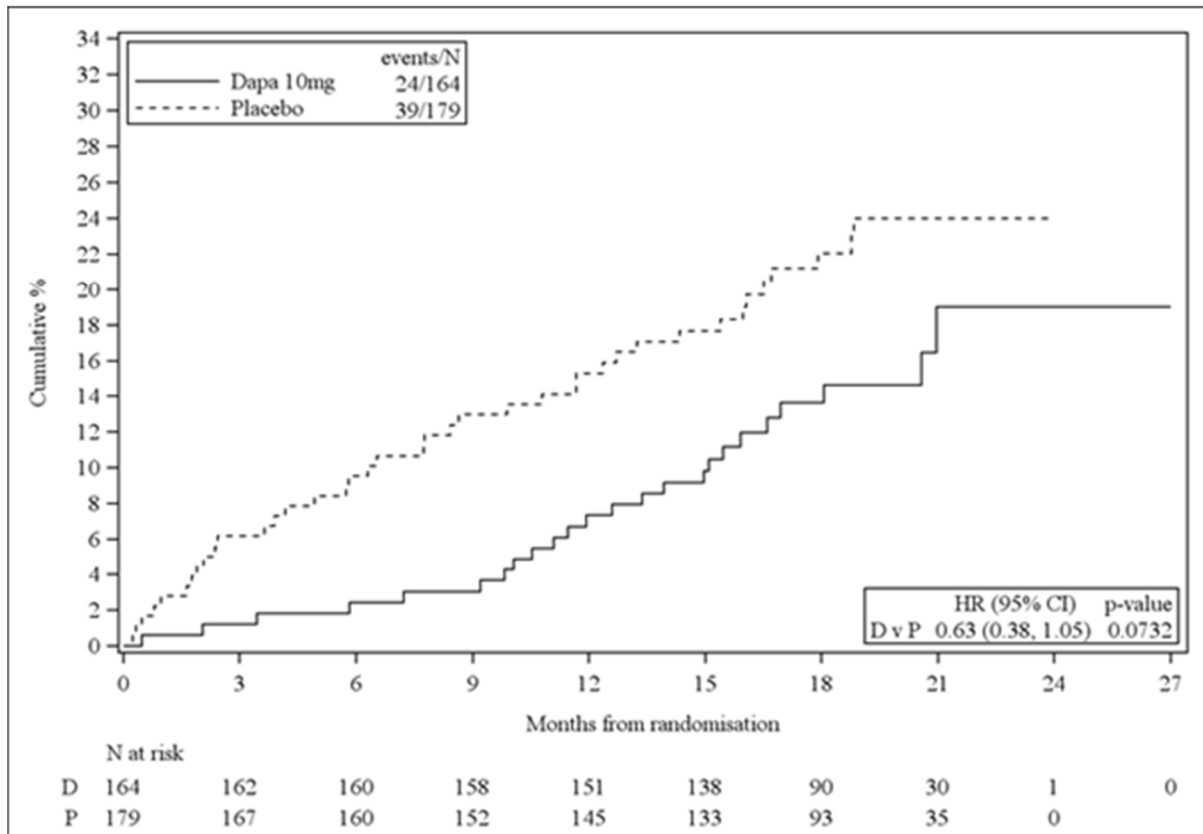
2.7.3.3.2.2 有効性の主要評価項目：心血管死又は心不全イベント

日本人集団において、プラセボと比較して、ダパグリフロジンは心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）の複合エンドポイントの発現率を低下させた（ハザード比 0.63 [95% CI : 0.38, 1.05]）（Japanese Sub-population Output 図 14.2.2.11、表 14.2.2.1 を参照）。ダパグリフロジン群及びプラセボ群で心血管死又は心不全イベントを発現した患者数はそれぞれ 24 例及び 39 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 9.9 及び 16.1 であった（Japanese Sub-population Output 表 14.2.2.1 を参照）。

日本人集団における心血管死又は心不全イベントの複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

日本人集団における主要複合エンドポイントの 3 要素の結果は（Japanese Sub-population Output 表 14.2.2.1 を参照）、全体集団の結果と同様であった。

図 2 日本人集団における心血管死又は心不全イベントからなる主要複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線（FAS）



Source: Japanese Sub-population Output 図 14.2.2.11

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10mg. FAS Full analysis set. HF Heart failure. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目の感度分析

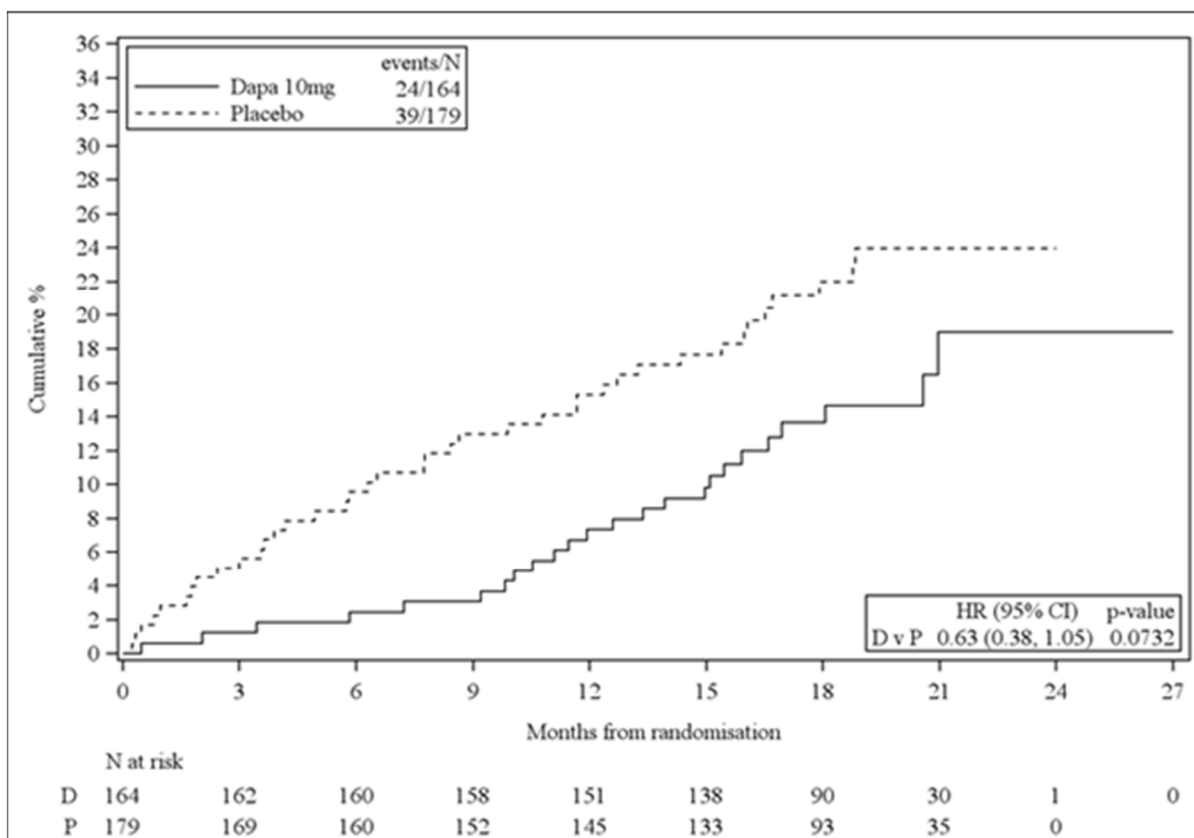
本概要の本体の 2.7.3.3.2.2.1 項を参照されたい。

2.7.3.3.2.3 有効性の副次的評価項目

2.7.3.3.2.3.1 心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間

日本人集団において、ダパグリフロジンは、心血管死又は心不全による入院のリスクを低下させた（図3）。

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



Source: Japanese Sub-population Output 図 14.2.2.12

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.
 CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10mg. FAS Full analysis set. HF Heart failure. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

2.7.3.3.2.3.2 心血管死及び心不全による入院の総数

日本人集団において、ダパグリフロジンは、プラセボと比較して、心血管死及び心不全による入院の総数からなる複合エンドポイントのイベント数を減少させた。心血管死又は心不全による入院の総数はダパグリフロジン群で 32 件及びプラセボ群で 63 件であり、100 人・年あたりのイベント発現率（相対リスク 0.54 [95% CI : 0.32, 0.93]）はそれぞれ 12.9 及び 24.0 であった（表 6）。

副次的評価項目としての心血管死及び心不全による入院の総数の結果は、日本人集団と全体集団で一貫していた。

表 6 日本人集団における心血管死又は心不全による入院の総数からなる複合エンドポイントの解析（FAS）

Variable	Dapa 10 mg (N=164)		Placebo (N=179)		Rate/ Hazard Ratio ^a	95% CI	p-value
	Number of events	Event rate	Number of events	Event rate			
The composite of recurrent HF hospitalizations and CV death	32	12.9	63	24.0	0.54	(0.32, 0.93)	0.0268
Recurrent HF hospitalisations	20	8.1	48	18.3	0.45	(0.23, 0.89)	0.0215
CV Death ^a	12	4.8	15	5.6	0.85	(0.40, 1.82)	0.6720

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.2.3.1

^a Hazard ratio for CV death as an individual component is derived from Cox proportional hazards regression. Event rates are presented as the average number of events per 100 patient years of follow-up.

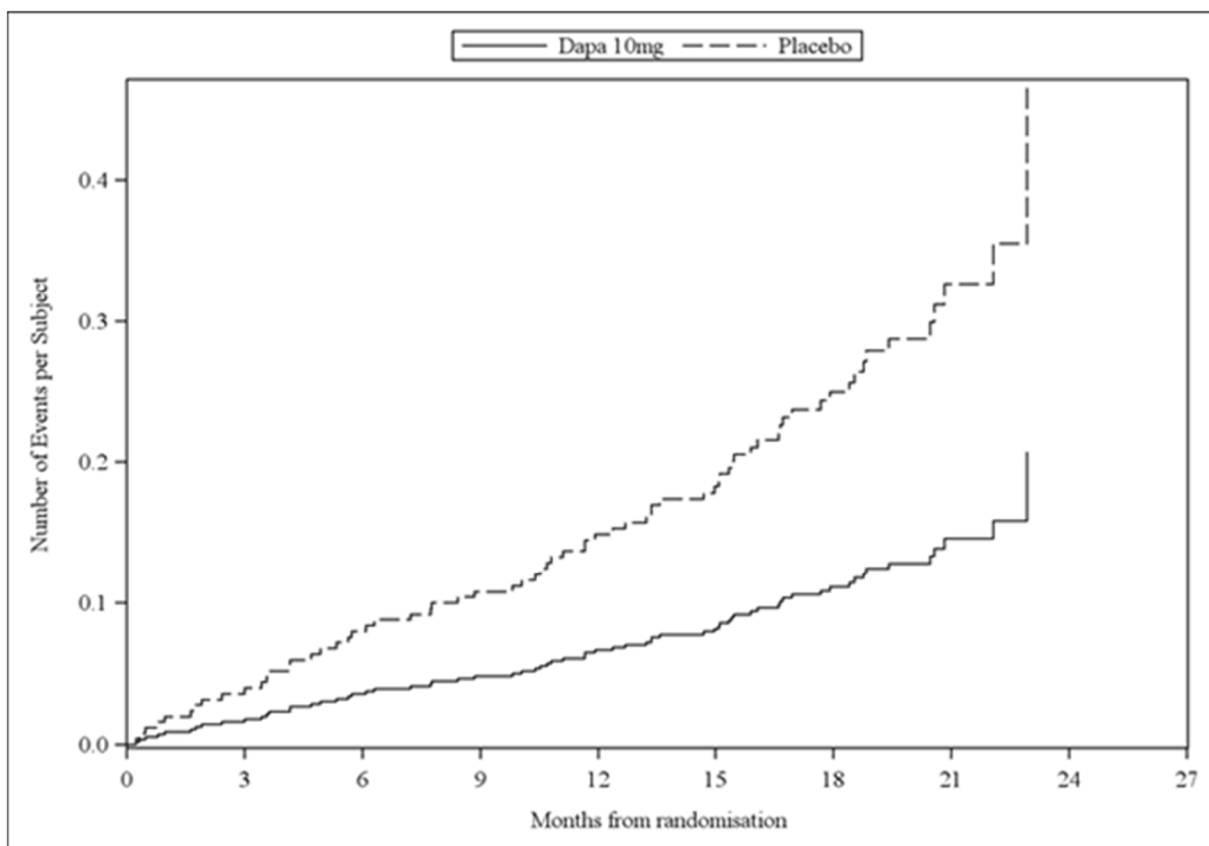
Rate ratio for Dapa 10 mg vs placebo, confidence interval and 2-sided p-value are calculated from the LWYY proportional rates model stratified by T2DM status at randomization, with factors for treatment group and history of HF hospitalization.

If HF hospitalization and CV death occurred at the same day, then only the CV death is counted in this table.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. CI Confidence interval. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

日本人集団のダパグリフロジン群及びプラセボ群における試験期間中の被験者あたりの入院率を図 4 に示す。

図 4 日本人集団における心不全による入院率のノンパラメトリック推定値 (Gosh and Lin) の経時推移 (FAS)



Source: Japanese Sub-population Output 図 14.2.3.4
Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure.

2.7.3.3.2.3.3 8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化

日本人集団において、KCCQ の症状合計スコアを死亡を含めた複合評価項目として、順位を用いた共分散分析 (ANCOVA) で解析した結果から、プラセボと比較して、ダパグリフロジンは心不全症状を改善させた (表 7)。副次的評価項目である 8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化は、日本人集団と全体集団で一貫していた。

日本人集団において、症状の頻度及び重症度の両方が全体的な治療効果に寄与しており (Japanese Sub-population Output 表 14.2.4.1 を参照)、全体集団の結果と同様であった。

表 7 日本人集団における KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化の順位に基づく解析 (FAS)

		Dapa 10 mg (N=164)	Placebo (N=179)	Difference between treatment groups		
Time point	KCCQ score	n	n	Win ratio	95% CI	p-value*
8 Months	Total Symptom Score	160	172	1.37	(1.09, 1.74)	0.0069
	Symptom Frequency	160	172	1.37	(1.09, 1.73)	0.0071
	Symptom Burden	160	172	1.37	(1.10, 1.72)	0.0060
	Clinical Summary Score	160	172	1.43	(1.13, 1.83)	0.0033
	Overall Summary Score	160	172	1.44	(1.13, 1.84)	0.0034

Source: Japanese Sub-population Output 表 14.2.4.1

n is the number of patients alive at the analysis time point.

* The p-value is obtained from a rank ANCOVA adjusted for baseline KCCQ score and stratified by T2DM status at randomization.

Change from baseline to the respective assessment time point is converted to ranks. Patients who died prior to the assessment are assigned worst ranks. Among the deceased, the relative ranking is based on the last value of change from baseline while alive.

Win ratio > 1 favors Dapa 10 mg. Win ratio estimates include baseline KCCQ score as a covariate and T2DM stratum.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. CI Confidence interval. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

日本人集団において、KCCQ の症状合計スコアがベースラインから 5 ポイント以上改善した患者の割合は、プラセボ群と比較して、ダパグリフロジン群で高かった（表 8）。KCCQ の症状合計スコアが 5 ポイント以上悪化した患者の割合は、プラセボ群と比較して、ダパグリフロジン群で低かった（表 8）。日本人集団における KCCQ の症状合計スコアの改善又は悪化は、全体集団の結果と一貫していた。

表 8 日本人集団において 8 カ月時で KCCQ の症状合計スコアに臨床的に意味のある改善又は悪化が認められた患者の割合（FAS）

Change from baseline at 8 months:	Dapa 10 mg n=161 ^a	Placebo n=172 ^a		
Improvement	n (%) improved ^b	n (%) improved ^b	Odds ratio (95% CI)	p-value
≥5 points	93 (57.8)	77 (44.8)	1.30 (1.05, 1.62)	0.0171
Deterioration	n (%) deteriorated ^c	n (%) deteriorated ^c	Odds ratio (95% CI)	p-value
≥5 points	47 (29.2)	73 (42.4)	0.75 (0.60, 0.95)	0.0149

Source: Sub-population Output 表 14.2.4.3 及び表 14.2.4.4

^a Number of subjects with observed KCCQ score or who died prior to the given time.

^b Number of subjects who had an observed improvement of at least 5 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as not improved.

^c Number of subjects who had an observed deterioration of at least 5 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as deteriorated.

Odds ratios are obtained from logistic regression with baseline KCCQ score as a covariate and T2DM stratum. Odds ratio > 1 favors Dapa 10 mg.

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. CI Confidence interval. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

2.7.3.3.2.3.4 eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への移行又は腎臓死の複合評価項目の初回発現までの期間

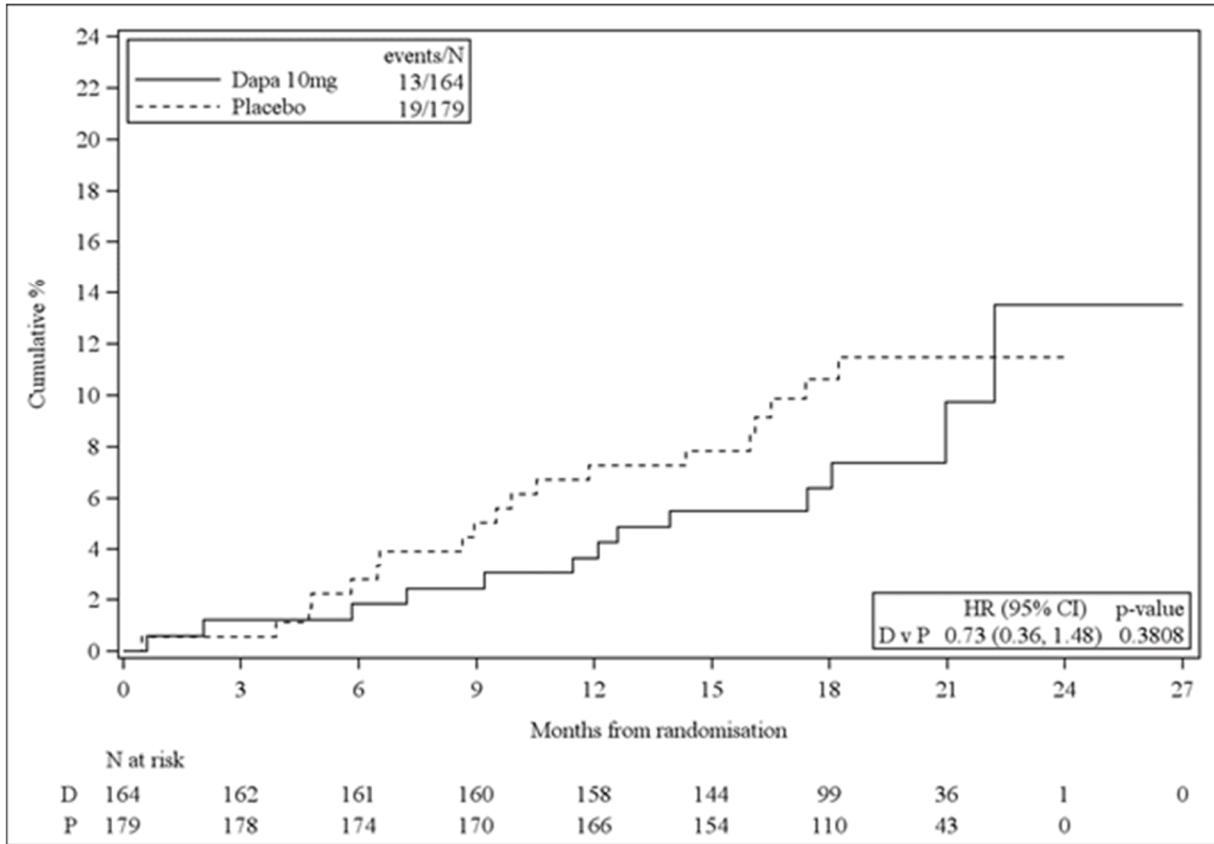
日本人集団において、ダパグリフロジン群で腎複合エンドポイントのイベントは 0 例、プラセボ群で 6 例であった（Japanese Sub-population Output 表 14.2.5.1 を参照）。

2.7.3.3.2.3.5 全死亡（死因を問わない）までの期間

日本人集団における全死亡（死因を問わない）リスクは、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で数値的に低かった（図 5）。ダパグリフロジン群及びプラセボ群の死亡例数はそれぞれ 13 例及び 19 例であり、100 人・年あたりのイベント発現率はそれぞれ 5.2 及び 7.0 であった（Japanese Sub-population Output 表 14.2.6.1 を参照）。

日本人集団における結果は、概して全体集団の結果と一貫していた。

図 5 日本人集団における全死亡（死因を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



Source: Japanese Sub-population Output 図 14.2.6.5

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10mg. FAS Full analysis set. HF Heart failure. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 主要評価項目のサブグループ解析

日本人集団において、年齢（65歳以上、65歳未満）、性別、T2DMの有無、ベースライン時のeGFR（60 mL/min/1.73 m²未満、60 mL/min/1.73 m²以上）で部分集団解析を行った結果を Japanese Sub-population Output 表 14.2.2.3 に示す。イベント数が十分ではないため、この解析結果から結論を導くことはできない。

2.7.3.3.3.1.1 HFREFの重症度の指標による主要複合エンドポイントのサブグループ解析（事後解析）

本概要の本体の 2.7.3.3.3.1.1 項を参照されたい。

2.7.3.3.3.1.2 糖尿病及び腎機能の状態別の主要複合エンドポイントのサブグループ解析（事後解析）

2.7.3.3.3.1 項を参照。

2.7.3.3.3.2 患者特性のサブグループ解析

2.7.3.3.3.1 項を参照。

2.7.3.3.3.3 副次的評価項目のサブグループ解析

本概要の本体の 2.7.3.3.3.3 項を参照されたい。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

腎機能障害又は T2DM のような併存疾患を問わず、HFrEF の推奨用法・用量はダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与である。日本人患者における用量設定の根拠に関する詳細な考察は、臨床に関する概括評価の補遺 2.5.4.1.4 項を参照されたい。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量を裏付ける臨床データ

慢性心不全は急性増悪を繰り返すことで徐々に重症化し、その予後はきわめて不良困難で、突然死をきたすこともある。そのため、可能な限り慢性心不全の急性増悪を抑え、予後を改善させることが治療上重要であり、薬物治療では、安全性上の問題がみられない限り、有効性が確実に期待できる用量を選択すべきである。

ダパグリフロジンは SGLT2 阻害により、近位尿細管における糸球体濾過液からのグルコースとナトリウムの再吸収を同時に減少させ、尿中グルコース排泄と浸透圧利尿をもたらすとともに尿細管腎糸球体フィードバックを亢進させ、腎糸球体内圧を低下させると考えられている。DELIGHT 試験 (Pollock et al 2019) の結果から、血糖低下作用に依存しない尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) の低下作用と eGFR の一過性の低下作用が認められ、これらの作用は腎糸球体フィードバックによって腎糸球体内圧が低下した結果と考えられ、腎保護作用を示唆するものであった。T2DM 患者における 10 mg 投与時の UACR 低下作用、血圧低下作用、体重低下作用は、5 mg 投与と比較してほぼ一貫して高い効果を示した。ダパグリフロジンの尿糖排泄作用は T2DM 患者と健常人ではその排泄量は異なるものの、それぞれの用量曲線において 10 mg で作用が最大化していた。定量的システム薬理学モデルからの予測において、慢性心不全患者で多く認められる腎機能が低下した患者でも、薬力学パラメーターに対するダパグリフロジンの用量依存性が 2.5 mg から 10 mg の範囲で保たれることが示唆された。

用量反応についての考察は、臨床に関する概括評価の補遺 2.5.4.1.4.1 項を参照されたい。

DAPA-HF 試験では、治療ガイドラインに従って心不全の治療が十分に行われている HFrEF 患者にダパグリフロジン 10 mg を投与したとき、心血管死及び心不全悪化のリスクが大きく低下しており、心不全症状に対して統計学的有意かつ臨床的意義のあるベネフィットが得られていた。当該有効性は、T2DM の合併の有無に関わらず認められていた。

DAPA-HF 試験の日本人集団における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、いずれも概ね全体集団の結果と一貫していた。日本人集団において、ダパグリフロジンは、心血管死又は心不全イベントの複合イベントのリスク減少と関連していた。日本人集団における全死亡

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

(死因を問わない) の減少と、KCCQ の症状合計スコアを指標とした症状の改善は、全体集団で観察された結果と一貫していた。

また、ダパグリフロジンの安全性プロファイルは、概して日本人集団と全体集団で同様であった。日本人集団におけるダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。安全性上の理由で 5 mg に減量した日本人患者は各投与群 1 例 (0.6%) と少なかった。

日本人集団における有効性及び安全性の結果は、全体集団の結果と一貫しており、日本人 HFrfEF 患者において、ダパグリフロジン 10 mg 投与が良好なベネフィット-リスク・プロファイルを有することが示された。したがって、日本人 HFrfEF 患者に対する臨床推奨用法・用量は、海外と同様にダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与が適切であると考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

日本人集団における PACD までの追跡期間の中央値は 18.8 カ月 (範囲 0.5~25.3 カ月) であった (Japanese Sub-population Output 表 14.1.10 を参照)。主要評価項目の 100 人・年あたりのイベント発現率は、ダパグリフロジン群で 9.9、プラセボ群で 16.1 であった (Japanese Sub-population Output 表 14.2.2.1 を参照)。これらの結果は、全体集団の結果と同様であった。したがって、日本人集団においても試験期間全体を通して、有効性の主要評価項目の効果が消失することはないと考えられた (図 2 参照)。

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

第2部 CTDの概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

2.7.4 臨床的安全性
フォシーガ®錠

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

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	4
用語の説明.....	4
本概要で参照する試験.....	5
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	6
2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた臨床試験の概略.....	6
2.7.4.1.1.2 収集した安全性評価項目及び評価方法.....	6
2.7.4.1.1.2.1 収集した安全性評価項目.....	6
2.7.4.1.1.2.2 中央判定.....	7
2.7.4.1.1.2.3 統計解析手法.....	7
2.7.4.1.1.2.4 解析対象集団.....	8
2.7.4.1.1.2.5 投与期.....	8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	9
2.7.4.1.2.1 治験薬の減量.....	9
2.7.4.1.2.2 治験薬の投与中断.....	9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	9
2.7.4.2 有害事象.....	10
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	10
2.7.4.2.1.1 全般的な有害事象.....	10
2.7.4.2.1.2 死亡.....	11
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....	11
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....	12
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象.....	12
2.7.4.2.1.4.2 その他の重要な有害事象.....	14
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	14
2.7.4.2.1.5.1 体液量減少を示唆する有害事象.....	14
2.7.4.2.1.5.2 腎関連事象.....	14
2.7.4.2.1.5.3 糖尿病ケトアシドーシス.....	15
2.7.4.2.1.5.4 重度の低血糖事象.....	15
2.7.4.2.1.5.5 骨折.....	16
2.7.4.2.1.5.6 切断.....	16
2.7.4.2.1.5.7 下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）.....	16
2.7.4.2.1.6 追加の安全性解析.....	17
2.7.4.2.1.6.1 フルニエ壊疽.....	17
2.7.4.2.1.6.2 尿路感染.....	17
2.7.4.2.1.6.3 性器感染.....	17
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	17
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	17

2.7.4.3.1	血液学検査	17
2.7.4.3.2	血液生化学検査	18
2.7.4.3.2.1	血液生化学検査値の経時的変化	18
2.7.4.3.2.2	临床上重要と思われる臨床検査値異常	18
2.7.4.3.3	尿検査	18
2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	18
2.7.4.4.1	バイタルサイン	18
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	19
2.7.4.5.1	内因性要因	19
2.7.4.5.1.1	糖尿病の影響	19
2.7.4.5.1.2	腎機能の影響	22
2.7.4.5.1.3	年齢の影響	26
2.7.4.5.1.4	性別の影響	27
2.7.4.5.1.5	血圧の影響	27
2.7.4.5.2	外因性要因	28
2.7.4.5.3	薬物相互作用	28
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	28
2.7.4.5.5	過量投与	28
2.7.4.5.6	薬物乱用	28
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	29
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	29
2.7.4.6	市販後データ	29
2.7.4.7	安全性に関する結論	29

表目次

表 1	全般的な有害事象の要約（安全性解析対象集団）	10
表 2	重篤な有害事象（基本語別、発現割合 0.5%以上）：on-treatment 期（安全性解析対象集団）	11
表 3	治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語別、発現割合 0.1%以上）：on-treatment 期（安全性解析対象集団）	13
表 4	有害事象の要約：ベースライン時の糖尿病合併の有無別（安全性解析対象集団）	20
表 5	有害事象の要約：ベースライン時の eGFR 別（安全性解析対象集団）	24
表 6	体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象及び骨折の有害事象の要約：65 歳以下（安全性解析対象集団）	26
表 7	体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象及び骨折の有害事象の要約：65 歳超（安全性解析対象集団）	27

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine transaminase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate transaminase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CSR	Clinical study report：治験総括報告書
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病ケトアシドーシス
eCRF	Electronic case report form：電子症例報告書
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過値
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
HbA1c	Glycated haemoglobin：ヘモグロビン A1c
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction：左室駆出率の低下した心不全
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NT-proBNP	N-terminal pro b-type natriuretic peptide：N 末端プロ脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット - リスク評価報告
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee：ファーマコビジランス・リスク評価委員会
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病

用語の説明

用語	説明
標準治療	DAPA-HF 試験に組み入れられた患者は、各国の HFrEF の治療ガイドラインに従った標準治療を受けた。
治験薬	本概要中で治験薬とは、無作為割付けされた治療（すなわち、ダバグリフロジン 10 mg 又はプラセボ）を指す。図表では IP という略号を用いている。
心不全イベント	主要評価項目に含まれる「心不全による入院」又は「心不全による緊急受診」という 2 つの要素を併せて「心不全イベント」と表記する。
DECLARE	DECLARE-TIMI 58 試験（D1693C00001）を指す。
心不全による入院（再発）	心不全による入院（初回及び再発）を指す。
前兆事象	下肢切断のリスクとなる有害事象を指す。

本概要で参照する試験

第 II/III 相試験（試験番号、試験の略称、第 5 部内の記載場所）

試験番号	試験の名称	第 5 部内の記載場所
D1699C00001	DAPA-HF	5.3.5.1

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

臨床的安全性に関する本概要は、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 II～IV の左室駆出率の低下した心不全（HFrEF）患者に対するダパグリフロジン（ForxigaTM/Farxiga[®]/Edistride^{TM1}）の安全性及び忍容性を要約するものである。安全性評価は、第 III 相心血管アウトカム試験（D1699C00001 試験、以下、DAPA-HF 試験）のデータに基づいて実施した。

ダパグリフロジンの安全性プロファイルは、2 型糖尿病（T2DM）を適応症としたダパグリフロジンの承認申請と、その後の臨床試験データ（第 III 相心血管アウトカム試験である D1693C00001 試験 [DECLARE 試験。患者数 17000 人超、追跡期間 4.2 年、ダパグリフロジンへの曝露 30623 人・年に相当] を含む）及び広範な市販後データに基づき確立している。

DAPA-HF 試験には、T2DM や腎機能障害などの合併症を有する患者を含む、HFrEF の代表的な患者集団が登録された（McMurray et al 2019a）。DAPA-HF 試験は、HFrEF 患者におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルを詳細に評価するうえで、十分な患者数（4744 例が無作為割付けされた）及び十分な追跡期間（ダパグリフロジンへの曝露期間の中央値 17.8 カ月）であると考えられる。ナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害剤に関する安全性上の懸念事項として、特に体液量減少、腎関連事象、さらに、電解質異常のような HFrEF 患者で懸念される有害事象について検討した。

2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた臨床試験の概略

DAPA-HF 試験は、event-driven、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相、国際共同試験であり、NYHA 心機能分類 II～IV の HFrEF 患者を対象に、標準治療にダパグリフロジン 10 mg を追加したときの心血管死又は心不全イベントの主要複合エンドポイントに対する効果をプラセボと比較検討するように計画した。

本試験の対象集団には T2DM 患者及び非糖尿病患者が含まれるため、無作為割付け時に患者を層別割付けし、対象集団が心不全患者全体を代表するものであることを確実にするために、T2DM 患者の割合をモニタリングした。

この event-driven 試験は、20 カ国、410 施設で実施された。患者 4744 例が無作為に割り付けられ、有効性の主要な解析に含められた。本試験の予定実施期間は 33 カ月であり、曝露期間の中央値はダパグリフロジン群で 17.8 カ月、プラセボ群で 17.6 カ月であった。治験終了手続きは、主要エンドポイントの発現が既定数（844 件）に達する時点（治験終了日）で開始した。

DAPA-HF 試験についての叙述は、臨床の有効性 2.7.3.2.1 項を参照されたい。

2.7.4.1.1.2 収集した安全性評価項目及び評価方法

2.7.4.1.1.2.1 収集した安全性評価項目

ダパグリフロジンの安全性及び忍容性は、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象及び減量に至った有害事象並びに血液生化学検査及び血液学検査項目における変化に基づき評価した。

重篤な有害事象の収集期間は、同意取得時（Visit 1）から最終来院時までとした。

¹ ForxigaTM/Farxiga[®]/EdistrideTM（ダパグリフロジン）はアストラゼネカグループの商標である。

非重篤な有害事象は、以下に該当する場合のみ収集した。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 注目すべき有害事象
 - 体液量減少を示唆する有害事象
 - 腎関連事象
 - 糖尿病ケトアシドーシス（DKA）
 - 重度の低血糖事象
 - 骨折
 - 切断に至った有害事象
 - 下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）
- 潜在的なエンドポイント
- 治験薬の投与中断に至った有害事象
- 治験薬の減量に至った有害事象

非重篤な有害事象の収集期間はすべて無作為割付け（Visit 2）から最終来院日までとした。

体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象、骨折及び下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）は、あらかじめ定義した基本語のリストに基づき特定した（DAPA-HF 試験 治験総括報告書 [CSR] 表 14.3.14 を参照）。

- 体液量減少を示唆する有害事象には、低血圧及び脱水などの徴候及び症状を含む。
- 腎関連事象は、基本語の急性腎障害を含む ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の SMQ 狭域検索用語「急性腎不全」の基本語が該当する。
- 下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）に該当する基本語は、欧州医薬品庁（EMA）のファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）により特定されている。

尿路感染、性器感染及びフルニエ壊疽が疑われる事象は、事前に規定した基本語のリストに基づき特定した。

有害事象は MedDRA Version 22.0 を用いてコード化した。薬剤は世界保健機関（WHO）Drug Dictionary に従い分類した。

2.7.4.1.1.2.2 中央判定

すべての潜在的な DKA イベントは、独立した DKA 判定委員会（臨床イベント判定委員会とは別の委員会）が盲検下で評価した。DKA に関する情報の収集、取扱い、判定基準及び報告の手順については DKA 判定規程（DAPA-HF 試験 CSR 付録 16.1.13 を参照）で規定した。

事象の中央判定の詳細については、DAPA-HF 試験 CSR 9.7.1 項を参照されたい。

2.7.4.1.1.2.3 統計解析手法

安全性の評価は安全性解析対象集団（2.7.4.1.1.2.4 項参照）を対象とした。

各投与群について、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合を、MedDRAによりコード化した用語を用いて、器官別大分類及び基本語別に要約した。

注目すべき有害事象は個別に表示した。有害事象の分類（重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象）、重症度及び治験担当医師による因果関係の判定ごとに、注目すべき有害事象の発現例数及び発現割合を要約した。また、基本語ごとに発現割合を集計した。DKA 判定委員会による潜在的な DKA イベントの判定結果を用いて DKA の主要な解析を実施した。

事後解析として、ベースライン時の糖尿病合併の有無（T2DM 患者又は非糖尿病患者）別及びベースライン時の推算糸球体濾過値（eGFR）（45 mL/min/1.73 m²未満、45 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満、60 mL/min/1.73 m²以上）別にサブグループごとの安全性を評価した。

また、尿路感染及び性器感染の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について追加解析を実施した。

所定の有害事象については、発現例数の表示に加え、患者一人あたり複数回の発現をカウントする発現件数を表示した。

各来院日における血液生化学検査及び血液学検査（eGFR を含む）の結果及びベースラインからの変化を、患者数、平均値、標準偏差、中央値及び四分位値を含む記述統計量を用いて投与群別に要約した。

臨床検査で顕著な異常が認められた患者数及び割合について、投与群別の推移を要約した。臨床検査値の異常は、顕著な異常値の基準（DAPA-HF 試験 CSR 付録 16.1.9 解析計画書を参照）に基づいて評価した。

2.7.4.1.1.2.4 解析対象集団

安全性解析対象集団は割り付けられた治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者とし、ダパグリフロジン群 2368 例、プラセボ群 2368 例であり、全体で 4736 例であった。割り付けられた投与群とは異なる治験薬を誤って投与された患者はなく、治験薬未投与により安全性解析対象集団から除外された患者は 8 例のみであった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.3 を参照）。

安全性解析対象集団を、すべての安全性評価項目の主要な解析対象集団とした。

2.7.4.1.1.2.5 投与期

投与期の定義を以下に示す。

- On-treatment 期：無作為割付けされた治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 30 日目まで。
- On/off treatment 期：無作為割付けされた治験薬の初回投与日及びそれ以降。当該事象発現時に患者が治験薬を投与中か投与中止しているかは問わない。

有害事象の要約はすべて、安全性解析対象集団を対象に on-treatment 期及び on/off treatment 期について示し、臨床検査の結果は、安全性解析対象集団を対象に on-treatment 期について示した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

治験薬の曝露期間は0～28.3 カ月であった。試験全体でのダパグリフロジンへの曝露は3310人・年であった。治験薬の曝露期間の中央値は、ダパグリフロジン群で17.8 カ月、プラセボ群で17.6 カ月であり、投与群間で同程度であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.1.1 を参照）。

DAPA-HF 試験における曝露の詳細については、DAPA-HF 試験 CSR 12.1 項を参照されたい。ダパグリフロジンの市販後使用における曝露については2.7.4.6 項に要約する。

2.7.4.1.2.1 治験薬の減量

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

治験薬を減量した患者は少なく、投与群間で同程度であった。いずれの投与群も、治験薬を減量した患者は2%未満（ダパグリフロジン群 45 例 [1.9%]、プラセボ群 39 例 [1.6%]）であり、これらの患者の多くはダパグリフロジン 10 mg 又は対応するプラセボ 10 mg に戻らなかった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.1.2 参照）。

減量の理由は有害事象が最も多く、ダパグリフロジン群で 42 例（1.8%）、プラセボ群で 28 例（1.2%）であった。重篤な有害事象による減量は、ダパグリフロジン群で 3 例（0.1%）、プラセボ群で 1 例（0.0%）認められた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.1.2 を参照）。治験薬の減量に至った有害事象（基本語）は低血圧が最も多く、ダパグリフロジン群で 20 例（0.8%）、プラセボ群で 11 例（0.5%）であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.1.2 及び表 14.3.5.5 を参照）。

2.7.4.1.2.2 治験薬の投与中断

治験薬の一時的な投与中断は、ダパグリフロジン群で 341 例（14.4%）、プラセボ群で 396 例（16.7%）であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群でやや少なかった。多くの患者において中断は1回のみであった。1回あたりの中断日数の中央値は、ダパグリフロジン群で 13 日、プラセボ群で 18 日であった。治験薬投与中断の理由は投与群間で同様であった。投与中断の理由は有害事象が最も多く、ダパグリフロジン群で 277 例（11.7%）、プラセボ群で 330 例（13.9%）であった。治験薬の投与中断に至った有害事象（基本語）のうち発現割合 1%以上のものは心不全のみであり、ダパグリフロジン群で 50 例（2.1%）、プラセボ群で 78 例（3.3%）であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.1.3 及び表 14.3.5.4 を参照）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

DAPA-HF 試験は、T2DM 患者及び非糖尿病患者を含む NYHA 心機能分類 II～IV の HFrEF 患者で、ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者を対象とした。組み入れられた患者は一般的な HFrEF 患者集団を代表するものであり、HFrEF 及び合併症に対して適切な標準治療を受けていた。

ベースラインにおける患者背景は投与群間で同様であり（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.7.1 を参照）、T2DM 患者の割合は、ダパグリフロジン群で 45.3%、プラセボ群で 44.9%と投与群間で同程度であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.7.3 を参照）。

最大の解析対象集団（FAS）における人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細は、臨床的有効性 2.7.3.3.1.4 項を参照されたい。治験薬を投与されず安全性解析対象集団から除外された

患者は8例のみであったことから、FASの人口統計学的特性は、安全性解析対象集団の特性とみなしても差し支えないものと考えられる。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 全般的な有害事象

On-treatment 期及び on/off treatment 期の有害事象の要約を表1に示す。本試験では、すべての重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を評価した。発現割合の高い重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は基本語ごとに2.7.4.2.1.3項及び2.7.4.2.1.4.1項に記載する。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象については2.7.4.2.1項に、治験薬の減量に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象についてはそれぞれ2.7.4.1.2.1項及び2.7.4.1.2.2項に記載する。

表1 全般的な有害事象の要約（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects ^a			
	On-treatment		On and off treatment	
	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
死亡に至った有害事象	227 (9.6)	250 (10.6)	286 (12.1)	333 (14.1)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）	846 (35.7)	951 (40.2)	895 (37.8)	994 (42.0)
投与中止に至った有害事象	111 (4.7)	116 (4.9)	111 (4.7)	116 (4.9)
投与中断に至った有害事象	284 (12.0)	349 (14.7)	284 (12.0)	349 (14.7)
減量に至った有害事象	43 (1.8)	25 (1.1)	43 (1.8)	25 (1.1)
糖尿病ケトアシドーシス ^b	3 (0.1)	0	3 (0.1)	0
重度の低血糖事象 ^c	4 (0.2)	4 (0.2)	4 (0.2)	4 (0.2)
体液量減少を示唆する有害事象 ^d	170 (7.2)	153 (6.5)	178 (7.5)	162 (6.8)
骨折 ^d	48 (2.0)	47 (2.0)	49 (2.1)	50 (2.1)
腎関連事象 ^d	141 (6.0)	158 (6.7)	153 (6.5)	170 (7.2)
切断 ^e	11 (0.5)	11 (0.5)	13 (0.5)	12 (0.5)

Sources: see DAPA-HF CSR Table 14.3.2.1 and Table 14.3.2.2 in CTD Module 5.3.5.1

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

^b Events adjudicated as definite or probable diabetic ketoacidosis.

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

^d Based on pre-defined list of preferred terms.

^e Surgical or spontaneous/non-surgical amputation, excluding amputation due to trauma.

The on-treatment columns include AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

The on and off treatment columns include AEs with an onset date on or after date of first dose of study drug.

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

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. N Number of subjects in treatment group.

2.7.4.2.1.2 死亡

On/off treatment 期において、死亡例数はダパグリフロジン群で 286 例 (12.1%)、プラセボ群で 333 例 (14.1%) であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。発現割合の高い死亡に至った有害事象 (基本語) は、ダパグリフロジン群では心不全、死亡及び突然死、プラセボ群では心不全、死亡及び心突然死であった (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.3.3 を参照)。

On-treatment 期の死亡例数はダパグリフロジン群で 227 例 (9.6%)、プラセボ群で 250 例 (10.6%) であった (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.3.2 を参照)。

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

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

On-treatment 期において、重篤な有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 846 例 (35.7%)、プラセボ群で 951 例 (40.2%) であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。発現割合の高い重篤な有害事象 (基本語) は、いずれの投与群も心不全、肺炎及びうっ血性心不全であった (表 2)。

表 2 重篤な有害事象 (基本語別、発現割合 0.5%以上) : on-treatment 期 (安全性解析対象集団)

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
Subjects with any SAE	846 (35.7)	951 (40.2)
心不全	238 (10.1)	325 (13.7)
肺炎	70 (3.0)	73 (3.1)
うっ血性心不全	57 (2.4)	65 (2.7)
急性心不全	36 (1.5)	51 (2.2)
死亡	33 (1.4)	38 (1.6)
急性心筋梗塞	32 (1.4)	32 (1.4)
心室性頻脈	32 (1.4)	53 (2.2)
慢性心不全	24 (1.0)	26 (1.1)
虚血性脳卒中	24 (1.0)	24 (1.0)
心房細動	23 (1.0)	37 (1.6)
不安定狭心症	21 (0.9)	29 (1.2)
急性腎障害	20 (0.8)	41 (1.7)
心突然死	17 (0.7)	27 (1.1)
突然死	17 (0.7)	7 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	14 (0.6)	22 (0.9)
心筋梗塞	14 (0.6)	17 (0.7)
一過性脳虚血発作	13 (0.5)	7 (0.3)

表 2 重篤な有害事象（基本語別、発現割合 0.5%以上）：on-treatment 期（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
狭心症	12 (0.5)	12 (0.5)
気管支炎	11 (0.5)	6 (0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	11 (0.5)	9 (0.4)
敗血症	10 (0.4)	11 (0.5)
尿路感染	10 (0.4)	16 (0.7)
心原性ショック	9 (0.4)	12 (0.5)
急性呼吸不全	7 (0.3)	13 (0.5)
脳梗塞	7 (0.3)	11 (0.5)
肺塞栓症	7 (0.3)	13 (0.5)
失神	7 (0.3)	12 (0.5)
非心臓性胸痛	6 (0.3)	14 (0.6)

Source: see DAPA-HF CSR Table 14.3.4.3 in CTD Module 5.3.5.1

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

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

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

This table includes SAEs with an onset date on or after date of first dose of study drug and up to and including 30 days following last dose of study drug, with a frequency $\geq 0.5\%$ in either treatment group.

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

MedDRA version: 22.0.

Dapa Dapagliflozin. SAE Serious adverse events.

On/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同様であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.4.4 を参照）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

On-treatment 期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、ダパグリフロジン群で 111 例（4.7%）、プラセボ群で 116 例（4.9%）と投与群間で同程度であった。主な投与中止に至った有害事象（基本語）は、ダパグリフロジン群で心不全、浮動性めまい及び低血圧、プラセボ群で心不全、うっ血性心不全及び腎機能障害であった（表 3）。

表 3 治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語別、発現割合 0.1%以上）：
on-treatment 期（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
Subjects with any AE leading to discontinuation	111 (4.7)	116 (4.9)
心不全	17 (0.7)	15 (0.6)
浮動性めまい	4 (0.2)	4 (0.2)
低血圧	4 (0.2)	4 (0.2)
尿路感染	4 (0.2)	2 (0.1)
急性腎障害	3 (0.1)	3 (0.1)
血尿	3 (0.1)	0
血液量減少症	3 (0.1)	1 (0.0)
悪心	3 (0.1)	0
そう痒症	3 (0.1)	1 (0.0)
急性心筋梗塞	2 (0.1)	0
食欲減退	2 (0.1)	0
肺の悪性新生物	2 (0.1)	1 (0.0)
倦怠感	2 (0.1)	1 (0.0)
腎不全	2 (0.1)	1 (0.0)
腎機能障害	2 (0.1)	5 (0.2)
敗血症性ショック	2 (0.1)	0
慢性心不全	1 (0.0)	2 (0.1)
うっ血性心不全	1 (0.0)	6 (0.3)
慢性腎臓病	1 (0.0)	2 (0.1)
膀胱炎	1 (0.0)	3 (0.1)
疲労	1 (0.0)	3 (0.1)
心室性頻脈	1 (0.0)	3 (0.1)
急性心不全	0	3 (0.1)
脳梗塞	0	2 (0.1)
虚血性脳卒中	0	3 (0.1)
膵癌	0	2 (0.1)
失神	0	2 (0.1)
尿路性敗血症	0	3 (0.1)

Source: see DAPA-CSR Table 14.3.5.2 in CTD Module 5.3.5.1

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

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

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

This table includes events with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug, with a frequency $\geq 0.1\%$ in either treatment group.

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

MedDRA version: 22.0.

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. IP Investigational product.

2.7.4.2.1.4.2 その他の重要な有害事象

本試験ではその他の重要な有害事象に分類された有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、注目すべき有害事象、尿路感染、性器感染及びフルニエ壊疽について記述する。

2.7.4.2.1.5.1 体液量減少を示唆する有害事象

体液量減少を示唆する有害事象の基本語別の発現例数及び発現割合を、全体集団及び事前に設定したサブグループ（年齢 [65 歳以下、65 歳超]、ベースライン時の eGFR [60 mL/min/1.73 m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 以上]、ベースライン時の収縮期血圧 [130 mmHg 未満、130 mmHg 以上]）別に要約した。

On-treatment 期における体液量減少を示唆する有害事象及び投与中止に至った体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は、投与群間で同程度であった。体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 170 例 (7.2%)、プラセボ群で 153 (6.5%) であり、100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 5.09 及び 4.64 であった。投与中止に至った体液量減少を示唆する有害事象の発現割合は低く、いずれの群も 0.5% 未満であった。重篤な体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 23 例 (1.0%)、プラセボ群で 38 例 (1.6%) であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.8.1 を参照)。

発現割合の高い体液量減少を示唆する有害事象（基本語）は、低血圧、脱水及び血液量減少症であった (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.8.3 参照)。事前に計画したサブグループ解析（年齢別、ベースライン時の eGFR 別、ベースライン時の収縮期血圧別）及び追加で事後的に実施したサブグループ解析（ベースライン時の腎機能別、ベースライン時の糖尿病合併の有無別）の結果は 2.7.4.5.1 項に示した。

On/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同様であった (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.8.2 及び表 14.3.8.4 を参照)。

2.7.4.2.1.5.2 腎関連事象

腎関連事象の基本語別の発現例数及び発現割合を、全体集団及び事前に設定したサブグループ（年齢 [65 歳以下、65 歳超]、ベースライン時の eGFR [60 mL/min/1.73 m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 以上]）別に要約した。

On-treatment 期における腎関連事象及び投与中止に至った腎関連事象の発現例数は、投与群間で同程度であった。腎関連事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 141 例 (6.0%)、プラセボ群で 158 (6.7%) であり、100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 4.22 及び 4.79 であった。投与中止に至った腎関連事象の発現割合は低く、いずれの群も 0.5% 未満であった。重篤な腎関連事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 34 例 (1.4%)、プラセボ群で 58 例 (2.4%) であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.10.1 を参照)。

重篤な急性腎障害はダパグリフロジン群で 20 例 (0.8%)、プラセボ群で 41 例 (1.7%) 認められた (表 2)。

発現割合の高い腎関連事象（基本語）は、腎機能障害、急性腎障害及び腎不全であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.10.3 を参照）。事前に計画したサブグループ解析（年齢別、ベースライン時の eGFR 別）及び追加で事後的に実施したサブグループ解析（ベースライン時の腎機能別、ベースライン時の糖尿病合併の有無別）の結果は 2.7.4.5.1 項に示した。

On/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同様であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.10.2 及び表 14.3.10.4 を参照）。

2.7.4.2.1.5.3 糖尿病ケトアシドーシス

すべての潜在的な DKA イベントは、独立した DKA 判定委員会に提出され、盲検下で DKA の可能性を判定された。

DKA 「確実 (definite) 」と判定された事象は 3 例で認められた。「可能性高い (probable) 」と判定された事象はなかった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.6.3 を参照）。3 件の事象はいずれも on-treatment 期にダパグリフロジン群で認められた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.6.1 を参照）。

当該 3 例はいずれも試験期間中に糖尿病治療薬を投与されており、そのうち 1 例はインスリン治療を受けていた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.6.7 を参照）。報告された寄与因子は、感染、疾患、飲食物の摂取不足及び脱水であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.6.4 を参照）。

死亡に至った症例が 1 例みられた。当該患者は、T2DM の既往を有する高齢女性で、メトホルミン及びグリクラジドの投与を受けており、自宅で意識不明で発見された後、入院した（Day 399）。入院時、高血糖、ケトン血症及びケトン尿を認めた。当該患者は糖尿病治療薬の使用を中止していたと考えられた。同時に、当該患者は腎機能不全及び慢性腎盂腎炎増悪と診断された。患者は入院 8 日後に死亡した。死亡の主な原因は糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡であり、死亡の二次原因は多臓器不全と報告された。

On/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同一であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.6.2 及び表 14.3.6.5 を参照）。

2.7.4.2.1.5.4 重度の低血糖事象

重度の低血糖事象は、炭水化物の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置が執られる際に、他者の介助が必要となる事象と定義した。事象発現時の血漿中グルコース濃度は測定できない可能性があるが、介入処置後に意識レベルが回復することは、重度の低血糖事象が血漿中グルコース濃度の低下に起因していることの十分なエビデンスと考えられる。重度の低血糖事象は有害事象として電子症例報告書 (eCRF) に記録し、eCRF の別のページにも記録した。

On-treatment 期において、重度の低血糖事象は 8 例に 9 件認められ、ダパグリフロジン群及びプラセボ群で各 4 例であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.7.1 及び表 14.3.7.3 を参照）。

重度の低血糖事象が認められた患者はいずれもベースライン時に T2DM を合併していた（2.7.4.5.1.1 項参照）。

事象発現時に糖尿病治療薬を服用していなかったプラセボ群の 1 例を除き、両投与群の重度の低血糖事象が発現した患者は、事象発現時にスルホニルウレア剤若しくはインスリンを単独使用又は併用していた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.7.3 を参照）。

On/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同一であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.7.2 を参照）。

2.7.4.2.1.5.5 骨折

骨折の基本語別の発現例数及び発現割合を、全体集団及び事前に設定したサブグループ（年齢 [65 歳以下、65 歳超]、性別、ベースライン時の eGFR [60 mL/min/1.73 m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 以上]）別に要約した。

On/off treatment 期における骨折の発現例数は、ダパグリフロジン群で 49 例（2.1%）、プラセボ群で 50 例（2.1%）と投与群間で同程度であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.9.2 を参照）。事前に計画したサブグループ解析（年齢別、性別、ベースライン時の eGFR 別）及び追加で事後的に実施したサブグループ解析（ベースライン時の腎機能別、ベースライン時の糖尿病合併の有無別）の結果は 2.7.4.5.1 項に示した。

On-treatment 期の結果は、on/off treatment 期の結果と同様であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.9.1 を参照）。

2.7.4.2.1.5.6 切断

2016 年より、すべての SGLT2 阻害剤について、100 例以上かつ治験期間 12 週以上のすべての臨床試験では切断のデータ収集が EMA の規制要件として課せられた。

On/off treatment 期において、外科的切断を少なくとも 1 回受けた患者は、ダパグリフロジン群で 13 例（0.5%）、プラセボ群で 12 例（0.5%）と投与群間で同程度であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.11.2 を参照）。ほとんどの患者（ダパグリフロジン群 7 例、プラセボ群 9 例）で切断の実施回数は 1 回のみであり、全例が下肢の切断であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.11.6 を参照）。

切断の原因となった疾患は投与群間で同様であり、最も多かったのは感染で、ダパグリフロジン群及びプラセボ群で各 9 例に認められた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.11.8 を参照）。すべての切断に至った個々の患者の一覧については、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.11.9 を参照されたい。

On-treatment 期の結果は、on/off treatment 期の結果と同様であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.11.1、表 14.3.11.5 及び表 14.3.11.7 を参照）。

2.7.4.2.1.5.7 下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）

EMA の PRAC により、EMA の規制要件として治験期間 12 週以上のすべての SGLT2 阻害剤の臨床試験で切断の前兆事象のデータ収集（切断に至らなかった患者も含む）が義務付けられた。当該「前兆事象」は、EMA があらかじめ指定した基本語の一覧表で定義されている。

On/off treatment 期において、「前兆事象」の発現例数は、ダパグリフロジン群で 155 例（6.5%）、プラセボ群で 120 例（5.1%）であった。このうち、その後切断に至った患者は、ダパグリフロジン群で 8 例、プラセボ群で 3 例であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.12.2 を参照）。

On-treatment 期の結果は、on/off treatment 期の結果と同様であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.12.1 を参照）。

2.7.4.2.1.6 追加の安全性解析

2.7.4.2.1.6.1 フルニエ壊疽

生殖器部の感染又は壊死性筋膜炎を示唆するすべての重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は、事前に規定した基本語のリストに基づき特定し、フルニエ壊疽と判断するための既定の基準を用いてアストラゼネカ社により医学的に評価された。評価はすべて盲検解除前に実施した。

On/off treatment 期において、フルニエ壊疽と報告されたプラセボ群の1例を含む6例が医学的評価の対象として特定された（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.13.2 を参照）が、いずれもフルニエ壊疽と判断されなかった。

2.7.4.2.1.6.2 尿路感染

On-treatment 期において、尿路感染の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現例数は少なく、投与群間で同程度であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.17.1.1 を参照）。ほとんどの患者は1事象のみの発現であった。再発事象は2例に認められ、いずれもプラセボ群であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.17.5.1 を参照）。

On/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同様であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.17.2.1 を参照）。

糖尿病合併の影響については内因性要因として2.7.4.5.1.1 項に記載する。

2.7.4.2.1.6.3 性器感染

On-treatment 期において、性器感染の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は稀であり、重篤な有害事象はプラセボ群の1例のみであった。性器感染の投与中止に至った有害事象は7例で、全例がダバグリフロジン群であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.17.6.1 を参照）。

On/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同一であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.17.7.1 を参照）。

糖尿病合併の影響については内因性要因として2.7.4.5.1.1 項に記載する。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

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

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学検査

ヘマトクリットの平均値は、ダバグリフロジン群で早期に増加し、投与4カ月後にプラトーに達した。このヘマトクリット値の増加は臨床的に問題ないと考えられた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.16.1 及び表 14.3.16.3 を参照）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値の経時的変化

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総ビリルビン、血中尿素窒素 (BUN)、血清クレアチニン、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、N 末端プロ脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP)、リン酸塩、カリウム、ナトリウム及び eGFR について、ベースライン値及び経時的変化を DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.16.1 及び表 14.3.16.3 に示す。

ALT、ALP、AST、総ビリルビン及び BUN では、臨床的に重要な変化はいずれの投与群においても認められなかった。

血清クレアチニンの平均値は両投与群で同程度のわずかな上昇が経時的に認められた。このクレアチニン値の上昇はダパグリフロジン群では早期に発現した。その結果、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群では eGFR の低下が早期により顕著に認められた。投与 20 カ月後には、eGFR のベースラインからの変化量は投与群間で同程度であった。

投与 8 カ月後において、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で NT-proBNP の低下が認められた。

2.7.4.3.2.2 临床上重要と思われる臨床検査値異常

プラセボ群と比較して、ダパグリフロジン群ではヘマトクリット増加の顕著な異常が多かった。クレアチニン増加の顕著な異常が認められた患者は、ダパグリフロジン群でより少なかった。また、高カリウム血症、低ナトリウム血症及び高ナトリウム血症は、ダパグリフロジン群でより少なかった (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.16.2 を参照)。

2.7.4.3.3 尿検査

尿検査は、Visit 1 及び Visit 2 における実施医療機関でのディップスティック妊娠検査を除き実施しなかった。本試験中に妊娠は報告されなかった (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.1 を参照)。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

体重はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で減少した (投与 20 カ月後にダパグリフロジン群 -1.4 kg、プラセボ群 -0.0 kg)。収縮期血圧はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低下した。拡張期血圧及び脈拍はいずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.15 参照)。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 糖尿病の影響

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

ベースライン時において、安全性解析対象集団 4736 例のうち、2136 例（45.1%）が T2DM であり、2600 例（54.9%）が非糖尿病であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象に加えて、尿路感染及び性器感染について、ベースライン時の糖尿病合併の有無の影響を評価した（表 4）。心不全患者集団で特に臨床的な関連性がある体液量減少及び腎関連事象と、尿路感染及び性器感染と併せて以下で議論する。

表 4 有害事象の要約：ベースライン時の糖尿病合併の有無別（安全性解析対象集団）

	AE category	T2DM at baseline: YES		T2DM at baseline: NO	
		Number (%) subjects ^{a,b}		Number (%) subjects ^{a,b}	
		Dapa 10 mg (N=1073)	Placebo (N=1063)	Dapa 10 mg (N=1295)	Placebo (N=1305)
死亡に至った有害事象 ^c		147 (13.7)	179 (16.8)	139 (10.7)	154 (11.8)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む） ^d		426 (39.7)	496 (46.7)	420 (32.4)	455 (34.9)
投与中止に至った有害事象 ^d		43 (4.0)	57 (5.4)	68 (5.3)	59 (4.5)
体液量減少を示唆する有害事象 ^{c,d}	Any AE	79 (7.4)	80 (7.5)	91 (7.0)	73 (5.6)
	Any SAE	9 (0.8)	26 (2.4)	14 (1.1)	12 (0.9)
	Any DAE	4 (0.4)	4 (0.4)	5 (0.4)	4 (0.3)
腎関連事象 ^{c,d}	Any AE	84 (7.8)	87 (8.2)	57 (4.4)	71 (5.4)
	Any SAE	22 (2.1)	32 (3.0)	12 (0.9)	26 (2.0)
	Any DAE	4 (0.4)	4 (0.4)	4 (0.3)	5 (0.4)
尿路感染 ^{c,d}	Any SAE	7 (0.7)	10 (0.9)	7 (0.5)	7 (0.5)
	Any DAE	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.2)
性器感染 ^{c,d}	Any SAE	0	1 (0.1)	0	0
	Any DAE	2 (0.2)	0	5 (0.4)	0
糖尿病ケトアシドーシス ^{d,f}	Any AE	3 (0.3)	0	0	0
重度の低血糖事象 ^{d,g}	Any AE	4 (0.4)	4 (0.4)	0	0
骨折 ^{c,e}	Any AE	22 (2.1)	25 (2.4)	27 (2.1)	25 (1.9)
切断 ^{c,h}	Any AE	12 (1.1)	9 (0.8)	1 (0.1)	3 (0.2)

Sources: see DAPA-HF CSR Table 14.3. 2.1.4, Table 14.3.2.2.4, Table 14.3.8.1.1, Table 14.3.10.1.1, Table 14.3.17.1.2 and Table 14.3.17.6.2 in CTD Module 5.3.5.1

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

^b Subject numbers for the on-treatment and on and off treatment groups were identical.

^c Based on pre-defined list of preferred terms.

^d Based on the on-treatment period (Section 2.7.4.1.1.2.5).

^e Based on the on and off treatment period (Section 2.7.4.1.1.2.5).

2.7.4 臨床的安全性

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

- ^f Events adjudicated as definite or probable diabetic ketoacidosis.
- ^g AE with the following criteria confirmed by the investigator: i) Symptoms of severe impairment in consciousness or behaviour ii) need of external assistance iii) intervention to treat hypoglycaemia iv) prompt recovery of acute symptoms following the intervention.
- ^h Surgical or spontaneous/non-surgical amputation, excluding amputation due to trauma.

Results from the on-treatment period include AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

Results from the on and off treatment period include AEs with an onset date on or after date of first dose of study drug.

Percentages are based on the number of subjects in the treatment group and the sub-group (N).

AE Adverse event. DAE Adverse event leading to discontinuation of study drug. Dapa Dapagliflozin. N Number of subjects in treatment group.

SAE Serious AE.

T2DM 患者

T2DM 患者のサブグループにおける有害事象の発現状況は、全体集団（表 1）と概ね同様な結果を示した（表 4）。全体集団と同様に、体液量減少を示唆する有害事象及び腎関連事象の発現例数は投与群間で同程度であり、重篤な体液量減少を示唆する有害事象及び重篤な腎関連事象はダパグリフロジン群で数値上少なかった。尿路感染の発現例数は少なく、投与群間で同程度であった。性器感染はほとんど認められなかった。

非糖尿病患者

非糖尿病患者のサブグループにおける有害事象の発現状況は、全体集団（表 1）と概ね同様な結果を示した（表 4）。非糖尿病患者では、「确实 (definite)」又は「可能性高い (probable)」と中央判定された DKA 及び重度の低血糖事象は認められなかった。全体集団と同様に、体液量減少を示唆する有害事象及び腎関連事象の発現例数は投与群間で概ね同程度であった。重篤な体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は投与群間で同程度であり、重篤な腎関連事象はダパグリフロジン群で数値上少なかった。尿路感染の発現例数は少なく、投与群間で同程度であった。性器感染はほとんど認められなかった。

結論

ベースライン時の糖尿病合併の有無別のサブグループ解析において、ダパグリフロジンの安全性プロファイルは、全体集団と同様な結果を示した。DKA 及び重度の低血糖事象は T2DM 患者でのみ認められた。

2.7.4.5.1.2 腎機能の影響

体液量減少を示唆する有害事象及び腎関連事象は、心不全患者集団と特に臨床的な関連があると考えられ、骨折と併せて以下で考察する。

事前に計画した解析（ベースライン時の eGFR 別：60 mL/min/1.73 m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 以上）

体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象及び骨折について、事前に計画したベースライン時の eGFR 別のサブグループ解析（60 mL/min/1.73 m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 以上）を実施した。

ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の患者は 59.4%、60 mL/min/1.73 m² 未満の患者は 40.6%であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.7.4 を参照）。

いずれのサブグループについても、体液量減少を示唆する有害事象及び腎関連事象の発現状況は全体集団と概ね同様であり、有害事象の発現例数は投与群間で同程度、重篤な有害事象はダパグリフロジン群で数値上少なかった。また、いずれのサブグループについても、骨折の発現例数は少なく、投与群間で同程度であった。

事前に計画した、ベースライン時の腎機能別の有害事象のサブグループ解析の要約は、DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.8.5、表 14.3.9.6 及び表 14.3.10.5 を参照されたい。

事後解析（ベースライン時の eGFR 別：45 mL/min/1.73 m² 未満、45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 以上）

心不全患者におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルをさらに特徴づけるため、ベースライン時の eGFR（45 mL/min/1.73 m² 未満、45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 以上）別の事後的なサブグループ解析を実施した（2.7.4.1.1.2.3 項参照）。解析

の対象は、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及び特定の臨床検査値（eGFR、クレアチニン、リン酸塩、カリウム及びナトリウム）とした。

ベースライン時の eGFR（45 mL/min/1.73 m²未満、45 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満、60 mL/min/1.73 m²以上）別の有害事象の要約を表 5 に示す。

ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m²以上の患者は 59.4%、45 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満の患者は 25.4%、45 mL/min/1.73 m²未満の患者は 15.2%であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.7.4 参照）。

ベースライン時の eGFR（45 mL/min/1.73 m²未満、45 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満、60 mL/min/1.73 m²以上）別のサブグループ解析の結果は、全体集団（表 1）と概ね同様な結果を示した。全体集団の結果と同様に、ダパグリフロジン群では重篤な体液量減少を示唆する有害事象の発現例数はプラセボ群より少なく、重篤な腎関連事象の発現例数もダパグリフロジン群でプラセボ群より少なかった。ベースライン時の eGFR 45 mL/min/1.73 m²未満のサブグループでは、骨折の発現例数は少なく、プラセボ群（10 例 [2.8%]）と比較してダパグリフロジン群（15 例 [4.1%]）で多かった。このサブグループの骨折の結果に対する個別の検討では、患者背景、発現までの期間、骨折の原因又は種類に関して一定の傾向は認められなかった。

組入れ時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m²以上であることが選択基準であったが、ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の患者 24 例が無作為割付けされた（DAPA-HF 試験 CSR 10.4.3 項を参照）。これらの患者に対する個別の検討で、安全性に関する懸念は認められなかった。

結論

ベースライン時の eGFR（45 mL/min/1.73 m²未満、45 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満、60 mL/min/1.73 m²以上）別のサブグループ解析において、ダパグリフロジンの安全性プロファイルは全体集団と概ね同様な結果を示した。

表 5 有害事象の要約：ベースライン時の eGFR 別（安全性解析対象集団）

	AE category	eGFR at baseline Number (%) of subjects ^a					
		<45 mL/min/1.73 m ²		≥45 – <60 mL/min/1.73 m ²		≥60 mL/min/1.73 m ²	
		Dapa 10 mg (N=362 ^b)	Placebo (N=357 ^b)	Dapa (N=598 ^b)	Placebo (N=605 ^b)	Dapa (N=1407 ^b)	Placebo (N=1405 ^b)
死亡に至った有害事象 ^c		64 (17.7)	76 (21.3)	83 (13.9)	96 (15.9)	139 (9.9)	161 (11.5)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む） ^d		153 (42.3)	189 (52.9)	236 (39.5)	270 (44.6)	457 (32.5)	492 (35.0)
投与中止に至った有害事象 ^d		18 (5.0)	24 (6.7)	38 (6.4)	35 (5.8)	55 (3.9)	57 (4.1)
体液量減少を示唆する有害事象 ^{c,d}	Any AE	39 (10.8)	37 (10.4)	50 (8.4)	43 (7.1)	81 (5.8)	73 (5.2)
	Any SAE	5 (1.4)	11 (3.1)	8 (1.3)	10 (1.7)	10 (0.7)	17 (1.2)
	Any DAE	4 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.4)
腎関連事象 ^{c,d}	Any AE	46 (12.7)	58 (16.2)	42 (7.0)	54 (8.9)	53 (3.8)	46 (3.3)
	Any SAE	12 (3.3)	24 (6.7)	10 (1.7)	17 (2.8)	12 (0.9)	17 (1.2)
	Any DAE	3 (0.8)	5 (1.4)	2 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.1)
糖尿病ケトアシドーシス ^{d,f}	Any AE	0	0	0	0	3 (0.2)	0
重度の低血糖事象 ^{d,g}	Any AE	1 (0.3)	0	2 (0.3)	0	1 (0.1)	4 (0.3)
骨折 ^e	Any AE	15 (4.1)	10 (2.8)	13 (2.2)	15 (2.5)	21 (1.5)	25 (1.8)
切断 ^{e,h}	Any AE	3 (0.8)	5 (1.4)	5 (0.8)	4 (0.7)	5 (0.4)	3 (0.2)

Sources: see DAPA-HF CSR Table 14.3.2.1.1, Table 14.3.2.1.2, Table 14.3.2.1.3, Table 14.3.2.2.1, Table 14.3.2.2.2, Table 14.3.2.2.3, Table 14.3.8.1.2, Table 14.3.8.1.3, Table 14.3.8.1.4, Table 14.3.10.1.2, Table 14.3.10.1.3 and Table 14.3.10.1.4 in CTD Module 5.3.5.1.

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

^b Patient numbers for the on-treatment and on and off treatment groups were identical.

^c Based on pre-defined list of preferred terms.

^d Based on the on-treatment period (Section 2.7.4.1.1.2.5).

^e Based on the on and off treatment period (Section 2.7.4.1.1.2.5).

^f Events adjudicated as definite or probable diabetic ketoacidosis.

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

^h Surgical or spontaneous/non-surgical amputation, excluding amputation due to trauma.

2.7.4 臨床的安全性

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

Results from the on-treatment period include AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

Results from the on and off treatment period include AEs with an onset date on or after date of first dose of study drug.

Percentages are based on the number of subjects in the treatment group and the sub-group (N).

AE Adverse event. DAE Adverse event leading to discontinuation of study drug. Dapa Dapagliflozin. N Number of subjects in treatment group.

SAE Serious AE.

2.7.4.5.1.3 年齢の影響

体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象及び骨折について、事前に計画した年齢別のサブグループ解析（65歳以下、65歳超）を実施した。

本試験の患者 4744 例のうち、65歳以下は 42.8%、65歳超は 57.2%であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.4 を参照）。

65歳以下

65歳以下のサブグループにおける注目すべき有害事象の解析結果を表 6 に示す。

65歳以下では、体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象及び骨折の発現状況は投与群間で同様であり、全体集団（表 1）と概ね同様な結果を示した。

表 6 体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象及び骨折の有害事象の要約：65歳以下（安全性解析対象集団）

AE of special interest	AE category	≤65-year sub-population Number (%) subjects ^a	
		Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
		1029	997
体液量減少を示唆する有害事象 ^{b,c}	Any AE	60 (5.8)	51 (5.1)
	Any SAE	6 (0.6)	15 (1.5)
	Any DAE	1 (0.1)	5 (0.5)
腎関連事象 ^{b,c}	Any AE	59 (5.7)	44 (4.4)
	Any SAE	15 (1.5)	14 (1.4)
	Any DAE	1 (0.1)	2 (0.2)
骨折 ^{b,d}	Any AE	13 (1.3)	12 (1.2)
	Any SAE	6 (0.6)	5 (0.5)
	Any DAE	1 (0.1)	0

Sources: see DAPA-HF CSR Table 14.3.8.5, Table 14.3.9.6 and Table 14.3.10.5 in CTD Module 5.3.5.1

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

^b Based on pre-defined list of preferred terms.

^c Based on the on-treatment period.

^d Based on the on and off treatment period.

Results from the on-treatment period include AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

Percentages are based on the number of subjects in the treatment group and the sub-group (N).

AE Adverse event. DAE Adverse event leading to discontinuation of study drug. Dapa Dapagliflozin.

N Number of subjects in treatment group. SAE Serious AE.

65歳超

65歳超のサブグループにおける注目すべき有害事象の解析結果を表 7 に示す。

65歳超では、体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象及び骨折の発現状況は投与群間で概ね同様であり、全体集団（表1）と同様な結果を示した。重篤な腎関連事象の発現例数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。

表7 体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象及び骨折の有害事象の要約：65歳超（安全性解析対象集団）

AE of special interest	AE category	>65-year sub-population Number (%) subjects ^a	
		Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
		1339	1371
体液量減少を示唆する有害事象 ^{b, c}	Any AE	110 (8.2)	102 (7.4)
	Any SAE	17 (1.3)	23 (1.7)
	Any DAE	8 (0.6)	3 (0.2)
腎関連事象 ^{b, c}	Any AE	82 (6.1)	144 (8.3)
	Any SAE	19 (1.4)	44 (3.2)
	Any DAE	7 (0.5)	7 (0.5)
骨折 ^{b, d}	Any AE	36 (2.7)	38 (2.8)
	Any SAE	23 (1.7)	21 (1.5)
	Any DAE	0	0

Sources: see DAPA-HF CSR Table 14.3.8.5, Table 14.3.9.6 and Table 14.3.10.5 in CTD Module 5.3.5.1

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

^b Based on pre-defined list of preferred terms.

^c Based on the on-treatment period.

^d Based on the on and off treatment period.

Results from the on-treatment period include AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

Percentages are based on the number of subjects in the treatment group and the sub-group (N).

AE Adverse event. DAE Adverse event leading to discontinuation of study drug. Dapa Dapagliflozin.

N Number of subjects in treatment group. SAE Serious AE.

結論

高齢者における潜在的な安全性上の懸念事項として、体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象及び骨折について年齢別に解析した結果、全体集団と概ね同様な結果を示した。

2.7.4.5.1.4 性別の影響

本試験の患者 4744 例のうち、男性は 76.6%、女性は 23.4%であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.4 を参照）。骨折について、事前に計画した性別によるサブグループ解析を実施した。性別の骨折の発現例数は投与群間で概ね同様であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.9.6 を参照）。

2.7.4.5.1.5 血圧の影響

体液量減少を示唆する有害事象について、事前に計画したベースライン時の収縮期血圧（130 mmHg 未満、130 mmHg 以上）別のサブグループ解析を実施した。いずれのサブグループにおいても、体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は投与群間で概ね同様であり、重篤な体

液量減少を示唆する有害事象の発現例数はダパグリフロジン群で少なく（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.8.5 を参照）、全体集団と同様な結果を示した。

2.7.4.5.2 外因性要因

本試験では外因性要因は評価しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ダパグリフロジンと他の薬剤又は食物との相互作用について、T2DM 患者を対象とした実施済みの臨床試験成績に基づき評価した。要約については、ダパグリフロジンの添付文書を参照されたい。HFrEF 患者において薬物相互作用が安全性に及ぼす潜在的な影響について、新たな情報は得られていない（sacubitril/valsartan とダパグリフロジンの相補的性質の詳細については、臨床に関する概括評価 2.5 項参照）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳婦を対象としたダパグリフロジンの試験は実施されていない。ヒトでは、妊娠第 2～3 期に子宮内で胎児の腎臓が形態的発育をとげる。ラットの試験で、この期間に相当する時期の母動物にダパグリフロジンを投与すると、胎児の腎盂及び尿細管の拡張の頻度及び／又は重症度が増加した。妊娠第 2 期及び第 3 期の妊婦には、ダパグリフロジンの投与を避けるべきと考えられる。

授乳中の女性には、ダパグリフロジンの投与を避けること。授乳期ラットではダパグリフロジンは乳汁中に移行し、血漿中薬物濃度比は約 1 : 1 であった。ダパグリフロジン又はその代謝物がヒトの母乳に移行するかどうかは不明である。ヒトでは腎臓の機能的な発達・成熟は生後 2 年間まで継続することから、幼若ラットで認められたダパグリフロジン投与による腎盂及び尿細管の拡張は、ヒトにおいても生後 2 年間における腎臓の発達に対し潜在的リスクを有する可能性が示唆された。さらに、乳汁を介してダパグリフロジンに曝露したラットでは離乳後に体重増加が抑制されていることから、2 歳未満の乳幼児に対するダパグリフロジンの曝露は避けるべきと考えられる。

T2DM 臨床プログラム及び市販後使用経験において、妊娠例及び授乳例は稀であった。このような患者における使用経験は限定的であるが、安全性上の懸念を増大させるものではない。

DAPA-HF 試験では、妊婦を試験の対象から除外した。本試験の試験期間中に妊娠は認められなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6 市販後データ

ダパグリフロジンは T2DM 患者の治療薬として 2012 年 10 月 5 日にオーストラリアで初めて承認され、本申請時現在 90 カ国以上で承認されている。ダパグリフロジンは、コントロール不十分な成人 T2DM 患者の血糖コントロール改善のための食事療法及び運動療法の補助療法、並びに成人 1 型糖尿病患者のインスリン治療への経口補助療法の適応で、欧州及び日本で承認を取得している。承認適応症における市販後使用実績は、各国の規制当局に提出される定期的ベネフィット-リスク評価報告 (PBRER) に要約されている。20 年 月 日にデータロックした PBRER (20 年 月 日までの累積約 7926295 人・年の市販後曝露実績を含む) では、承認適応症における全般的に良好なベネフィット-リスク・プロファイルの変更を要するような新たな情報はなかった。

2.7.4.7 安全性に関する結論

DAPA-HF 試験は HFrEF を対象とした試験であり、過去に実施したダパグリフロジンの試験とは異なる患者集団が組み入れられた。半数以上の患者は非糖尿病で、多くの患者が中等度の腎機能障害を有していた。患者集団の特性と、推奨されている HFrEF 治療でよくみられる副作用を反映して、患者は体液量減少及び腎関連事象のリスクが高い集団であった。しかし、ダパグリフロジンの投与による体液量減少及び腎関連事象の発現増加は認められなかった。

本試験ではダパグリフロジンによる治療に関する新たな安全性上の懸念は認められず、全体として、HFrEF 患者におけるダパグリフロジンによる治療の忍容性は良好であった。

結果の要約

- 本試験の患者集団におけるダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、ダパグリフロジン群及びプラセボ群で同程度であった。
- 体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は投与群間で同程度であり、重篤な体液量減少を示唆する有害事象はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。
- 腎関連事象の発現例数は投与群間で同程度であり、重篤な腎関連事象はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。
- 切断及び骨折の発現例数は投与群間で同程度であった。
- 重度の低血糖事象の発現例数は少なく、投与群間で同程度であり、全例が T2DM 患者であった。

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

- 3例でDKAが認められた。いずれもダパグリフロジン群であり、全例がT2DM患者であった。
- 重篤な尿路感染の発現例数は少なく、投与群間で同程度であった。重篤な性器感染はプラセボ群で1例のみ認められた。非重篤な性器感染の投与中止に至った有害事象はほとんどなく、ダパグリフロジン群でのみ認められた。
- ダパグリフロジンの安全性プロファイルは、ベースライン時の糖尿病合併の有無別のサブグループ解析において、全体集団と同様な結果を示した。DKA及び重度の低血糖事象は、T2DM患者でのみ認められた。
- ダパグリフロジンの安全性プロファイルは、ベースライン時の腎機能別のサブグループ解析において、全体集団と概ね同様な結果を示した。
- 高齢者（65歳超のサブグループ）における体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象及び骨折の発現状況は、全体集団と概ね同様な結果を示した。

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

第2部 CTDの概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

2.7.4 臨床的安全性 補遺
フォシーガ[®]錠

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

目次

目次	2
略語及び専門用語一覧表	4
用語の説明	4
本概要で参照する試験	4
本概要の位置づけ	4
2.7.4.1 医薬品への曝露	5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	5
2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた臨床試験の概略	5
2.7.4.1.1.2 収集した安全性評価項目及び評価方法	5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況	5
2.7.4.1.2.1 治験薬の減量	5
2.7.4.1.2.2 治験薬の投与中断	5
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	5
2.7.4.2 有害事象	6
2.7.4.2.1 有害事象の解析	6
2.7.4.2.1.1 全般的な有害事象	6
2.7.4.2.1.2 死亡	7
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象	8
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象	9
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象	9
2.7.4.2.1.4.2 その他の重要な有害事象	10
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析	10
2.7.4.2.1.5.1 体液量減少を示唆する有害事象	10
2.7.4.2.1.5.2 腎関連事象	11
2.7.4.2.1.5.3 糖尿病ケトアシドーシス	11
2.7.4.2.1.5.4 重度の低血糖事象	11
2.7.4.2.1.5.5 骨折	11
2.7.4.2.1.5.6 切断	11
2.7.4.2.1.5.7 下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）	11
2.7.4.2.1.6 追加の安全性解析	12
2.7.4.2.1.6.1 フルニエ壊疽	12
2.7.4.2.1.6.2 尿路感染	12
2.7.4.2.1.6.3 性器感染	12
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明	12
2.7.4.3 臨床検査値の評価	12
2.7.4.3.1 血液学検査	12
2.7.4.3.2 血液生化学検査	12
2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値の経時的変化	12
2.7.4.3.2.2 临床上重要と思われる臨床検査値異常	12
2.7.4.3.3 尿検査	13

2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	13
2.7.4.4.1	バイタルサイン	13
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	13
2.7.4.5.1	内因性要因	13
2.7.4.5.1.1	糖尿病の影響	13
2.7.4.5.1.2	腎機能の影響	13
2.7.4.5.1.3	年齢の影響	13
2.7.4.5.1.4	性別の影響	13
2.7.4.5.2	外因性要因	14
2.7.4.5.3	薬物相互作用	14
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	14
2.7.4.5.5	過量投与	14
2.7.4.5.6	薬物乱用	14
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	14
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	14
2.7.4.6	市販後データ	14
2.7.4.7	安全性に関する結論	14

表目次

表 1	全般的な有害事象の要約（日本人集団、安全性解析対象集団）	6
表 2	死亡に至った有害事象（基本語別）：on/off treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）	7
表 3	重篤な有害事象（基本語別、いずれかの群で発現割合 1.0%以上）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）	8
表 4	治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語別）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）	9

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過値
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2型糖尿病

用語の説明

本概要の本体の「用語の説明」を参照。

本概要で参照する試験

本概要の本体の「本概要で参照する試験」を参照。

本概要の位置づけ

本書（臨床的安全性 補遺）は、D1699C00001 試験（以下、DAPA-HF 試験）の日本人集団における臨床的安全性の概要を記載し、臨床に関する概括評価 補遺 2.5.1.1 項の表 1 に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するダバグリフロジンプロピレングリコール水和物（販売名：フォシーガ[®]錠、以下、ダバグリフロジン）の日本における医薬品承認事項一部変更承認申請を補足するものである。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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

2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた臨床試験の概略

本概要の本体の 2.7.4.1.1.1 項を参照。

2.7.4.1.1.2 収集した安全性評価項目及び評価方法

本概要の本体の 2.7.4.1.1.2 項を参照。

日本人集団の安全性解析対象集団は、ダパグリフロジン群 163 例、プラセボ群 179 例であり、全体で 342 例であった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

日本人集団における治験薬の曝露期間は 0.1～25.8 カ月であった。試験全体における日本人集団でのダパグリフロジンへの曝露は 238 人・年であった。治験薬の曝露期間の中央値は、ダパグリフロジン群で 19.0 カ月、プラセボ群で 18.9 カ月であり、投与群間で同程度であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.1.1 を参照）。

2.7.4.1.2.1 治験薬の減量

日本人集団において治験薬を減量した患者は少なく、各群 1 例（0.6%）であった。治験薬の減量の理由はいずれも有害事象であった。このうち、プラセボ群の 1 例は後にダパグリフロジン 10 mg に対応するプラセボに増量した。ダパグリフロジン群の 1 例は、治験薬の投与中断後、ダパグリフロジン 5 mg で投与を再開し、その後 10 mg には増量しなかった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.1.2 を参照）。

2.7.4.1.2.2 治験薬の投与中断

日本人集団において治験薬の一時的な投与中断は、ダパグリフロジン群で 17 例（10.4%）、プラセボ群で 20 例（11.2%）と投与群間で同程度であった。ほとんど（ダパグリフロジン群 16 例 [9.8%]、プラセボ群 17 例 [9.5%]）が 1 回のみの中断であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.1.3 を参照）。1 回あたりの中断日数の中央値は、ダパグリフロジン群で 13 日、プラセボ群で 18 日であった。治験薬投与中断の理由は投与群間で同様であった。投与中断の理由は有害事象が最も多く、ダパグリフロジン群で 12 例（7.4%）、プラセボ群で 17 例（9.5%）であった。全体で発現割合 1%以上の治験薬の投与中断に至った有害事象（基本語）は慢性心不全（ダパグリフロジン群 3 例 [1.8%]、プラセボ群 2 例 [1.1%]）のみであった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.5.4 を参照）。

日本人集団における治験薬の投与中断の発現割合は、全体集団と概ね同様な結果を示した。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

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

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

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

2.7.4.2.1.1 全般的な有害事象

DAPA-HF 試験の日本人集団における on-treatment 期及び on/off treatment 期の有害事象の要約を表 1 に示す。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象については、それぞれ 2.7.4.2.1.2 項、2.7.4.2.1.3 項、2.7.4.2.1.4.1 項及び 2.7.4.2.1.5 項に、治験薬の減量に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象については、それぞれ 2.7.4.1.2.1 項及び 2.7.4.1.2.2 項に記載する。

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

表 1 全般的な有害事象の要約（日本人集団、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects ^a			
	On-treatment		On and off treatment	
	Dapa 10 mg (N=163)	Placebo (N=179)	Dapa 10 mg (N=163)	Placebo (N=179)
死亡に至った有害事象	8 (4.9)	12 (6.7)	13 (8.0)	20 (11.2)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）	59 (36.2)	78 (43.6)	65 (39.9)	79 (44.1)
投与中止に至った有害事象	10 (6.1)	10 (5.6)	10 (6.1)	10 (5.6)
投与中断に至った有害事象	13 (8.0)	18 (10.1)	13 (8.0)	18 (10.1)
減量に至った有害事象	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
因果関係が否定できない有害事象 ^b	24 (14.7)	22 (12.3)	24 (14.7)	22 (12.3)
糖尿病ケトアシドーシス ^c	0	0	0	0
重度の低血糖事象 ^d	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
体液量減少を示唆する有害事象 ^e	22 (13.5)	16 (8.9)	22 (13.5)	17 (9.5)
骨折 ^e	6 (3.7)	10 (5.6)	6 (3.7)	10 (5.6)
腎関連事象 ^e	3 (1.8)	18 (10.1)	3 (1.8)	18 (10.1)
切断 ^f	0	0	0	0

Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.2.1 and Table 14.3.2.2

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

^b Possibly related to IP, as assessed by the investigator.

^c Events adjudicated as definite or probable diabetic ketoacidosis.

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

^e Based on pre-defined list of preferred terms.

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

The on-treatment columns include AEs with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug.

The on and off treatment columns include AEs with an onset date on or after date of first dose of study drug.

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

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. IP Investigational product. N Number of subjects in treatment group.

2.7.4.2.1.2 死亡

日本人集団における on/off treatment 期での死亡例数は、ダパグリフロジン群で 13 例 (8.0%)、プラセボ群で 20 例 (11.2%) であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。最も発現割合の高い死亡に至った有害事象 (基本語) は、ダパグリフロジン群で慢性心不全及び突然死 (各 3 例 [1.8%])、プラセボ群で心不全 (3 例 [1.7%]) であった (表 2)。

日本人集団における on-treatment 期の死亡例数は、ダパグリフロジン群で 8 例 (4.9%)、プラセボ群で 12 例 (6.7%) であった (Japanese Sub-population Output 表 14.3.3.2 を参照)。

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、全体集団と概ね同様な結果を示した。

表 2 死亡に至った有害事象 (基本語別) : on/off treatment 期 (日本人集団、安全性解析対象集団)

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=163)	Placebo (N=179)
Subjects with AE with outcome of death	13 (8.0)	20 (11.2)
肺の悪性新生物	0	2 (1.1)
腎新生物	0	1 (0.6)
脳梗塞	1 (0.6)	0
慢性心不全	3 (1.8)	2 (1.1)
急性心筋梗塞	1 (0.6)	0
うっ血性心筋症	1 (0.6)	0
心不全	0	3 (1.7)
うっ血性心不全	0	1 (0.6)
心肺停止	0	1 (0.6)
心筋虚血	0	1 (0.6)
心室細動	0	1 (0.6)
気縦隔症	0	1 (0.6)
急性胆嚢炎	0	1 (0.6)
突然死	3 (1.8)	1 (0.6)
死亡	2 (1.2)	2 (1.1)
心突然死	2 (1.2)	2 (1.1)
心臓死	0	1 (0.6)

Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.3.3

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

Subjects with multiple events are counted once for each system organ class / preferred term.

This table includes deaths that occurred on or after date of first dose of study drug.

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

MedDRA version: 22.0.

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. N Number of subjects in treatment group.

有効性の評価項目としての心血管死、腎臓死及び全死亡（死因を問わない）の日本人集団における概要については、臨床の有効性 補遺 2.7.3.3.2 項を参照されたい。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

日本人集団における on-treatment 期での重篤な有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 59 例 (36.2%)、プラセボ群で 78 例 (43.6%) であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。発現割合の高い重篤な有害事象（基本語）は、いずれの投与群も心不全、肺炎及び慢性心不全であった（表 3）。

日本人集団における重篤な有害事象の発現割合は、全体集団と概ね同様な結果を示した。

表 3 重篤な有害事象（基本語別、いずれかの群で発現割合 1.0%以上）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=163)	Placebo (N=179)
Subjects with any SAE	59 (36.2)	78 (43.6)
肺炎	5 (3.1)	10 (5.6)
インフルエンザ	0	2 (1.1)
糖尿病	0	2 (1.1)
脳梗塞	2 (1.2)	2 (1.1)
白内障	1 (0.6)	2 (1.1)
心不全	10 (6.1)	20 (11.2)
慢性心不全	5 (3.1)	9 (5.0)
急性心筋梗塞	3 (1.8)	0
急性心不全	2 (1.2)	6 (3.4)
うっ血性心不全	2 (1.2)	4 (2.2)
冠動脈狭窄	1 (0.6)	2 (1.1)
心室細動	1 (0.6)	2 (1.1)
心房頻脈	0	2 (1.1)
心室性頻脈	0	5 (2.8)
末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.2)	1 (0.6)
間質性肺疾患	0	2 (1.1)
尿管ヘルニア	2 (1.2)	0
胆管結石	0	2 (1.1)

表 3 重篤な有害事象（基本語別、いずれかの群で発現割合 1.0%以上）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=163)	Placebo (N=179)
急性腎障害	0	3 (1.7)
心突然死	2 (1.2)	2 (1.1)
突然死	2 (1.2)	1 (0.6)

Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.4.1

^a Number (%) of subjects with an SAE, sorted by international order for system organ class and by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.

Subjects with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.

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

MedDRA version 22.0.

Dapa Dapagliflozin. SAE Serious adverse event.

日本人集団における on/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同様であり、全体集団と一貫した結果を示した（Japanese Sub-population Output 表 14.3.4.2 を参照）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人集団における on-treatment 期での治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、ダパグリフロジン群で 10 例（6.1%）、プラセボ群で 10 例（5.6%）と投与群間で同程度であった（表 4）。

日本人集団における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体集団と概ね同様な結果を示した。

表 4 治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語別）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=163)	Placebo (N=179)
Subjects with any AE leading to discontinuation of IP ^b	10 (6.1)	10 (5.6)
肺炎	0	1 (0.6)
膈新生物	1 (0.6)	0
肺の悪性新生物	0	1 (0.6)
食欲減退	1 (0.6)	0
認知障害	1 (0.6)	0
脳出血	0	1 (0.6)
心不全	0	2 (1.1)
慢性心不全	0	1 (0.6)

表 4 治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語別）：on-treatment 期（日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=163)	Placebo (N=179)
動悸	0	1 (0.6)
腹部不快感	1 (0.6)	0
下腹部痛	1 (0.6)	0
便意切迫	0	1 (0.6)
薬物性肝障害	0	1 (0.6)
薬疹	1 (0.6)	0
そう痒症	1 (0.6)	0
発疹	1 (0.6)	0
血尿	1 (0.6)	0
腎前性腎不全	1 (0.6)	0
腎機能障害	0	1 (0.6)
血圧低下	1 (0.6)	0

Source: Japanese Sub-population Output Table 14.3.5.1

^a Number (%) of subjects with an AE leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group.

Subjects with multiple events are counted once for each system organ class / preferred term.

^b Action taken, Drug Permanently Discontinued.

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

MedDRA version: 22.0.

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. IP Investigational product. N Number of subjects in treatment group.

2.7.4.2.1.4.2 その他の重要な有害事象

Dapa-HF 試験ではその他の重要な有害事象に分類された有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

注目すべき有害事象について、以下に記載する。

2.7.4.2.1.5.1 体液量減少を示唆する有害事象

日本人集団における on-treatment 期での体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 22 例 (13.5%)、プラセボ群で 16 例 (8.9%) であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群が多かった。100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 9.17 及び 6.21 であった。重篤な体液量減少を示唆する有害事象は、各群 1 例 (0.6%) のみ認められた。投与中止に至った体液量減少を示唆する有害事象は、ダパグリフロジン群で 1 例 (0.6%) のみ認められた (Japanese Sub-population Output 表 14.3.8.1 を参照)。

日本人集団における on/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同様であった (Japanese Sub-population Output 表 14.3.8.2 を参照)。

2.7.4.2.1.5.2 腎関連事象

日本人集団における on-treatment 期での腎関連事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 3 例 (1.8%)、プラセボ群で 18 例 (10.1%) であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 1.25 及び 6.99 であった。重篤な腎関連事象の発現例数は、ダパグリフロジン群で 1 例 (0.6%)、プラセボ群で 4 例 (2.2%) と少なかった。投与中止に至った腎関連事象は各群 1 例 (0.6%) のみ認められた (Japanese Sub-population Output 表 14.3.10.1 を参照)。

日本人集団における on/off treatment 期の結果は、on-treatment 期の結果と同様であった (Japanese Sub-population Output 表 14.3.10.2 を参照)。

2.7.4.2.1.5.3 糖尿病ケトアシドーシス

日本人集団では on-treatment 期及び on/off treatment 期に糖尿病ケトアシドーシスであることが「確実 (definite)」又は「可能性高い (probable)」と判定された事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.4 重度の低血糖事象

日本人集団における重度の低血糖事象はダパグリフロジン群では認められず、on-treatment 期及び on/off treatment 期にプラセボ群で 1 例 (0.6%) のみ認められた (Japanese Sub-population Output 表 14.3.7.1 及び表 14.3.7.2 を参照)。当該患者はベースライン時に 2 型糖尿病 (T2DM) を合併していた。

2.7.4.2.1.5.5 骨折

日本人集団における on/off treatment 期での骨折の発現例数は、ダパグリフロジン群で 6 例 (3.7%)、プラセボ群で 10 例 (5.6%) と投与群間で同程度であった。100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 2.36 及び 3.64 であった (Japanese Sub-population Output 表 14.3.9.2 を参照)。

日本人集団における on-treatment 期の結果は、on/off treatment 期の結果と同様であった (Japanese Sub-population Output 表 14.3.9.1 を参照)。

2.7.4.2.1.5.6 切断

日本人集団において、on-treatment 期及び on/off treatment 期に切断に至った有害事象は認められなかった (Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.1 及び表 14.3.2.2 を参照)。

2.7.4.2.1.5.7 下肢切断のリスクとなる有害事象 (前兆事象)

日本人集団における on/off treatment 期での下肢切断のリスクとなる有害事象 (前兆事象) の発現例数は、ダパグリフロジン群で 21 例 (12.9%)、プラセボ群で 19 例 (10.6%) と投与群間で同程度であった。100 人・年あたりの事象発現率はそれぞれ 8.26 及び 6.91 であった。前兆事象が認められた患者はいずれも切断には至らなかった (Japanese Sub-population Output 表 14.3.12.2 を参照)。

日本人集団における on-treatment 期の結果は、on/off treatment 期の結果と同様であった (Japanese Sub-population Output 表 14.3.12.1 を参照)。

2.7.4.2.1.6 追加の安全性解析

2.7.4.2.1.6.1 フルニエ壊疽

日本人集団では、医学的評価の対象となる生殖器部の感染又は壊死性筋膜炎を示唆する重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.13.1 及び表 14.3.13.2 を参照）。

2.7.4.2.1.6.2 尿路感染

日本人集団では、尿路感染の重篤な有害事象はダパグリフロジン群では認められず、on-treatment 期及び on/off treatment 期にプラセボ群で 1 例（0.6%）のみ認められた。尿路感染の投与中止に至った有害事象は認められなかった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.4.1、表 14.3.4.2 及び表 14.3.5.1 を参照）。

2.7.4.2.1.6.3 性器感染

日本人集団では、性器感染の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.4.1、表 14.3.4.2 及び表 14.3.5.1 を参照）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

本概要の本体の 2.7.4.2.2 項を参照。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学検査

日本人集団における血液学検査の結果は、全体集団の結果と概ね同様であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.16.1 を参照）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値の経時的変化

日本人集団では、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン及び血中尿素窒素（BUN）では、臨床的に重要な変化はいずれの投与群においても認められなかった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.16.1 を参照）。

血清クレアチニンの平均値は、ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較して早期に上昇した。推算糸球体濾過値（eGFR）の低下は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で早期により顕著に認められた。N 末端プロ脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）は、投与 8 カ月後にプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低下が認められた。

日本人集団における血液生化学検査の結果は、全体集団の結果と同様であった。

2.7.4.3.2.2 临床上重要と思われる臨床検査値異常

日本人集団では、クレアチニン増加の顕著な異常が認められた患者は、ダパグリフロジン群でより少なかった。その他の臨床検査項目で顕著な異常値が認められた患者数は、投与群間で概ね同程度であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.16.2）。

2.7.4.3.3 尿検査

本概要の本体の 2.7.4.3.3 項を参照。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

日本人集団では、いずれの投与群でもバイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.15 を参照）。日本人集団におけるバイタルサインの結果は、全体集団の結果と同様であった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象、因果関係が否定できない有害事象並びに注目すべき有害事象について、ベースライン時の糖尿病合併の有無（T2DM、非糖尿病）、ベースライン時の eGFR（45 mL/min/1.73 m²未満、45 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満、60 mL/min/1.73 m²以上）、年齢（65 歳以下、65 歳超）及び性別（男性、女性）によるサブグループ解析を日本人集団においても実施した。なお、収縮期血圧（130 mmHg 未満、130 mmHg 以上）別のサブグループ解析は日本人集団では実施しなかった。

評価例数が制限されるため解釈には限りがあるものの、全体集団での内因性要因に基づく評価と顕著に異なる傾向は示唆されなかった。

2.7.4.5.1.1 糖尿病の影響

糖尿病合併の有無（T2DM、非糖尿病）別のサブグループ解析結果を Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.11.5 及び表 14.3.2.11.6 に提示する。

2.7.4.5.1.2 腎機能の影響

ベースライン時の eGFR（45 mL/min/1.73 m²未満、45 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満、60 mL/min/1.73 m²以上）別のサブグループ解析結果を Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.11.7、表 14.3.2.11.8 及び表 14.3.2.11.9 に提示する。

2.7.4.5.1.3 年齢の影響

年齢（65 歳以下、65 歳超）別のサブグループ解析結果を Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.11.1 及び表 14.3.2.11.2 に提示する。

2.7.4.5.1.4 性別の影響

性別（男性、女性）のサブグループ解析結果を Japanese Sub-population Output 表 14.3.2.11.3 及び表 14.3.2.11.4 に提示する。

2.7.4.5.2 外因性要因

Dapa-HF 試験では外因性要因は評価しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本概要の本体の 2.7.4.5.3 項を参照。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本概要の本体の 2.7.4.5.4 項を参照。

2.7.4.5.5 過量投与

Dapa-HF 試験の試験期間中に過量投与は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本概要の本体の 2.7.4.5.6 項を参照。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本概要の本体の 2.7.4.5.7 項を参照。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本概要の本体の 2.7.4.5.8 項を参照。

2.7.4.6 市販後データ

国内においては、2014年3月24日にT2DM、2019年3月26日に1型糖尿病の適応症で承認されている。国内市販後に実施した製造販売後調査及び国内市販後における副作用のまとめは、第7回安全性定期報告書（調査単位期間：20■年■月■日～20■年■月■日、2019年12月27日提出）に記載のとおり。

2.7.4.7 安全性に関する結論

本試験において、左室駆出率の低下した日本人心不全患者に対するダパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

結果の要約

- DAPA-HF 試験の日本人集団における on-treatment 期及び on/off treatment 期の安全性の結果は、全体集団と概ね一貫した結果を示した。
- 日本人集団における重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は全体集団の結果と一貫しており、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。
- 体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多かったが、重篤な体液量減少を示唆する有害事象は各群 1 例であり、投与中止に至った体液量減少を示唆する有害事象はダパグリフロジン群で 1 例のみであった。

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

- 腎関連事象の発現例数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。
- 骨折の発現例数は投与群間で同程度であった。
- 重度の低血糖事象はダパグリフロジン群では認められなかった。
- 日本人集団では、「確実 (definite) 」又は「可能性高い (probable) 」と判定された糖尿病ケトアシドーシスは認められなかった。また、切断に至った有害事象も認められなかった。

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

第2部 CTDの概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

2.7.4.8 臨床的安全性 付録
フォシーガ®錠

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

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2

表目次

表 1.1	因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団).....	3
表 2.1	投与期間中に 2%以上に認められた注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)：Dapagliflozin 群.....	10
表 2.2	投与期間中に 2%以上に認められた注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)：Placebo 群.....	11
表 3.1	死亡に至った有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団).....	12
表 4.1	重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団).....	15
表 5.1	投与中止に至った有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団).....	42

表 1.1 因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)	Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)
Patients with any AE	Patients with any AE	79 (48.5)	91 (50.8)	16 (9.8)	11 (6.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (4.9)	18 (10.1)	0	0
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (0.6)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	2 (1.1)	0	0
Herpes zoster oticus	耳帯状疱疹	1 (0.6)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	2 (1.1)	0	0
Lung infection	肺感染	1 (0.6)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (0.6)	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (0.6)	0	0	0
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.6)	0	0
Pneumonia	肺炎	5 (3.1)	10 (5.6)	0	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	1 (0.6)	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	1 (0.6)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.6)	0	0
Wound infection	創傷感染	1 (0.6)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	5 (3.1)	6 (3.4)	0	1 (0.6)
Cholangiocarcinoma	胆管細胞癌	1 (0.6)	0	0	0
Chronic myeloid leukaemia	慢性骨髄性白血病	0	1 (0.6)	0	0
Colon cancer	結腸癌	0	1 (0.6)	0	0
Gastric cancer	胃癌	1 (0.6)	0	0	0
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	1 (0.6)	0	0	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Pancreatic neoplasm	膵新生物	1 (0.6)	0	0	0

表 1.1 因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)	Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.6)	0	0	0
Rectal cancer	直腸癌	0	1 (0.6)	0	0
Renal neoplasm	腎新生物	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Squamous cell carcinoma of lung	肺扁平上皮癌	0	1 (0.6)	0	0
Transitional cell carcinoma	移行上皮癌	1 (0.6)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	15 (9.2)	17 (9.5)	5 (3.1)	3 (1.7)
Decreased appetite	食欲減退	2 (1.2)	0	0	0
Dehydration	脱水	10 (6.1)	10 (5.6)	3 (1.8)	3 (1.7)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	2 (1.1)	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (0.6)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (0.6)	0	0
Hypovolaemia	血液量減少症	3 (1.8)	2 (1.1)	2 (1.2)	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	1 (0.6)	0	0
Steroid diabetes	ステロイド糖尿病	0	1 (0.6)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	4 (2.5)	4 (2.2)	2 (1.2)	1 (0.6)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	1 (0.6)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (1.2)	2 (1.1)	2 (1.2)	1 (0.6)
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.6)	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1 (0.6)	0	0	0
Syncope	失神	0	1 (0.6)	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0
Cataract	白内障	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0
Strabismus	斜視	0	1 (0.6)	0	0

表 1.1 因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)	Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.6)	0	0	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.6)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	29 (17.8)	51 (28.5)	1 (0.6)	4 (2.2)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	3 (1.8)	0	1 (0.6)	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.6)	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	1 (0.6)	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	2 (1.1)	0	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	1 (0.6)	0	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (0.6)	0	0	0
Cardiac failure	心不全	10 (6.1)	20 (11.2)	0	1 (0.6)
Cardiac failure acute	急性心不全	2 (1.2)	6 (3.4)	0	1 (0.6)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	5 (3.1)	9 (5.0)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (1.2)	4 (2.2)	0	0
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	1 (0.6)	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0
Low cardiac output syndrome	低心拍出量症候群	0	1 (0.6)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	1 (0.6)	0	0
Palpitations	動悸	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (0.6)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	1 (0.6)	0	0
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	0	1 (0.6)	0	0
Ventricular fibrillation	心室細動	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	5 (2.8)	0	1 (0.6)

表 1.1 因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)	Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)
Vascular disorders	血管障害	13 (8.0)	6 (3.4)	3 (1.8)	0
Arterial stenosis	動脈狭窄	1 (0.6)	0	0	0
Hypotension	低血圧	7 (4.3)	2 (1.1)	2 (1.2)	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	2 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	1 (0.6)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	8 (4.5)	0	0
Eosinophilic pneumonia	好酸球性肺炎	0	1 (0.6)	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	2 (1.1)	0	0
Pleurisy	胸膜炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Pneumomediastinum	気縦隔症	0	1 (0.6)	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (0.6)	0	0
Pneumothorax	気胸	0	1 (0.6)	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	1 (0.6)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (4.9)	6 (3.4)	0	1 (0.6)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.6)	0	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.6)	0	0	0
Constipation	便秘	1 (0.6)	0	0	0
Defaecation urgency	便意切迫	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室	1 (0.6)	0	0	0
Duodenal ulcer perforation	穿孔性十二指腸潰瘍	0	1 (0.6)	0	0
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0	1 (0.6)	0	0
Gastritis	胃炎	0	1 (0.6)	0	0

表 1.1 因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)	Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	1 (0.6)	0	0
Gastrointestinal polyp haemorrhage	胃腸ポリープ出血	1 (0.6)	0	0	0
Ileus paralytic	麻痺性イレウス	0	1 (0.6)	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (1.2)	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.6)	0	0	0
Rectal polyp	直腸ポリープ	1 (0.6)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.6)	3 (1.7)	0	1 (0.6)
Bile duct obstruction	胆管閉塞	0	1 (0.6)	0	0
Bile duct stone	胆管結石	0	2 (1.1)	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.6)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (3.1)	0	1 (0.6)	0
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1 (0.6)	0	0	0
Drug eruption	薬疹	1 (0.6)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Rash	発疹	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Skin erosion	皮膚びらん	1 (0.6)	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.6)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0
Back pain	背部痛	0	1 (0.6)	0	0
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	1 (0.6)	0	0	0
Pseudarthrosis	偽関節	0	1 (0.6)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (2.5)	19 (10.6)	1 (0.6)	2 (1.1)

表 1.1 因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)	Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	5 (2.8)	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	1 (0.6)	0	0
Haematuria	血尿	1 (0.6)	0	0	0
Prerenal failure	腎前性腎不全	1 (0.6)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	2 (1.2)	14 (7.8)	1 (0.6)	2 (1.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.1)	4 (2.2)	2 (1.2)	0
Cardiac death	心臓死	0	1 (0.6)	0	0
Death	死亡	1 (0.6)	0	0	0
Sudden cardiac death	心突然死	2 (1.2)	2 (1.1)	0	0
Sudden death	突然死	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	0
Investigations	臨床検査	3 (1.8)	0	2 (1.2)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (1.8)	0	2 (1.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (5.5)	13 (7.3)	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.6)	0	0	0
Brain contusion	脳挫傷	0	1 (0.6)	0	0
Compression fracture	圧迫骨折	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Femoral neck fracture	大腿骨頸部骨折	0	1 (0.6)	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.6)	0	0	0
Foot fracture	足骨折	0	2 (1.1)	0	0
Hand fracture	手骨折	0	1 (0.6)	0	0
Multiple fractures	多発骨折	1 (0.6)	0	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	1 (0.6)	0	0

表 1.1 因果関係別注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)	Dapagliflozin (N=163)	Placebo (N=179)
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.6)	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	4 (2.2)	0	0
Skull fracture	頭蓋骨骨折	1 (0.6)	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	1 (0.6)	0	0
Splenic injury	脾臓損傷	1 (0.6)	0	0	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (0.6)	0	0	0
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1 (0.6)	0	0	0
Wound	創傷	0	2 (1.1)	0	0
Wound complication	創合併症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

MedDRA ver 22.0

表 2.1 投与期間中に 2%以上に認められた注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)：Dapagliflozin 群

		First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months - <
		(N=163)	(N=163)	(N=156)	(N=152)	(N=146)	(N=146)
Patients with any AE		77 (47.2)	26 (16.0)	12 (7.7)	4 (2.6)	14 (9.6)	21 (14.4)
Total deaths		13 (8.0)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (2.1)	6 (4.1)
Patients with any SAE other than death		52 (31.9)	10 (6.1)	8 (5.1)	4 (2.6)	13 (8.9)	17 (11.6)
Patients with any AE leading to discontinuation		10 (6.1)	5 (3.1)	2 (1.3)	0	0	3 (2.1)
Cardiac failure	心不全	10 (6.1)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	2 (1.4)	6 (4.1)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	5 (3.1)	1 (0.6)	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)
Dehydration	脱水	10 (6.1)	3 (1.8)	2 (1.3)	0	2 (1.4)	3 (2.1)
Hypotension	低血圧	6 (3.7)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Pneumonia	肺炎	5 (3.1)	0	1 (0.6)	0	2 (1.4)	2 (1.4)

MedDRA ver 22.0

表 2.2 投与期間中に 2%以上に認められた注目すべき有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)：Placebo 群

		First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=179)	(N=179)	(N=174)	(N=165)	(N=157)	(N=150)
Patients with any AE		90 (50.3)	29 (16.2)	21 (12.1)	17 (10.3)	6 (3.8)	17 (11.3)
Total deaths		21 (11.7)	1 (0.6)	4 (2.3)	4 (2.4)	4 (2.5)	8 (5.3)
Patients with any SAE other than death		70 (39.1)	21 (11.7)	15 (8.6)	14 (8.5)	5 (3.2)	15 (10.0)
Patients with any AE leading to discontinuation		9 (5.0)	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)
Acute kidney injury	急性腎障害	5 (2.8)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
Cardiac failure	心不全	20 (11.2)	6 (3.4)	4 (2.3)	5 (3.0)	1 (0.6)	4 (2.7)
Cardiac failure acute	急性心不全	6 (3.4)	1 (0.6)	0	3 (1.8)	2 (1.3)	0
Cardiac failure chronic	慢性心不全	9 (5.0)	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.3)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (2.2)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0
Dehydration	脱水	10 (5.6)	1 (0.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.0)
Pneumonia	肺炎	10 (5.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	2 (1.3)	3 (2.0)
Renal impairment	腎機能障害	14 (7.8)	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	5 (3.3)
Rib fracture	肋骨骨折	4 (2.2)	0	1 (0.6)	0	0	3 (2.0)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	5 (2.8)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)

MedDRA ver 22.0

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3.1 死亡に至った有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Dapa 10mg	██████	M	71	N	56	Sudden cardiac death	心突然死	SEVERE	Y	542		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	61	N	42	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	SEVERE	Y	217		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	81	Y	37	Sudden cardiac death	心突然死	SEVERE	Y	61		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	61	N	93	Cardiac failure chronic	慢性心不全	SEVERE	Y	515		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	FATAL
	██████	F	71	N	50	Death	死亡	SEVERE	Y	629		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	71	N	31	Cerebral infarction	脳梗塞	SEVERE	Y	246		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	71	Y	58	Sudden death	突然死	SEVERE	Y	175		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	71	Y	51	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	14		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	FATAL

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3.1 死亡に至った有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	F	71	N	50	Sudden death	突然死	SEVERE	Y	378		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	NOT APPLICABLE	FATAL
Placebo	██████	M	51	Y	65	Sudden cardiac death	心突然死	SEVERE	Y	174		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	71	N	88	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	73		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	FATAL
	██████	M	51	N	80	Sudden cardiac death	心突然死	SEVERE	Y	14		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	51	Y	98	Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	440		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	71	N	63	Ventricular fibrillation	心室細動	SEVERE	Y	430		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	71	Y	33	Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	SEVERE	Y	246		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	FATAL
	██████	M	61	Y	70	Sudden death	突然死	SEVERE	Y	117		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	51	N	69	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	460		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	FATAL

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3.1 死亡に至った有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	6█	Y	61	Cardiac death	心臓死	SEVERE	Y	196		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	6█	N	66	Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	SEVERE	Y	15		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	██████	M	7█	Y	73	Myocardial ischaemia	心筋虚血	SEVERE	Y	297		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	8█	N	50	Renal neoplasm	腎新生物	SEVERE	Y	571		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DOSE NOT CHANGED	FATAL
	██████	M	7█	Y	60	Pneumomediastinum	気縦隔症	SEVERE	Y	178		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	FATAL
	██████	M	6█	N	42	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	141		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	5█	N	63	Cardio-respiratory arrest	心肺停止	SEVERE	Y	258		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL

MedDRA ver 22.0

* AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)

** Judged by the investigators

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Dapa 10mg	██████	M	6█	Y	61	Ventricular fibrillation	心室細動	SEVERE	Y	303	32	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Traumatic haematoma	外傷性血腫	SEVERE	Y	575	72	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7█	N	56	Cataract	白内障	MILD	Y	352	3	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Sudden cardiac death	心突然死	SEVERE	Y	542		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	6█	N	42	Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	MODERATE	Y	141	3	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	SEVERE	Y	217		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	7█	N	70	Cerebral infarction	脳梗塞	MODERATE	Y	519	37	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	8█	Y	49	Drug eruption	薬疹	MODERATE	Y	18		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	81	Y	37	Sudden cardiac death	心突然死	SEVERE	Y	61		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	81	Y	54	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	617	34	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	61	N	93	Cardiac failure chronic	慢性心不全	SEVERE	Y	515		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	FATAL
	██████	M	81	N	46	Large intestine polyp	大腸ポリープ	MODERATE	Y	390	16	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Gastrointestinal polyp haemorrhage	胃腸ポリープ出血	MODERATE	Y	461	54	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	Y	45	Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	MODERATE	Y	99	64	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Subdural haematoma	硬膜下血腫	MODERATE	Y	108	90	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Decreased appetite	食欲減退	MODERATE	Y	115	83	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	319	24	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Pneumonia	肺炎	MODERATE	Y	333	10	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	F	71	N	72	Atrial fibrillation	心房細動	MILD	Y	279		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	██████	F	71	N	40	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	MODERATE	Y	349	7	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	41	Y	69	Splenic injury	脾臓損傷	MODERATE	Y	290	69	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	61	N	48	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	MODERATE	Y	81		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	██████	M	81	Y	78	Multiple fractures	多発骨折	MODERATE	Y	385	92	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	N	68	Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	SEVERE	Y	500	10	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	N	83	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	358	31	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	Y	70	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	MODERATE	Y	516		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	81	Y	71	Pneumonia	肺炎	SEVERE	Y	379	35	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	Y	47	Cardiac failure acute	急性心不全	SEVERE	Y	301	14	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure acute	急性心不全	SEVERE	Y	444		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	██████	M	71	Y	83	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	11	19	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室	MILD	Y	158	12	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	245	17	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	61	N	89	Transitional cell carcinoma	移行上皮癌	SEVERE	Y	489	80	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Prostate cancer	前立腺癌	MODERATE	Y	569		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	██████	F	81	N	83	Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	SEVERE	Y	51	63	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	F	71	N	50	Death	死亡	SEVERE	Y	629		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	81	Y	42	Cholangiocarcinoma	胆管細胞癌	MILD	Y	88		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVED
	██████	M	71	N	31	Cerebral infarction	脳梗塞	SEVERE	Y	237		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Cerebral infarction	脳梗塞	SEVERE	Y	246		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	51	Y	66	Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	MODERATE	Y	127	106	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	██████	F	71	Y	44	Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	MODERATE	Y	156	17	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	██████	M	81	Y	44	Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	SEVERE	Y	103	23	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	SEVERE	Y	582	16	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	SEVERE	Y	614	26	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	SEVERE	Y	662	27	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	Y	57	Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	MODERATE	Y	455	37	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	571	41	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	619		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	██████	M	61	Y	63	Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	MODERATE	Y	322	37	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	61	Y	49	Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	271	41	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	466	50	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	81	N	81	Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	MILD	Y		251	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	N	83	Skin ulcer	皮膚潰瘍	MODERATE	Y	57	42	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Pneumonia	肺炎	MODERATE	Y	369	49	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	N	39	Femur fracture	大腿骨骨折	SEVERE	Y	435		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	██████	M	71	Y	58	Sudden death	突然死	SEVERE	Y	175		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	F	41	Y	82	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	MODERATE	Y	188	13	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	F	61	N	59	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	498	42	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	552	26	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	Y	94	Pneumonia	肺炎	SEVERE	Y	362	14	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	499	10	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	41	Y	73	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	295	60	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	F	7	N	54	Dehydration	脱水	SEVERE	Y	40	7	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	477	19	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	F	6	N	37	Rectal polyp	直腸ポリープ	SEVERE	Y	183	30	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7	Y	64	Pancreatic neoplasm	膵新生物	SEVERE	Y	509		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	██████	M	7	N	50	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	464	9	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	5	N	80	Cardiac failure acute	急性心不全	MODERATE	Y	435	45	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	8	N	33	Hyperkalaemia	高カリウム血症	SEVERE	Y	407	11	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	5	Y	80	Angina pectoris	狭心症	MILD	Y	282	1	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	8	N	50	Gastric cancer	胃癌	MODERATE	Y	454		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	SEVERE	Y	475		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Atrial thrombosis	心房血栓症	SEVERE	Y	502	7	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	██████	M	71	Y	51	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	14		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	FATAL
	██████	M	71	N	66	Vertigo positional	頭位性回転性めまい	MILD	Y	86	13	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Constipation	便秘	MILD	Y	159	73	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	██████	M	71	N	52	Periodontitis	歯周炎	MILD	Y	76	26	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Herpes zoster oticus	耳帯状疱疹	MODERATE	Y	534		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
	██████	M	81	N	56	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	309	34	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	██████	M	61	Y	61	Cardiac failure	心不全	MILD	Y	477		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	6	N	84	Pleurisy	胸膜炎	SEVERE	Y	141	38	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7	N	74	Lung infection	肺感染	MODERATE	Y	17	69	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	F	7	N	50	Sudden death	突然死	SEVERE	Y	378		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	8	N	62	Compression fracture	圧迫骨折	MODERATE	Y	353	157	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	6	Y	63	Prerenal failure	腎前性腎不全	SEVERE	Y	124	18	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	6	Y	89	Pneumonia	肺炎	MILD	Y	113	22	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	MILD	Y	254	30	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Placebo	██████	M	7	N	72	Pneumonia	肺炎	SEVERE	Y	508	8	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7	N	73	Pneumonia	肺炎	MODERATE	Y	202	74	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	71	N	45	Cardiac failure acute	急性心不全	SEVERE	Y	49	19	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure acute	急性心不全	SEVERE	Y	118	41	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Pneumonia	肺炎	SEVERE	Y	148	11	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Acute kidney injury	急性腎障害	SEVERE	Y	596	19	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	SEVERE	Y	596	19	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	51	Y	65	Sudden cardiac death	心突然死	SEVERE	Y	174		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	81	Y	68	Cardiac failure acute	急性心不全	SEVERE	Y	185	47	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Hyperkalaemia	高カリウム血症	MODERATE	Y	216	16	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	4█	N	94	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	108	7	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	6█	Y	46	Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	MODERATE	Y	142	32	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7█	Y	33	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	232		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
						Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	447		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	██████	M	7█	N	88	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	73		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	FATAL
						Ventricular fibrillation	心室細動	SEVERE	Y	87		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	██████	M	7█	N	75	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	515	38	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Atrial fibrillation	心房細動	MODERATE	Y	581	9	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	5█	N	80	Sudden cardiac death	心突然死	SEVERE	Y	14		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	6█	N	45	Pneumonia	肺炎	MODERATE	Y	450	28	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7█	Y	71	Pneumonia	肺炎	MODERATE	Y	353	25	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	8█	Y	33	Cardiac failure chronic	慢性心不全	SEVERE	Y	57	30	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Hyponatraemia	低ナトリウム血症	MODERATE	Y	134	4	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure chronic	慢性心不全	SEVERE	Y	169	16	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Chronic kidney disease	慢性腎臓病	MODERATE	Y	260	9	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	6█	N	71	Influenza	インフルエンザ	MODERATE	Y	352	8	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Brain contusion	脳挫傷	MODERATE	Y	419	3	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	5█	Y	98	Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	440		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	6█	Y	64	Rectal cancer	直腸癌	MODERATE	Y	630		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	██████	M	7█	Y	46	Pneumonia	肺炎	MODERATE	Y	188	52	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	██████	M	6█	Y	76	Eosinophilic pneumonia	好酸球性肺炎	SEVERE	Y	208	277	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	██████	M	7█	N	63	Ventricular fibrillation	心室細動	SEVERE	Y	430		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	7█	Y	83	Strabismus	斜視	SEVERE	Y	105	4	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Cataract	白内障	SEVERE	Y	315	145	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Cardiac failure chronic	慢性心不全	SEVERE	Y	561	47	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
						Acute kidney injury	急性腎障害	SEVERE	Y	580	28	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	SEVERE	Y	581	27	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Cardiac failure chronic	慢性心不全	SEVERE	Y	687	15	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	SEVERE	Y	687	15	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	N	48	Appendicitis	虫垂炎	SEVERE	Y	120	16	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	124	12	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Atrial tachycardia	心房頻脈	SEVERE	Y	240	5	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	61	N	51	Bile duct obstruction	胆管閉塞	SEVERE	Y	120	17	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Bile duct stone	胆管結石	SEVERE	Y	120	17	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	61	N	72	Cardiac failure acute	急性心不全	MODERATE	Y	253	17	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Acute kidney injury	急性腎障害	SEVERE	Y	281	37	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Ileus paralytic	麻痺性イレウス	SEVERE	Y	322		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	██████	F	6█	Y	97	Cardiac failure acute	急性心不全	SEVERE	Y	323	10	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7█	N	62	Urinary tract infection	尿路感染	MODERATE	Y	547		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	██████	M	5█	N	91	Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	SEVERE	Y	461	19	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Ventricular tachycardia	心室性頻脈	MILD	Y	496	3	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Ventricular tachycardia	心室性頻脈	MODERATE	Y	499	52	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7█	Y	54	Chronic myeloid leukaemia	慢性骨髄性白血病	MODERATE	Y	74		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	██████	F	7█	Y	67	Gastritis	胃炎	MILD	Y	278	60	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Cerebral infarction	脳梗塞	MODERATE	Y	280	9	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Ventricular tachycardia	心室性頻脈	MODERATE	Y	295	128	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	F	8█	Y	47	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	15	28	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	160	24	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	393	23	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	441	9	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	554	14	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	6█	Y	72	Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	MODERATE	Y	215	6	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	MILD	Y	215		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	F	71	Y	41	Dehydration	脱水	MODERATE	Y	92	19	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Diabetes mellitus	糖尿病	MODERATE	Y	356		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
						Cataract	白内障	MILD	Y	428	219	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	Y	39	Cardiac failure	心不全	MILD	Y	7		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	██████	M	71	Y	33	Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	SEVERE	Y	78	86	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	SEVERE	Y	204	26	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	SEVERE	Y	246		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	FATAL
	██████	M	71	Y	63	Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	SEVERE	Y	67	67	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	41	Y	104	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	115	37	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	F	6█	Y	67	Nasopharyngitis	上咽頭炎	MILD	Y	200	2	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7█	N	71	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	SEVERE	Y	282		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
	██████	M	8█	N	72	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	7		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
	██████	M	7█	Y	67	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	178		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	██████	M	6█	Y	70	Sudden death	突然死	SEVERE	Y	117		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	6█	N	49	Angina unstable	不安定狭心症	SEVERE	Y	22	9	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	8█	N	39	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	251	17	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	350	13	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	F	6█	N	62	Pneumonia	肺炎	MODERATE	Y	18	54	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Cardiac failure	心不全	MILD	Y	24	48	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	179	75	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	N	53	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	459	13	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	N	52	Tachycardia	頻脈	MILD	Y	32		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
						Atrial tachycardia	心房頻脈	MILD	Y	470	8	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	Y	40	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	229		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Pneumonia	肺炎	MODERATE	Y	307	20	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	51	N	69	Interstitial lung disease	間質性肺疾患	MODERATE	Y	182		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Ventricular tachycardia	心室性頻脈	MILD	Y	236		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	260	26	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	397	20	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	427	9	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	460		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	FATAL
	██████	M	71	N	44	Cardiac failure acute	急性心不全	MODERATE	Y	225	16	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Pneumonia	肺炎	MODERATE	Y	225	16	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	51	N	45	Back pain	背部痛	MODERATE	Y	219	8	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	Y	40	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	80	13	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Interstitial lung disease	間質性肺疾患	MODERATE	Y	150	29	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	6█	Y	61	Cardiac death	心臓死	SEVERE	Y	196		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	7█	N	93	Cerebral haemorrhage	脳出血	MODERATE	Y	67	58	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	8█	N	57	Influenza	インフルエンザ	MODERATE	Y	49	7	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure acute	急性心不全	SEVERE	Y	350	15	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Pneumonia	肺炎	SEVERE	Y	461	64	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	6█	N	66	Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	SEVERE	Y	15		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	██████	M	4█	Y	86	Diabetes mellitus	糖尿病	MODERATE	Y	470		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
						Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	SEVERE	Y	481	12	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7█	N	50	Pulmonary mass	肺腫瘍	SEVERE	Y	403		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	F	6█	N	86	Steroid diabetes	ステロイド糖尿病	SEVERE	Y	127		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
						Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	SEVERE	Y	142	21	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7█	Y	73	Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	MODERATE	Y	69	34	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Ventricular tachycardia	心室性頻脈	SEVERE	Y	95	22	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Post procedural haemorrhage	処置後出血	SEVERE	Y	123	8	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Myocardial ischaemia	心筋虚血	SEVERE	Y	297		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	8█	N	50	Renal impairment	腎機能障害	MILD	Y	530		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Renal neoplasm	腎新生物	SEVERE	Y	571		REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DOSE NOT CHANGED	FATAL

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	F	8	N	60	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	10	35	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	232	73	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Duodenal ulcer perforation	穿孔性十二指腸潰瘍	SEVERE	Y	235	21	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure chronic	慢性心不全	SEVERE	Y	321		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	██████	F	6	N	105	Low cardiac output syndrome	低心拍出量症候群	MODERATE	Y	405		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	██████	M	6	Y	34	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MILD	Y	233	5	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7	Y	44	Bile duct stone	胆管結石	MILD	Y	496	58	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	5	Y	42	Pleurisy	胸膜炎	MODERATE	Y	451	41	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Femoral neck fracture	大腿骨頸部骨折	MODERATE	Y	498		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	71	Y	60	Colon cancer	結腸癌	MODERATE	Y	99		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Pneumomediastinum	気縦隔症	SEVERE	Y	178		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	FATAL
	██████	M	61	N	42	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	107	29	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	141		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	51	Y	96	Cardiac failure	心不全	MILD	Y	68	9	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cerebral infarction	脳梗塞	MILD	Y	110	11	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
						Cardiac failure	心不全	MILD	Y	381	8	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MILD	Y	407	19	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MILD	Y	452	7	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
						Cardiac failure	心不全	MILD	Y	490	3	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MILD	Y	530	21	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	MILD	Y	625	8	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	F	71	Y	66	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	271	23	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Hypoglycaemia	低血糖	MODERATE	Y	271	23	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	F	61	N	59	Cardiac failure	心不全	MILD	Y	53	5	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	51	N	71	Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	MODERATE	Y	146	6	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	51	Y	46	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	15	4	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	61	Y	70	Foot fracture	足骨折	MODERATE	Y	32	56	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 4.1 重篤な有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	5█	N	63	Cardio-respiratory arrest	心肺停止	SEVERE	Y	258		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	NOT APPLICABLE	FATAL
	██████	M	5█	Y	53	Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	493	56	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7█	N	68	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	371	12	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	7█	Y	53	Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	SEVERE	Y	180	110	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	SEVERE	Y	262	28	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
						Septic shock	敗血症性ショック	SEVERE	Y	262	28	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	6█	Y	91	Squamous cell carcinoma of lung	肺扁平上皮癌	MILD	Y	144		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Pneumothorax	気胸	MILD	Y	187	11	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	341		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

MedDRA ver 22.0

* AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)

** Judged by the investigators

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 5.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Dapa 10mg	██████	M	81	Y	49	Drug eruption	薬疹	MODERATE	Y	18		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING /RESOLVING
	██████	M	81	N	63	Haematuria	血尿	MILD	N	1	2	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	81	Y	54	Cognitive disorder	認知障害	MODERATE	N	604		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	██████	F	71	Y	45	Abdominal discomfort	腹部不快感	MODERATE	N	65	39	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	N	83	Decreased appetite	食欲減退	MILD	N	369		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	██████	M	71	Y	80	Pruritus	そう痒症	MODERATE	N	3	2	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
						Rash	発疹	MILD	N	3	2	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	Y	64	Pancreatic neoplasm	膵新生物	SEVERE	Y	509		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 5.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	71	N	52	Abdominal pain lower	下腹部痛	MODERATE	N	172	68	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	71	N	43	Blood pressure decreased	血圧低下	MODERATE	N	11	8	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	61	Y	63	Prerenal failure	腎前性腎不全	SEVERE	Y	124	18	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
Placebo	██████	M	71	N	73	Pneumonia	肺炎	MODERATE	Y	202	74	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	51	Y	67	Defaecation urgency	便意切迫	MODERATE	N		68	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	41	Y	104	Cardiac failure	心不全	MODERATE	Y	115	37	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	81	N	72	Cardiac failure chronic	慢性心不全	MODERATE	Y	7		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
	██████	M	71	N	93	Cerebral haemorrhage	脳出血	MODERATE	Y	67	58	UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 5.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (D1699C00001 試験：日本人安全性解析対象集団)

Group	Subject	Sex	Age	T2DM at baseline	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	AE (Preferred term)	AE (Preferred term_J)	Severity/Intensity	Serious Event	AE start date (days)*	AE duration (days)	Causality**	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	██████	M	81	Y	56	Palpitations	動悸	MILD	N	1	7	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	61	N	66	Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	SEVERE	Y	15		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	██████	F	61	N	86	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	SEVERE	Y	142	21	REASONABLE POSSIBILITY AE RELATED TO IP	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	██████	M	81	N	50	Renal impairment	腎機能障害	MILD	Y	530		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	██████	M	61	Y	91	Cardiac failure	心不全	SEVERE	Y	341		UNLIKELY AE CAUSED BY IP	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

MedDRA ver 22.0

* AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)

** Judged by the investigators

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

第2部 CTDの概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

2.7.5 参考文献
フォシーガ®錠

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

参考文献

Ambrosy et al 2014

Ambrosy AP, Gheorghiade M, Chioncel O, Mentz RJ, Butler J. Global perspectives in hospitalized heart failure: regional and ethnic variation in patient characteristics, management, and outcomes. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(4):416-27.

Benjamin et al 2019

Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-528.

GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017

GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-59.

Hallow et al 2017

Hallow KM, Gebremichael Y. A Quantitative Systems Physiology Model of Renal Function and Blood Pressure Regulation: Application in Salt-Sensitive Hypertension. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(6):393-400.

Hallow et al 2018a

Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018a;20(3):479-87.

Hallow et al 2018b

Hallow KM, Greasley PJ, Helmlinger G, Chu L, Heerspink HJ, Boulton DW. Evaluation of renal and cardiovascular protection mechanisms of SGLT2 inhibitors: model-based analysis of clinical data. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018b;315(5):F1295-306.

Inzucchi et al 2015

Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(2):90-100.

Kasichayanula et al 2014

Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(1):17-27.

Kato et al 2019

Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(22):2528-36.

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

McMurray et al 2019a

McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2019a;21(11):1402-11.

McMurray et al 2019b

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019b;381(21):1995-2008.

Neal et al 2017

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.

Okumura et al 2016

Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation.* 2016;133(23):2254-62.

Okura et al 2008

Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, Mitsuma W, Tanaka K, Ito M, et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J.* 2008;72(3):489-91.

Packer et al 2017

Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):1025-9.

Pessoa et al 2014

Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L, Girardi AC, Malnic G. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):2028-39.

Pollock et al 2019

Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(6):429-41.

Rame et al 2001

Rame JE, Sheffield MA, Dries DL, Gardner EB, Toto KH, Yancy CW, et al. Outcomes after emergency department discharge with a primary diagnosis of heart failure. *Am Heart J.* 2001;142(4):714-9.

Shimokawa et al 2015

Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(9):884-92.

Skali et al 2014

Skali H, Dwyer EM, Goldstein R, Haigney M, Krone R, Kukin M, et al. Prognosis and response to therapy of first inpatient and outpatient heart failure event in a heart failure clinical trial: MADIT-CRT. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):560-5.

Thomson et al 2012

Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302(1):R75-83.

Tsao et al 2018

Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):678-85.

Tsutsui et al 2006

Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A; JCARE-CARD Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. *Circ J.* 2006;70(12):1617-23.

Wanner et al 2016

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

Wilcox et al 2018

Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Leslie BR, Griffen SC. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4). pii: e007046. doi: 10.1161/JAHA.117.007046.

Wiviott et al 2019

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.

Yasuda et al 2018

Yasuda S, Miyamoto Y, Ogawa H. Current Status of Cardiovascular Medicine in the Aging Society of Japan. *Circulation.* 2018;138(10):965-7.

Zambroski et al 2005

Zambroski CH, Moser DK, Bhat G, Ziegler C. Impact of symptom prevalence and symptom burden on quality of life in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2005;4(3):198-206.

Zelniker et al 2019

Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31-9.

Zinman et al 2015

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

第2部 CTDの概要

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

2.7.6 個々の試験のまとめ
フォシーガ®錠

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

目次

目次	2
略語及び専門用語一覧表	4
2.7.6.1 臨床試験の一覧表	5
2.7.6.2 個々の試験の概要	6
2.7.6.2.1 国際共同第 III 相試験（D1699C00001 試験 [DAPA-HF 試験]）	6
2.7.6.2.1.1 被験者の内訳	15
2.7.6.2.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性	16
2.7.6.2.1.3 有効性の評価	18
2.7.6.2.1.3.1 主要評価項目：心血管死又は心不全イベントの初回発現までの期間	18
2.7.6.2.1.3.2 副次的評価項目	22
2.7.6.2.1.4 安全性の評価	27
2.7.6.2.1.4.1 曝露量	27
2.7.6.2.1.4.2 有害事象	28
2.7.6.2.1.4.3 死亡	29
2.7.6.2.1.4.4 重篤な有害事象	31
2.7.6.2.1.4.5 投与中止に至った有害事象	33
2.7.6.2.1.4.6 注目すべき有害事象	35
2.7.6.2.1.4.7 臨床検査値	40
2.7.6.2.1.4.8 バイタルサイン	40
2.7.6.2.1.5 結論	40

表目次

表 1	臨床試験一覧表	5
表 2	試験方法の概要（DAPA-HF 試験）	6
表 3	試験スケジュール（DAPA-HF 試験）	13
表 4	人口統計学的特性（DAPA-HF 試験：FAS）	17
表 5	ベースラインの心不全の特性（DAPA-HF 試験：FAS）	18
表 6	心不全による入院（初発及び再発）及び心血管死の総数（DAPA-HF 試験：FAS）	24
表 7	KCCQ スコアのベースラインからの変化のランクを用いた共分散分析（DAPA-HF 試験：FAS）	25
表 8	治験薬の曝露期間及び累積曝露量の推移（DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団）	28
表 9	有害事象の要約（DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団）	29
表 10	いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の死亡に至った有害事象（on/off treatment 期）（DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団）	30

表 11	いずれかの投与群で発現割合 0.5%以上の重篤な有害事象 (on treatment 期) (DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団)	32
表 12	いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の投与中止に至った有害事象 (on treatment 期) (DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団)	34
表 13	体液量減少を示唆する有害事象の要約 (on treatment 期) (DAPA-HF 試験： 安全性解析対象集団)	36
表 14	腎関連事象の要約 (on treatment 期) (DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団)	37
表 15	切断の種類及び部位 (on/off treatment 期) (DAPA-HF 試験：安全性解析対 象集団)	39

図目次

図 1	試験のフローチャート (DAPA-HF 試験)	12
図 2	被験者の内訳 (DAPA-HF 試験)	16
図 3	主要複合エンドポイント (心血管死又は心不全イベント) の初回発現までの 期間の Kaplan-Meier 曲線 (DAPA-HF 試験：FAS)	19
図 4	主要複合エンドポイント及びその構成項目のフォレストプロット (DAPA-HF 試験：FAS)	20
図 5	心血管死の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (DAPA-HF 試験：FAS)	21
図 6	心不全イベントの初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (DAPA-HF 試 験：FAS)	22
図 7	心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (DAPA-HF 試験：FAS)	23
図 8	eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全又は腎臓死の初回発現までの 期間の Kaplan-Meier 曲線 (DAPA-HF 試験：FAS)	26
図 9	全死亡 (死因を問わない) までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (DAPA-HF 試 験：FAS)	27

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CABG	冠動脈バイパス術
CEA	臨床イベント判定
CKD	慢性腎臓病
CRT	心臓再同期療法
CSR	治験総括報告書
eGFR	推算糸球体濾過値
FAS	最大の解析対象集団
HFrEF	左室駆出率の低下した心不全
KCCQ	カンザシティ心筋症についての質問票
NT-proBNP	N末端プロ脳性（B型）ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	ニューヨーク心臓協会
PCI	経皮的冠動脈インターベンション
SGLT2	ナトリウム・グルコース共輸送体 2

2.7.6.1 臨床試験の一覧表

表 1 臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験のデザイ ン及び対照の 種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類
第 III 相 有効性 安全性 (評価資料)	D1699C00001 日本を含む 20 カ国	5.3.5.1.1	有効性及び 安全性の検 討	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	錠剤 1 日 1 回 経口	DAPA 10 mg : 2373 例 (うち 日本人集団 164 例) プラセボ : 2371 例 (うち 日本人集団 179 例)	左室駆出率の 低下した心不 全患者	心血管系イベ ントが事前に 設定した件数 に達するまで	完了 完全な報告書

DAPA : ダパグリフロジン

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 国際共同第 III 相試験（D1699C00001 試験 [DAPA-HF 試験]）

試験方法の概要を表 2 に示す。

表 2 試験方法の概要（DAPA-HF 試験）

項目	内容
治験実施計画書 標題	収縮性が低下した心不全患者における心不全の悪化又は心血管死の発現に対するダパグリフロジンの効果を検討する試験
試験デザイン	本試験は、慢性の左室駆出率の低下した心不全（HFrEF）患者を対象に、ダパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回を各地域の標準治療に追加したときの心血管死又は心不全イベントに対する抑制効果をプラセボと比較する、国際共同、event-driven、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 III 相試験であった。 試験のフローチャートを図 1 に示す。
目的	<p>【主要目的】</p> <p>標準治療に追加したダパグリフロジンが、心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又はそれと同等のイベントである心不全による緊急受診）の発現率を低下させるか否かについて、プラセボに対する優越性を検証する。</p> <p>【副次的目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> 心血管死又は心不全による入院について、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。 心不全による入院（初発及び再発）及び心血管死の総数について、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。 心不全の症状に関するカンザシティ心筋症についての質問票（KCCQ）の症状合計スコアについて、ダパグリフロジンの効果をプラセボと比較する。 ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、腎機能悪化に関する複合エンドポイントの発現率を低下させるか否かを評価する。 ダパグリフロジンがプラセボとの比較において、全死亡（死因を問わない）の発現率を低下させるか否かを評価する。 <p>【安全性に関する目的】</p> <p>対象患者集団におけるダパグリフロジンの安全性及び忍容性を評価する。</p>
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 試験に関わる手順・検査を開始する前に、署名済みの同意文書が得られている者 同意取得時の年齢が 18 歳以上である男性又は女性 被験者が 18 歳以上 20 歳未満である場合は、被験者及びその代諾者から文書により同意を得ることとした。 症候性の HFrEF（ニューヨーク心臓協会 [NYHA] 分類 II～IV）の確定診断記録があり、罹患後 2 カ月以上が経過し、必要に応じて医薬品及び/又

表 2 試験方法の概要（DAPA-HF 試験）

項目	内容
	<p>は医療機器により適切に治療されている者 注：医薬品又は医療機器による追加治療が検討されているか、検討すべき患者については、治療が最適化され、1 カ月以上変更なく継続されるまで組み入れてはならないこととした。</p> <p>4 組入れ（Visit 1）前 12 カ月以内に、左室駆出率$\leq 40\%$（心エコー図、核医学的心室造影、血管造影、又は心臓磁気共鳴像法による評価）である者</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 左室駆出率の値が複数ある場合、直近の値を適格性評価に用いることとした。 ◦ 冠動脈再建術（経皮的冠動脈インターベンション [PCI] 又は冠動脈バイパス術 [CABG]）、弁修復術／弁置換術、心臓再同期療法（CRT）、又は他の外科装置の機器移植を施行した患者、左室駆出率を改善させる薬理学的介入（例：β遮断薬の投与）を受けた患者は、施行から 3 カ月以上経過後に左室駆出率を測定していなければならないこととした。 <p>注：最近（12 カ月以内）の左心室機能測定値のない HFrEF 患者は、組入れ時に治験施設において心エコーを実施した。</p> <p>5 組入れ時（Visit 1）において、N 末端プロ脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）≥ 600 pg/mL、又は過去 12 カ月以内に心不全により入院した場合は NT-proBNP ≥ 400 pg/mL である者</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 組入れ時（Visit 1）において心房細動又は心房粗動を併発している場合、NT-proBNP は 900 pg/mL 以上でなければならないこととした（心不全による入院歴の有無に関わらず）。 <p>6 HFrEF に対する標準治療を受け、各国のガイドラインに従い医薬品・医療機器により適切に治療されている者。禁忌又は不耐容でない限り、ガイドラインで推奨された薬剤を推奨用量で使用していることとした。また、治療は患者ごとに最適化され、組入れ時（Visit 1）の 4 週間以上前から変更がなく（利尿薬については該当しない、下記の注を参照）、以下を含むこととした（禁忌又は不耐容でない限り）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬又は sacubitril/valsartan ◦ β 遮断薬 ◦ 主治医により適切と判断された場合、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 <p>注：ほとんどの心不全患者は、体液量過多につながるナトリウム及び水分の貯留をコントロールするため、利尿薬の投与を必要とする。利尿薬の用法・用量は症状、徴候、体重及びその他の所見に応じて調整されるため一様ではないと考えられるが、各患者の体液量の状態が最適化されるような用法・用量で投与しなければならないこととした。</p> <p>7 組入れ時（Visit 1）に推算糸球体濾過値（eGFR）≥ 30 mL/min/1.73m²（CKD-EPI 式）である者</p>
除外基準	1 組入れ前 8 週間以内にナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害剤による治療を受けた、又は過去に SGLT2 阻害剤に対し忍容性が認めら

表 2 試験方法の概要（DAPA-HF 試験）

項目	内容
	れなかった者
2	1 型糖尿病を有する者
3	Visit 1 または Visit 2 のいずれかで症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧の測定値が 3 回中 2 回で 95 mmHg 未満の者
4	急性非代償性心不全の現病歴を有する、又は組入れ前 4 週間以内に非代償性心不全により入院した者
5	組入れ前 12 週間以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中又は一過性脳虚血発作が発現した者
6	組入れ前 12 週間以内に冠動脈再建術（PCI 又は CABG）又は弁修復術／弁置換術を受けた、又は無作為割付け後にこれらを受ける予定がある者
7	組入れ前 12 週間以内に CRT 機器移植を受けた、又は CRT 機器移植の予定がある者
8	心臓移植の既往又は補助人工心臓等の移植歴がある、又は無作為割付け後に移植を予定する者
9	心不全の発症が、拘束型心筋症、活動性心筋炎、収縮性心内膜炎、肥大型（閉塞性）心筋症、又は未矯正の原発性弁膜疾患のいずれかに起因する者
10	ペースメーカー非装着例における症候性徐脈、第 2 度又は第 3 度の心ブロック
11	心血管疾患・腎疾患以外の疾患で（悪性腫瘍等）、治験担当医師により余命 2 年未満と判断された者
12	組入れ時（Visit 1）に治療を要する活動性の悪性腫瘍がある者（ただし、基底細胞癌又は扁平上皮癌の寛解例は除く）
13	肝機能障害を有する者（組入れ時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST] 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT] が基準値上限の 3 倍を超える者、又は総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える者。既知のギルバート症候群患者でビリルビンが単独上昇している場合を除く）
14	治験実施計画書添付資料 B で規定した感染性物質（カテゴリー A 及び B）等による血液媒介性感染症に罹患している者
15	無作為割付け時に重度（CKD-EPI 式に基づく eGFR が 30 mL/min/1.73m ² 未満）の腎疾患、不安定な腎疾患又は急速に進行する腎疾患を有する者
16	妊娠可能な女性（内科的又は外科的避妊を行っていない閉経後でない女性）で同意文書署名時点から試験中及び試験終了後 4 週間まで治験担当医師により信頼できると判断された医学的に許容可能な避妊方法を用いる意思がない、又は、組入れ又は割付け時の妊娠検査が陽性であった、又は、授乳中の女性
17	本試験の計画及び／又は実施に関与する者（アストラゼネカ社の社員及び／又は治験施設の職員が該当）
18	過去に本試験で無作為割付けされたことがある者
19	組入れ前 1 カ月以内に治験薬を用いる別の臨床試験に参加した者

表 2 試験方法の概要（DAPA-HF 試験）

項目	内容
	<p>20 その他、治験薬の服用や試験の手順をおそらく遵守しないと治験担当医師が判断する理由のある者 注：患者報告アウトカムによる評価を完了できない者も本試験に参加可能とした。</p> <p>21 以下に示す、本剤の投与が禁忌である者</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ◦ 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者 ◦ 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
予定被験者数	無作為割付けの目標被験者数である約 4,500 例を確保するため、20~25 カ国、500~600 施設で約 7,000 例の患者を登録する予定であった。
予定被験者数の設定根拠	<p>本試験の主要目的は、主要複合エンドポイントの発現率の低下について、ダパグリフロジンのプラセボに対する優越性を検証することであった。ダパグリフロジンのプラセボに対する真のハザード比を 0.80 とすると、844 件の主要エンドポイントイベントが収集されれば、主要複合エンドポイントに対する片側有意水準 0.025 のログランク検定に基づく検出力は 90%であった。なお、これはダパグリフロジンとプラセボに 1:1 の比で割り付けることを前提としている。本試験は event-driven 試験である。ハザード比は、臨床的に意味があると考えられ、EMPA-REG 試験における心不全アウトカムを考慮した値として 0.80 に設定した。</p> <p>プラセボ群における 1 年あたりのイベント発現率を 11%とすると、4,500 例の患者を割り付けることで、想定される 18 カ月の組入れ期間及び約 24 カ月の平均追跡期間に、必要なイベント数 844 件を収集できると推定された。プラセボ群における 1 年あたりのイベント発現率は、HFrEF 患者を対象とした試験（PARADIGM-HF 試験を含む）に関する最近の公表文献のレビューに基づき 11%に設定した。本試験は群逐次デザイン試験であり、Haybittle-Peto 法（片側有意水準 0.001）による中間解析を 1 回実施し、最終解析の片側有意水準を 0.02496 とした。また、追跡不能となる患者数は少ないことが予想されるため、症例数の設定において考慮しなかった。</p>
用法・用量	被験者をダパグリフロジン 10 mg 又はプラセボに 1:1 の比で無作為に割り付け、1 日 1 回経口投与した。本試験では推奨用量の 10 mg に加え、臨床的に必要であれば 5 mg の投与も認めた。5 mg に減量又は中断した場合は、被験者の症状が安定したと治験担当医師が判断したら、速やかに 10 mg（ダパグリフロジン又はプラセボ）に増量することとした。
用量の設定根拠	ダパグリフロジンの承認用量 10 mg は良好な忍容性を示し、2 型糖尿病に対する有効性が認められているが、HFrEF 患者の心血管死及び/又は心不全アウトカムに対する有効性は評価されていない。薬物動態学及び薬力学的な観点からは、腎臓における SGLT2 阻害作用はダパグリフロジンの 10 mg でほぼ最大となるため、心不全患者に 10 mg を投与することは妥当と考えられた。本用量の忍容性は、慢性腎臓病ステージ 3（eGFR：30~60 mL/min/1.73m ² ）の患者を対象とした試験で良好であった。本試験では推奨用量の 10 mg に加え、臨床的に必要であれば 5 mg への減量を可とした。
投与期間	本試験は event-driven 試験であり、予定実施期間は 33 カ月であった。試験終了手続きは、中央判定された主要エンドポイントの発現が既定数（844 件）に達した時点（試験終了日）で開始することとした。

表 2 試験方法の概要（DAPA-HF 試験）

項目	内容
併用薬及び併用療法	<p>【併用禁止薬】</p> <p>非盲検の SGLT2 阻害剤（例：ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ertugliflozin、トホグリフロジン、ルセオグリフロジン、又はこれらの有効成分を含有する配合剤）を併用投与（つまり、治験薬との併用）することは禁止した。また、被験者が治験薬を投与されていない場合でも、試験期間中に非盲検の SGLT2 阻害剤を投与すると試験結果の解釈に影響を与えるので、他に被験者を適切に治療できる可能な方法が考えられない場合を除いて投与すべきではないこととした。</p>
試験スケジュール	表 3 を参照
評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <p>以下の複合エンドポイントのうち、いずれかの初回発現までの期間</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 心血管死 2. 心不全による入院 3. 心不全による緊急受診 <p>【副次的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 以下の複合エンドポイントのうち、いずれかの初回発現までの期間 <ol style="list-style-type: none"> 1. 心血管死 2. 心不全による入院 • 心不全による入院（初発及び再発）及び心血管死の総数 • 8 カ月時の KCCQ（心不全の PRO）の症状合計スコアのベースラインからの変化 • 以下の複合エンドポイントのうち、いずれかの初回発現までの期間 <ol style="list-style-type: none"> 1. eGFR の 50%以上の持続的*な低下 2. 末期腎不全への移行（eGFR が持続的*に 15 mL/min/1.73m² 未満、長期*の透析療法、又は腎移植） 3. 腎臓死 <p>*臨床イベント判定（CEA）規程の定義による。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 全死亡（死因を問わない）までの期間 <p>【安全性に関する評価項目】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重篤な有害事象 2. 投与中止に至った有害事象 3. 血液生化学検査／血液学検査項目における変動 4. 注目すべき有害事象（体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象、重度の低血糖事象、骨折、糖尿病ケトアシドーシス、切断に至った有害事象、下肢切断のリスクとなる有害事象 [前兆事象]）
解析方法	最大の解析対象集団（FAS）には、治験実施計画書の遵守状況や試験への参加継続の有無に関わらず、無作為割付けされたすべての被験者を含めた。主要評価項目は、主要複合エンドポイントに含まれるイベントの初回発現までの期間とした。主要評価項目の解析は CEA 委員会により判定及び確定されたイベント

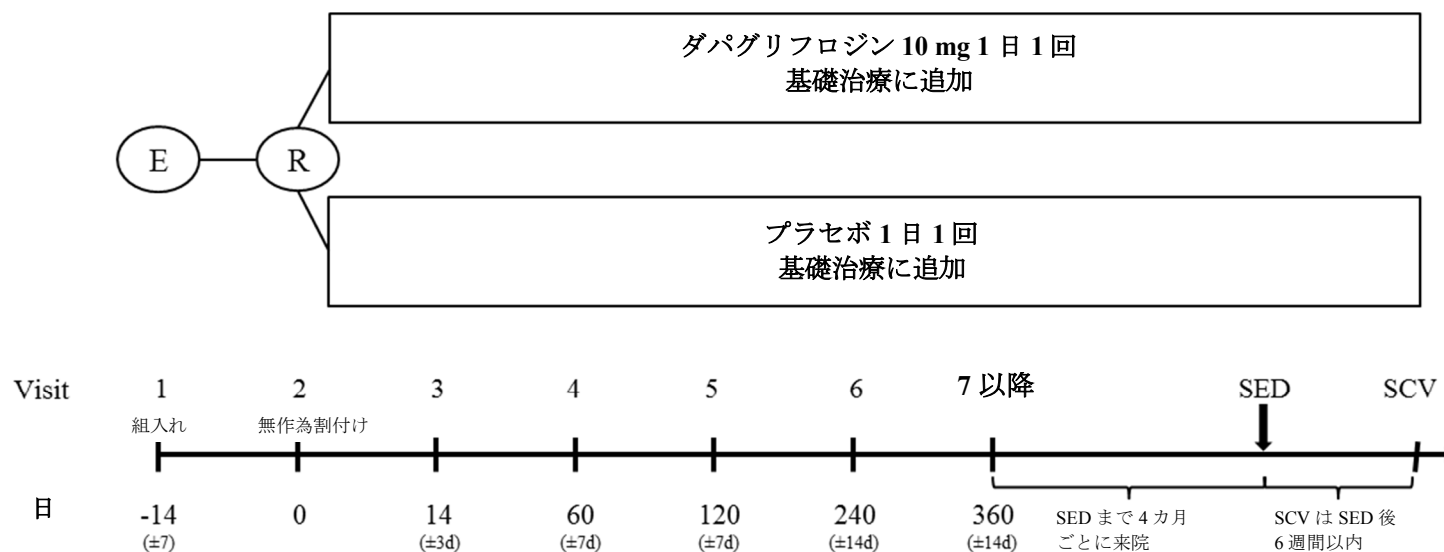
一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 試験方法の概要（DAPA-HF 試験）

項目	内容
	<p>を用い、Intention-to-treat の原則に基づき FAS を対象として実施した。</p> <p>主要複合エンドポイントの解析では、投与群を説明変数、無作為割付け時の 2 型糖尿病の有無を層別因子とし、心不全による入院歴で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いてダバグリフロジン群とプラセボ群を比較した。100 人年あたりのイベント発現率、P 値、ハザード比及び 95%信頼区間を報告した。</p> <p>中央判定された主要エンドポイントイベントの約 75%が収集された時点で、Haybittle-Peto 法による中間解析を 1 回実施した。中間解析ではダバグリフロジンのプラセボに対する優越性を検証した。</p> <p>主要評価項目及び副次的評価項目に関する仮説を事前に定めた順序で階層化し、閉検定手順を用いた。</p>
実施施設	410 施設（20 カ国）
治験期間	2017 年 2 月～2019 年 7 月

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

図1 試験のフローチャート（DAPA-HF 試験）



DAPA-HF 試験 治験実施計画書 図1から引用

SED：試験終了日（中央判定された主要評価項目のイベントが既定数に達した日付）、E：組入れ、SCV：試験終了来院、R：無作為割付け
日本では、被験者の安全確保のため Day 28 に規定外の追加来院を実施した。

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 試験スケジュール（DAPA-HF 試験）

手順 Visit（来院） Day	組入れ	無作為割付け	来院					PTDV	試験終了来院 試験終了日から 6週間以内
	1	2	3	4	5	6	7以降		
	-14 (±7)	0	14 (±3)	60 (±7)	120 (±7)	240 (±14)	360 (±14、以降 は4カ月ごと)		
同意文書への署名	X								
IxRS に登録	X								
NT-proBNP 測定（実施医療機関） ^a	X ^a								
選択／除外基準の確認	X	X							
患者背景	X								
既往歴・合併症・手術歴の確認	X								
身体所見（全般）	X							X	X
身体所見（特定）		X	X	X	X	X	X		
左心室機能の評価 ^b	X								
心エコーによる心構造/心機能の評価 ^c		X				X			
NYHA 分類の評価	X				X	X		X	X
心電図	X								
身長	X								
バイタルサイン（血圧、脈拍及び体重）	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査	X	X							
IxRS による無作為割付け		X							
併用薬／併用療法及び心臓病・心不全等の 治療手順の確認		X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査（中央検査機関） ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用の検体採取（投与前） ^e							X		
患者報告アウトカムの記入 ^f		X			X	X	X ^f	X	X
潜在的なエンドポイントイベント、重篤な 有害事象、治験薬の投与中止に至った有害 事象及び特に注目すべき有害事象の評価 ^g	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 3 試験スケジュール (DAPA-HF 試験)

手順	組入れ	無作為割付け	来院					PTDV	試験終了来院
			3	4	5	6	7以降		
Visit (来院)	1	2	3	4	5	6	7以降		
Day	-14 (±7)	0	14 (±3)	60 (±7)	120 (±7)	240 (±14)	360 (±14、以降 は4カ月ごと)		試験終了日から 6週間以内
治験薬の処方 (IxRS によるキットの照合も 含む) /回収		X ^h			X	X	X	X ⁱ	X ⁱ
服薬状況の確認		X	X	X	X	X	X		
将来的なバイオマーカー研究用の検体採取 (任意) ^j		X					X		

DAPA-HF 試験 治験実施計画書 表 1 から引用

- ^a 実施医療機関での NT-proBNP 測定は任意であり、NT-proBNP に関する適格性の確認 (各国の医療習慣に従う) に用いることを可能とした。適格性の確認に用いる場合、任意の測定を開始する前に同意説明文書への署名を得ることとした。
- ^b 左心室機能の評価は、組入れ前 12 カ月以内に実施されていない場合、又は実施したが評価の結果がない場合に行うこととした。
- ^c 心エコーサブスタディに参加する被験者のみ：被験者の適性が確認され Visit 2 で無作為割付けされる前に心エコー評価を実施した。心エコーの追跡調査は Visit 6 に実施した。
- ^d 中央検査機関による臨床検査では、ALP、ALT、AST、ビリルビン、BUN、クレアチニン (eGFR の算出を含む)、ヘマトクリット、ヘモグロビン、HbA1c、NT-proBNP、リン酸塩、カリウム及びナトリウムを測定した。
- ^e 薬物動態評価用の検体は Visit 7 に採取した。
- ^f PGIS、KCCQ 及び EQ-5D-5L は、Visit 2、5、6、7、Visit 7 以降 12 カ月ごと、PTDV 時及び試験終了来院時に記入した。PGIC は、Visit 2 を除き同じ来院時に記入した。
- ^g 重篤な有害事象は、同意取得時から治験期間を通じて被験者の最終来院時まで収集した。潜在的なエンドポイントイベント、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量・投与中断に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は、無作為割付け時から試験期間を通じて被験者の最終来院時まで収集した。
日本では、被験者の安全確保のため Day 28 に規定外の追加来院を実施した。
- ^h 治験薬の配布のみ
- ⁱ 治験薬の回収のみ
- ^j 将来的なバイオマーカー研究用の血液検体を Visit 2 及び Visit 7 に採取し、治験依頼者の裁量により分析することとした。バイオマーカー研究用の採血は被験者の了承・同意が別途必要であり、実施は任意とした。

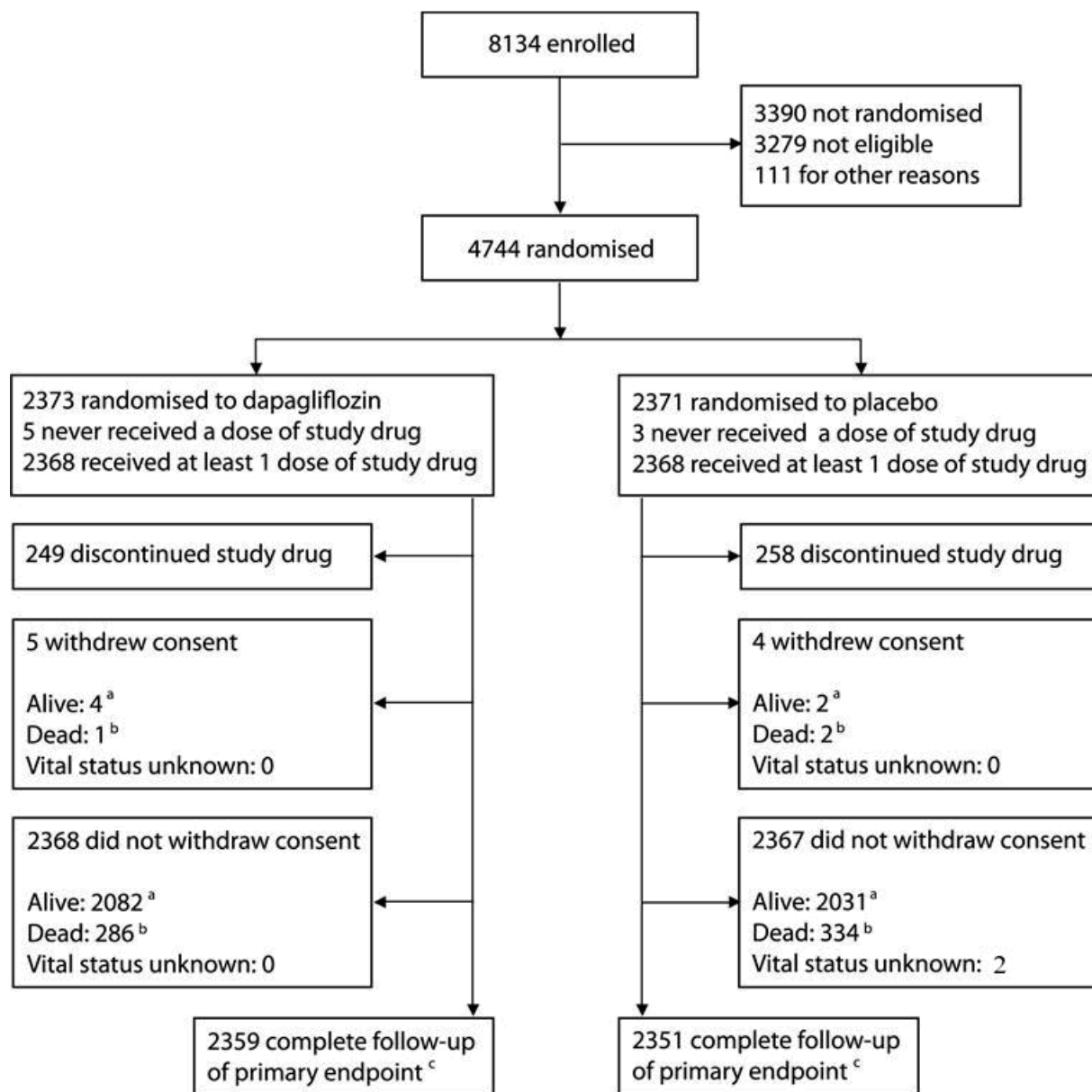
2.7.6.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2 に示す。

本試験では 8134 例が組み入れられ、このうち 4744 例（ダパグリフロジン群 2373 例、プラセボ群 2371 例）が無作為割付けされた。投与中止例は合計で 507 例（10.7%）、ダパグリフロジン群で 249 例（10.5%）、プラセボ群で 258 例（10.9%）であった。無作為割付けされた 4744 例のうち、99.3%の被験者が主要評価項目の追跡調査を完了した。

無作為割付けされた 4744 例（ダパグリフロジン群 2373 例、プラセボ群 2371 例）全例を最大の解析対象集団（FAS）とし、治験薬を投与された 4736 例（ダパグリフロジン群 2368 例、プラセボ群 2368 例）を安全性解析対象集団とした（DAPA-HF 試験 治験総括報告書 [CSR] 表 14.1.3 を参照）。

図 2 被験者の内訳 (DAPA-HF 試験)



DAPA-HF 試験 CSR 図 2 から引用

^a Confirmed alive on or after primary analysis censoring date

^b Dead at any time during study

^c Complete follow-up of the primary endpoint was defined as: the patient had a primary endpoint event, died from non-CV death or had complete event assessment on or after the primary analysis censoring date.

2.7.6.2.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 4 に、ベースラインの心不全の特性を表 5 に示す。

人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性は投与群間で類似していた (表 4 及び DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.7.1 を参照)。2 型糖尿病を合併している被験者の割合は投与群間で

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

同程度であり、2型糖尿病を合併していない被験者の割合は全体として54.9%であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.1.7.3 を参照）。人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性から、本試験に組み入れられた患者集団は実臨床における NYHA 分類 II~IV の左室駆出率の低下した心不全（HF_rEF）患者集団を代表するものと考えられた。

表 4 人口統計学的特性（DAPA-HF 試験：FAS）

Demographic characteristic		Dapa 10 mg (N=2373)	Placebo (N=2371)	Total (N=4744)
Age (years)	n	2373	2371	4744
	Mean	66.2	66.5	66.3
	SD	11.0	10.8	10.9
	Median	67.0	67.0	67.0
	Min	22	25	22
	Max	93	94	94
Age group (years) n (%)	≤ 50	208 (8.8)	188 (7.9)	396 (8.3)
	> 50	2165 (91.2)	2183 (92.1)	4348 (91.7)
	≤ 65	1032 (43.5)	998 (42.1)	2030 (42.8)
	> 65	1341 (56.5)	1373 (57.9)	2714 (57.2)
	66 - 75	825 (34.8)	886 (37.4)	1711 (36.1)
	> 75	516 (21.7)	487 (20.5)	1003 (21.1)
	Total	2373	2371	4744
Sex n (%)	Male	1809 (76.2)	1826 (77.0)	3635 (76.6)
	Female	564 (23.8)	545 (23.0)	1109 (23.4)
	Total	2373	2371	4744
Race n (%)	White	1662 (70.0)	1671 (70.5)	3333 (70.3)
	Black or African American	122 (5.1)	104 (4.4)	226 (4.8)
	Asian	552 (23.3)	564 (23.8)	1116 (23.5)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	2 (0.1)	2 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	3 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)
	Other	34 (1.4)	29 (1.2)	63 (1.3)
	Total	2373	2371	4744
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	381 (16.1)	387 (16.3)	768 (16.2)
	Not Hispanic or Latino	1992 (83.9)	1984 (83.7)	3976 (83.8)
	Total	2373	2371	4744
Region n (%)	Asia/Pacific	543 (22.9)	553 (23.3)	1096 (23.1)
	Europe	1094 (46.1)	1060 (44.7)	2154 (45.4)
	North America	335 (14.1)	342 (14.4)	677 (14.3)
	South America	401 (16.9)	416 (17.5)	817 (17.2)

DAPA-HF 試験 CSR 表 11 から引用

Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. Max Maximum. Min Minimum. N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects included in analysis. SD Standard deviation.

表 5 ベースラインの心不全の特性（DAPA-HF 試験：FAS）

Subject characteristic		Dapa 10 mg (N=2373)	Placebo (N=2371)	Total (N=4744)
NYHA class at enrolment n (%)	n	2373	2371	4744
	II	1606 (67.7)	1597 (67.4)	3203 (67.5)
	III	747 (31.5)	751 (31.7)	1498 (31.6)
	IV	20 (0.8)	23 (1.0)	43 (0.9)
LVEF (%)	n	2373	2371	4744
	Q1	26	25	26
	Median	32	32	32
	Q3	37	36	37
Main aetiology of HF n (%)	n	2373	2371	4744
	Ischaemic	1316 (55.5)	1358 (57.3)	2674 (56.4)
	Non-Ischaemic	857 (36.1)	830 (35.0)	1687 (35.6)
	Unknown	200 (8.4)	183 (7.7)	383 (8.1)
Atrial Fibrillation or Flutter at enrolment ECG	n	2373	2371	4744
	Yes	569 (24.0)	559 (23.6)	1128 (23.8)
QRS duration	n	2358	2358	4716
	QRS duration ≥150 msec	546 (23.2)	499 (21.2)	1045 (22.2)
	QRS duration ≥130 msec	839 (35.6)	798 (33.8)	1637 (34.7)
NT-proBNP (pg/mL) ^a	n	2372	2370	4742
	Q1	857	857	857
	Median	1428	1446	1437
	Q3	2655	2641	2650

DAPA-HF 試験 CSR 表 14 から引用

^a The last value on or prior to date of first dose of study drug.

n is the number of patients with non-missing data and the denominator for percentages

Dapa Dapagliflozin. ECG electrocardiogram. FAS Full analysis set. HF Heart failure. LVEF Left Ventricular Ejection Fraction. N Number of subjects in treatment group. NT-proBNP N-terminal pro b-type natriuretic peptide. NYHA New York Heart Association. Q1 1st quartile. Q3 3rd quartile.

2.7.6.2.1.3 有効性の評価

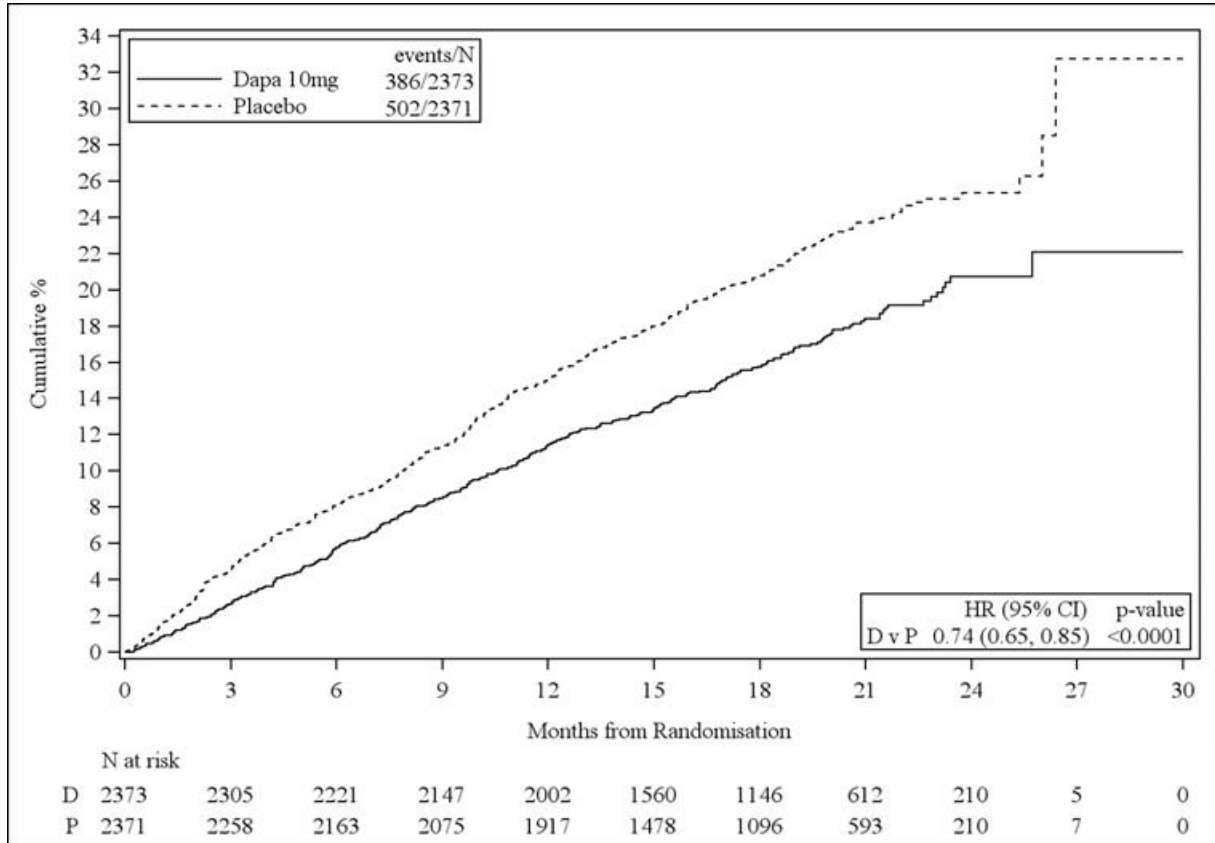
2.7.6.2.1.3.1 主要評価項目：心血管死又は心不全イベントの初回発現までの期間

主要複合エンドポイント（心血管死又は心不全イベント）の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 3 に示す。

心血管死又は心不全イベントの発現率の低下について、プラセボ群に対するダパグリフロジン群の優越性が示された（ハザード比：0.74、95%信頼区間：0.65, 0.85、 $p < 0.0001$ ）（図 3 及び DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.1）。心血管死又は心不全イベントが認められた被験者はダパグリフロジン群で 386 例、プラセボ群で 502 例であり、イベント発現率はそれぞれ 11.6/100 人年及び 15.6/100 人年であった。心血管死又は心不全イベントが認められた 888 例のうち、心血管死は 325 例に認められた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.2.2 を参照）。

主要複合エンドポイントの初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線は早期に分離し、試験期間を通して分離が持続した。

図 3 主要複合エンドポイント（心血管死又は心不全イベント）の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（DAPA-HF 試験：FAS）



DAPA-HF 試験 CSR 図 4 から引用

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

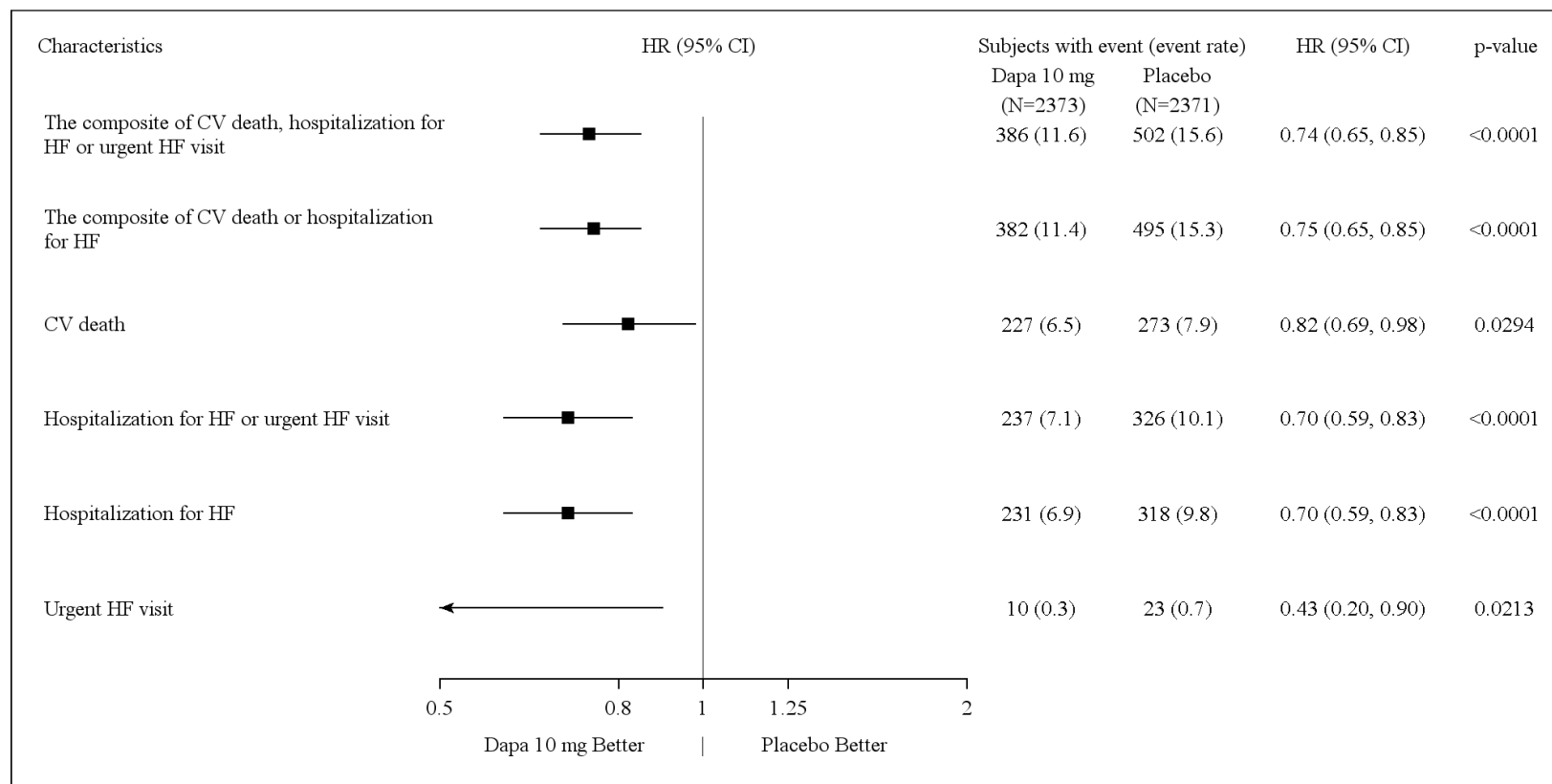
HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

主要複合エンドポイントを構成する心血管死、心不全による入院及び心不全による緊急受診の発現率は、いずれもプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低かった。主要複合エンドポイントの発現率の低下は、3 要素すべての発現率の低下によるものであることが示された。正式な有意性の検定は実施しなかったが、ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較して心血管死、心不全による入院及び心不全による緊急受診の相対リスクがそれぞれ 18%（95%信頼区間：2%～31%）、30%（95%信頼区間：17%～41%）及び 57%（95%信頼区間：10%～80%）低下した（図 4、図 5 及び図 6）。

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

図 4 主要複合エンドポイント及びその構成項目のフォレストプロット (DAPA-HF 試験 : FAS)



DAPA-HF 試験 CSR 図 5 から引用

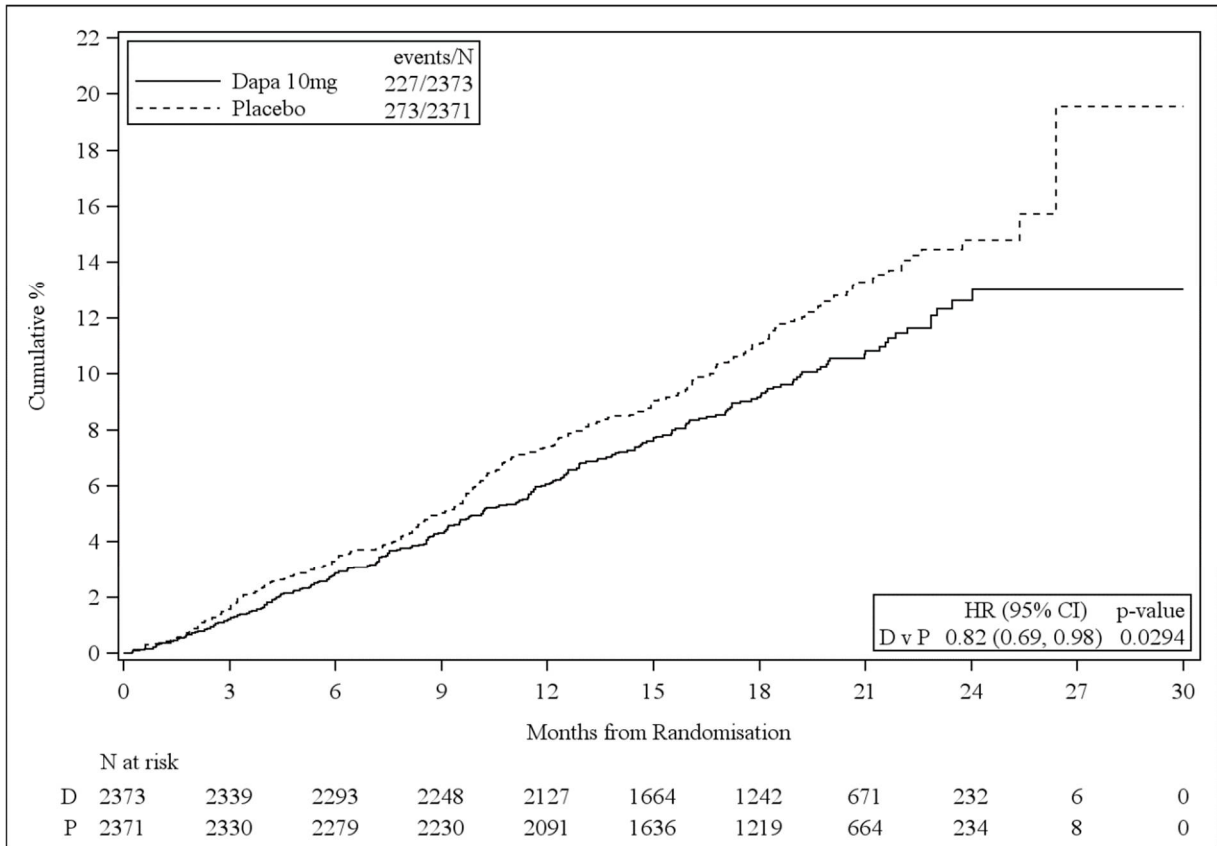
The number of events for the individual components are the actual number of first events for each component and their sum exceeds the number of events for the composite endpoint.

Event rates are presented as the number of subjects with event per 100 patient-years of follow-up.

Hazard ratio for Dapa 10 mg vs placebo, confidence intervals and 2-sided p-value are calculated from Cox proportional hazards model (score test) stratified by T2DM status at randomisation, with factors for treatment group and history of HF hospitalisation.

CI Confidence interval. CV Cardiovascular. Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. HR Hazard ratio. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

図 5 心血管死の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (DAPA-HF 試験 : FAS)



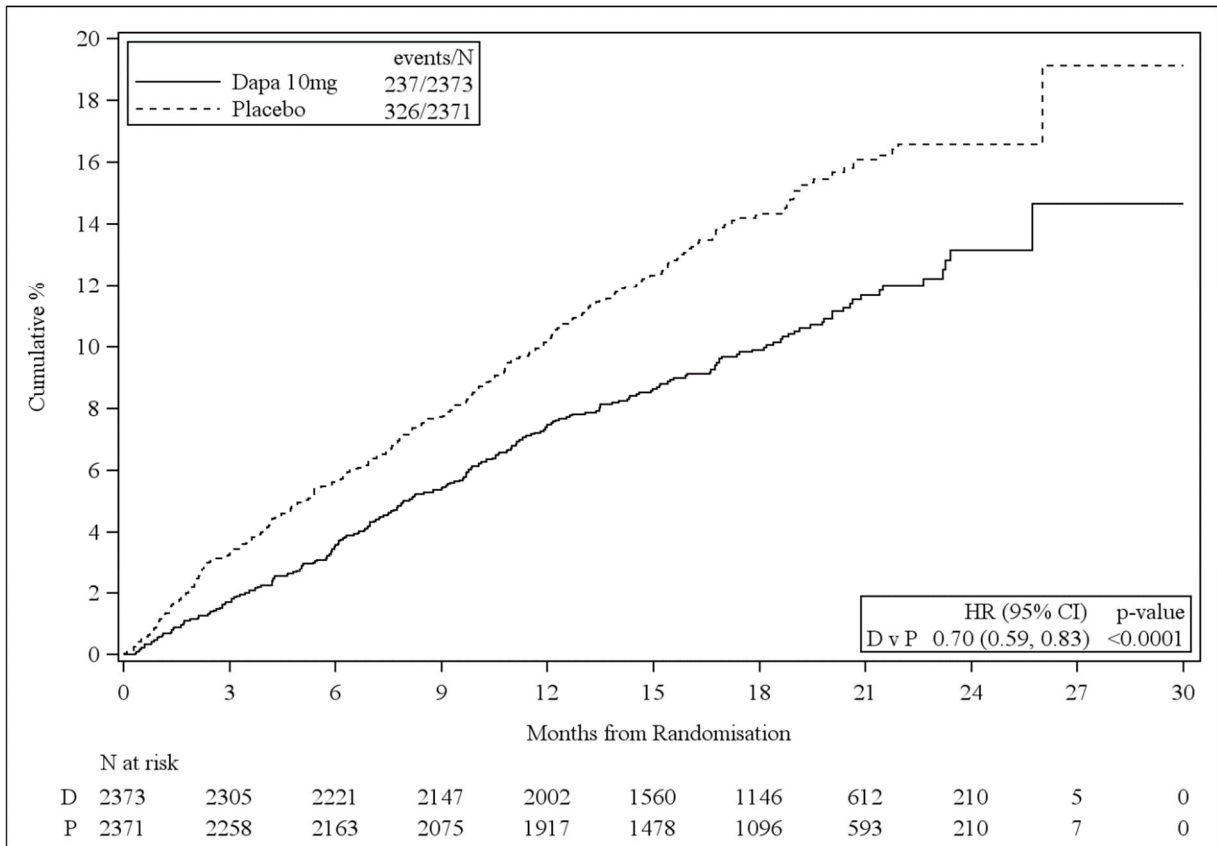
DAPA-HF 試験 CSR 図 6 から引用

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

図 6 心不全イベントの初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (DAPA-HF 試験 : FAS)



DAPA-HF 試験 CSR 図 7 から引用

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

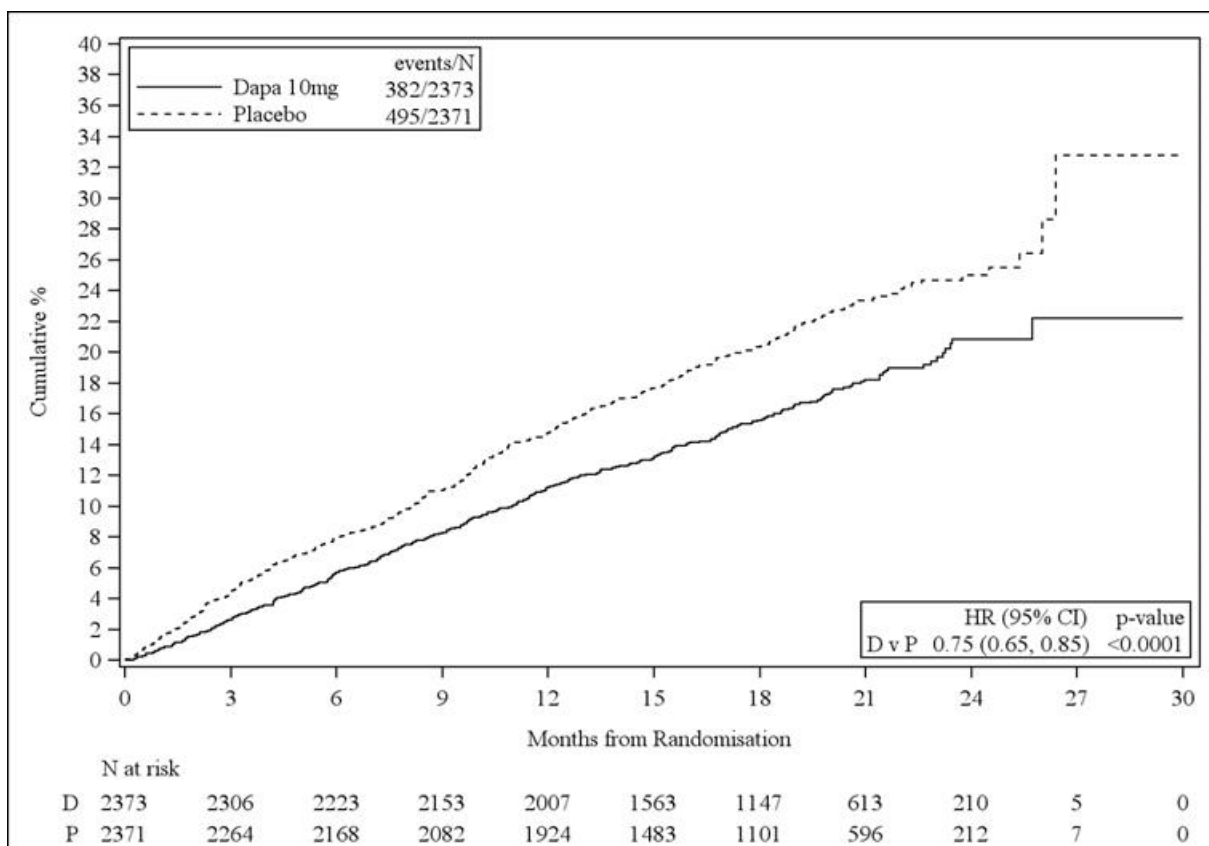
2.7.6.2.1.3.2 副次的評価項目

2.7.6.2.1.3.2.1 心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間

心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 7 に示す。

心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間について、プラセボ群に対するダパグリフロジン群の優越性が示された (ハザード比 : 0.75、95%信頼区間 : 0.65, 0.85、 $p < 0.0001$)。

図 7 心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (DAPA-HF 試験 : FAS)



DAPA-HF 試験 CSR 図 9 から引用

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

2.7.6.2.1.3.2.2 心不全による入院（初発及び再発）及び心血管死の総数

心不全による入院（初発及び再発）及び心血管死の総数を表 6 に示す。

心不全による入院（初発及び再発）及び心血管死の総数の減少について、プラセボ群に対するダパグリフロジン群の優越性が示された。心不全による入院（初発及び再発）又は心血管死が認められた被験者はダパグリフロジン群で 567 例、プラセボ群で 742 例であり、イベント発現率はそれぞれ 16.3/100 人年及び 21.6/100 人年であった（ハザード比：0.75、95%信頼区間：0.65, 0.88、 $p=0.0002$ ）。

表 6 心不全による入院（初発及び再発）及び心血管死の総数（DAPA-HF 試験：FAS）

Variable	Dapa 10 mg (N=2373)		Placebo (N=2371)		Rate/ Hazard Ratio ^a	95% CI	p-value
	Number of events	Event rate	Number of events	Event rate			
The composite of CV death or recurrent HF hospitalisations	567	16.3	742	21.6	0.75	(0.65, 0.88)	0.0002
Recurrent HF hospitalisations	340	9.8	469	13.6	0.72	(0.59, 0.86)	0.0005
CV Death ^a	227	6.5	273	7.9	0.82	(0.69, 0.98)	0.0294

DAPA-HF 試験 CSR 表 20 から引用

^a Hazard ratio for CV death as an individual component is derived from Cox proportional hazards regression. Event rates are presented as the average number of events per 100 patient-years of follow-up. Rate ratio for dapa 10 mg vs placebo, confidence interval and 2-sided p-value are calculated from the Lin, Wei, Yang, and Ying proportional rates model stratified by T2DM status at randomisation, with factors for treatment group and history of HF hospitalisation.

If HF hospitalisation and CV death occurred at the same day, then only the CV death is counted in this table.

CV Cardiovascular. Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. HF Heart failure. CI Confidence interval. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

2.7.6.2.1.3.2.3 8 カ月時の KCCQ の症状合計スコアのベースラインからの変化

カンザシティ心筋症についての質問票（KCCQ）スコアのベースラインからの変化のランクを用いた共分散分析を表 7 に示す。

KCCQ の症状合計スコアは、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で統計学的に有意な改善が認められた。ダパグリフロジン群における症状合計スコアの改善は、症状の頻度及び重症度のスコアの両方の改善によるものであった。

表 7 KCCQ スコアのベースラインからの変化のランクを用いた共分散分析 (DAPA-HF 試験：FAS)

Time point	KCCQ score	Dapa 10 mg (N=2373)	Placebo (N=2371)	Difference between treatment groups		
		n	n	Win ratio	95% CI	p-value ^a
8 Months	Total Symptom Score	2252	2235	1.18	(1.11, 1.26)	<0.0001
	Symptom Frequency	2252	2235	1.17	(1.10, 1.25)	<0.0001
	Symptom Burden	2252	2235	1.16	(1.09, 1.24)	<0.0001
	Clinical Summary Score	2252	2235	1.20	(1.12, 1.28)	<0.0001
	Overall Summary Score	2252	2235	1.18	(1.10, 1.25)	<0.0001

DAPA-HF 試験 CSR 表 22 から引用

^a The p-value is obtained from a rank analysis of covariance adjusted for baseline KCCQ score and stratified by T2DM status at randomisation.

Change from baseline to the respective assessment time point is converted to ranks. Patients who died prior to the assessment are assigned worst ranks. Among the deceased, the relative ranking is based on the last value of change from baseline while alive.

Win ratio > 1 favours Dapa 10 mg. Win ratio estimates include baseline KCCQ score as a covariate and T2DM stratum.

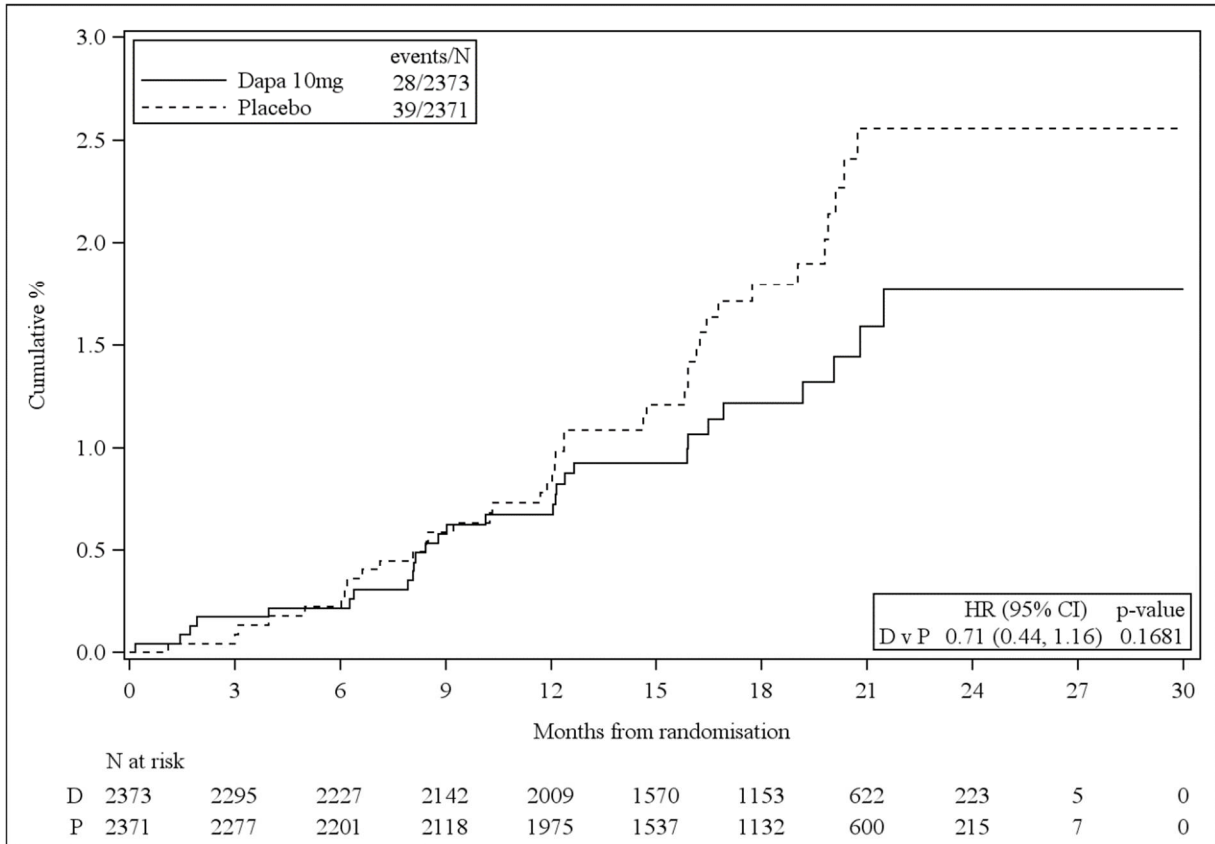
CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. FAS Full analysis set. KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. N Number of subjects in treatment group. T2DM Type 2 diabetes mellitus.

2.7.6.2.1.3.2.4 eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全又は腎臓死の初回発現までの期間

推算糸球体濾過値 (eGFR) の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全又は腎臓死の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 8 に示す。

eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全又は腎臓死から成る腎複合エンドポイントについて、プラセボ群とダパグリフロジン群の間に差は認められなかった (ハザード比：0.71、95%信頼区間：0.44, 1.16、p=0.1681)。eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全又は腎臓死のいずれかのイベントが認められた被験者数はダパグリフロジン群で 28 例、プラセボ群で 39 例であった。

図 8 eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全又は腎臓死の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (DAPA-HF 試験 : FAS)



DAPA-HF 試験 CSR 図 13 から引用

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

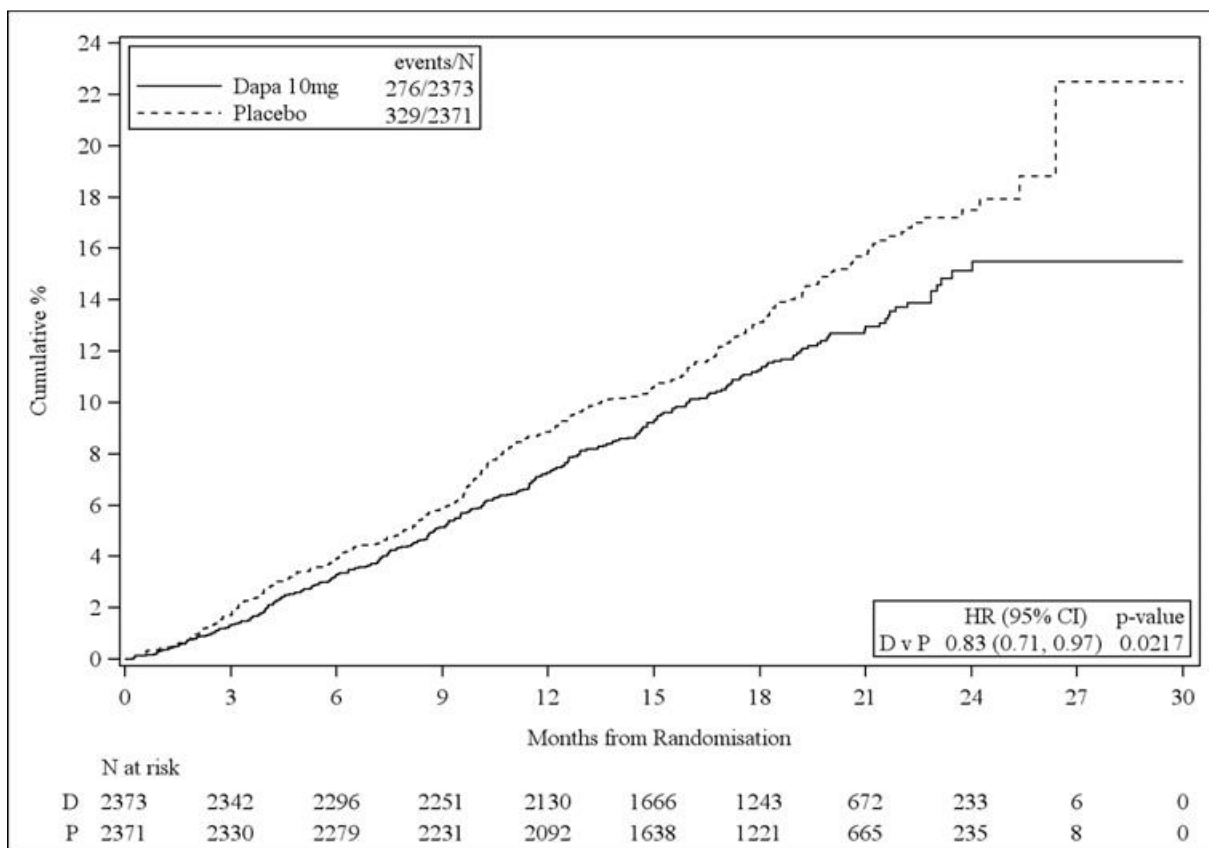
CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

2.7.6.2.1.3.2.5 全死亡（死因を問わない）までの期間

全死亡（死因を問わない）までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 9 に示す。

全死亡（死因を問わない）の発現率はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低かった（ハザード比：0.83、95%信頼区間：0.71, 0.97、 $p=0.0217$ [名目上]）。全死亡（死因を問わない）が認められた被験者はダパグリフロジン群で 276 例、プラセボ群で 329 例であり、イベント発現率はそれぞれ 7.9/100 人年及び 9.5/100 人年であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.2.6.1 を参照）。

図 9 全死亡（死因を問わない）までの期間の Kaplan-Meier 曲線（DAPA-HF 試験：FAS）



DAPA-HF 試験 CSR 図 14 から引用

N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed.

HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

CI Confidence interval. Dapa Dapagliflozin. D Dapa 10 mg. FAS Full analysis set. HR Hazard ratio. N Number of subjects. P Placebo.

2.7.6.2.1.4 安全性の評価

2.7.6.2.1.4.1 曝露量

治験薬の曝露期間及び累積曝露量の推移を表 8 に示す。

治験薬の曝露期間は 0～28.3 カ月であった。試験全体でのダパグリフロジンへの曝露は 3310 人年であった。治験薬の曝露期間の中央値は、ダパグリフロジン群で 17.8 カ月、プラセボ群で 17.6 カ月であり、投与群間で同様であった。

治験薬を減量した被験者の割合は低く、いずれの投与群でも 2%未満であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.1.2 を参照）。減量の理由は有害事象が最も多く、ダパグリフロジン群で 42 例（1.8%）、プラセボ群で 28 例（1.2%）であった。

表 8 治験薬の曝露期間及び累積曝露量の推移（DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団）

		Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
Characteristic	Statistic		
Duration of exposure (months) ^a	n	2368	2368
	Minimum	0.0	0.0
	1 st quartile	13.5	13.2
	Median	17.8	17.6
	3 rd quartile	21.5	21.3
	Maximum	28.0	28.3
	Total treatment years	3310	3268
Cumulative exposure over time, n (%) ^b	≥ 1 day	2368 (100.0)	2368 (100.0)
	≥ 1 month	2316 (97.8)	2317 (97.8)
	≥ 6 months	2152 (90.9)	2137 (90.2)
	≥ 12 months	1955 (82.6)	1905 (80.4)
	≥ 18 months	1168 (49.3)	1133 (47.8)
	≥ 24 months	261 (11.0)	255 (10.8)

DAPA-HF 試験 CSR 表 29 から引用

^a Total exposure (months) = (last dose date - first dose date + 1)/30, regardless of interruptions.

^b Rows are cumulative and subjects are included if they have taken treatment up to and including that day.

Dapa Dapagliflozin. N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects who received study drug.

2.7.6.2.1.4.2 有害事象

有害事象の要約を表 9 に示す。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象の発現割合は、いずれもプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で数値上低かった。減量に至った有害事象の発現割合は全体として低かったが、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群でわずかに高値であった。

表 9 有害事象の要約（DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects ^a			
	On treatment		On and off treatment	
	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
死亡に至った有害事象	227 (9.6)	250 (10.6)	286 (12.1)	333 (14.1)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）	846 (35.7)	951 (40.2)	895 (37.8)	994 (42.0)
投与中止に至った有害事象	111 (4.7)	116 (4.9)	111 (4.7)	116 (4.9)
投与中断に至った有害事象	284 (12.0)	349 (14.7)	284 (12.0)	349 (14.7)
減量に至った有害事象	43 (1.8)	25 (1.1)	43 (1.8)	25 (1.1)
糖尿病ケトアシドーシス ^b	3 (0.1)	0	3 (0.1)	0
重度の低血糖事象 ^c	4 (0.2)	4 (0.2)	4 (0.2)	4 (0.2)
体液量減少を示唆する有害事象 ^d	170 (7.2)	153 (6.5)	178 (7.5)	162 (6.8)
骨折 ^d	48 (2.0)	47 (2.0)	49 (2.1)	50 (2.1)
腎関連事象 ^d	141 (6.0)	158 (6.7)	153 (6.5)	170 (7.2)
切断 ^e	11 (0.5)	11 (0.5)	13 (0.5)	12 (0.5)

DAPA-HF 試験 CSR 表 30 から引用

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

^b Events adjudicated as definite or probable diabetic ketoacidosis

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

^d Based on pre-defined list of preferred terms

^e Surgical amputation or spontaneous/non-surgical amputation, excluding amputation due to trauma

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

On and off treatment includes adverse events with an onset date on or after date of first dose of study drug.

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

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. N Number of subjects in treatment group.

2.7.6.2.1.4.3 死亡

いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の死亡に至った有害事象を表 10 に示す。

On/off treatment 期では、死亡に至った有害事象はダパグリフロジン群で 286 例（12.1%）、プラセボ群で 333 例（14.1%）に認められた。On treatment 期では、死亡に至った有害事象はダパグリフロジン群で 227 例（9.6%）、プラセボ群で 250 例（10.6%）に認められた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.3.2 を参照）。器官別大分類別及び基本語別の死亡に至った有害事象の発現割合は投与群間で概ね類似していた。

表 10 いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の死亡に至った有害事象（on/off treatment 期）（DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
Subjects with AE with outcome of death	286 (12.1)	333 (14.1)
心不全	53 (2.2)	76 (3.2)
死亡	48 (2.0)	48 (2.0)
突然死	19 (0.8)	10 (0.4)
心突然死	18 (0.8)	27 (1.1)
急性心筋梗塞	11 (0.5)	9 (0.4)
急性心不全	11 (0.5)	13 (0.5)
うっ血性心不全	9 (0.4)	13 (0.5)
肺炎	9 (0.4)	8 (0.3)
慢性心不全	8 (0.3)	9 (0.4)
心筋梗塞	7 (0.3)	7 (0.3)
心停止	6 (0.3)	7 (0.3)
心原性ショック	6 (0.3)	11 (0.5)
敗血症	5 (0.2)	6 (0.3)
虚血性脳卒中	4 (0.2)	6 (0.3)
敗血症性ショック	4 (0.2)	1 (0.0)
心室細動	4 (0.2)	2 (0.1)
急性腎障害	3 (0.1)	1 (0.0)
脳梗塞	3 (0.1)	0
出血性卒中	3 (0.1)	1 (0.0)
肺塞栓症	3 (0.1)	6 (0.3)
急性骨髄性白血病	2 (0.1)	0
不整脈	2 (0.1)	5 (0.2)
心肺不全	2 (0.1)	0
脳血管発作	2 (0.1)	3 (0.1)
遠隔転移を伴う肺癌	2 (0.1)	0
腎不全	2 (0.1)	0
呼吸不全	2 (0.1)	4 (0.2)
急性呼吸不全	1 (0.0)	3 (0.1)
肺の悪性新生物	1 (0.0)	3 (0.1)
心筋虚血	1 (0.0)	2 (0.1)
心室性頻脈	1 (0.0)	2 (0.1)
心房細動	0	2 (0.1)
心臓死	0	2 (0.1)
心肺停止	0	2 (0.1)
自殺既遂	0	2 (0.1)

表 10 いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の死亡に至った有害事象（on/off treatment 期）（DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
冠動脈不全	0	2 (0.1)
誤嚥性肺炎	0	2 (0.1)
心室性不整脈	0	2 (0.1)

DAPA-HF 試験 CSR 表 34 から引用

^a Number (%) of subjects with AE with outcome of death, sorted by descending frequency of preferred term in Dapa 10 mg group

Subjects with multiple events are counted once for each system organ class / preferred term.

This table includes deaths that occurred on or after date of first dose of study drug, with a frequency $\geq 0.1\%$ in either treatment group.

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

MedDRA version 22.0.

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin.

2.7.6.2.1.4.4 重篤な有害事象

いずれかの投与群で発現割合 0.5%以上の重篤な有害事象を表 11 に示す。

On treatment 期では、重篤な有害事象はダパグリフロジン群で 846 例（35.7%）、プラセボ群で 951 例（40.2%）に認められ、発現割合はダパグリフロジン群で数値上低かった。いずれの投与群でも、基本語別の主な重篤な有害事象は心不全、肺炎及びうっ血性心不全であった。

表 11 いずれかの投与群で発現割合 0.5%以上の重篤な有害事象 (on treatment 期)
(DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団)

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
Subjects with any SAE	846 (35.7)	951 (40.2)
心不全	238 (10.1)	325 (13.7)
肺炎	70 (3.0)	73 (3.1)
うっ血性心不全	57 (2.4)	65 (2.7)
急性心不全	36 (1.5)	51 (2.2)
死亡	33 (1.4)	38 (1.6)
急性心筋梗塞	32 (1.4)	32 (1.4)
心室性頻脈	32 (1.4)	53 (2.2)
慢性心不全	24 (1.0)	26 (1.1)
虚血性脳卒中	24 (1.0)	24 (1.0)
心房細動	23 (1.0)	37 (1.6)
不安定狭心症	21 (0.9)	29 (1.2)
急性腎障害	20 (0.8)	41 (1.7)
心突然死	17 (0.7)	27 (1.1)
突然死	17 (0.7)	7 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	14 (0.6)	22 (0.9)
心筋梗塞	14 (0.6)	17 (0.7)
一過性脳虚血発作	13 (0.5)	7 (0.3)
狭心症	12 (0.5)	12 (0.5)
気管支炎	11 (0.5)	6 (0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	11 (0.5)	9 (0.4)
敗血症	10 (0.4)	11 (0.5)
尿路感染	10 (0.4)	16 (0.7)
心原性ショック	9 (0.4)	12 (0.5)
急性呼吸不全	7 (0.3)	13 (0.5)
脳梗塞	7 (0.3)	11 (0.5)
肺塞栓症	7 (0.3)	13 (0.5)
失神	7 (0.3)	12 (0.5)
非心臓性胸痛	6 (0.3)	14 (0.6)

DAPA-HF 試験 CSR 表 35 から引用

^a Number (%) of subjects with an SAE, sorted by descending frequency of preferred term in Dapagliflozin 10 mg group

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

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

This table includes SAEs with an onset date on or after date of first dose of study drug and up to and including 30 days following last dose of study drug, with a frequency $\geq 0.5\%$ in either treatment group.

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

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

MedDRA version 22.0

Dapa Dapagliflozin. SAE Serious adverse event.

2.7.6.2.1.4.5 投与中止に至った有害事象

いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の投与中止に至った有害事象を表 12 に示す。

On treatment 期では、投与中止に至った有害事象の発現割合は全体として低く、ダパグリフロジン群で 111 例（4.7%）、プラセボ群で 116 例（4.9%）に認められた。基本語別の主な投与中止に至った有害事象は、ダパグリフロジン群では心不全、浮動性めまい、低血圧及び尿路感染、プラセボ群では心不全、うっ血性心不全及び腎機能障害であった。

表 12 いずれかの投与群で発現割合 0.1%以上の投与中止に至った有害事象（on treatment 期）（DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
Subjects with any AE leading to discontinuation	111 (4.7)	116 (4.9)
心不全	17 (0.7)	15 (0.6)
浮動性めまい	4 (0.2)	4 (0.2)
低血圧	4 (0.2)	4 (0.2)
尿路感染	4 (0.2)	2 (0.1)
急性腎障害	3 (0.1)	3 (0.1)
血尿	3 (0.1)	0
血液量減少症	3 (0.1)	1 (0.0)
悪心	3 (0.1)	0
そう痒症	3 (0.1)	1 (0.0)
急性心筋梗塞	2 (0.1)	0
食欲減退	2 (0.1)	0
肺の悪性新生物	2 (0.1)	1 (0.0)
倦怠感	2 (0.1)	1 (0.0)
腎不全	2 (0.1)	1 (0.0)
腎機能障害	2 (0.1)	5 (0.2)
敗血症性ショック	2 (0.1)	0
慢性心不全	1 (0.0)	2 (0.1)
うっ血性心不全	1 (0.0)	6 (0.3)
慢性腎臓病	1 (0.0)	2 (0.1)
膀胱炎	1 (0.0)	3 (0.1)
疲労	1 (0.0)	3 (0.1)
心室性頻脈	1 (0.0)	3 (0.1)
急性心不全	0	3 (0.1)
脳梗塞	0	2 (0.1)
虚血性脳卒中	0	3 (0.1)
膵癌	0	2 (0.1)
失神	0	2 (0.1)
尿路性敗血症	0	3 (0.1)

DAPA-HF 試験 CSR 表 36 から引用

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

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

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

This table includes events with an onset date on or after date of first dose and up to and including 30 days following last dose of study drug, with a frequency $\geq 0.1\%$ in either treatment group.

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

MedDRA version 22.0

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. IP Investigational product.

2.7.6.2.1.4.6 注目すべき有害事象

2.7.6.2.1.4.6.1 体液量減少を示唆する有害事象

体液量減少を示唆する有害事象の要約を表 13 に示す。

On treatment 期では、体液量減少を示唆する有害事象の発現例数はダパグリフロジン群で 170 例 (7.2%)、プラセボ群で 153 例 (6.5%) であり、投与群間で同程度であった。100 人年あたりの発現率はそれぞれ 5.09 及び 4.64 であった。重篤な有害事象と判断された体液量減少を示唆する有害事象の発現例数はダパグリフロジン群で 23 例 (1.0%)、プラセボ群で 38 例 (1.6%) であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。投与中止に至った有害事象と判断された体液量減少を示唆する有害事象の発現例数は全体として少なく、投与群間で同程度であった (0.3%~0.4%)。

On/off treatment 期の結果は、on treatment 期の結果と同様であった (DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.8.2 を参照)。

表 13 体液量減少を示唆する有害事象の要約（on treatment 期）（DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
体液量減少を示唆する有害事象 ^b	170 (7.2)	153 (6.5)
Event rate per 100 subject years	5.09	4.64
Any SAE	23 (1.0)	38 (1.6)
With outcome death	0	0
SAE excluding death	23 (1.0)	38 (1.6)
Any DAE	9 (0.4)	8 (0.3)
Any SAE leading to discontinuation of IP	0	3 (0.1)
Any AE leading to dose reduction	25 (1.1)	17 (0.7)
Any AE leading to interruption	19 (0.8)	29 (1.2)
Maximum intensity ^c		
Mild	109 (4.6)	74 (3.1)
Moderate	59 (2.5)	65 (2.7)
Severe	12 (0.5)	19 (0.8)
Any AE possibly related to IP ^d	68 (2.9)	53 (2.2)

DAPA-HF 試験 CSR 表 31 から引用

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

^b Based on pre-defined list of preferred terms.

^c As reported by the investigator.

^d Possibly related to investigational product, as assessed by the investigator.

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

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

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

MedDRA version 22.0.

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. DAE AE leading to discontinuation of IP. IP Investigational product. N Number of subjects in treatment group. SAE Serious AE.

2.7.6.2.1.4.6.2 腎関連事象

腎関連事象の要約を表 14 に示す。

On treatment 期では、腎関連事象の発現例数はダパグリフロジン群で 141 例（6.0%）、プラセボ群で 158 例（6.7%）であり、投与群間で同程度であった。100 人年あたりの発現率はそれぞれ 4.22 及び 4.79 であった。重篤な有害事象と判断された腎関連事象の発現例数はダパグリフロジン群で 34 例（1.4%）、プラセボ群で 58 例（2.4%）であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった。投与中止に至った有害事象と判断された腎関連事象の発現例数は全体として少なく、投与群間で同程度であった（0.3%～0.4%）。

On/off treatment 期の結果は、on treatment 期の結果と同様であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.10.2 を参照）。

表 14 腎関連事象の要約（on treatment 期）（DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
腎関連事象 ^b	141 (6.0)	158 (6.7)
Event rate per 100 subject years	4.22	4.79
Any SAE	34 (1.4)	58 (2.4)
With outcome death	4 (0.2)	1 (0.0)
SAE excluding death	31 (1.3)	57 (2.4)
Any DAE	8 (0.3)	9 (0.4)
Any SAE leading to discontinuation of IP	5 (0.2)	5 (0.2)
Any AE leading to dose reduction	6 (0.3)	3 (0.1)
Any AE leading to interruption	19 (0.8)	30 (1.3)
Maximum intensity ^c		
Mild	54 (2.3)	50 (2.1)
Moderate	77 (3.3)	71 (3.0)
Severe	22 (0.9)	44 (1.9)
Any AE possibly related to IP ^d	33 (1.4)	28 (1.2)

DAPA-HF 試験 CSR 表 32 から引用

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

^b Based on pre-defined list of preferred terms

^c As reported by the investigator

^d Possibly related to investigational product, as assessed by the investigator.

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

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

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

MedDRA version 22.0

AE Adverse event. Dapa Dapagliflozin. DAE AE leading to discontinuation of IP. IP Investigational product. N Number of subjects in treatment group. SAE Serious AE.

2.7.6.2.1.4.6.3 糖尿病ケトアシドーシス

糖尿病ケトアシドーシスが疑われる事象は 19 例（0.4%）に 20 件認められ、これらの被験者はいずれもベースライン時に糖尿病を合併していた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.6.7 を参照）。中央判定の結果、3 例で糖尿病ケトアシドーシスが「確実（definite）」と判定された（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.6.3 を参照）。これらの事象はいずれも on treatment 期のダパグリフロジン群で認められ、100 人年あたりの発現率は 0.09 であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.6.1 を参照）。「確実」と判定された糖尿病ケトアシドーシスはいずれも重篤な有害事象と判断され、このうち 1 例（糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡）は死亡に至った有害事象であった。

糖尿病ケトアシドーシスが「確実」と判定された3例は、いずれも試験期間中に糖尿病治療薬を使用しており、このうち1例は糖尿病ケトアシドーシスの発現前にインスリンを使用していた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.6.7 を参照）。2例以上に認められた要因は、感染、疾患及び脱水であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.6.4 を参照）。

On/off treatment 期の結果は、on treatment 期の結果と同一であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.6.2 及び表 14.3.6.5 を参照）。

2.7.6.2.1.4.6.4 重度の低血糖事象

On treatment 期では、重度の低血糖事象は8例（各群4例）に9件認められ、投与群間で同程度であり、100人年あたりの発現率は0.12であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.7.1 及び表 14.3.7.3 を参照）。

重度の低血糖事象が認められた被験者は、いずれもベースライン時に糖尿病を合併していた。

重度の低血糖事象が認められた被験者は、プラセボ群の1例を除き、いずれもイベント発現時にスルホニル尿素薬若しくはインスリン又は併用していた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.7.3 を参照）。

On/off treatment 期の結果は、on treatment 期の結果と同一であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.7.2 を参照）。

2.7.6.2.1.4.6.5 骨折

On/off treatment 期では、骨折に関する有害事象の発現例数はダパグリフロジン群で49例（2.1%）、プラセボ群で50例（2.1%）であり、投与群間で同程度であった。100人年あたりの発現率はそれぞれ1.38及び1.42であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.9.2 を参照）。

On treatment 期の結果は、on/off treatment 期の結果と同様であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.9.1 を参照）。

2.7.6.2.1.4.6.6 切断

切断の種類及び部位を表15に示す。

On/off treatment 期では、外科的切断を少なくとも1回受けた患者は、ダパグリフロジン群で13例（0.5%）、プラセボ群で12例（0.5%）と投与群間で同程度であった。100人年あたりの発現率はそれぞれ0.37及び0.34であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.11.2 を参照）。ほとんどの患者で切断は1回であり、全例が下肢の切断であった。

On treatment 期の結果は、on/off treatment 期の結果と同様であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.11.1 及び表 14.3.11.5 を参照）。

表 15 切断の種類及び部位（on/off treatment 期）（DAPA-HF 試験：安全性解析対象集団）

Category	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N=2368)	Placebo (N=2368)
切断 ^b	13 (0.5)	12 (0.5)
1 amputation	7 (0.3)	9 (0.4)
2 amputations	3 (0.1)	2 (0.1)
3 amputations	1 (0.0)	1 (0.0)
>3 amputations	2 (0.1)	0
Type of event		
Trauma by accident	0	0
Surgical amputation	13 (0.5)	12 (0.5)
Spontaneous/non-surgical amputation	0	0
Anatomic localisation		
Lower limb amputation	13 (0.5)	12 (0.5)
Big toe	3 (0.1)	2 (0.1)
Index toe	3 (0.1)	4 (0.2)
Middle toe	7 (0.3)	0
Fourth toe	4 (0.2)	1 (0.0)
Little toe	3 (0.1)	3 (0.1)
Trans metatarsal	2 (0.1)	1 (0.0)
Foot	0	0
Below knee	1 (0.0)	1 (0.0)
Above knee	4 (0.2)	1 (0.0)
Other	0	2 (0.1)
Upper limb amputation	0	0

DAPA-HF 試験 CSR 表 33 から引用

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

^b Reported by the investigator on the case report form for amputation.

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

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

MedDRA version 22.0.

Dapa Dapagliflozin. N Number of subjects in treatment group.

2.7.6.2.1.4.6.7 下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）

On/off treatment 期では、下肢切断のリスクとなる有害事象（前兆事象）はダパグリフロジン群で 155 例（6.5%）、プラセボ群で 120 例（5.1%）に認められ、100 人年あたりの発現率はそれぞれ 4.36 及び 3.40 であった。これらの被験者のうち、切断を受けた被験者はダパグリフロジン群で 8 例（0.3%）、プラセボ群で 3 例（0.1%）であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.12.2 を参照）。

On treatment 期の結果は、on/off treatment 期の結果と同様であった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.12.1 を参照）。

2.7.6.2.1.4.6.8 フルニエ壊疽

On/off treatment 期では、フルニエ壊疽と報告されたプラセボ群の 1 例を含む 6 例が医学的評価の対象として特定された（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.13.2 を参照）。これらの事象はいずれもフルニエ壊疽と確定されなかった。

2.7.6.2.1.4.7 臨床検査値

2.7.6.2.1.4.7.1 血液学検査

ヘマトクリットの平均値は、早期からプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かったが、4 カ月目以降はプラトーに達した。ヘモグロビンの平均値は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。これらの値の増加は、臨床的に意味のある変化は認められなかった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.16.1 及び表 14.3.16.3 を参照）。

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

2.7.6.2.1.4.7.2 血液生化学検査

血清クレアチニンの平均値は試験開始後に増加し、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で増加量が大きかった。eGFR の平均値は試験開始後に減少し、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で減少量が大きかったが、20 カ月目の eGFR のベースラインからの変化量の平均値は投与群間で同程度であった。8 カ月目の NT-proBNP の平均値は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低かった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.16.1 及び表 14.3.16.3 を参照）。

ALT、アルカリホスファターゼ、AST、総ビリルビン及び血中尿素窒素については、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

クレアチニン、カリウム増加、ナトリウム減少及びナトリウム増加の臨床検査値異常が認められた被験者は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で少なかった（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.16.2 を参照）。

2.7.6.2.1.4.8 バイタルサイン

20 カ月目の体重のベースラインからの変化量の平均値は、ダパグリフロジン群で-1.4 kg、プラセボ群で-0.0 kg であり、ダパグリフロジン群で減少が認められた（DAPA-HF 試験 CSR 表 14.3.15 を参照）。収縮期血圧の平均値は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低い値で推移した。拡張期血圧又は脈拍数については、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.2.1.5 結論

- 本試験の実施状況は良好であり、服薬遵守率は高かった。全体として試験中止率は低く、投与群間で同程度であり、99.3%の被験者が主要評価項目の追跡調査を完了した。
- 本試験には 4744 例の HFrEF 患者が無作為割付けされ、プラセボとの比較により、以下の結論が得られた。

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

- 心血管死又は心不全イベントの発現率の低下について、標準治療に追加したダパグリフロジンの優越性が示され、相対リスクは 26%低下した（95%信頼区間：15%～35%）。
- 主要複合エンドポイントを構成する心血管死、心不全による入院及び心不全による緊急受診の発現率は、いずれもプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低かった。
- ダパグリフロジンの投与により、心不全による入院（初発及び再発）及び心血管死の総数が減少した。
- KCCQ の症状合計スコアの改善について、プラセボ群に対するダパグリフロジン群の優越性が示された。
- eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全又は腎臓死のイベント数は、プラセボ群（39 件）と比較してダパグリフロジン群（28 件）で少なかった。
- 正式な有意性の検定は実施しなかったが、ダパグリフロジン群では全死亡（死因を問わない）の相対リスクは 17%低下した（95%信頼区間：3%～29%）。
- 既知の安全性プロファイルと比較して、本試験では新たな安全性上の懸念は特定されなかった。