

カナグル錠100mg
カナグルOD錠100mgに係る
医薬品リスク管理計画書

田辺三菱製薬株式会社

カナグル錠 100mg・カナグル OD 錠 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①カナグル錠100mg ②カナグル OD 錠100mg	有効成分	カナグリフロジン水和物
製造販売業者	田辺三菱製薬株式会社	薬効分類	873969
提出年月日		令和7年1月22日	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低血糖	腎障害	腎機能障害者への投与時の安全性
体液量減少に関連する事象	骨折	
性器感染	悪性腫瘍	
尿路感染	体重減少の安全性への影響	
多尿・頻尿	下肢切断	
ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響		

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成と提供
患者向け資材の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：田辺三菱製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	①平成 26 年 7 月 4 日 ②令和 6 年 3 月 15 日	薬効分類	873969
再審査期間	2 型糖尿病：8 年間 2 型糖尿病を合併する 慢性腎臓病：4 年	承認番号	①22600AMX00744000 ②30600AMX00108000
国際誕生日	2013 年 3 月 29 日		
販売名	①カナグル [®] 錠 100mg ②カナグル [®] OD 錠 100mg		
有効成分	カナグリフロジン水和物		
含量及び剤形	①カナグリフロジン水和物 102mg（カナグリフロジンとして 100mg）を含有する錠剤。 ②カナグリフロジン水和物 102mg（カナグリフロジンとして 100mg）を含有する口腔内崩壊錠。		
用法及び用量	通常，成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。		
効能又は効果	○2 型糖尿病 ○2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし，末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。		
備考	2022 年 6 月 20 日に「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」の効能・効果追加で承認事項一部変更承認を取得。 2024 年 3 月 15 日に口腔内崩壊錠の剤形追加の承認を取得。 <u>2024 年 12 月 25 日に「2 型糖尿病」の効能・効果についての再審査結果通知を受領。</u>		

変更の履歴
前回提出日： 令和 6 年 9 月 3 日
変更内容の概要： ① 品目の概要「備考」に再審査結果通知を受領したことを追記. ② 重要な不足情報「心血管系疾患の既往又はハイリスク因子を有する患者への投与時の安全性」、「高齢者への投与時の安全性」、「肝機能障害患者への投与時の安全性」の削除. ③ 1.2 有効性に関する検討事項「2 型糖尿病患者を対象とした長期投与における有効性」の削除. ④ 医療従事者向け資材（カナグル適正使用ガイド）および患者向け資材（カナグル錠・OD 錠を服用される方へ）に尿糖排泄およびケトアシドーシス遷延化に関する注意喚起を追記.
変更理由： ①②③ 再審査結果を踏まえた変更. ④ 電子化された添付文書改訂に伴う変更.

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血糖	
	重要な特定されたリスクとした理由： 2 型糖尿病患者を対象とした国内長期投与試験におけるカナグリフロジン 100 mg（以下、100mg 群）、200mg 投与時の低血糖の副作用発現割合は、単独療法 2.7%（19/710 名）、スルホニルウレア剤併用 14.1%（35/249 名）、速効型インスリン分泌促進薬併用 4.7%（6/129 名）、ビグアナイド系薬併用 6.8%（10/148 名）、チアゾリジン系薬併用 3.2%（4/125 名）、DPP-4 阻害薬併用 3.4%（5/145 名）であり、α-グルコシダーゼ阻害薬併用では低血糖は認められなかった。また、2 型糖尿病患者（インスリン製剤または GLP-1 受容体作動薬併用投与）を対象とした製造販売後臨床試験における 100mg 投与時の低血糖の副作用発現割合は、インスリン製剤併用 29.3%（22/75 名）、GLP-1 受容体作動薬併用 9.9%（7/71 名）であった。 糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）患者を対象とした国内第 3 相長期投与試験（以下、TA-7284-14 試験）における低血糖の副作用発現割合は、プラセボ群 9.1%（14/154 名）、100mg 群 10.4%（16/154 名）であり、eGFR 30 以上 90 mL/min/1.73m²未満の慢性腎臓病及び顕性アルブミン尿を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした第 3 相国際共同試験（以下、CREDENCE 試験）における発現割合はプラセボ群 4.2%（92/2197 名）、100 mg 群 4.5%（100/2200 名）であった。 以上より、TA-7284-14 試験及び CREDENCE 試験では、発現割合はプラセボと比較して同程度であったが、低血糖は糖尿病治療において比較的頻度が高く、注意が必要な事象であるため、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1. 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における低血糖の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「相互作用」「重大な副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 製造販売後における低血糖の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク	
体液量減少に関連する事象	
	重要な特定されたリスクとした理由： 2 型糖尿病患者を対象とした国内の安全性統合解析における体液量減少に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.6% (1/168 名)、100 mg 群 0.6% (1/164 名) であり、プラセボ群と同程度の発現割合であったが、海外の安全性統合解析において、対照群 1.5% (49/3262 名)、100 mg 群 2.3% (71/3092 名) であり、対照群と比較して発現割合が高かった。国内の安全性統合解析におけるヘマトクリット値の 24 週後の平均変化率は、プラセボ群 0.23%、100 mg 群 5.51% であり、海外の安全性統合解析においても同程度の上昇が認められ、赤血球数、ヘモグロビンも同様に上昇した。 TA-7284-14 試験における体液量減少に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 5.2% (8/154 名)、100mg 群 2.6% (4/154 名) であり、プラセボ群と比較して発現割合は低かった。CREDENCE 試験における発現割合はプラセボ群 5.2% (115/2197 名)、100mg 群 6.5% (144/2200 名) (投与群間の 1000 人年あたりの発現率の差 (以下, Incidence Rate Difference : IRD) 4.91, 95%CI -1.42, 11.25) であり、プラセボ群と比較して発現割合はやや高かった。TA-7284-14 試験における 104 週時点でのヘマトクリット値の平均変化率は、プラセボ群 -1.38%、100mg 群 5.98%、CREDENCE 試験における各症例の投与終了時点 (平均曝露期間：プラセボ群 112.6 週、100mg 群 116.6 週) での平均変化率は、それぞれ -1.74%、4.68% であり、両試験でヘマトクリット値の上昇が認められた。 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 II/III 相試験のメタアナリシスにおいて、脳卒中を発現した被験者の体液量減少の発現割合は脳卒中を発現しなかった被験者の発現割合と差はみられておらず、本剤による体液量減少と血栓塞栓性事象の発現との関連は現時点では明確ではないものの、致死性又は非致死性脳卒中の本剤併合群の全対照群に対するハザード比が高い傾向がみられたことから、脳卒中を含めた血栓塞栓性事象について注意する必要があると判断した。 国内外における臨床試験成績、及び本剤の薬理学的作用から発現が予測されることを踏まえ、重要な特定されたリスクに設定した。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1. 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における体液量減少に関連する副作用症状の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 製造販売後における体液量減少に関連する副作用症状の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。
--	--

重要な特定されたリスク	
性器感染	
	重要な特定されたリスクとした理由： 2 型糖尿病患者を対象とした国内の安全性統合解析における外陰部腔カンジダ症の有害事象の発現割合は、100 mg 群 5.7% (3/53 名) であり、プラセボ群では認められなかった。亀頭炎または亀頭包皮炎の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.9% (1/114 名) であり、100 mg 群では認められなかった。2 型糖尿病患者を対象とした海外の安全性統合解析においては、外陰部腔カンジダ症の有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.2% (10/312 名)、100 mg 群 10.4% (44/425 名) であった。亀頭炎または亀頭包皮炎の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.6% (2/334 名)、100 mg 群 4.2% (17/408 名) であった。外陰部腔カンジダ症に関しては、2 型糖尿病患者を対象とした国内外の安全性統合解析において対照群と比較して発現割合が高いことが示され、亀頭炎または亀頭包皮炎に関しては、国内の安全性統合解析においてはプラセボ群と同程度の発現割合であったが、海外の安全性統合解析において対照群と比較して発現割合が高いことが示された。 TA-7284-14 試験における性器感染症に関連する有害事象の発現割合は、男性でプラセボ群 0.0% (0/129 名)、100mg 群 0.9% (1/115 名)、女性でプラセボ群 4.0% (1/25 名)、100mg 群 0.0% (0/39 名) であった。CREDENCE 試験における発現割合は、男性でプラセボ群 0.2% (3/1466 名)、100 mg 群 1.9% (28/1439 名) (IRD 7.49, 95%CI 4.08, 10.91)、女性でプラセボ群 1.4% (10/731 名)、100 mg 群 2.9% (22/761 名) (IRD 6.46, 95%CI -0.26, 13.17) であり、男性性器感染症はプラセボ群と比較して発現割合は高かった。 国内外における臨床試験成績、及び本剤の薬理学的作用から発症が予測されること、また製造販売後において、SGLT2 阻害剤と因果関係が否定できない壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）が報告されていることを踏まえ、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し、必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 製造販売後における外陰部腔カンジダ症や亀頭炎、亀頭包皮炎等の性器感染の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク	
尿路感染	
	重要な特定されたリスクとした理由： 2 型糖尿病患者を対象とした国内の安全性統合解析における尿路感染の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.6% (1/168 名)、100 mg 群 0.6% (1/164 名) であり、プラセボ群と同程度の発現割合であったが、海外の安全性統合解析における尿路感染の有害事象の発現割合は、全対照群 6.7% (218/3262 名)、100 mg 群 8.2% (254/3092 名) であり、対照群と比較して発現割合が高いことが示された。 TA-7284-14 試験における尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 5.2% (8/154 名)、100mg 群 3.9% (6/154 名) であり、プラセボ群と比較して発現割合は同程度であった。CREDENCE 試験における発現割合はプラセボ群 10.1% (221/2197 名)、100 mg 群 11.1% (245/2200 名) (IRD 3.19, 95%CI -5.30, 11.69) であり、プラセボ群と比較して発現割合はやや高かった。 国内外における臨床試験成績、及び本剤の薬理学的作用から発症が予測されること、また、尿路感染を起こし腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至る可能性があることを踏まえ、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し、必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 製造販売後における尿路感染、腎盂腎炎、敗血症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク	
多尿・頻尿	
	重要な特定されたリスクとした理由： 2 型糖尿病患者を対象とした国内の安全性統合解析における多尿・頻尿に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.8% (3/168 名)、100 mg 群 3.7% (6/164 名) であり、海外の安全性統合解析においても、プラセボ群と比較して発現割合が高いことが示された。 TA-7284-14 試験における多尿・頻尿に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.3% (2/154 名)、100mg 群 2.6% (4/154 名) であり、プラセボ群と比較して発現割合は同程度であった。CREDENCE 試験における発現割合はプラセボ群 1.8% (40/2197 名)、100 mg 群 2.3% (51/2200 名) (IRD 1.89, 95%CI -1.89, 5.67) であり、プラセボ群と比較して発現割合は同程度であった。 国内外における臨床試験成績、及び本剤の薬理学的作用からも尿量増加が予測され、その結果として脱水を引き起こす可能性や尿閉のある患者等では病態を悪化させる可能性があることを踏まえ、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し、必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 製造販売後における多尿・頻尿に関連する副作用症状の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク	
ケトアシドーシス，ケトン体増加による影響	
	重要な特定されたリスクとした理由： 2 型糖尿病患者を対象とした国内の安全性統合解析における血中ケトン体増加の有害事象は，プラセボ群 2.4% (4/168 名)，100 mg 群 4.9% (8/164 名) であり，プラセボ群と比較して発現割合が高かった。 TA-7284-14 試験における糖尿病性ケトアシドーシスに関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群 1.9% (3/154 名)，100mg 群 2.6% (4/154 名) であり，プラセボ群と比較して発現割合は同程度であった。CREDESCENCE 試験における発現割合はプラセボ群 0.05% (1/2197 名)，100 mg 群 0.5% (11/2200 名) (IRD 1.96, 95%CI 0.51, 3.42) であり，プラセボ群と比較して高かった。 国内外における臨床試験成績，及び本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により，血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し，ケトアシドーシスにあらわれ，ケトアシドーシスに至ることがあり，国内外で本剤を含む SGLT2 阻害剤の製造販売後において重篤例が報告されていることを踏まえ，重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1. 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後におけるケトアシドーシスの発現割合，ケトン体増加による影響をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項に，投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 製造販売後におけるケトアシドーシスの発現状況，ケトン体増加による影響に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し，適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
腎障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： 2 型糖尿病患者を対象とした国内の安全性統合解析において、投与後のいずれかの測定時点で eGFR が 80 mL/min/1.73m² 未満かつ 30%以上低下が認められた症例の割合は、プラセボ群 0.6% (1/166 名)、100 mg 群 0.6% (1/163 名) であり、その割合はプラセボ群と同程度であった。海外の安全性統合解析においてもプラセボ群 2.1% (13/624 名)、100 mg 群 2.0% (16/809 名) と同程度であったが、中等度腎機能障害患者においては、プラセボ群 4.9% (18/367 名)、100 mg 群 9.3% (31/332 名) と対照群より高かった。しかし、尿中アルブミン排泄の増加はなかったことから、この事象は、本剤の薬理学的作用による体液量減少に起因した eGFR の低下を反映したものと考えられる。臨床試験において、腎に器質的な障害が惹起される徴候は見られていないため、重要な潜在的リスクに設定した。 なお、TA-7284-14 試験における腎関連有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.9% (6/154 名)、100mg 群 3.9% (6/154 名) であり、プラセボ群と比較して発現割合は同程度であった。CREDENCE 試験では、プラセボ群 17.7% (388/2197 名)、100 mg 群 13.2% (290/2200 名) (IRD -22.00, 95% CI -32.27, -11.73) であり、プラセボ群と比較して発現割合は低かった。また、104 週時後の eGFR 30%以上の低下が認められた症例の発生割合は、TA-7284-14 試験でプラセボ群 29.5%、100mg 群 18.2%、CREDENCE 試験でそれぞれ 26.7%、21.5%であった。さらに、CREDENCE 試験での腎臓に関する複合評価項目*1において、プラセボ群のイベント発生率は 10.2% (224/2199 名)、100mg 群では 6.9% (153/2202 名) (ハザード比 0.66, 95% CI 0.53, 0.81) であり、100mg 群でリスク低減が認められた。 *1：ESRD (30 日間以上の透析、腎移植、又は eGFR 15mL/分/1.73m² の 30 日以上持続)、および/又はベースライン (ランダム化時点に最も近い 2 回の測定値の平均) からの血清クレアチニン倍化が 30 日以上持続、および/又は腎死 (ESRD が発現した被験者における、腎代替療法開始前の死亡且つ他の死因が特定されていないもの)
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1. 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における腎障害の発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項に、血清クレアチニンの上昇や eGFR の低下を記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い、血清クレアチニンの上昇や eGFR の低下に関して医療従事者に理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
骨折	
	重要な潜在的リスクとした理由： 2 型糖尿病患者を対象とした国内及び海外の臨床試験において、骨代謝マーカーの上昇が認められている。しかし、骨折の有害事象の発現割合は、国内長期投与試験においては、100 mg 群 1.2% (7/584 名) と低かった。一方、海外の安全性統合解析における骨折の発現割合は、対照群 2.0% (64/3262 名)、100 mg 群 2.8% (87/3092 名) であり、対照群よりわずかに高かった。 脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する患者を対象とした 2 つの海外大規模臨床試験 (CANVAS 及び CANVAS-R) において、カナグリフロジンを投与された患者*2 のプラセボ群に対する骨折のハザード比は、CANVAS では 1.55 (95%CI 1.21, 1.97) で有意差が認められたが、CANVAS-R では 0.86 (95%CI 0.62, 1.19) で有意差は認められなかった。両試験を統合した CANVAS Program のハザード比は 1.26 (95%CI 1.04, 1.52) で有意差が認められたものの、両試験は異なる方向性を示す結果となった (両試験の均質性に有意差が認められた (p=0.005))。 国内外の臨床試験において、試験間で異なる傾向であったことから重要な潜在的リスクに設定した。 なお、TA-7284-14 試験における骨折の有害事象の発現割合は、プラセボ群 5.8% (9/154 名)、100mg 群 2.6% (4/154 名) であり、プラセボ群と比較して発現割合は低かった。CREDESCENCE 試験における有害事象の発現割合はプラセボ群 3.1% (68/2197 名)、100 mg 群 3.0% (67/2200 名) (IRD -0.29, 95% CI -4.35, 3.77) であり、プラセボ群と比較して同程度であった。 *2：両試験でのカナグリフロジン投与量は、100 mg/日または 300 mg/日であり、国内の承認用量 (100 mg/日) を超える患者を含む。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し、必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動：なし ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合、検討することとする。

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 2 型糖尿病患者を対象とした国内・海外の臨床試験における本剤投与による全悪性腫瘍の発現割合は、対照群と差は認められていない。 ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（10, 30 及び 100 mg/kg/日）において、副腎褐色細胞腫、腎尿細管腫瘍及び精巣間細胞腫の発現頻度の増加が認められたが、種差の検討や臨床薬理試験の検討から、ヒトへの投与でこれらの腫瘍の発症リスクが上昇する可能性は極めて低いと考えられた。2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、これらの腫瘍は報告されず、海外臨床試験では腎腫瘍の報告はあるものの発現割合は対照群と差はなく、副腎褐色細胞腫及び精巣間細胞腫は認められなかった。また、他剤で対照群と比較して発現が多い傾向が認められた乳癌・膀胱癌については、国内臨床試験においては乳癌が 2 例認められたが、本剤との因果関係は否定されている。海外臨床試験においては、これらの腫瘍の発現割合は全対照群と比較して差は認められなかった。 TA-7284-14 試験における悪性腫瘍の有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.5% (7/154 名)、100mg 群 4.5% (7/154 名) であり、プラセボと比較して同程度であった。また、腎癌 が 100mg 群で 1 名報告されているが、関連性は否定されている。なお、乳癌及び膀胱癌は認められていない。CREDENCE 試験における、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）の発現割合は、プラセボ群 6.3% (138/2197 名)、100mg 群 6.7% (148/2200 名) (IRD 1.53, 95% CI -4.26, 7.33) であり、プラセボ群と比較して同程度であった。また、乳癌、膀胱癌及び腎細胞癌の発現割合も同程度であった。 以上のことから、本剤における悪性腫瘍の発現リスクは低いと考えられるが、ヒトに長期に投与したデータが得られていないため、重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し、必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動：なし ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合、検討することとする。

重要な潜在的リスク	
体重減少の安全性への影響	
	重要な潜在的リスクとした理由： 2 型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相検証的試験において、本剤投与後 24 週時の体重変化量は $-2.77\text{kg} \pm 3.26\text{kg}$ であり、また体重 5%減少達成率は 32.2%であった。 TA-7284-14 試験において、104 週時点での体重の平均変化量はプラセボ群-0.41kg、100mg 群で-1.22kgであった。CREDESCENCE 試験において、各症例の投与終了時点（平均曝露期間：プラセボ群 112.6 週、100mg 116.6 週）での平均変化量は、プラセボ群で-0.16kg、100 mg 群で-1.61kgであった。 体重の減量は糖尿病管理の目標項目の一つであるが、本剤投与による体重減少の安全性への影響は明らかではなく、過度の体重減少には注意が必要なため、重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し、必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者の体重減少の安全性への影響に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
下肢切断	
	重要な潜在的リスクとした理由： 脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する患者を対象とした2つの海外大規模臨床試験（CANVAS 及び CANVAS-R）^{*3}において、下肢切断の1000人年あたりの発現割合は、カナグリフロジン群 6.30、プラセボ群では 3.37 であり、プラセボ群に対するカナグリフロジン群のハザード比は 1.97（95% CI, 1.41, 2.75）で有意に高かった。一方で CANVAS, CANVAS-R 以外の海外臨床試験(12 試験)を統合した解析では、カナグリフロジン群で 0.51、非カナグリフロジン群では 2.23 であり、ハザード比は 0.23（95% CI, 0.06, 0.89）となり、カナグリフロジン群で有意に低かった。 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験においては、下肢切断関連の有害事象は認められておらず、国内製造販売後においては本剤の関与が強く疑われる症例は認められていない。さらに、TA-7284-14 試験において、下肢切断の有害事象は認められなかった。 CREDESCENCE 試験における下肢切断の有害事象の発現割合はプラセボ群 2.9%（63/2197 名）、100 mg 群 3.2%（70/2200 名）（IRD 1.16, 95% CI -2.87, 5.18）であり、プラセボ群と比較して同程度であった。 また、糖尿病患者における下肢切断の発現状況を公表論文を基に調査したところ、国別では欧米と比較して日本での発現割合は低く、人種別では非アジア系民族と比較してアジア系民族での発現割合が低かった^{1)～6)}。 現時点では発現機序は明らかではなく、国内外の発現状況も異なるが、海外大規模臨床試験（CANVAS 及び CANVAS-R）において発現割合が高かった結果もあり、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性があることを考慮し、重要な潜在的リスクに設定した。 ^{*3} 両試験でのカナグリフロジン投与量は、100 mg/日または 300 mg/日であり、国内の承認用量（100 mg/日）を超える患者を含む。 1) Ramsey, SD., et al. : Diabetes Care. 1999 ; 22 : 382-387 2) Abbott, CA., et al. : Diabet Med. 2002 ; 19 : 377-384 3) Abbott, CA., et al. : Diabetes Care. 2005 ; 28 : 1869-1875 4) Margolis, DJ., et al. : Incidence of diabetic foot ulcer and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008. Data Points #2, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville . 2011 5) Gurney, JK., et al. : Diabetologia. 2018 ; 61 : 626-635 6) Iwase, M., et al. : Diabetes Res Clin Pract. 2018 ; 137 : 183-189 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動：なし 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項に、海外大規模臨床試験（CANVAS 及び CANVAS-R）の結果を記載して注意喚起する. ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 下肢切断に関する情報を医療従事者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため.
--	--

重要な不足情報	
腎機能障害者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： 国内外の中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験及び臨床試験においては、本剤の 100 mg 投与での安全性は正常腎機能者と差は認められなかったが、本剤の作用部位が腎臓であり、腎機能へ影響する可能性も否定できない。また、製造販売後において、高頻度での使用も想定されるため、重要な不足情報に設定した。 なお、TA-7284-14 試験における腎関連有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.9% (6/154 名)、100mg 群 3.9% (6/154 名) であり、プラセボ群と比較して発現割合は同程度であった。CREDENCE 試験では、eGFR 30 以上 90 mL/min/1.73m² 未満の患者集団を対象としており、eGFR 30 以上 45 mL/min/1.73m² 未満の集団では、体液量減少関連の有害事象発現割合がプラセボ群 5.5% (36/656 名)、100mg 群 10.7% (70/655 名) と、プラセボ群と比較して高かったものの、腎機能障害者に特有の安全性検討事項は認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査 【選択理由】 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後調査に登録された腎機能障害を有する患者について、副作用発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項に、血清クレアチニンの上昇や eGFR の低下を記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い、血清クレアチニンの上昇や eGFR の低下に関して医療従事者に理解を促すため。

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）。	
追加の医薬品安全性監視活動	
2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査	
	【安全性検討事項】 腎障害、体液量減少に関連する事象、低血糖、ケトアシドーシス・ケトン体増加による影響、腎機能障害患者への投与時の安全性。 【目的】 使用実態下において、本剤を使用した際の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者の安全性及び有効性について把握する。 【実施計画】 実施期間：2 年 4 ヶ月（登録期間：1 年 4 ヶ月） 実施方法：中央登録方式（観察期間 1 年間） 目標症例数：安全性解析対象症例数として 800 例 【実施計画の根拠】 目標症例数の設定根拠：重要な潜在的リスクである腎関連有害事象の発現率を基に目標症例数を設定した。 TA-7284-14 試験における腎関連有害事象の発現割合は、100mg 群 3.9%であったため、真の発現割合を 3.9%と仮定した場合、800 例の安全性解析対象症例が利用可能であれば、腎関連有害事象の発現率の推定精度は 95%信頼区間の片側の幅として約 1.3%程度と想定されるため設定した。なお、TA-7284-14 試験における有害事象の発現割合は体液量減少 2.6%、低血糖 27.9%、糖尿病性ケトアシドーシス 2.6%である。これらを真の発現割合と仮定した場合、95%信頼区間の片側の幅が最大となる低血糖（27.9%）において、約 3.1%程度の精度で推定可能と期待される。 日本の観察研究¹⁾及び 2 型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の結果から、本調査で組入れ可能と想定される以下の患者集団の対象患者に占める割合は、RAAS 阻害薬*が投与されていない患者は約 42%、顕性アルブミン尿を伴わない患者は約 45-75%、非糖尿病性の疾患に起因する腎臓病を合併する患者は約 13%と算出された。したがって、本調査の目標症例数は 800 例であるため、RAAS 阻害薬が投与されていない患者は約 340 例、顕性アルブミン尿を伴わない患者は約 360-600 例、非糖尿病性の疾患に起因する腎臓病を合併する患者は約 100 例が組入れ可能であると想定している。 *）抗アルドステロン薬、ARB、ACE 阻害薬 観察期間の設定根拠：CREDENCE 試験において、腎関連有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ群と 100mg 群の曲線は投与開始後、1 年以降は 100mg 群の方がプラセボ群に比べ一貫して発現率が低く推移した。また、eGFR の低下は投与開始後早期（投与開始後最初の測定時点である 3 週間まで）に認められ、その後は経過とともに低下の程度が減弱した。体液量減少及び低血糖の有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線では、100 mg群では 26 週後にかけて急激に増加したことを示している。また、ケトアシドーシスに関しては発現率が低かったことから、安全性検討事項に設定した各事象に関して、1 年の観察期間の設定は妥当であると考えられる。 【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報を包括的に評価する。 調査終了時：本調査に登録された全ての患者の観察期間が終了し、データ固定した段階で最終集計を実施する。 【安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・安全性検討事項について、新たな知見が見出された場合には、添付文書の改訂などリスク最小化計画の変更要否について検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含め、リスク最小化計画の策定、医薬品安全性監視活動内容の追加・変更の要否について検討する。 1) N Tanaka., et al. : Nephrology. 2015 ; 20 : 531-538
--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供. 患者向け医薬品ガイドによる情報提供.
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成と提供 【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，ケトアシドーシス・ケトン体増加 重要な潜在的リスク：腎障害 【目的】 低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，ケトアシドーシス・ケトン体増加，腎障害の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する. 【具体的な方法】 ・納入時に MR が医療従事者に提供，説明し，資材の活用を依頼する. ・企業ホームページに掲載する. 【実施する根拠】 本剤の重要な特定されたリスクである「低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，ケトアシドーシス・ケトン体増加」及び重要な潜在的リスクである「腎障害」のリスク最小化を行うため. 【活動結果に基づき実施される可能性がある追加措置及びその決定時期】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，副作用発現件数と販売量の推移を確認する．本結果から，リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の見直し，追加資材の作成等を検討する. 【節目となる予定時期及びその根拠など】 節目となる予定時期：安全性定期報告時 定期的に検討を実施するため
患者向け資材の作成と提供 【安全性検討事項】 低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，ケトアシドーシス・ケトン体増加 【目的】 低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する. 【具体的な方法】 ・納入時に MR が医療従事者に提供，説明し，当該資材の患者への説明時の活用を依頼する. 【実施する根拠】 本剤の重要な特定されたリスクである「低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，ケトアシドーシス・ケトン体増加」のリスク最小化を行うため. 【活動結果に基づき実施される可能性がある追加措置及びその決定時期】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，副作用発現件数と販売量の推移を確認する．本結果から，リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の見直し，追加資材の作成等を検討する.

【節目となる予定時期及びその根拠など】

節目となる予定時期：安全性定期報告時 定期的に検討を実施するため

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用・感染症症例報告（自発報告），文献・学会情報調査，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価（措置報告，研究報告，症例報告）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
2 型糖尿病患者を対象とした市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済 (2015 年 4 月提出)
2 型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査（高齢者に関する調査）	販売開始 3 ヶ月以内に本剤の服用を開始する高齢者の可能な限り全症例	安全性定期報告時並びに調査終了時	終了	作成済 (2017 年 6 月提出)
2 型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	登録例として 10,000 例	安全性定期報告時，調査開始 1 年後・2 年後並びに調査終了時（予定）	終了	作成済 (2022 年 6 月提出)
2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験	実薬 70 例 プラセボ 70 例*	試験終了時	終了	作成済 (二重盲検比較試験, 継続投与試験：2016 年 8 月提出)
2 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用における製造販売後臨床試験	実薬 60 例	試験終了時	終了	作成済 (2016 年 8 月提出)
2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査	安全性解析対象症例として 800 例	安全性定期報告時並びに調査終了時	実施中	終了時

*：二重盲検比較試験終了後に継続投与試験として実薬を投与

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査 ・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
2 型糖尿病患者を対象 とした特定使用成績 調査（高齢者に関する 調査）	販売開始 3 ヶ月以内 に本剤の服用を開始 する高齢者の可能な 限り全症例	安全性定期報 告時並びに調 査終了時	終了	作成済 （2017 年 6 月提出）
2 型糖尿病患者を対象 とした特定使用成績 調査（長期使用に関す る調査）	登録例として 10,000 例	安全性定期報 告時，調査開 始 1 年後・2 年 後並びに調査 終了時（予定）	終了	作成済 （2022 年 6 月提出）
2 型糖尿病患者を対象 としたインスリン製 剤併用投与における 製造販売後臨床試験	実薬 70 例 プラセボ 70 例*	試験終了時	終了	作成済 （二重盲検 比較試験，継 続投与試験：2016 年 8 月提出）
2 型糖尿病患者を対象 とした GLP-1 受容体 作動薬併用における 製造販売後臨床試験	実薬 60 例	試験終了時	終了	作成済 （2016 年 8 月提出）

*：二重盲検比較試験終了後に継続投与試験として実薬を投与

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供. 患者向け医薬品ガイドによる情報提供.		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
2 型糖尿病患者を対象とした市販直後調査	販売開始から 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告時	実施中