医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

# カナグル
# 適正使用ガイド


【総監修】稲垣暢也先生
公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院 理事長

【監修】棚橋紀夫先生
埼玉医科大学国際医療センター 脳神経内科・脳卒中内科 特任教授

三鴨廣繁先生
愛知医科大学医学部 臨床感染症学講座 教授


錠：薬価基準収載
OD錠：薬価基準未収載

SGLT2阻害剤

**カナグル®錠・OD錠100mg**

CANAGLU® Tablets（カナグリフロジン水和物錠）
CANAGLU®OD Tablets（カナグリフロジン水和物口腔内崩壊錠）

処方箋医薬品（注意ー医師等の処方箋により使用すること）

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**
**2.1** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
**2.2** 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者［輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］
**2.3** 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］


田辺三菱製薬株式会社　第一三共株式会社

# カナグル適正使用ガイド

## CONTENTS


(1) カナグルの作用機序 …… 3

(2) 投与対象患者の確認 …… 5

(3) 特に注意が必要な副作用・臨床検査値異常 …… 6

❶ 低血糖 …… 7

❷ 多尿・頻尿、体液量減少、脱水 …… 8

❸ 尿路感染症、性器感染症 …… 9

❹ 腎機能への影響 …… 10

❺ ケトアシドーシス、
尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加 …… 12

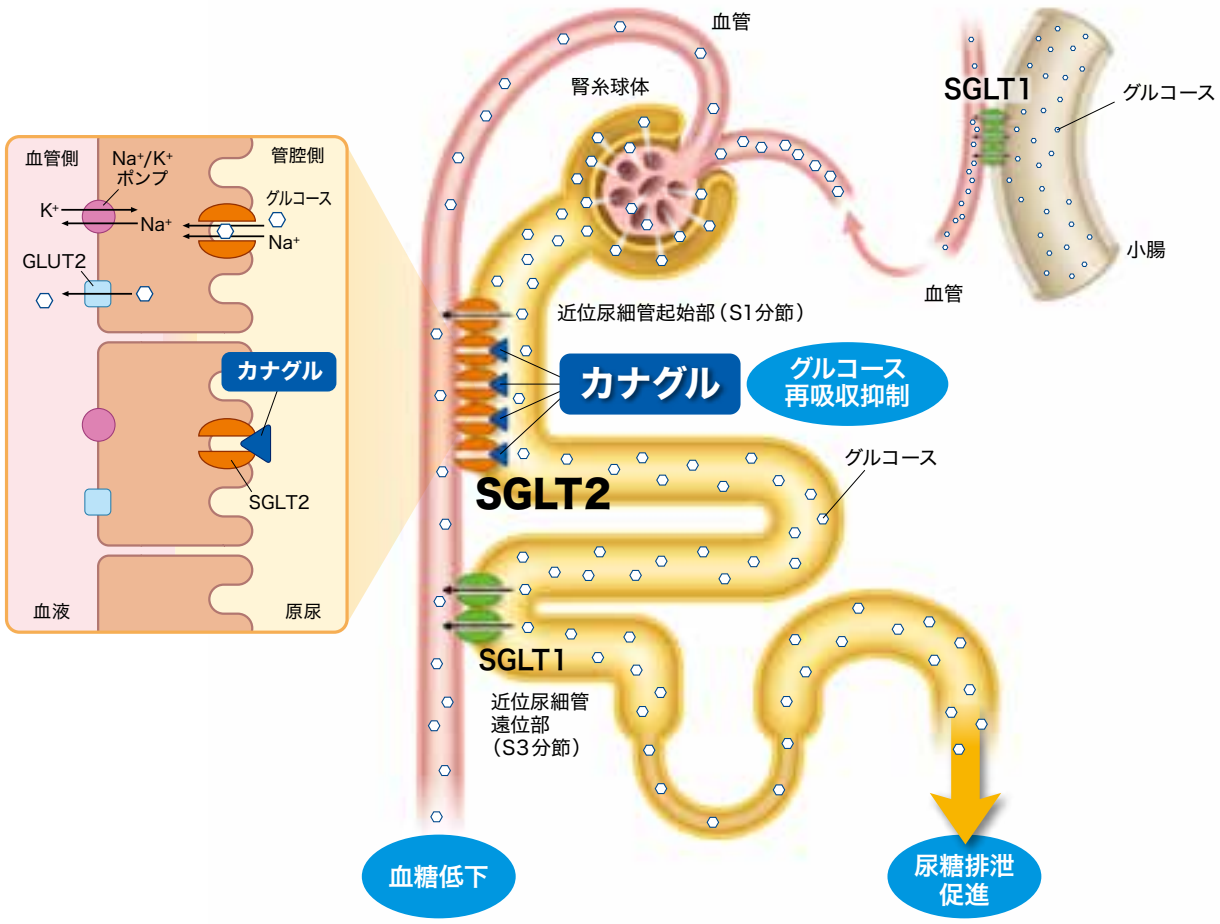
(4) その他の注意事項 …… 14

(5) 安全性情報のまとめ …… 15

(6) カナグルの副作用 …… 16

# (1)カナグルの作用機序

ナトリウムーグルコース共輸送体2(SGLT2)は腎臓で近位尿細管に限局して分布しており、糸球体ろ過されたグルコースの大部分を血液中に再吸収させる役割を担っています[※1]。
カナグリフロジンは、SGLT2を選択的に阻害し、腎臓でのグルコース再吸収を抑制することで、血中に過剰に存在するグルコースを尿糖として排泄し血糖低下作用を発揮します。
また、ナトリウム再吸収抑制により遠位尿細管へのナトリウム送達が増加すると、尿細管糸球体フィードバックの破綻で上昇した糸球体内圧が低下し、過剰ろ過による尿中アルブミン排泄増加を抑制すると考えられます[※2※3]。加えて、ポドサイトの脱落抑制やメサンギウム領域拡大の抑制、尿細管での低酸素ストレス軽減による腎の炎症抑制等、複合的な要因により、長期的な腎保護作用に働くことが推定されます[※4]。




監修:大阪大学大学院医学系研究科薬理学講座 生体システム薬理学　教授　金井好克先生

※1:Mather A, Pollock C, : Kidney int. 2011 ; 79(Suppl. 120) : S1-S6
※2:Heerspink HJL, et al. : Kidney Int. 2018 ; 94 : 26-39
※3:金崎啓造:日腎会誌 2019 ; 61(4) : 465-471
※4:DeFronzo RA, et al. : Nat Rev Nephrol. 2021 ; 17(5) : 319-334(添付文書改訂時評価資料)

# (1)カナグルの作用

## 効能又は効果

〇2型糖尿病
〇2型糖尿病を合併する慢性腎臓病
　ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

## 効能又は効果に関連する注意

**＜2型糖尿病＞**

**5.1** 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。

**5.2** 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖低下作用が期待できないため、投与しないこと。

**5.3** 中等度腎機能障害患者では本剤の血糖低下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。

**5.4** 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

**＜2型糖尿病を合併する慢性腎臓病＞**

**5.5** eGFRが30mL/min/1.73m$^2$未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、新規に投与しないこと。また、本剤投与中にeGFRが30mL/min/1.73m$^2$未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。

**5.6** 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。

## 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。

# (2) 投与対象患者の確認

カナグルの投与前に、以下についてご確認をお願いいたします。

## 次の患者さんには投与しないでください。

**＜効能共通＞**

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡または前昏睡の患者
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
- 妊婦または妊娠している可能性のある婦人

**＜効能：2型糖尿病＞**

- 1型糖尿病患者
- 高度腎機能障害患者、透析中の末期腎不全患者※5

**＜効能：2型糖尿病を合併する慢性腎臓病＞**

- eGFRが30mL/min/1.73m$^2$未満の患者（新規投与時）※6

## 次の患者さんには慎重に投与してください。

**＜効能共通＞**

- 心不全（NYHA心機能分類Ⅳ）のある患者※7
- 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤または速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者※8
- 低血糖を起こしやすい以下の患者または状態
  脳下垂体機能不全または副腎機能不全
  栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足または衰弱状態
  激しい筋肉運動
  過度のアルコール摂取者
- 脱水を起こしやすい患者
  血糖コントロールが極めて不良の患者
  高齢者、利尿薬併用患者等※9
- 尿路感染、性器感染のある患者※10

**＜効能：2型糖尿病＞**

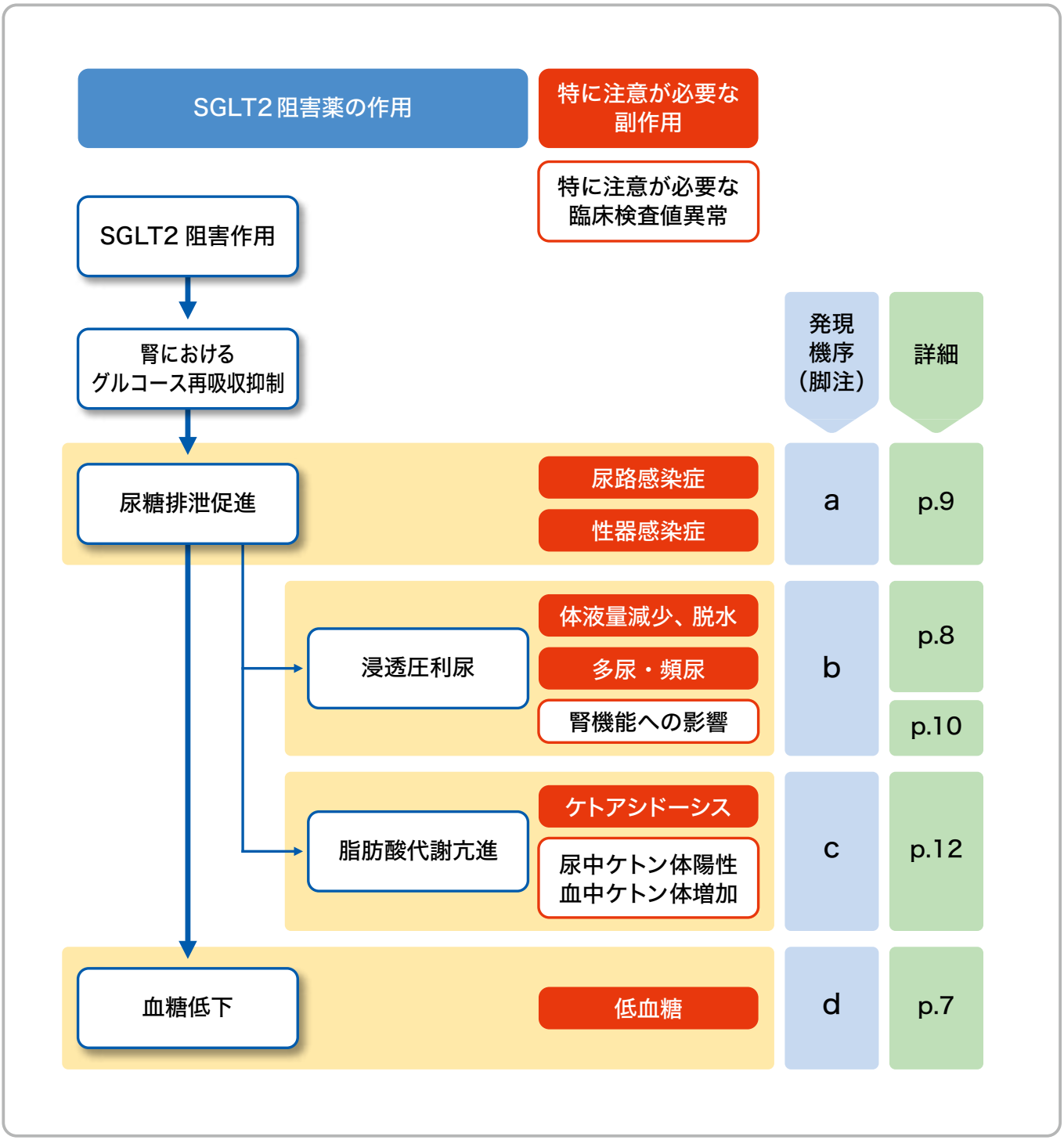
- 中等度腎機能障害患者※11

**＜効能：2型糖尿病を合併する慢性腎臓病＞**

- 高度腎機能障害患者（本剤を投与中にeGFRが30mL/min/1.73m$^2$未満に低下した場合）※6

※5：カナグルの血糖低下作用が期待できない。
※6：カナグルの腎保護作用が十分に得られない可能性がある。
　　また、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。
※7：使用経験がなく安全性が確立していない。
※8：併用により低血糖を起こすおそれがある。
※9：カナグルの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。
※10：カナグルにより症状を悪化させるおそれがある。
※11：カナグルの血糖低下作用が十分に得られない可能性がある。

# (3) 特に注意が必要な副作用・臨床検査値異常




＜発現機序＞

a：尿糖排泄の増加による会陰部の環境変化などにより、尿路感染症・性器感染症のリスクが高まる可能性があります。

b：浸透圧利尿（尿量増加）により、多尿・頻尿、脱水などが起こる可能性があります。体液量減少と、浸透圧利尿による尿細管糸球体フィードバックによって一過性のeGFR低下を生じることがあります。

c：尿糖排泄促進作用によるエネルギーロスに伴い代償的に脂肪酸代謝が亢進し、ケトン体生成が亢進する可能性があります。

d：腎糖排泄閾値は、カナグル100mg投与で80～100mg/dLです。万一、腎糖排泄閾値が下がっても、食事からの糖吸収や糖新生があるので、腎糖排泄閾値まで血糖値が下がることはありません。ただし、併用薬や食事の有無などによっては低血糖を起こすことがあるので、注意をお願いいたします。

## (3) 特に注意が必要な副作用と対処方法

# ❶ 低血糖

● 国内臨床試験における単独療法、経口血糖降下薬[※12]、インスリン製剤[※13]およびGLP-1受容体作動薬[※13]併用時の低血糖の発現割合は以下のとおりでした。

| | |
|---|---|
| 単独療法 | 2.7%(19/710例) |
| スルホニルウレア剤併用時 | 14.1%(35/249例) |
| 速効型インスリン分泌促進薬併用時 | 4.6%(3/65例) |
| α-グルコシダーゼ阻害薬併用時 | 0.0%(0/123例) |
| ビグアナイド系薬剤併用時 | 6.8%(10/148例) |
| チアゾリジン系薬剤併用時 | 3.2%(4/125例) |
| DPP-4阻害薬併用時 | 3.4%(5/145例) |
| インスリン製剤併用時 | 29.3%(22/75例) |
| GLP-1受容体作動薬併用時 | 9.9%(7/71例) |

**【臨床試験における低血糖の判定基準】**
国内臨床試験においては、典型的な低血糖症状がなくても少なくとも週3日の血糖自己測定(SMBG)で血糖値が70mg/dL以下であり、医師が低血糖と診断したものを「無症候性低血糖」、血糖値測定の有無にかかわらず典型的な低血糖症状がみられた場合を「低血糖」としました。
しかし、実際には、SMBGだけでなく治験施設で測定した空腹時血糖値も低血糖の判断に使用されており、また、70mg/dL以上でも低血糖として報告されているものが含まれています。

**対処1** 患者さんに低血糖症状についてご説明いただき、発症した場合は糖分を摂取することなどをご指導ください。

**対処2** インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬との併用により、低血糖のリスクが増大する可能性があるので、併用時にはこれらの薬剤の減量をご検討ください。

**対処3** 高所作業、自動車の運転などに従事している患者さんに投与するときはご注意ください。

## 患者さんへの説明

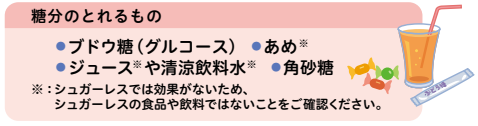
患者さんに、以下のことをご説明ください。

- 低血糖の症状[a)]
- 低血糖症状があらわれたときには、がまんしないですぐに糖分[b)]をとって安静にする。
- α-グルコシダーゼ阻害薬(アカルボース、ボグリボース、ミグリトールなど)を一緒に服用しているときに低血糖症状があらわれた場合は、砂糖(ショ糖)ではなく、必ずブドウ糖(グルコース)をとる。
- 食事療法・運動療法は指示された方法を守る。

●患者向け資材「カナグル錠・OD錠を服用される方へ」もご活用ください。

a) 低血糖の症状

b) 糖分のとれるもの




※12:2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験(カナグル100mg投与と200mg投与の合計)における発現割合
※13:2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験のカナグル100mg投与における発現割合

**8. 重要な基本的注意(抜粋)**
**8.1** 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。
**8.10** 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。

**10. 相互作用(抜粋)**
**10.2 併用注意(併用に注意すること)(改変)**
他の糖尿病用薬と併用する場合、低血糖症状が起こるおそれがある。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、これらの薬剤の減量を検討すること。

## (3) 特に注意が必要な副作用と対処方法

# ❷ 多尿・頻尿、体液量減少、脱水

- 臨床試験※14において、利尿・体液量減少に関連した副作用として、頻尿71例(1.8%)、口渇28例(0.7%)、体位性めまい15例(0.4%)、多尿13例(0.3%)、脱水4例(0.1%)などが認められました。
- 重度の副作用は認められませんでした。投与中止例は0.1%(脱水、頻尿各1例)でした※15。
- 多尿・頻尿などの多くはカナグル投与開始28日目までに発現しました※15。
- 脱水などの体液量減少に関連した有害事象は、収縮期血圧低値例(<110 mmHg)でやや多い傾向がありました※15。

**対処1** 以下のような症状があった場合は、水分を補給し、医師に相談するよう、患者さんにご指導ください。

脱水、体位性めまい、失神、起立性低血圧、口内乾燥、夜間頻尿、頻尿、多尿、口渇、舌乾燥　など

**対処2** カナグル服用前よりも多めに水分を摂取するよう患者さんにご指導ください。
多尿・頻尿がみられると水分を控える患者さんがいますが、その場合にも、水分摂取を続けるよう患者さんにご指導ください。
特に高齢の患者さん、血糖コントロールが極めて不良な患者さん、利尿薬併用中・減塩食療法施行中・腎機能低下などの患者さんはカナグルの利尿作用により脱水を含む体液量減少を起こすおそれがあります。これらの患者さんや夏場の発汗が多いときには、普段より多く水分を摂取するようご指導ください。

**対処3** 降圧薬(特に利尿薬)の服用中は、過度の降圧が生じることがあるため、ふらつきなどの症状があった場合には、医師に相談するよう、患者さんにご指導ください。

**対処4** シックデイは脱水になりやすいため、その日はカナグルの服用をやめるよう患者さんにご指導ください。

## 患者さんへの説明

患者さんに、以下のことをご説明ください。

- 脱水に関係した症状[a)]があったときは、水分を補給し、医師に相談する。
- 多尿・頻尿があっても水分摂取を続ける。
- 普段より多めの水分摂取を心がける。
- 降圧薬服用中は、血圧が下がりすぎることがある。
- 「シックデイ[b)]」は脱水になりやすいので、その日はカナグルの服用をやめ、医師に相談する。

●患者向け資材「カナグル錠・OD錠を服用される方へ」もご活用ください。

**a) 脱水の症状**

- のどが渇く
- めまい、ふらつき
- たちくらみ
- 眠気、疲れを感じる、ぼんやりする
- 脈拍がいつもより速く感じる

普段よりトイレに行く回数が増えたり(頻尿)、1回に出る尿の量が増えたり(多尿)しているときは脱水を起こしやすいので注意が必要です。

b)治療中に発熱、下痢、嘔吐をきたし、または食欲不振のため食事ができない状態

※14:2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験および第Ⅲ相試験の結果と、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験および国内第Ⅲ相試験の結果の合算により算出した。
※15:2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験および第Ⅲ相試験の結果(安全性解析対象症例数1629例)

**8. 重要な基本的注意(抜粋)**
**8.2** 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者(高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等)においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。

## (3) 特に注意が必要な副作用と対処方法

# ❸ 尿路感染症、性器感染症

- 臨床試験[※14]において、尿路感染症として尿路感染90例(2.3%)、膀胱炎30例(0.8%)など、性器感染症として外陰部腟カンジダ症30例(0.8%)、外陰腟真菌感染・カンジダ性亀頭炎各7例(0.2%)、腟感染5例(0.1%)、真菌性性器感染4例(0.1%)などが認められました。
- 重度の副作用は認められず、抗菌薬または抗真菌薬などで治療されました[※15]。
- 投与中止例は腟感染1例(0.2%)[※16]、亀頭炎1例(0.1%)[※17]でした。
- 女性における性器感染症の原因微生物の多くはカンジダ属でした[※15]。

**対処1** 以下のような症状があった場合は、恥ずかしがらずに速やかに医師に相談するよう、患者さんにご指導ください。

| | |
|---|---|
| 排尿時痛、頻尿、残尿感、血尿、腰背部痛、腰部圧痛、発熱 | ⇒ 尿路感染症の疑い |
| (女性) 粥状・ヨーグルト状・酒粕状の白色帯下、外陰部そう痒感・灼熱感<br>(男性) 亀頭・亀頭包皮の発赤、浮腫、排膿、排尿時痛、排尿困難 | ⇒ 性器感染症の疑い |

**対処2** 尿路感染症・性器感染・皮膚軟部組織の感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部および会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症などの重篤な感染症に至ることがあります。尿路感染症の徴候がみられた場合は適切な抗菌薬の投与などをご考慮ください。

性器感染症の徴候がみられた場合は原則として産婦人科、泌尿器科、皮膚科などの専門医を受診するようご指導ください。

**対処3** 毎日の入浴、通気性のよい下着の着用などにより陰部を清潔にするようご指導ください。女性ではビデを必要以上に使用しないようご指導ください。

## 患者さんへの説明

患者さんに、以下のことをご説明ください。

- 尿路感染症、性器感染症を疑わせる症状[a)]があったら、恥ずかしがらずに速やかに医師に相談する。
- 尿意を感じたら、排尿をがまんしないようにする。
- 毎日入浴するなど、陰部を清潔にすることを心がける。
- 女性はビデを必要以上に使用しない。
- 感染症を放置すると、より重篤な感染症を引き起こす可能性がある。

●患者向け資材「カナグル錠・OD錠を服用される方へ」もご活用ください。

**a) 感染症を疑わせる症状**

| | |
|---|---|
| ● 尿路感染症(男女とも) | ● 排尿時の痛み<br>● 残尿感<br>● 発熱、寒気<br>● 背中やわき腹の痛み　など |
| ● 性器感染症(女性) | ● 性器およびその周辺のかゆみ<br>● 白いおりもの(粥状・ヨーグルト状・酒粕状)　など |
| ● 性器感染症(男性) | ● 性器の赤み、かゆみ、腫れ、湿疹<br>● 性器からの悪臭のある排泄物<br>● 性器周囲の皮膚の痛み　など |

※16：2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験および第Ⅲ相試験における女性患者471例を母数に算出
※17：2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験および第Ⅲ相試験における男性患者1158例を母数に算出

**8. 重要な基本的注意(抜粋)**

**8.3** 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。

# ❹ 腎機能への影響

**国際共同第Ⅲ相試験には、一部国内承認外の内容が含まれていますが、承認時評価資料のため紹介します。**

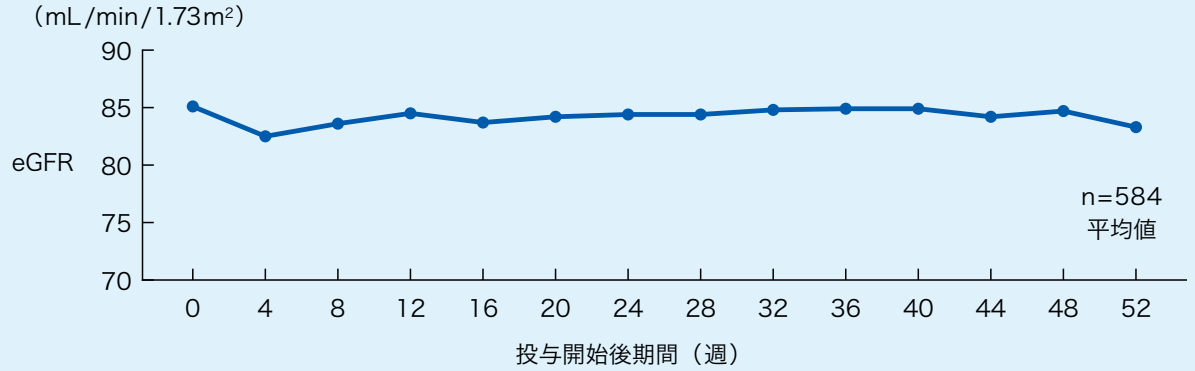
● 臨床試験[※14]において、血中クレアチニン増加が35例(0.9%)に認められました。

**＜効能:2型糖尿病＞**

カナグル100mg群の推算糸球体濾過量(eGFR)の経時的変化は以下のとおりでした。

**eGFRの推移(第Ⅲ相長期投与試験、100mg/日)**

試験概要はp.18参照




田辺三菱製薬(株)社内資料:2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験(承認時評価資料)

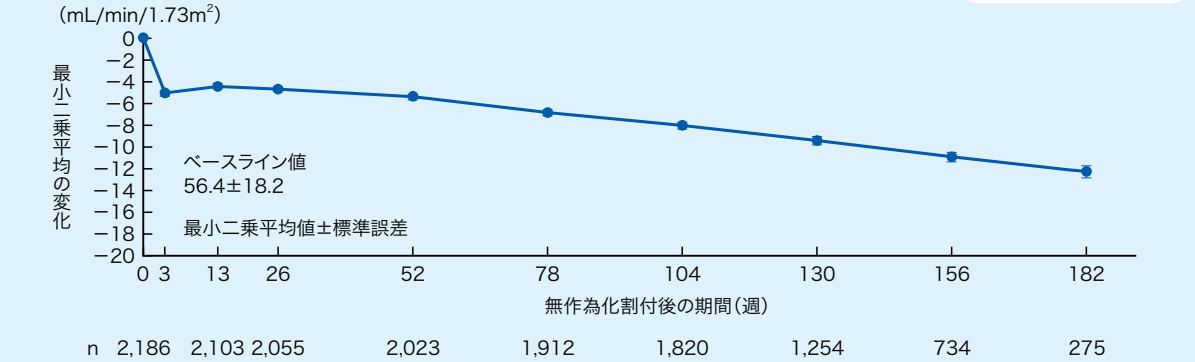
**＜効能:2型糖尿病を合併する慢性腎臓病　ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く＞**

**【国際共同第Ⅲ相試験】**

カナグル100mg群のeGFRの経時的変化は以下のとおりでした。

**eGFRの推移(国際共同第Ⅲ相試験)**

試験概要はp.18参照




田辺三菱製薬(株)社内資料:国際共同第III相試験(CREDENCE 試験)(DNE3001)(承認時評価資料)

**4. 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。

**5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)**

**＜2型糖尿病を合併する慢性腎臓病＞(抜粋)**

**5.5** eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、新規に投与しないこと。また、本剤投与中にeGFRが30mL/min/1.73m²未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。

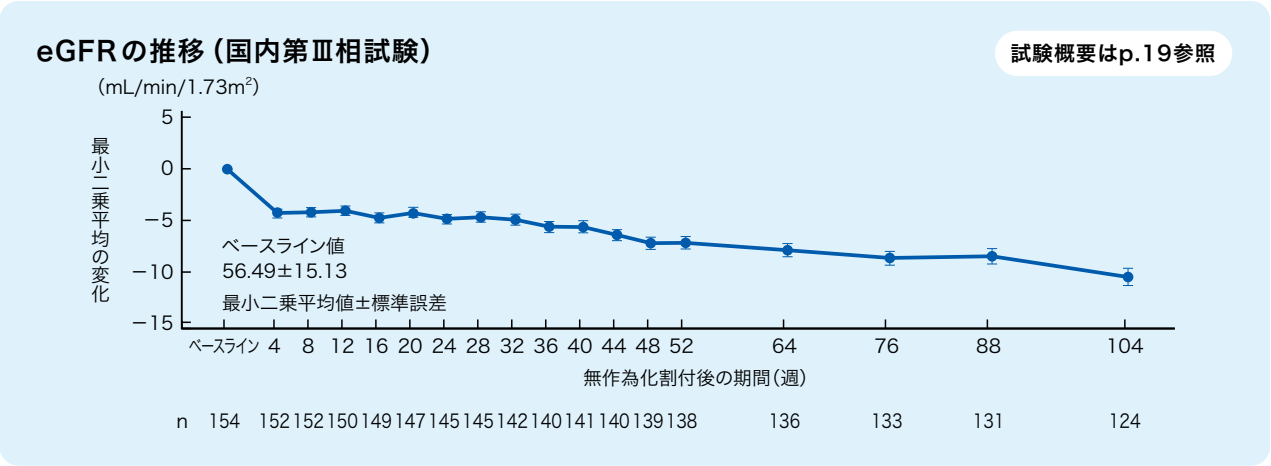
**8. 重要な基本的注意(抜粋)**

**8.5** 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、腎機能障害の悪化に注意すること。

**8.6** 血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。

**【国内第Ⅲ相試験】**

カナグル100mg群のeGFRの経時的変化は以下のとおりでした。




田辺三菱製薬（株）社内資料：2型糖尿病における糖尿病性腎症第3期の患者を対象とした長期投与試験（承認時評価資料）

## 推定される機序

- eGFR低下・血清クレアチニン上昇は投与初期に一過性にみられ、その後回復あるいは低下の減弱がみられることから、浸透圧利尿による体液量減少、尿細管糸球体フィードバックに伴う可逆的変動であると考えられます。

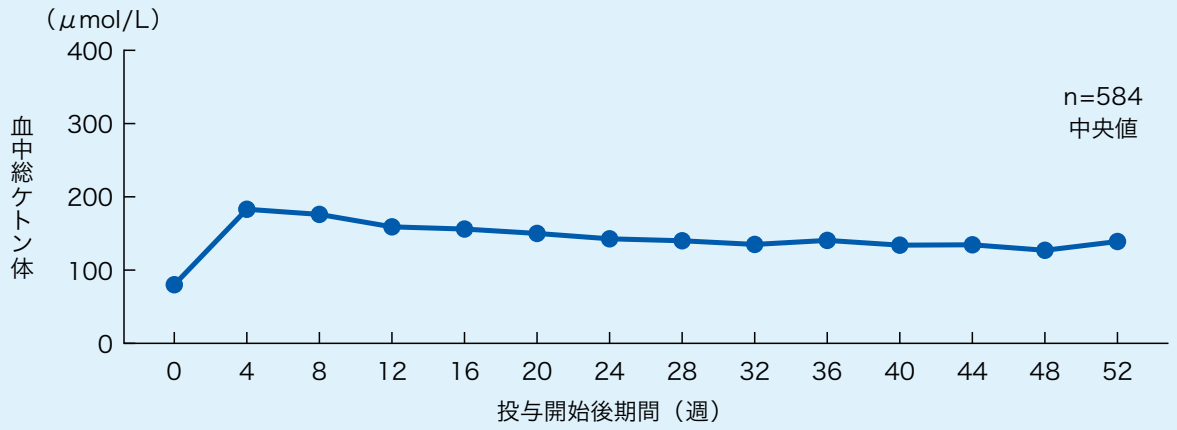
**対処** 腎機能の定期的な検査をお願いいたします。

# ❺ ケトアシドーシス、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加

- 臨床試験[※14]において、尿中ケトン体陽性が4例（0.1％）、血中ケトン体増加が50例（1.3％）に認められました。
- 血中総ケトン体の中央値は、カナグル投与4週後に約180μmol/Lになり、その後投与期間を通じて140μmol/L前後で推移しました[※18]。なお、血中総ケトン体は個々の患者さんでばらつきが大きかったため、中央値で示しています。

**血中総ケトン体の推移（第Ⅲ相長期投与試験、100mg/日）**

試験概要はp.18参照




田辺三菱製薬（株）社内資料：2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（承認時評価資料）

## 推定される機序

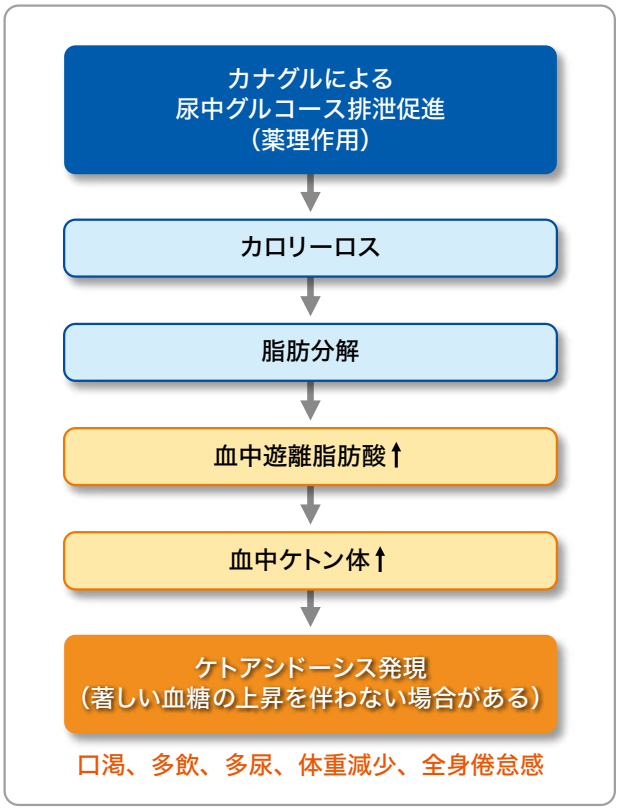
- カナグルの尿糖排泄促進作用により約100g/日（400kcal/日）のグルコースが体外に排泄され、代償的に脂肪酸代謝が亢進し、ケトン体が生成され、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性を来すと考えられます（**図**）。
- 空腹、欠食、運動などによりケトン体増加が増強する可能性があります。
- 典型的な糖尿病性ケトアシドーシスとは異なり（**【参考】**を参照）、血糖コントロールが良好であってもケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがあります。

**【参考】糖尿病性ケトアシドーシスにみられる検査所見**

- 血糖：250～1,000mg/dL
- ケトン体：尿中（+）～（+++）、血清総ケトン体3mM以上
- pH：7.3以下
- $HCO_3^-$：18mEq/L以下

日本糖尿病学会（編・著）. 糖尿病治療ガイド2022-2023, 文光堂, 2022, p.83より作成

**図：カナグルによるケトアシドーシスの推定発症機序**




※18：2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験（カナグル100mg投与）の結果

対処1 ケトアシドーシスが認められた場合には、血糖値だけでなく、血中または尿中ケトン体測定を含む検査を実施してください（血糖コントロールが良好であっても発現することがあるため）。

対処2 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合は、グルコースの利用が低下し、脂肪酸代謝が亢進することによりケトン体産生が増加しやすく、また、血液が酸性に傾きやすい状態となります。このような場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、十分な観察をお願いします。

## 患者さんへの説明

患者さんに、以下のことをご説明ください。

- ケトアシドーシスの症状[a)]
- 高血糖がみられない場合があるので、血糖値だけで判断せず、ケトアシドーシスの症状が認められた場合には、速やかに医師に相談する。

●患者向け資材「カナグル錠・OD錠を服用される方へ」もご活用ください。

a）ケトアシドーシスの症状

- 悪心・嘔吐
- 食欲減退
- 腹痛
- 過度な口渇
- 倦怠感
- 呼吸困難
- 意識障害　など

**8. 重要な基本的注意（抜粋）**

**8.7** 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、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。

・悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。

・特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

・患者に対し、以下の点を指導すること。

　・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。

　・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。

　・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

# (4) その他の注意事項

## ●皮膚症状

SGLT2阻害薬では、薬疹、発疹、皮疹、紅斑などの皮膚症状が報告されています。
皮疹を認めた場合には、速やかに皮膚科医にコンサルトしてください。特に粘膜（眼結膜、口唇、外陰部）に皮疹（発赤、びらん）を認めた場合には、スティーブンス・ジョンソン症候群などの重症薬疹の可能性があるので、可及的速やかに皮膚科医にコンサルトしてください。

### 患者さんへの説明

- カナグルを飲み始めてから、皮膚がかゆくなったり、発疹ができたときは、糖尿病の治療を受けている医療機関に相談する。

# (5) 安全性情報のまとめ

## ［特に注意が必要な副作用・臨床検査値異常］

### 患者さんに症状やその対処方法を説明してください

#### 低血糖

他の糖尿病用薬（特にインスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬）との併用も含め、本剤投与中に「低血糖」が発現するおそれがあります。

#### 多尿・頻尿、体液量減少、脱水

本剤の利尿作用（薬理作用）により「多尿」、「頻尿」がみられることがあり、「脱水」や「体液量の減少」を引き起こすことがあります。適度な水分補給を行うよう指導してください。
特に体液量減少を起こしやすい患者さん（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）では、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症の発現に注意してください。

#### 尿路感染症、性器感染症

本剤の尿中グルコース排泄促進作用（薬理作用）により、「尿路感染症」あるいは「性器感染症」を起こし、腎盂腎炎、外陰部および会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがあります。

#### ケトアシドーシス、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加

本剤の尿中グルコース排泄促進作用（薬理作用）により代償的に脂肪酸代謝が亢進し、血糖コントロールが良好であっても、「ケトアシドーシス」、「尿中ケトン体陽性」、「血中ケトン体増加」がみられることがあります。

#### 腎機能への影響

本剤投与により「血清クレアチニンの上昇」または「eGFRの低下」がみられることがありますので、定期的な検査をお願いします。

# (6) カナグルの副作用

- 承認時および効能又は効果の追加承認時の臨床試験[※14]において、3983例中982例(24.7%)の副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められました。
- 主な副作用は、低血糖192例(4.8%)、無自覚性低血糖111例(2.8%)、尿路感染90例(2.3%)、頻尿71例(1.8%)、便秘52例(1.3%)、血中ケトン体増加50例(1.3%)などでした。

## 臨床試験[※14]における副作用発現割合(臨床検査値の異常も含む)[※19]

| | |
|---|---|
| 安全性解析対象症例数 | 3983例 |
| 副作用等の発現症例数 | 982例 |
| 副作用等の発現割合 | 24.7% |

| 副作用の種類 | 発現例数(%) |
|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | |
| 細菌尿 | 2 (<0.1) |
| カンジダ性亀頭炎 | 7 ( 0.2) |
| 蜂巣炎 | 3 (<0.1) |
| 結膜炎 | 2 (<0.1) |
| 膀胱炎 | 30 ( 0.8) |
| 性器カンジダ症 | 3 (<0.1) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (<0.1) |
| 歯周炎 | 3 (<0.1) |
| 肺炎 | 2 (<0.1) |
| 腎盂腎炎 | 3 (<0.1) |
| 股部白癬 | 3 (<0.1) |
| 尿路感染 | 90 ( 2.3) |
| 腟感染 | 5 ( 0.1) |
| 外陰部炎 | 2 (<0.1) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 30 ( 0.8) |
| 外陰腟炎 | 2 (<0.1) |
| 真菌性性器感染 | 4 ( 0.1) |
| 外陰腟真菌感染 | 7 ( 0.2) |
| カンジダ感染 | 3 (<0.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | |
| 貧血 | 2 (<0.1) |
| 白血球増加症 | 2 (<0.1) |
| 赤血球増加症 | 4 ( 0.1) |
| 代謝および栄養障害 | |
| 脱水 | 4 ( 0.1) |
| 糖尿病性ケトアシドーシス | 2 (<0.1) |
| 水分過負荷 | 2 (<0.1) |

| 副作用の種類 | 発現例数(%) |
|---|---|
| 痛風 | 2 (<0.1) |
| 高血糖 | 3 (<0.1) |
| 高カリウム血症 | 35 ( 0.9) |
| 高尿酸血症 | 5 ( 0.1) |
| 低血糖 | 192 ( 4.8) |
| 無自覚性低血糖 | 111 ( 2.8) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (<0.1) |
| 血液量減少症 | 2 (<0.1) |
| ケトーシス | 19 ( 0.5) |
| 代謝性アシドーシス | 3 (<0.1) |
| 多飲症 | 2 (<0.1) |
| 食欲減退 | 5 ( 0.1) |
| 神経系障害 | |
| 脳血管発作 | 2 (<0.1) |
| 糖尿病性ニューロパチー | 3 (<0.1) |
| 浮動性めまい | 9 ( 0.2) |
| 労作性めまい | 2 (<0.1) |
| 体位性めまい | 15 ( 0.4) |
| 味覚異常 | 2 (<0.1) |
| 頭痛 | 4 ( 0.1) |
| 末梢性ニューロパチー | 2 (<0.1) |
| 眼障害 | |
| 糖尿病網膜症 | 2 (<0.1) |
| 網膜症 | 2 (<0.1) |
| 耳および迷路障害 | |
| 耳鳴 | 2 (<0.1) |
| 回転性めまい | 8 ( 0.2) |
| 突発性難聴 | 3 (<0.1) |

| 副作用の種類 | 発現例数(%) |
|---|---|
| 心臓障害 | |
| 狭心症 | 2 (<0.1) |
| 不安定狭心症 | 2 (<0.1) |
| 心房細動 | 2 (<0.1) |
| うっ血性心不全 | 2 (<0.1) |
| 冠動脈疾患 | 2 (<0.1) |
| 動悸 | 2 (<0.1) |
| 頻脈 | 2 (<0.1) |
| 心室性期外収縮 | 2 (<0.1) |
| 急性冠動脈症候群 | 2 (<0.1) |
| 血管障害 | |
| 高血圧 | 2 (<0.1) |
| 低血圧 | 17 ( 0.4) |
| 起立性低血圧 | 9 ( 0.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | |
| 咳嗽 | 3 (<0.1) |
| 呼吸困難 | 4 ( 0.1) |
| 胃腸障害 | |
| 腹部不快感 | 2 (<0.1) |
| 腹部膨満 | 6 ( 0.2) |
| 腹痛 | 4 ( 0.1) |
| 上腹部痛 | 3 (<0.1) |
| 慢性胃炎 | 2 (<0.1) |
| 便秘 | 52 ( 1.3) |
| 下痢 | 11 ( 0.3) |
| 口内乾燥 | 8 ( 0.2) |
| 嚥下障害 | 2 (<0.1) |
| 胃炎 | 6 ( 0.2) |

| 副作用の種類 | 発現例数（%） |
|---|---|
| 胃食道逆流性疾患 | 4（ 0.1） |
| 痔核 | 2（<0.1） |
| 過敏性腸症候群 | 2（<0.1） |
| 悪心 | 13（ 0.3） |
| 嘔吐 | 4（ 0.1） |
| 肝胆道系障害 | |
| 肝機能異常 | 2（<0.1） |
| 皮膚および皮下組織障害 | |
| 接触皮膚炎 | 2（<0.1） |
| 薬疹 | 2（<0.1） |
| 湿疹 | 9（ 0.2） |
| そう痒症 | 4（ 0.1） |
| 発疹 | 9（ 0.2） |
| 全身性皮疹 | 2（<0.1） |
| 皮膚病変 | 2（<0.1） |
| 皮膚潰瘍 | 13（ 0.3） |
| 蕁麻疹 | 4（ 0.1） |
| 全身性そう痒症 | 2（<0.1） |
| 中毒性皮疹 | 4（ 0.1） |
| 糖尿病性足病変 | 2（<0.1） |
| 筋骨格系および結合組織障害 | |
| 背部痛 | 2（<0.1） |
| 筋痙縮 | 5（ 0.1） |
| 筋力低下 | 2（<0.1） |
| 腎および尿路障害 | |
| 排尿困難 | 9（ 0.2） |
| 緊張性膀胱 | 4（ 0.1） |
| 尿意切迫 | 4（ 0.1） |
| 腎結石症 | 2（<0.1） |
| 中毒性ネフロパシー | 2（<0.1） |
| 夜間頻尿 | 8（ 0.2） |
| 頻尿 | 71（ 1.8） |
| 多尿 | 13（ 0.3） |
| 蛋白尿 | 3（<0.1） |
| 尿失禁 | 3（<0.1） |
| 糖尿病性腎症 | 4（ 0.1） |

| 副作用の種類 | 発現例数（%） |
|---|---|
| 腎機能障害 | 14（ 0.4） |
| 慢性腎臓病 | 12（ 0.3） |
| 急性腎障害 | 18（ 0.5） |
| 末期腎疾患 | 10（ 0.3） |
| 生殖系および乳房障害 | |
| 亀頭包皮炎 | 18（ 0.5） |
| 良性前立腺肥大症 | 3（<0.1） |
| 陰部そう痒症 | 11（ 0.3） |
| 腟分泌物 | 2（<0.1） |
| 外陰腟そう痒症 | 11（ 0.3） |
| 勃起不全 | 2（<0.1） |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | |
| 無力症 | 3（<0.1） |
| 胸部不快感 | 3（<0.1） |
| 悪寒 | 2（<0.1） |
| 疲労 | 4（ 0.1） |
| 空腹 | 5（ 0.1） |
| 注射部位内出血 | 2（<0.1） |
| 倦怠感 | 10（ 0.3） |
| 末梢性浮腫 | 4（ 0.1） |
| 口渇 | 28（ 0.7） |
| 臨床検査 | |
| 血中重炭酸塩減少 | 2（<0.1） |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 3（<0.1） |
| 血中クレアチニン増加 | 35（ 0.9） |
| 血中ブドウ糖減少 | 13（ 0.3） |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 2（<0.1） |
| 血中カリウム増加 | 3（<0.1） |
| 血中尿素増加 | 6（ 0.2） |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 4（ 0.1） |
| 糸球体濾過率減少 | 22（ 0.6） |
| ヘマトクリット増加 | 3（<0.1） |
| 尿中血陽性 | 6（ 0.2） |
| 赤血球数増加 | 2（<0.1） |
| 体重減少 | 20（ 0.5） |

| 副作用の種類 | 発現例数（%） |
|---|---|
| 尿中アルブミン／クレアチニン比増加 | 3（<0.1） |
| 血中ケトン体増加 | 50（ 1.3） |
| 尿中ケトン体陽性 | 4（ 0.1） |
| 尿量増加 | 4（ 0.1） |
| 肝酵素上昇 | 2（<0.1） |
| 傷害、中毒および処置合併症 | |
| 転倒 | 2（<0.1） |
| 上腕骨骨折 | 2（<0.1） |

・副作用の頻度は、2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験および第Ⅲ相試験の結果と、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験および国内第Ⅲ相試験の結果の合算により算出した。

・副作用の分類名、副作用名は、MedDRA/J ver.21.0の器官別大分類、基本語を用いて表示した。

※19：2例以上発現した事象のみ表示

## 国内第Ⅲ相長期投与試験（単独および併用療法） 試験概要

**対　象** 治療期開始前12週間以上にわたって食事療法・運動療法のみでは血糖コントロールが不十分、または食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬※（1剤）を投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者1,299例
〔単独投与群：7.0%≦HbA1c値≦10.0%、追加投与群：7.0%≦HbA1c値≦10.6%〕

**方　法** カナグル100mgまたは200mgを単独または他の経口血糖降下薬※（1剤）への追加投与で、1日1回朝食前に52週間投与した。
※他の経口血糖降下薬：DPP-4阻害薬（DPP-4i）、スルホニルウレア剤（SU）、ビグアナイド薬（BG）、α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）、チアゾリジン薬（TZD）、速効型インスリン分泌促進薬（グリニド）

**有効性評価項目** 最終評価時（52週）および4週ごとに評価したHbA1c値、空腹時血糖値、プロインスリン/C-ペプチド比、HOMA-β、体重、ウエスト周囲長、HbA1c値7.0%未満達成率など

**解析計画** 有効性評価項目について、治療群（単独投与、追加投与）別に解析した。また、追加投与群については、追加投与薬剤別（DPP-4i、SU、BG、α-GI、TZD、グリニド）のサブグループ解析を行った。

田辺三菱製薬（株）社内資料：2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（承認時評価資料）
Inagaki N, et al., J Diabetes Investig 2015；6(2)：210-218
本試験は田辺三菱製薬株式会社の資金提供を受けており、著者に同社より講演料、研究支援、奨学寄附金を受領している者および同社の社員が含まれています。また著者に第一三共株式会社より奨学寄附金を受領している者が含まれています。

## 国際共同第Ⅲ相試験（CREDENCE試験） 試験概要

**対　象** 標準治療を受けている2型糖尿病患者（6.5%≦HbA1c値≦12.0%）で、ステージ2または3の慢性腎臓病（eGFR30mL/min/1.73m$^2$以上、90mL/min/1.73m$^2$未満）および顕性アルブミン尿〔尿中アルブミン/クレアチニン比（ACR）300mg/g超、5000mg/g以下〕を伴う患者4,401例（日本人110例を含む）。高血圧治療薬としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬*またはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬**を無作為化の4週以上前から最大承認用量で使用（＊、＊＊国内承認外の高用量を投与した症例が含まれています）。

**方　法** カナグル100mg群またはプラセボ群に無作為に割り付け（二重盲検）、1日1回投与した。

**主要評価項目** 血清クレアチニンの倍化、末期腎臓病（ESKD）※、腎死および心血管（CV）死から成る複合評価項目（主要複合アウトカム）
※末期腎臓病（ESKD）の定義：透析導入、腎移植、eGFR<15mL/min/1.73m$^2$が30日以上持続

**副次評価項目** ①CV死および入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目、②CV死、非致死性心筋梗塞および非致死性脳卒中から成る複合評価項目（3-point MACE: Major Adverse Cardiovascular Events）、③入院に至るうっ血性心不全、④ESKD、血清クレアチニンの倍化、および腎死から成る腎臓の複合評価項目（腎特異的複合アウトカム）、⑤CV死、⑥原因を問わないすべての死亡、⑦CV死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、入院に至るうっ血性心不全、および入院に至る不安定狭心症から成るCVの複合評価項目

**探索的評価項目** ESKD、腎死、およびCV死から成る複合評価項目、腎臓および心血管に関する複合評価項目の個々のイベント（ESKD、血清クレアチニンの倍化、腎死、CV死、致死性又は非致死性心筋梗塞、致死性又は非致死性脳卒中、入院に至るうっ血性心不全、入院に至る不安定狭心症）、eGFRの経時的変化、尿中アルブミン/クレアチニン比（ACR）の経時的変化など

**解析計画** 本試験は事象観察試験であり、グローバル治験終了日（GTED）が、844件の主要評価項目を確認した時点と設定された。さらに約405名の被験者が評価項目判定委員会により主要評価項目と判定されたイベントを発現した時点で中間解析を実施し、独立データモニタリング委員会（IDMC）がその結果を審査し、治験の継続または終了の勧告をすることとなっていた。中間解析の結果、有効性に関する目的が達成されていたことから、IDMCの審査により事前に設定された中止基準に基づき、治験の早期中止が勧告された。これを受けてGTEDが発表され、最終来院を実施した。GTED期間終了時までに蓄積された主要評価項目は、計585件であった。
本試験における評価項目は、すべてベースラインから試験終了の時点で評価した。主要および副次評価項目の解析は、ITT解析対象集団に基づいて実施した。また、解析の厳密さを維持するため、最終有効性解析のファミリーワイズエラー率を制御する階層的検定手順を用いた。また、主要評価項目のリスク減少についてプラセボに対するカナグルの優越性が確認された場合、副次評価項目に対する有効性を逐次的に検定した。

1）**主要評価項目**：本試験は優越性試験としてデザインされており、カナグル100mg群とプラセボ群の比較は、スクリーニング時のeGFR（30以上45mL/min/1.73m$^2$未満、45以上60mL/min/1.73m$^2$未満、60以上90mL/min/1.73m$^2$未満）によってベースラインハザードを層別化した層別化Cox比例ハザードモデルに治療を含めて解析した。主要評価項目の最終解析は、α消費関数に基づいて定めた両側有意水準0.022を用いて検定した。推定された効果は、ハザード比（HR）、相対リスク減少（1－HR）、および95%CIで示した。

2）**副次評価項目**：主要評価項目において記述した解析内容と同様に、事前に規定した階層に従って逐次的に実施し、これを評価項目が両側α水準0.038で有意性を示さなくなるまで継続して解析した。

3）**探索的評価項目**：複合評価項目は、主要評価項目と同一の手法を用いて解析した。また、主要評価項目と同様の方法を用いて、個々のイベントについて、投与群間の原因別HRを求めた。eGFRは、mixed model for repeated measures（MMRM）から推定した最小二乗平均値（固定効果：治療、層別化因子［スクリーニング時eGFR層（30以上45mL/min/1.73m$^2$未満、45以上60mL/min/1.73m$^2$未満、60以上90mL/min/1.73m$^2$未満）］、時点、治療と時点の交互作用）。尿中ACRは、eGFRと同様のモデルを用いて解析した。ただし、尿中ACRの分布は大きな偏りがあるため、モデリングの前に値の対数変換を行った。主要評価項目、副次評価項目以外のすべての統計学的検定における有意水準は両側5%とし、CIはすべて95%の両側水準で示した。

なお、主要評価項目、副次評価項目について、性別、年齢[<65、≧65歳]、スクリーニング時のeGFR[30以上45mL/min/1.73m$^2$未満、45以上60mL/min/1.73m$^2$未満、60以上90mL/min/1.73m$^2$未満]、ベースライン時の尿中ACR[≦1000、>1000mg/g]などで層別した事前に規定されたサブグループ解析を行った。解析は主要評価項目、副次評価項目の解析モデルに基づいて実施した(両側α水準0.10)。これらの検定では多重性の調整は実施しなかった。

田辺三菱製薬(株)社内資料：第Ⅲ相国際共同治験(CREDENCE 試験)(DNE3001)(承認時評価資料)
Perkovic V, et al.: N Engl J Med 2019; 380(24): 2295-2306. Copyright© 2019 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.
カナグリフロジンは、海外ではヤンセンファーマ株式会社に導出されました。本試験はJanssen Research & Development 社が実施した臨床試験であり、著者に同社よりアドバイザリーボードの謝礼、治験運営委員会の謝礼、講演料、研究支援、コンサルタント料、その他の謝礼金を受領している者および同社の社員が含まれています。本試験のデータの解析、論文草稿の修正および投稿においてJanssen Pharmaceuticalの支援を受けました。また著者に第一三共株式会社よりコンサルタント料、助成金を受領している者が含まれています。

## 国内第Ⅲ相試験(2型糖尿病における糖尿病性腎症第3期の患者を対象とした長期投与試験) 試験概要

**対　象** 2型糖尿病における糖尿病性腎症第3期(顕性腎症期)患者308例(観察期開始日のeGFR30mL/min/1.73m$^2$以上90mL/min/1.73m$^2$未満、尿中ACR300mg/gCr以上5000mg/gCr以下、6.5%≦HbA1c値≦12.0%)。アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬をスクリーニング期開始日の5週以上前から最大承認用量(糖尿病性腎症の適応が未承認の場合、高血圧の最大承認用量)で使用。

**方　法** カナグル100mg群またはプラセボ群に無作為に割り付け(二重盲検)、1日1回104週間投与した。

**主要評価項目** eGFR 30% decline発生割合(治療期終了時[104週]のeGFRが観察期開始日および治療期開始日の平均値と比較して30%以上低下した被験者の割合)

**副次評価項目** ①eGFR 40% decline発生割合(治療期終了時[104週]のeGFRが観察期開始日および治療期開始日の平均値と比較して40%以上低下した被験者の割合)、②各評価時点(ベースライン時から投与52週目までは4週ごと、その後は64、76、88、104週)のeGFRの観察期開始日および治療期開始日の平均値からの変化量、③ベースライン時、4、8、12、24、36、52、64、76、88、104週時点の尿中ACR(早朝第一尿)の治療期開始日からの変化率、④イベントに関する評価項目(ベースラインから104週後まで)(1. 末期腎不全(ESRD)の初回発現、血清クレアチニンの倍化、腎死、CV死から成る複合評価項目、2. CV死および入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目、3. CV死、非致死性心筋梗塞および非致死性脳卒中から成る複合評価項目、4. 入院に至るうっ血性心不全、5. ESRD、血清クレアチニンの倍化、腎死から成る腎臓の複合評価項目、6. CV死、7. 原因を問わないすべての死亡、8. CV死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、入院に至るうっ血性心不全および入院に至る不安定狭心症から成るCVの複合評価項目 など)

**解析計画** 有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団(以下、FAS)とした。

**1)主要評価項目**

主解析として群間差の点推定値ならびにFarrington-Manning法を用いた95%CIを算出し、Multiple imputation法を用いて欠測を補完した。

**2)副次評価項目**

・eGFR 40% decline発生割合については主要評価項目と同様な解析を実施した。
・eGFRの変化量および尿中ACR(早朝第一尿)の変化率の評価指標に関しては、群、ベースラインの値、評価時点、群と評価時点との交互作用を含む反復測定混合モデルを用いて評価した。なお、尿中ACRに関しては、対数変換した尿中ACRを用いた。
・イベントに関する評価指標に関しては、各投与群のイベントを発現した被験者数、発現割合および1000人年あたりの事象発現率を算出した。

イベントに関する評価項目の1～8までの項目について、各イベントが発生するまでの時間を解析するためにKaplan-Meierプロットを投与群別に作成した。
観察期開始日のeGFR[30以上45mL/min/1.73m$^2$未満、45以上60mL/min/1.73m$^2$未満、60以上90mL/min/1.73m$^2$未満]によってベースラインハザードを層別化した層別化Cox比例ハザードモデルに投与群を因子として含めて解析し、HRとその95%CIおよびp値を示した。また、投与群ごとのイベントを発現した被験者数、発現割合をHRとその95%CIとともにforest plotに示した。

主要評価項目であるeGFR 30% decline発生割合および副次評価項目であるeGFR 40% decline発生割合について、性別、年齢[<65、≧65歳]、2型糖尿病の罹病期間[<中央値、≧中央値]、BMI[<30、≧30]、治療期開始日のHbA1c[<8、≧8]、観察期開始日および治療期開始日のeGFRの平均値[45mL/min/1.73m$^2$未満、45以上60mL/min/1.73m$^2$未満、60mL/min/1.73m$^2$以上]、観察期開始日のeGFR[30以上45mL/min/1.73m$^2$未満、45以上60mL/min/1.73m$^2$未満、60以上90mL/min/1.73m$^2$未満]、治療期開始日の尿中ACR[≦1000、>1000mg/gCr]、治療期開始日の収縮期血圧[≦中央値、>中央値]で層別したサブグループ解析を行った。また、eGFRの変化量、尿中ACRについて観察期開始日のeGFR(30以上45mL/min/1.73m$^2$未満、45以上60mL/min/1.73m$^2$未満、60以上90mL/min/1.73m$^2$未満)で層別したサブグループ解析を行った。

田辺三菱製薬(株)社内資料：2型糖尿病における糖尿病性腎症第3期の患者を対象とした長期投与試験(承認時評価資料)

SGLT2阻害剤

カナグリフロジン水和物錠 薬価基準収載

# カナグル®錠100mg

## CANAGLU® Tablets

カナグリフロジン水和物口腔内崩壊錠 薬価基準未収載

# **カナグル®OD錠100mg

## CANAGLU®*OD* Tablets

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者［輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］
2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

**3. 組成・性状
3.1 組成

| 販売名 | カナグル錠100mg | | | カナグルOD錠100mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 有効成分（1錠中） | カナグリフロジン水和物102mg（カナグリフロジンとして100mg） | | | | | |
| 添加剤 | D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄 | | | D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール（完全けん化物）、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、スクラロース、黄色三二酸化鉄、香料、トコフェロール | | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | カナグル錠100mg | | | カナグルOD錠100mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性状・剤形 | うすい黄色・フィルムコーティング錠 | | | 淡黄褐色・素錠（口腔内崩壊錠） | | |
| 外形 | | | | | | |
| | 直径(mm) | 厚さ(mm) | 重量(mg) | 直径(mm) | 厚さ(mm) | 重量(mg) |
| | 7.6 | 3.4 | 144.3 | 9.5 | 4.4 | 303 |

**4. 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。

**5. 効能又は効果に関連する注意**
〈2型糖尿病〉
5.1 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。
5.2 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖低下作用が期待できないため、投与しないこと。［8.5、8.6、9.2.1、16.6.1 参照］
5.3 中等度腎機能障害患者では本剤の血糖低下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.5、8.6、9.2.2、16.6.1、17.1.1-17.1.3 参照］
5.4 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉
5.5 eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、新規に投与しないこと。また、本剤投与中にeGFRが30mL/min/1.73m²未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。［8.5、9.2.1 参照］
5.6「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。［17.1.4、17.1.5 参照］

**6. 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。

**8. 重要な基本的注意**
8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.2、11.1.1 参照］
8.2 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。［9.1.3、9.2.1、9.2.2、9.8.2、10.2、11.1.2 参照］
8.3 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。［9.1.4、11.1.4 参照］
8.4 血糖コントロール改善を目的として使用する場合は、本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
8.5 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、腎機能障害の悪化に注意すること。［5.2、5.3、5.5、9.2.1、9.2.2 参照］
8.6 血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。［5.2、5.3、9.2.1、9.2.2 参照］
8.7 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、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。
・悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。
・特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
・患者に対し、以下の点を指導すること。
・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。
［11.1.3 参照］
8.8 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
8.9 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
8.10 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。［11.1.1 参照］

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**
**9.1 合併症・既往歴等のある患者**
**9.1.1 心不全（NYHA心機能分類Ⅳ）のある患者**
使用経験がなく、安全性が確立していない。
**9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態**
・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者
［8.1、11.1.1 参照］
**9.1.3 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）**
本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。［8.2、10.2、11.1.2 参照］
**9.1.4 尿路感染、性器感染のある患者**
症状を悪化させるおそれがある。［8.3、11.1.4 参照］
**9.2 腎機能障害患者**
**9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者**
〈2型糖尿病〉
血糖コントロール改善を目的に投与しないこと。本剤の血糖低下作用が期待できない。［5.2、8.2、8.5、8.6、16.6.1 参照］
〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉
eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者では新規に投与しないこと。また、本剤投与中にeGFRが30mL/min/1.73m²未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。［5.5、8.5、16.6.1 参照］
**9.2.2 中等度腎機能障害患者**
〈2型糖尿病〉
投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の血糖低下作用が十分に得られない可能性がある。［5.3、8.2、8.5、8.6、16.6.1、17.1.1-17.1.3 参照］
**9.3 肝機能障害患者**
**9.3.1 高度肝機能障害患者**
これらの患者（Child-Pugh分類で合計スコア9超）を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］
**9.5 妊婦**
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されており、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。
**9.6 授乳婦**
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されており、哺育期間中に出生児の体重増加抑制や幼若動物の腎盂の拡張、尿細管の拡張が認められている。
**9.7 小児等**
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
**9.8 高齢者**
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
9.8.1 一般に生理機能が低下していることが多い。
9.8.2 脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。［8.2、11.1.2 参照］

**10. 相互作用**
本剤は、主としてUGT1A9及びUGT2B4により代謝される。本剤はP-糖蛋白質の基質であり、弱い阻害作用を有する。［16.4.2、16.5.2 参照］
**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 糖尿病用薬<br>スルホニルウレア剤<br>速効型インスリン分泌促進薬<br>α-グルコシダーゼ阻害薬<br>ビグアナイド系薬剤<br>チアゾリジン系薬剤<br>DPP-4阻害薬<br>GLP-1受容体作動薬<br>インスリン製剤等<br>［11.1.1 参照］ | 低血糖症状が起こるおそれがある。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、これらの薬剤の減量を検討すること。 | 血糖降下作用が増強される。 |

●詳細は電子添文等をご参照ください。
●禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873969 |

**貯　　法**：室温保存
** **有効期間**：錠3年、OD錠2年
**規制区分**：処方箋医薬品[注)]
注）注意-医師等の処方箋により使用すること

| | 錠100mg | OD 錠100mg |
|---|---|---|
| **承認番号** | 22600AMX00744 | 30600AMX00108 |
| 薬価収載 | 2014年９月 | － |
| **販売開始** | 2014年９月 | － |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 血糖降下作用を増強する薬剤<br>β-遮断剤<br>サリチル酸剤<br>モノアミン酸化酵素阻害剤等 | 血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 血糖降下作用が増強される。 |
| 血糖降下作用を減弱する薬剤<br>アドレナリン<br>副腎皮質ホルモン<br>甲状腺ホルモン等 | 血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 血糖降下作用が減弱される。 |
| ジゴキシン<br>［16.7.2 参照］ | 本剤300mgとの併用によりジゴキシンのCmax及びAUCがそれぞれ36%及び20%上昇したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。 | 本剤のP-糖蛋白質阻害作用による。 |
| リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等<br>［16.7.1 参照］ | リファンピシンとの併用により本剤のCmax及びAUCがそれぞれ28%及び51%低下したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。 | 本剤の代謝酵素であるUGT1A9及びUGT2B4をこれらの薬剤が誘導することにより、本剤の代謝が促進される。 |
| 利尿作用を有する薬剤<br>ループ利尿薬<br>サイアザイド系利尿薬等<br>［8.2、9.1.3、11.1.2 参照］ | 必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。 | 左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。 |
| * 炭酸リチウム | リチウムの作用が減弱されるおそれがある。 | 血清リチウム濃度が低下する可能性がある。 |

**11. 副作用**
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 低血糖**（4.8%）
低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行い、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。［8.1、8.10、9.1.2、10.2、17.1.1、17.1.2、17.2.1、17.2.2 参照］

**11.1.2 脱水**（0.1%）
口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。［8.2、9.1.3、9.8.2、10.2 参照］

**11.1.3 ケトアシドーシス**（0.1%）
ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。［8.7 参照］

**11.1.4 腎盂腎炎**（0.1%）、**外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）**（頻度不明）、**敗血症**（頻度不明）
腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。［8.3、9.1.4 参照］

**11.2 その他の副作用**

| | 1%以上 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 尿路感染 | カンジダ性亀頭炎、膀胱炎、腟感染、外陰部腟カンジダ症、真菌性性器感染、外陰腟真菌感染 | 細菌尿、蜂巣炎、結膜炎、性器カンジダ症、口腔カンジダ症、歯周炎、肺炎、股部白癬、外陰部炎、外陰腟炎、カンジダ感染 | |
| 血液およびリンパ系障害 | | 赤血球増加症 | 貧血、白血球増加症 | |
| 代謝および栄養障害 | 無症候性低血糖 | 高カリウム血症、高尿酸血症、ケトーシス、食欲減退 | 水分過負荷、痛風、高血糖、低ナトリウム血症、血液量減少症、代謝性アシドーシス、多飲症 | |
| 神経系障害 | | 浮動性めまい、体位性めまい、頭痛 | 脳血管発作、糖尿病性ニューロパチー、労作性めまい、味覚異常、末梢性ニューロパチー | 失神 |
| 眼障害 | | | 糖尿病網膜症、網膜症 | |
| 耳および迷路障害 | | 回転性めまい | 耳鳴、突発性難聴 | |
| 心臓障害 | | | 狭心症、不安定狭心症、心房細動、うっ血性心不全、冠動脈疾患、動悸、頻脈、心室性期外収縮、急性冠動脈症候群 | |
| 血管障害 | | 低血圧、起立性低血圧 | 高血圧 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 呼吸困難 | 咳嗽 | |
| 胃腸障害 | 便秘 | 腹部膨満、腹痛、下痢、口内乾燥、胃炎、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐 | 腹部不快感、上腹部痛、慢性胃炎、嚥下障害、痔核、過敏性腸症候群 | |
| 肝胆道系障害 | | | 肝機能異常 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 湿疹、そう痒症、発疹、皮膚潰瘍、蕁麻疹、中毒性皮疹 | 接触皮膚炎、薬疹、全身性皮疹、皮膚病変、全身性そう痒症、糖尿病性足病変 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 筋痙縮 | 背部痛、筋力低下 | |
| 腎および尿路障害 | 頻尿 | 排尿困難、緊張性膀胱、尿意切迫、夜間頻尿、多尿、糖尿病性腎症、腎機能障害、慢性腎臓病、急性腎障害、末期腎疾患 | 腎結石症、中毒性ネフロパシー、蛋白尿、尿失禁 | |
| 生殖系および乳房障害 | | 亀頭包皮炎、陰部そう痒症、外陰腟そう痒症 | 良性前立腺肥大症、腟分泌物、勃起不全 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 疲労、空腹、倦怠感、末梢性浮腫、口渇 | 無力症、胸部不快感、悪寒、注射部位内出血 | |
| 臨床検査 | 血中ケトン体増加 | 血中クレアチニン増加、血中尿素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、糸球体濾過率減少、尿中血陽性、体重減少、尿中ケトン体陽性、尿量増加 | 血中重炭酸塩減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、ヘマトクリット増加、赤血球数増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、肝酵素上昇 | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | 転倒、上腕骨骨折 | |

**12. 臨床検査結果に及ぼす影響**
本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

**13. 過量投与**

**13.1 処置**
末期腎不全患者では、4時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかったとの報告がある。［16.6.1 参照］

**14. 適用上の注意**

**14.1 薬剤交付時の注意**
**〈製剤共通〉**
**14.1.1** PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
**〈OD錠〉**
** **14.1.2** 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
** **14.1.3** 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

**15. その他の注意**

**15.1 臨床使用に基づく情報**
海外で行われた脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する、血糖コントロール不良な2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験において、カナグリフロジンとして100又は300mgを1日1回投与された患者では、プラセボを投与された患者よりも、下肢切断の発現頻度が有意に高かった（ハザード比：1.97、95%信頼区間1.41-2.75）との報告がある。本剤の承認用量は100mg/日である。
国内及び海外で行われた2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした大規模臨床試験において、カナグリフロジンとして100mgを1日1回投与された患者での下肢切断の発現頻度のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1.11（95%信頼区間0.79-1.56）であった。

**15.2 非臨床試験に基づく情報**
雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験（10、30及び100mg/kg/日）において、10mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットに本剤10mg/kg/日（雄）又は100mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約6倍又は約84倍であった。

**21. 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。

** **22. 包装**
**〈カナグル錠100mg〉**
100錠［10錠（PTP）×10］、500錠［10錠（PTP）×50］、
140錠［14錠（PTP）×10］、500錠［バラ］
**〈カナグルOD錠100mg〉**
100錠［10錠（PTP）×10］

製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10
製品情報に関するお問い合わせ
TEL：0120-753-280(くすり相談センター)
販売情報提供活動に関するご意見
TEL：0120-268-571
プロモーション提携(文献請求先及び問い合わせ先を含む)
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1
製品情報お問い合わせ先
製品情報センター　TEL：0120-189-132

# MEMO

# MEMO

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ
TEL：0120-753-280（くすり相談センター）
販売情報提供活動に関するご意見
TEL：0120-268-571

プロモーション提携（文献請求先及び問い合わせ先を含む）
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

〈製品情報お問い合わせ先〉
第一三共株式会社　製品情報センター
TEL：0120-189-132
〔受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日、当社休日を除く）〕



CAN7RM0107　CAN-312MN　2024年3月改訂　（審）24Ⅲ035