
カナグル[®]錠 100mg
製造販売承認申請書添付資料
第 2 部（モジュール 2）

2.5 臨床に関する概括評価

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....	4
2.5 臨床に関する概括評価.....	7
2.5.1 製品開発の根拠.....	7
2.5.1.1 薬理学的分類の特定.....	7
2.5.1.2 2型糖尿病の臨床的／病態生理学的側面.....	7
2.5.1.3 2型糖尿病に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景..	12
2.5.1.4 臨床開発計画.....	13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	28
2.5.2.1 製剤開発の概観.....	28
2.5.2.2 臨床試験製剤及び国内申請製剤における生物学的同等性.....	29
2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ.....	30
2.5.2.4 食事の影響.....	30
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	32
2.5.3.1 薬物動態.....	32
2.5.3.2 薬力学的作用.....	34
2.5.3.3 特別な母集団における薬物動態及び薬力学的作用.....	35
2.5.3.4 薬物相互作用.....	38
2.5.3.5 QT/QTc 間隔に及ぼす影響.....	39
2.5.3.6 光過敏性.....	40
2.5.3.7 特別な試験の結果.....	40
2.5.4 有効性の概括評価.....	41
2.5.4.1 有効性の概括評価に用いた臨床試験.....	41
2.5.4.2 試験デザイン及び試験方法.....	43
2.5.4.3 有効性の検討.....	47
2.5.4.4 部分集団における有効性の検討.....	75
2.5.4.5 効果の持続及び耐薬性.....	77
2.5.4.6 有効性と用法・用量の関係.....	77
2.5.4.7 有効性のまとめ.....	78
2.5.5 安全性の概括評価.....	81
2.5.5.1 安全性評価計画.....	81
2.5.5.2 曝露状況.....	84
2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性.....	86
2.5.5.4 有害事象.....	87
2.5.5.5 臨床検査値の評価.....	132

2.5.5.6	バイタルサイン，心電図の評価	135
2.5.5.7	特別な患者集団及び状況下における安全性	136
2.5.5.8	安全性のまとめ	138
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	144
2.5.6.1	ベネフィット	144
2.5.6.2	リスク	147
2.5.6.3	結論	151
2.5.7	参考文献	152

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
Apo B	apolipoprotein B	アポリポ蛋白 B
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性たん白質
BG	biguanides	ビグアナイド薬
BMI	body mass index	—
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CTX	C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen	I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CV	cardiovascular	心血管疾患
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E _{max}	maximum effect	最大効果
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FS-MMTT	frequently-sampled mixed-meal tolerance test	頻回採血混合食事負荷試験
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HEAC	hepatic events assessment committee	肝イベント評価委員会
HR	hazard ratio	ハザード比
IAUC	incremental area under the plasma concentration-time curve	—
IC ₅₀	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ISR	insulin secretion rate	—
JDS	Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会
JRD 社	Janssen Research & Development, LLC	Janssen Research & Development 社
MACE	major adverse cardiovascular events	—
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
MedDRA/J	—	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	modified-intent-to-treat	—
MMTT	mixed-meal tolerance test	混合食事負荷試験
MPG	mean plasma glucose	平均血糖値
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連たん白質
NAG	β -N acetyl D glucosaminidase	β -N アセチル D グルコサミニダーゼ
NDA	New drug application	新薬承認申請
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	—
NTX	type I collagen cross-linked N-telopeptide	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OC	osteocalcin	オステオカルシン
OGTT	oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
P1NP	procollagen type I N-terminal propeptide	I 型プロコラーゲン N-プロペプチド
PDLC	predefined limits of change	事前に規定した変化の範囲
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PT	preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
RT _G	renal threshold for glucose excretion	腎糖排泄閾値
SGLT	sodium glucose co-transporter	ナトリウム-グルコース共輸送体
SMBG	self-monitoring of blood glucose	血糖自己測定
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SU	sulfonylureas	スルホニル尿素薬
t _{1/2}	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
t _{max}	time to reach C _{max}	最高濃度到達時間
TZD	thiazolidinediones	チアゾリジン薬
UGE	urinary glucose excretion	尿中グルコース排泄量
UGT	uridine-5'-diphospho- α -D-glucuronosyltransferase	ウリジン-5'-ニリン酸- α -D-グルクロン酸転移酵素

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
α -GI	α -glucosidase inhibitors	α -グルコシダーゼ阻害薬

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類の特定

カナグリフロジン水和物は、田辺三菱製薬株式会社にて新規に創製された選択的ナトリウム・グルコース共輸送体（以下、SGLT）2 阻害薬である。カナグリフロジン水和物は、SGLT2 を選択的に阻害し、腎臓の近位尿細管でのグルコース再吸収を抑制することにより、血中に過剰に存在するグルコースを尿糖として排泄する作用を有し、その結果、血糖低下作用を発揮する 2 型糖尿病治療薬である [1] [2]。

2.5.1.2 2 型糖尿病の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.2.1 2 型糖尿病の病態

糖尿病とは、インスリンの作用不足に基づく慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。この疾患群の共通の特徴はインスリン効果の不足であり、それにより糖、脂質、たんぱく質を含むほとんどすべての代謝系に異常をきたす [3]。

国際糖尿病連合の発表によると、2011 年の糖尿病患者数は、約 3 億 6,600 万人（有病率は成人の 8.3%）と推計されており、2030 年には約 5 億 5,200 万人に増加すると予測されている [4]。本邦においては、2007 年の厚生労働省国民健康・栄養調査 [5] によると、糖尿病が強く疑われる人が約 890 万人、糖尿病の可能性を否定できない人を含めると約 2,210 万人と推計されており、今後ますます増加することが予測されている。

糖尿病は成因に基づき、主として 1 型糖尿病と 2 型糖尿病に分類される。2 型糖尿病は糖尿病の 95%以上を占め、膵 β 細胞からのインスリンの分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に、過食（特に高脂肪食）、運動不足などの生活習慣、及びその結果としての肥満が環境因子として加わりインスリン作用不足を生じて発症する [3]。インスリン作用不足は、インスリン抵抗性とインスリン分泌量により規定されるが、その両者が種々の程度に重なりインスリン作用不全に陥り、高血糖が生じる。持続する高血糖は、インスリン分泌の低下やインスリン抵抗性の増大を助長し、糖尿病の病態が更に悪化するという悪循環が形成される（糖毒性：glucose toxicity）[6] [7]。また、肥満、特に腹部肥満、内臓脂肪型肥満の患者では、インスリン抵抗性が増大しており、代償的な膵 β 細胞からのインスリンの過剰分泌によりインスリン作用不足を補うが、最終的にはこの過剰分泌が膵 β 細胞の疲弊を招き、膵 β 機能が低下することも進行の一因となっている。

慢性的に続く高血糖や代謝異常は、慢性の血管合併症、すなわち、網膜・腎の細小血管障害及び全身の動脈硬化症による大血管障害（虚血性心疾患、脳血管障害、下肢閉塞性動脈硬化症など）の要因となっており、末梢神経障害、白内障などの合併症も惹起させる。現在、糖尿病腎症は新規透析導入の最大の原因疾患であり、糖尿病網膜症は成人中途失明の原因疾

患としても第2位に位置するなど患者の生活の質（以下、QOL）を著しく低下させている。

更に糖尿病は動脈硬化性疾患の重要な危険因子であり、欧米のメタアナリシスの結果から、冠動脈疾患、脳梗塞発症の非糖尿病患者に対する糖尿病患者のハザード比（以下、HR）（多因子調整後）はそれぞれ2.00、2.27と報告されている[8]。日本においても、久山町研究の結果から、2型糖尿病患者の耐糖能正常者に対する冠動脈疾患、脳梗塞発症の相対リスク（多因子調整後）はそれぞれ2.6、3.2と高いことが報告されている[9]。このような合併症の発症は、患者のQOLを低下させるのみならず予後にも影響し、その結果、非糖尿病患者と比較して平均寿命が10～13年短くなっている[10]。

2.5.1.2.2 2型糖尿病の治療の現状と問題点

(1) 治療目標 [11]

糖尿病の治療目標は、糖尿病症状を除くことはもとより、糖尿病に特徴的な合併症、糖尿病に併発しやすい合併症の発症、増悪を防ぎ、健康人と同様なQOLを保ち、健康人と変わらない寿命を全うすることにある。そのためには、細小血管症及び大血管症の発症、進展を阻止することが重要であり、血糖、体重、血圧、血清脂質を総合的にコントロールする必要がある。

1) 血糖値の管理目標 [11]

治療開始後早期に良好な血糖コントロールを達成し、その状態を維持できれば、長期予後の改善が期待できる[12]。細小血管症の進展抑制あるいは発症予防には空腹時血糖値及びHbA1cの是正が重要であり[13]、大血管症の抑制には更に食後高血糖の是正も必要である[14]。国内では、日本糖尿病学会が作成した血糖コントロールの指標と評価[3]において、HbA1c、空腹時血糖値及び食後2時間血糖値の3つの血糖コントロール指標を定めている（表2.5.1.2-1）。血糖コントロールの急激な是正あるいは厳格すぎる血糖コントロールは、ときに重篤な低血糖、細小血管症の増悪、突然死などを起こしうる。よって、患者の状態に応じて、一日を通じて低血糖を引き起こすことなく空腹時及び食後高血糖を是正し、その結果HbA1cを正常化させることが治療目標となる。

表 2.5.1.2-1 血糖コントロール指標と評価

指標	コントロールの評価とその範囲				
	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA1c (NGSP) (%)	6.2 未満	6.2～6.9 未満	6.9～7.4 未満	7.4～8.4 未満	8.4 以上
HbA1c (JDS) (%)	5.8 未満	5.8～6.5 未満	6.5～7.0 未満	7.0～8.0 未満	8.0 以上
空腹時血糖値 (mg/dL)	80～110 未満	110～130 未満	130～160 未満		160 以上
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	80～140 未満	140～180 未満	180～220 未満		220 以上

NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program, JDS : Japan Diabetes Society.

文献 [3] より引用

2) 血糖値以外の管理目標

血糖値以外のコントロール指標として、糖尿病治療ガイド 2012-2013 [15] では、体重、血圧、血清脂質を設定している（表 2.5.1.2-2）。

表 2.5.1.2-2 血糖値以外のコントロール指標

項目		目標値
体重	body mass index (BMI)	22
血圧	収縮期血圧	130 mmHg 未満（尿蛋白 1g/日以上の場合 125 mmHg 未満）
	拡張期血圧	80 mmHg 未満（尿蛋白 1g/日以上の場合 75 mmHg 未満）
血清 脂質	LDL コレステロール	120 mg/dL 未満（冠動脈疾患がある場合 100 mg/dL 未満）
	中性脂肪	150 mg/dL 未満（早朝空腹時）
	HDL コレステロール	40 mg/dL 以上
	non-HDL コレステロール	150 mg/dL 未満（冠動脈疾患がある場合 130 mg/dL 未満）

文献 [15] より引用

(a) 体重 [11] [15]

肥満、特に腹部肥満、内臓脂肪型肥満はインスリン抵抗性、高血圧、脂質異常症に深く関連しているため、血糖コントロールに加えて、これらの病態を総合的に判定し改善することが動脈硬化性心疾患をはじめとする糖尿病合併症の発症進展予防のために必要である。日本においては、body mass index（以下、BMI） 25 kg/m^2 以上を肥満とし、BMI 22 kg/m^2 を目標とする。肥満の人は、当面は現在体重の 5%減を目指し、達成後は 20 歳時の体重や個人の体重変化の経過、身体活動量などを参考に目標体重を決めることとしている。

(b) 血圧 [11] [16]

血圧は、糖尿病と独立した心血管疾患（以下、CV）の危険因子であり、高血圧合併糖尿病がハイリスクであることは広く認知されている。「健康日本 21」によれば、収縮期血圧 10 mmHg の上昇で脳卒中の罹患、死亡のリスクを男性で約 20%、女性で約 15%高め、冠動脈疾

患罹患・死亡のリスクを男性で約 15%高めることが示されており、国民の平均値として収縮期血圧を 2 mmHg 低下することにより、虚血性心疾患及び脳卒中の罹患率はそれぞれ 5.4%及び 6.4%の低下が期待できるとされている。高血圧を合併した糖尿病患者はハイリスクであるとの判断から、また Hypertension Optimal Treatment study (HOT study)などの結果を重視し、降圧目標を 130/80 mmHg 未満としている。

(c) 血清脂質 [11] [17]

2 型糖尿病患者に合併する脂質代謝異常は、高中性脂肪血症、高 LDL-C 血症のいずれも出現し、同時に低 HDL-C 血症が存在することが多い。

LDL-C

LDL-C の低下量と CV イベントの低下率が直線的な関係にあることは糖尿病患者、非糖尿病患者共に見られている。LDL-C が 38.6 mg/dL (1 mmol/L) 低下するごとに糖尿病患者の総死亡リスクは 9%、冠動脈疾患死亡リスクは 12%、主要冠動脈イベント（急性心筋梗塞発症あるいは冠動脈疾患死亡）リスクは 22%、脳卒中発症リスクは 21%低下すると報告されている [18]。欧米では lower-the-better の考えに基づき、LDL-C の大きな低下が得られる治療が求められている。一方、本邦では 100 mg/dL より更に低く設定すべきエビデンスは乏しく結論がでておらず、現時点では目標値として 120 mg/dL 未満（冠動脈疾患がある場合 100 mg/dL 未満）が設定されている。

HDL-C

HDL-C の低値は冠動脈疾患の発症リスクとなり、逆に高値ほどリスクが減少する。40 mg/dL 未満で冠動脈疾患の発症リスクの上昇が示されており、目標値として 40 mg/dL 以上が設定されている。

中性脂肪

中性脂肪の高値が冠動脈疾患リスクと関連することは多くの報告がある。我が国の疫学調査では、空腹時中性脂肪 150 mg/dL 以上で冠動脈疾患の発症が増加することが示されており、目標値として 150 mg/dL 未満が設定されている。

non-HDL-C

高中性脂肪血症が前面にでてくる脂質異常の管理には、LDL-C ではなく non-HDL-C が有用であり、管理目標として LDL-C に 30 mg/dL 追加した値が設定されている。non-HDL-C の増加は糖尿病患者の CV 死亡リスクと有意に相関することが報告されている [19]。

(2) 2 型糖尿病の治療方針

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン [11] で示されている 2 型糖尿病の治療方針

を図 2.5.1.2-1 に示した。

2 型糖尿病の治療方針は適切な食事療法、運動療法及び生活習慣改善に向けての患者教育が基本となるが、これらの治療を 2, 3 ヶ月継続しても目標の血糖コントロールを達成できない場合には経口血糖降下薬、インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬による治療を開始する。代謝異常の程度のみならず、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能、並びにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価して、経口血糖降下薬かインスリン製剤か GLP-1 受容体作動薬か、経口血糖降下薬を使用する場合にはどの種類の薬剤かを決定する。1 種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合には、食事療法・運動療法の徹底を図り、更に必要であれば、作用機序の異なった薬を併用する。2 型糖尿病に対する経口血糖降下薬は、現在、肝糖放出の抑制、インスリン抵抗性改善、インスリン分泌促進などを作用機序とする 6 種類の薬剤が市販されている。経口血糖降下薬の選択は、個々の薬剤の作用の特性や副作用を考慮に入れながら、個々の患者の病態に応じて行う。

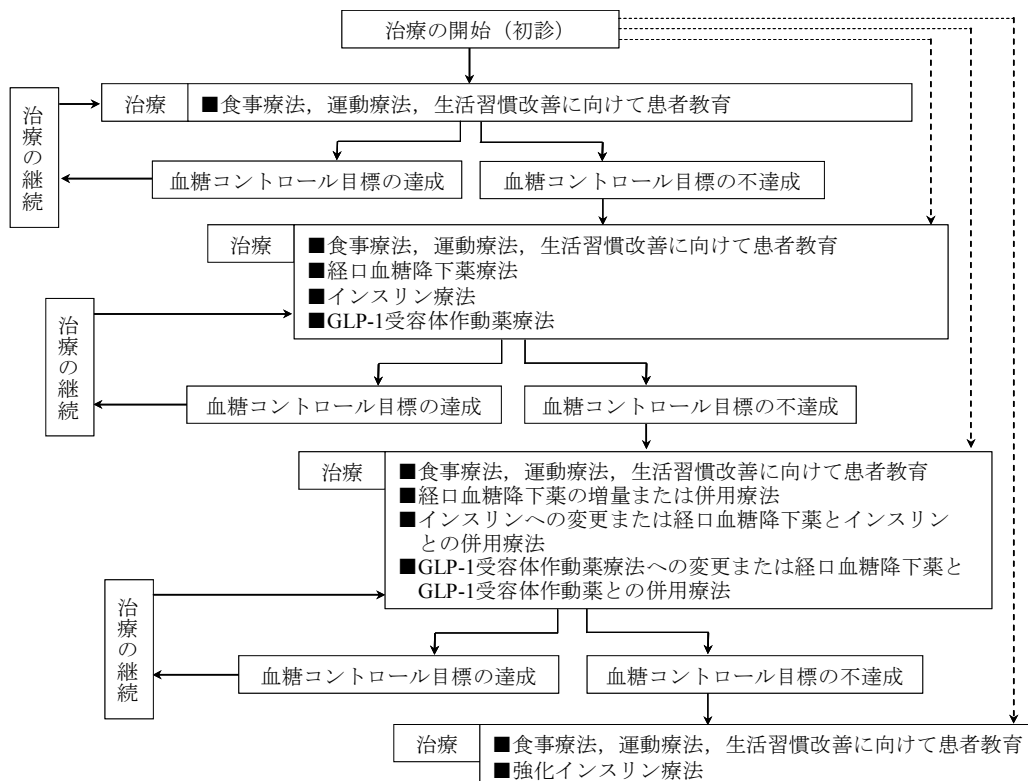


図 2.5.1.2-1 2 型糖尿病の治療

文献 [11] より引用

(3) 2 型糖尿病の治療の問題点

2 型糖尿病の病態・病因は様々であり、単剤では血糖コントロールが不十分な場合も多く、作用機序の異なる薬剤による併用療法が行われることも多い。単独療法でも多くは進行性に血糖コントロールが悪化し、複数剤の併用が必要となり、インスリン療法が必要となること

も少なくない。この血糖コントロール不良の進行の背景には、膵 β 細胞機能の低下がある。肥満糖尿病を肥満のまま、あるいは高血糖のまま放置することは相対的に膵 β 細胞量を減少させるなど更に病態を悪化させることから、体重を減少させてインスリン抵抗性の改善を図りつつ血糖コントロールすることが必要である。

現在、様々な薬剤が使用されているが、体重の増加、浮腫、乳酸アシドーシス、低血糖、消化器系副作用、長期間使用していると次第に臨床効果がなくなる（二次無効）などの問題を伴うことがあり、厳格な血糖コントロールの阻害要因となっている。

以上のことから、忍容性に優れ、二次無効なく長期にわたり良好な血糖コントロールを可能とし、更には、体重減少を伴い、膵 β 細胞機能及びインスリン分泌を維持、回復する新規血糖降下薬が望まれている。

2.5.1.3 2 型糖尿病に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

SGLT は、単糖とナトリウムの共輸送担体であり、7 種類のサブタイプが知られている [2]。腎臓の近位尿細管にはグルコースに対して高親和性の SGLT1 及びグルコースに対して低親和性の SGLT2 が発現している（図 2.5.1.3-1）。SGLT2 は、腎臓の近位尿細管起始部（S1 領域）管腔側刷子縁膜に局限して発現している [20]。腎糸球体でろ過された原尿には血漿と同じ濃度のグルコースが含まれているが、SGLT2 はその大部分を血液中に再吸収する役割を果たしている。一方、SGLT1 は近位尿細管の遠位部（S3 領域）に分布しており、原尿中に残存したグルコースをほぼ完全に再吸収する [2]。このように、腎臓では SGLT2 と SGLT1 が協調して機能することにより、健康成人の尿中にはグルコースがほとんど検出されない [2]。

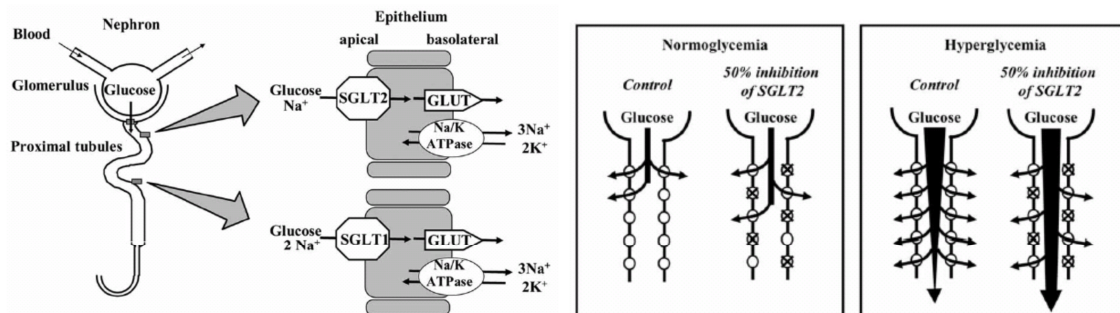


図 2.5.1.3-1 SGLT2 阻害薬による腎尿細管でのグルコースの再吸収阻害

[21] より引用

SGLT2 遺伝子に変異を有し、その機能に異常があると、血糖値は正常であるにもかかわらず尿糖が陽性となる腎性糖尿（renal glucosuria）を呈するが、一般に無症状で腎の機能不全は認められない [22]。一方、SGLT1 は、小腸にも発現しており、主に消化管におけるグルコースの吸収に関与しており、SGLT1 遺伝子変異で認められる尿糖は、SGLT2 遺伝子変異を有する場合に比べ軽度である [23]。このように、SGLT2 は腎でのグルコースの再吸収におい

て主要な役割を担っていると考えられている。

腎臓での糖再吸収は、健康成人においてその閾値（renal threshold）であるおよそ 180～200 mg/dL までは、血糖値の上昇に応じて直線的に増加するとされている [24] [25]。糖尿病などで、グルコース濃度が閾値を超えると、糖再吸収システムは飽和し、尿中にグルコースが漏出するようになる [26]。2 型糖尿病患者では、健康成人に比べて、尿細管での SGLT2 の発現が亢進し [27]、それに伴い腎臓における糖再吸収量が増加している [28] ことが高血糖の成因の一つになっていると考えられている。したがって、SGLT2 を阻害することで、糖尿病で亢進している腎臓でのグルコース再吸収を抑制し、血中に過剰に存在するグルコースの尿中排泄を促進することにより、空腹時血糖並びに食後血糖を改善し、高血糖を是正することが期待できる。高血糖の持続による糖毒性を早期に断ち切ることで、糖尿病の進展を抑制すること、更には、合併症の発症を予防あるいは進展を抑制することが期待されている [29]。また、SGLT2 阻害薬は、尿糖排泄に伴うカロリーロスによる体重減少作用を有し [29] [30]、インスリン分泌を促進させず血糖低下時の糖応答を抑制しないため低血糖リスクが低いと期待されている [2]。

SGLT2 阻害薬は、既存の糖尿病治療薬とは全く異なる作用機序を持つ薬剤であり、本邦において本剤の承認申請時点で糖尿病治療薬として承認されている薬剤はない。患者のインスリン分泌能やインスリン抵抗性に依存せずに、血糖コントロールを改善させることから、幅広い患者層が対象になると期待される。更に、糖毒性の軽減、インスリン需要の低下と膵 β 細胞機能の維持・回復、体重減少、内臓脂肪減少、血圧低下により糖尿病の進展抑制や合併症の発症予防及び進展抑制に寄与する可能性があり、画期的な糖尿病治療薬となる可能性がある。

2.5.1.4 臨床開発計画

日本におけるカナグリフロジンの開発は、田辺三菱製薬株式会社が行った。すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) を遵守して実施した。また、第 III 相試験は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）に基づき実施した。

なお、海外の開発は共同開発会社である Janssen Research & Development 社（以下、JRD 社）が行った。米国では 2012 年 5 月に承認申請され、2013 年 3 月に承認を取得した。また欧州では 2012 年 6 月に承認申請された。

2.5.1.4.1 国内の開発計画

日本人を対象としたすべての臨床試験一覧を表 2.5.1.4-1 に示し、その開発の経緯を要約する。

表 2.5.1.4-1 国内臨床試験一覧（評価資料）（1/2）

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量、投与方法	被験者数	投与期間 ¹⁾	添付資料番号
TA-7284-01	健康成人男性を対象とした単回投与試験	健康成人男性	〔漸増投与パート〕 単回投与、ランダム化、 二重盲検、P 対照、 用量漸増	a) 30, 100, 200, 400, 800 mg（懸濁剤、単回）： 経口投与 b) プラセボ（単回）：経口投与	40 名 （実薬 30 名、 プラセボ 10 名）	単回	[5.3.3.1-1]
			〔食事の影響パート〕 単回投与、ランダム化、非 盲検、2 期クロスオーバー	a) 200 mg（懸濁剤、単回）：絶食時又は食後経 口投与	8 名	単回 （2 期）	
TA-7284-02	2 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験	2 型糖尿病患者	単回及び 14 日間連続投与、 ランダム化、二重盲検、 P 対照、用量漸増	a) 25, 100, 200, 400 mg q.d.：経口投与 b) プラセボ q.d.：経口投与	61 名 （実薬 51 名、 プラセボ 10 名）	単回 +14 日間	[5.3.3.2-1]
TA-7284-03	素錠及びフィルムコーティング錠の相対的バイオアベイラビリティ試験	健康成人男性	単回投与、ランダム化、非 盲検、2 期クロスオーバー	a) 25, 200 mg（素錠及びフィルムコーティング錠、単回）：経口投与	20 名	単回 （2 期）	[5.3.1.2-1]
TA-7284-04	第 II 相用量設定試験	2 型糖尿病患者	多施設共同、ランダム化、 P 対照、二重盲検、並行群 間比較	a) 50, 100, 200, 300 mg q.d.：経口投与 b) プラセボ q.d.：経口投与	383 名 （実薬 308 名、 プラセボ 75 名）	12 週間	[5.3.5.1-1]
TA-7284-05	第 III 相検証的試験	2 型糖尿病患者	多施設共同、ランダム化、 P 対照、二重盲検、並行群 間比較	a) 100, 200 mg q.d.：経口投与 b) プラセボ q.d.：経口投与	272 名 （実薬 179 名、 プラセボ 93 名）	24 週間	[5.3.5.1-2]

表 2.5.1.4-1 国内臨床試験一覧（評価資料）（2/2）

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量、投与方法	被験者数	投与期間 ¹⁾	添付資料番号
TA-7284-06	第 III 相単独又は併用療法 長期投与試験	2 型糖尿 病患者	多施設共同、ランダム化、 非盲検、長期投与	a) 100, 200 mg q.d. : 経口投与	1299 名	52 週間	[5.3.5.2-1]
TA-7284-07	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	2 型糖尿 病患者 ²⁾	単回投与、ランダム化、 非盲検、 2 期クロスオーバー	a) 100, 200 mg (単回) : 経口投与	24 名 (中等度腎機能障 害、正常腎機能 各 12 名)	単回 (2 期)	[5.3.4.2-1]
TA-7284-08	食事の影響試験	健康成人 男性	単回投与、ランダム化、非 盲検、2 期クロスオーバー	a) 200 mg (単回) : 空腹時又は食後経口投与	24 名	単回 (2 期)	[5.3.1.1-1]
TA-7284-10	テネリグリプチンとの薬 物相互作用試験	健康成人 男性	非盲検、上乗せ（被相互作 用薬単回投与、相互作用薬 反復投与）	[Group 1] カナグリフロジン 200 mg（被相互作用薬、単 回）、テネリグリプチン 40 mg q.d. (9 日間) : 経 口投与	25 名	単回単独 +単回併用	[5.3.3.4-1]
				[Group 2] テネリグリプチン 40 mg (被相互作用薬、単回)、 カナグリフロジン 200 mg q.d. (9 日間) : 経口投 与	19 名	9 日間 (7 日目併 用投与)	

q.d. : 1 日 1 回, P 対照 : プラセボ対照.

1) カナグリフロジンの投与期間, 2) 中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者, 及び正常腎機能を有する 2 型糖尿病患者.

a) 被験薬 (カナグリフロジン), b) 対照薬.

国内第Ⅰ相試験（TA-7284-01 試験）

第Ⅰ相試験として、日本人健康成人男性を対象とし、カナグリフロジン（懸濁剤）30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg 又はプラセボを単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用及び200 mg 投与時の食事の影響について検討した。

相談

20 年 月 日に 相談（受付番号： ）を実施し、
 , ,
 について相談した。

相談の結果、
 と
 の医薬品医療機器総合機構からの助言を得た。また、

 との見解であった。

国内第Ⅰ相試験（TA-7284-02 試験）

相談の結果を踏まえ、第Ⅰ相試験として、日本人2型糖尿病患者を対象とし、カナグリフロジン（錠剤）25 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg 又はプラセボを単回及び14日間連続投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用について検討した。

相談

20 年 月 日に 相談（受付番号： ）を実施し、
 , ,
 について相談した。

医薬品医療機器総合機構からは、

 を勧められた。また、

 助言を受けた。

国内第Ⅱ相試験（TA-7284-04 試験）

相談における助言を踏まえ、用量設定試験として、日本人2型糖尿病患者を対象としてカナグリフロジン 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg 又はプラセボを1日1回12週間投与したときの有効性、安全性及び用量反応関係をランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験により検討した。

相談

_____ , _____

■などについて相談した。

•	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
---	------------	------------	------------	------------	------------

- [illegible]

相談における助言を踏まえ、日本人2型糖尿病患者を対象として

相談における助言を踏まえ、中等度腎機能障害を伴う日本人2型

その他、健康成人男性を対象にカナグリフロジンの素錠及びフィルムコーティング錠の薬

薬物相互作用を検討する臨床薬理試験（TA-7284-10 試験）を実施した。

2.5.1.4.2 海外の開発計画

海外で実施された臨床試験を表 [2.5.1.4-2](#) に示した。

表 2.5.1.4-2 海外臨床試験一覧 (1/8)

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量, 投与方法	被験者数	投与期間 ¹⁾	添付資料番号
NAP1001	健康成人男性を対象とした単回投与試験	健康成人男性	パート1: ランダム化, 二重盲検, P 対照, 並行群間比較, 単回投与, 漸増法	a) 10, 30, 100, 200, 400, 600, 800 mg 単回, 400 mg b.i.d. (懸濁剤): 経口投与 b) プラセボ単回又は b.i.d.: 経口投与	63 名 (実薬 48 名, プラセボ 15 名)	単回	参考資料 [5.3.4.1-7]
			パート2: ランダム化, 非盲検, 2 期クロスオーバー	a) 200 mg (懸濁剤, 単回): 空腹時又は食後 経口投与	8 名	単回 (2 期)	
NAP1002	2 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験 (懸濁剤)	2 型糖尿病患者	ランダム化, 二重盲検, P 対照, sequential, 並行群間比較, 単回/反復投与, 漸増法	a) 30, 100, 200, 400 mg q.d., 300 mg b.i.d. (懸濁剤): 経口投与 b) プラセボ q.d.又は b.i.d.: 経口投与	116 名 (実薬 93 名, プラセボ 23 名)	単回 +14 日間	参考資料 [5.3.4.2-6]
NAP1003	懸濁剤と固形剤の相対的バイオアベイラビリティ試験	健康成人	ランダム化, 非盲検, 3 期クロスオーバー ²⁾	パート1: 25 mg (懸濁剤又は錠剤, 単回) パート2: 200 mg (懸濁剤又は錠剤, 単回) パート3: 400 mg (懸濁剤又は錠剤, 単回) 経口投与	48 名 (パート1:18 名, パート2: 18 名, パート3: 12 名)	各パート 単回 (3 期)	参考資料 [5.3.1.2-3]
NAP1004	メトホルミンとの薬物相互作用試験 (1)	健康成人	非盲検, Fixed-sequence, 単回 (メトホルミン) /反復 (カナグリフロジン) 投与	カナグリフロジン 100 mg q.d. (4~8 日目), メトホルミン 1000 mg (1, 8 日目): 経口投与	18 名	4 日間単独 +単回併用	参考資料 [5.3.3.4-12]
NAP1005	単回投与における光過敏性試験	健康成人男性 (白人)	ランダム化, 二重盲検, P 対照, 並行群間比較	a) 200, 400 mg (懸濁剤, 単回): 経口投与 b) プラセボ, シプロフロキサシン 500 mg (12 時間間隔 2 回): 経口投与	24 名 (実薬 12 名, シプロフロキサシン 6 名, プラセボ 6 名)	単回	参考資料 [5.3.4.1-2]

表 2.5.1.4-2 海外臨床試験一覧 (2/8)

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量, 投与方法	被験者数	投与期間 ¹⁾	添付資料番号
NAP1006	マスバランス試験	健康成人 男性	単施設, 非盲検, 単回投与	[¹⁴ C] 標識カナグリフロジン 191.7 mg (懸濁 剤, 単回): 経口投与	6 名	単回	参考資料 [5.3.3.1-5]
DIA1001	健康成人男性を対象とし た高用量単回投与試験	健康成人 男性	単施設, ランダム化, 単盲 検, P 対照, Sequential, 単 回投与, 用量漸増	a) 800, 1200, 1600 mg (単回): 経口投与 b) プラセボ (単回): 経口投与	23 名 (実薬 17 名, プラセボ 6 名)	単回	参考資料 [5.3.3.1-2]
DIA1002	エチニルエストラジオー ル及びレボノルゲストレ ルとの薬物相互作用試験	健康成人 女性	単施設, 非盲検, Fixed-sequence, 単回/反復投与	カナグリフロジン 200 mg q.d. (4~9 日目), 経口避妊薬 ³⁾ (1, 9 日目): 経口投与	30 名	5 日間単独 +単回併用	参考資料 [5.3.3.4-5]
DIA1003	腎機能障害者を対象とし た臨床薬理試験	腎機能 障害患者 及び 健康成人	多施設共同, 非盲検, 並行 群間比較, 単回投与	a) 200 mg (単回, 末期腎不全患者のみ 2 回): 経口投与	40 名	単回	参考資料 [5.3.3.3-1]
DIA1004	グリブライドとの薬物相互 作用試験	健康成人	単施設, 非盲検, Fixed- sequence, 単回/反復投与	カナグリフロジン 200 mg q.d. (4~9 日目), グリブライド 1.25 mg (1, 9 日目): 経口投与	29 名	5 日間単独 +単回併用	参考資料 [5.3.3.4-6]
DIA1007	インスリンとの併用試験	2 型糖尿病 患者	ランダム化, 二重盲検, P 対照, 並行群間比較, 反復投与	a) 100 mg q.d., 300 mg b.i.d.: 経口投与 b) プラセボ単回又は b.i.d.: 経口投与	29 名 (実薬 20 名, プラセボ 9 名)	27 日間	参考資料 [5.3.4.2-2]
DIA1009	シンバスタチンとの薬物 相互作用試験	健康成人	単施設, 非盲検, Fixed- sequence, 単回/反復投与	カナグリフロジン 300 mg q.d. (2~7 日目), シンバスタチン 40 mg (1, 7 日目): 経口投与	22 名	5 日間単独 +単回併用	参考資料 [5.3.3.4-7]

表 2.5.1.4-2 海外臨床試験一覧 (3/8)

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量, 投与方法	被験者数	投与期間 ¹⁾	添付資料番号
DIA1010	Thorough QT/QTc 試験	健康成人	単施設, ランダム化, 二重盲検, ダブルダミー, P 対照, 陽性対照, 4 期クロスオーバー	a) 300, 1200 mg (単回): 経口投与 b) プラセボ, モキシフロキサシン 400 mg (単回): 経口投与	60 名	単回 (4 期)	評価資料 [5.3.4.1-1]
DIA1011	反復投与における光過敏性試験 (1)	健康成人	単施設, ランダム化, 評価者及び被験者盲検, P 対照, 陽性対照, 並行群間比較	a) 300 mg q.d., 300 mg b.i.d.: 経口投与 b) プラセボ b.i.d., シプロフロキサシン 500 mg b.i.d.: 経口投与	53 名 (実薬 25 名, プラセボ 14 名, シプロフロキサシン 14 名)	6 日間	参考資料 [5.3.4.1-3]
DIA1013	肝機能障害者を対象とした薬物動態試験	肝機能障害患者 ⁴⁾	多施設共同, 非盲検, 単回投与	a) 300 mg (単回): 経口投与	24 名	単回	参考資料 [5.3.3.3-2]
DIA1014	ジゴキシンとの薬物相互作用試験	健康成人	ランダム化, 非盲検, 反復投与, 2 期クロスオーバー	カナグリフロジン 300 mg q.d. (1~7 日目), ジゴキシン 0.5 mg (1 日目), 0.25 mg q.d. (2~7 日目): 経口投与	18 名	7 日間併用	参考資料 [5.3.3.4-8]
DIA1015	薬物動態の用量比例性を検討した試験	健康成人	単施設, ランダム化, 非盲検, 単回投与, 3 期クロスオーバー	a) 50, 100, 300 mg (単回): 経口投与	24 名	単回 (3 期)	参考資料 [5.3.3.1-3]
DIA1016	ワーファリンとの薬物相互作用試験	健康成人	単施設, ランダム化, 非盲検, 反復投与, 2 期クロスオーバー	カナグリフロジン 300 mg q.d. (1~12 日目), ワーファリン 30 mg (6 日目): 経口投与	14 名	12 日間	参考資料 [5.3.3.4-9]

表 2.5.1.4-2 海外臨床試験一覧 (4/8)

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量, 投与方法	被験者数	投与期間 ¹⁾	添付資料番号
DIA1017	海外製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験	健康成人	単施設, ランダム化, 非盲検, 単回投与, 2期クロスオーバー	a) 300 mg (FBG錠又はHSG錠, 単回): 経口投与	30名	単回 (2期)	参考資料 [5.3.1.2-2]
DIA1019	反復投与における光過敏性試験 (2)	健康成人 (白人)	単施設, ランダム化, 評価者及び被験者盲検, P対照, 陽性対照, 並行群間比較	a) 100, 300 mg q.d.: 経口投与 b) プラセボ q.d., シプロフロキサシン 500 mg b.i.d.: 経口投与	48名(実薬24名, プラセボ12名, シプロフロキサシン12名)	6日間	参考資料 [5.3.4.1-4]
DIA1020	反復投与における即時型光過敏性試験	健康成人 ⁵⁾	評価者盲検	a) DIA1011で服用した用量(300 mg q.d.又は300 mg b.i.d.): 経口投与	6名	5又は6日間	参考資料 [5.3.4.1-5]
DIA1021	絶対的バイオアベイラビリティ試験	健康成人 男性	単施設, 非盲検, 単回投与	カナグリフロジン 300 mg 経口投与, 105分後に 10 µg [¹⁴ C] 標識カナグリフロジン静脈内投与	9名	単回	参考資料 [5.3.1.1-2]
DIA1022	消化管でのグルコース吸収試験	健康成人 男性	パート1: 単施設, パイロット, 2期 パート2: 単施設, ランダム化, 二重盲検, P対照, 2期クロスオーバー	パート1: 投与なし パート2: a) 300 mg (単回): 経口投与 b) プラセボ (単回): 経口投与	26名	パート1: 投与なし パート2: 単回 (2期)	参考資料 [5.3.4.1-6]
DIA1023	2型糖尿病患者を対象とした反復投与試験	2型糖尿病患者	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, P対照, 並行群間比較, 7日間反復投与	a) 50, 100, 300 mg q.d.: 経口投与 b) プラセボ q.d.: 経口投与	36名 (実薬27名, プラセボ9名)	7日間	参考資料 [5.3.3.2-2]

表 2.5.1.4-2 海外臨床試験一覧 (5/8)

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量, 投与方法	被験者数	投与期間 ¹⁾	添付資料番号
DIA1025	腎糖排泄閾値測定法を 検討した試験	2型糖尿病患者	単施設, 非盲検, 2 Sequential (パート1, パ ート2)	パート1: 投与なし パート2: a) 100 mg q.d.: 経口投与	28 名	8 日間	参考資料 [5.3.4.2-3]
DIA1028	メトホルミンとの薬物 相互作用試験 (2)	健康成人	非盲検, Fixed-sequence	カナグリフロジン 300 mg q.d. (4~8 日目), メ トホルミン 2000 mg (1, 8 日目): 経口投与	18 名	4 日間単独 +単回併用	参考資料 [5.3.3.4-10]
DIA1029	リファンピシンとの薬 物相互作用試験	健康成人	単施設, 非盲検, Fixed-sequence	カナグリフロジン 300 mg (1, 10 日目), リフ アンピシン 600 mg q.d. (4~12 日目): 経口投与	14 名	単回単独 +単回併用	参考資料 [5.3.3.4-2]
DIA1030	健康成人を対象とした 単回及び反復投与試験	健康成人	単施設, ランダム化, 非盲検, 並行群間比較, 単回投与, 反復投与	a) 50, 100, 300 mg q.d.: 経口投与	27 名	単回 +6 日間	参考資料 [5.3.3.1-4]
DIA1031	シクロスポリンとの薬 物相互作用試験	健康成人	単施設, 非盲検, I-sequence	カナグリフロジン 300 mg q.d. (1~8 日目), シクロスポリン 400 mg (8 日目): 経口投与	18 名	8 日間	参考資料 [5.3.3.4-3]
DIA1034	ヒドロクロロチアジド との薬物相互作用試験	健康成人	単施設, 非盲検, 2 期, Fixed-sequence	[Period 1]カナグリフロジン 300 mg q.d. (1~7 日目): 経口投与 [Period 2]ヒドロクロロチアジド 25 mg q.d. (1 ~35 日目), カナグリフロジン 300 mg q.d. (29 ~35 日目): 経口投与	30 名	Period 1 7 日間 Period 2 併用 7 日間	参考資料 [5.3.3.4-11]
DIA1043	海外製剤の食事の影響 試験	健康成人	単施設, ランダム化, 非盲 検, 単回投与, 2-sequence, 2 期クロスオーバー	a) 300 mg (単回): 絶食又は食後経口投与	24 名	単回 (2 期)	参考資料 [5.3.1.1-3]

表 2.5.1.4-2 海外臨床試験一覧 (6/8)

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量, 投与方法	被験者数	投与期間 ¹⁾	添付資料番号
DIA1045	食後血糖への影響を検討した試験	2型糖尿病患者	Sequence のランダム化, 二重盲検, P 対照, 4 期クロスオーバー	カナグリフロジン 150 mg, 300 mg 又はプラセボ q.d.: 経口投与	37 名	2 日間 (4 期)	参考資料 [5.3.4.2-4]
DIA1047	血漿量及び腎機能への影響を検討した試験	2型糖尿病患者	ランダム化, 二重盲検, P 対照, 並行群間比較	a) 300 mg q.d.: 経口投与 b) プラセボ q.d.: 経口投与	36 名 (実薬 18 名, プラセボ 18 名)	85 日間	参考資料 [5.3.4.2-5]
DIA1048	プロベネシドとの薬物相互作用試験	健康成人	単施設, 非盲検, fixed-sequence	カナグリフロジン 300 mg q.d. (1~17 日目), プロベネシド 500 mg b.i.d. (15~17 日目): 経口投与	14 名	17 日間	参考資料 [5.3.3.4-4]
DIA2001	第 II 相メトホルミン併用用量設定試験	2型糖尿病患者	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, P 対照, 並行群間比較, 用量設定	a) 50, 100, 200, 300 mg q.d., 300 mg b.i.d.: 経口投与 b) プラセボ, シタグリブチン 100 mg q.d.: 経口投与	451 名 (実薬 321 名, プラセボ 65 名, シタグリブチン 65 名)	12 週間	参考資料 [5.3.5.1-7]
DIA3002	第 III 相メトホルミン及びスルホニル尿素薬併用プラセボ対照試験	2型糖尿病患者	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, P 対照, 並行群間比較	a) 100 mg, 300 mg q.d.: 経口投与 b) プラセボ q.d.: 経口投与	469 名 (実薬 313 名, プラセボ 156 名)	26 週間 (コア期間) +26 週間	参考資料 [5.3.5.1-8]
DIA3004	第 III 相中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした試験	中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, P 対照, 並行群間比較	a) 100 mg, 300 mg q.d.: 経口投与 b) プラセボ q.d.: 経口投与	269 名 (実薬 179 名, プラセボ 90 名)	26 週間 (コア期間) +26 週間	評価資料 [5.3.5.1-3] [5.3.5.1-13]

表 2.5.1.4-2 海外臨床試験一覧 (7/8)

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量, 投与方法	被験者数	投与期間 ¹⁾	添付資料番号
DIA3005	第 III 相単独療法プラセボ対照試験	2 型糖尿病患者	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, P 対照, 並行群間比較	a) 100 mg, 300 mg q.d.: 経口投与 b) プラセボ q.d. (継続投与期間はシタグリプチン 100mg q.d.): 経口投与	584 名 (実薬 392 名, プラセボ 192 名)	26 週間 (コア期間) +26 週間	参考資料 [5.3.5.1-6]
DIA3006	第 III 相メトホルミン併用プラセボ又はシタグリプチン対照試験	2 型糖尿病患者	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, P 対照, 実薬対照, 並行群間比較	a) 100 mg, 300 mg q.d.: 経口投与 b) プラセボ q.d. (継続投与期間はシタグリプチン 100 mg q.d.), シタグリプチン 100 mg q.d.: 経口投与	1,284 名 (実薬 735 名, シタグリプチン 366 名, プラセボ 183 名)	26 週間 (コア期間) +26 週間	参考資料 [5.3.5.1-9]
DIA3008	第 III 相 CV アウトカム試験 中間安全性 インスリンサブ試験 SU サブ試験	2 型糖尿病患者	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, P 対照, 並行群間比較	a) 100 mg, 300 mg q.d.: 経口投与 b) プラセボ q.d.: 経口投与	全体/中間安全性 4,327 名 (実薬 2,886 名, プラセボ 1,441 名)	4 年以上	参考資料 [5.3.5.1-5-1]
					インスリンサブ試験 1,718 名 ⁶⁾ (実薬 1,153 名, プラセボ 565 名)	18 週間	参考資料 [5.3.5.1-5-2]
					SU サブ試験 215 名 ⁶⁾ (実薬 146 名, プラセボ 69 名)	18 週間	参考資料 [5.3.5.1-5-3]

表 2.5.1.4-2 海外臨床試験一覧 (8/8)

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量, 投与方法	被験者数	投与期間 ¹⁾	添付資料番号
DIA3009	第 III 相メトホルミン併用グリメピリド対照試験	2 型糖尿病患者	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較	a) 100 mg, 300 mg q.d. : 経口投与 b) グリメピリド q.d. : 経口投与	1,450 名 (実薬 968 名, グリメピリド 482 名)	52 週間 (コア期間) +52 週間	参考資料 [5.3.5.1-10]
DIA3010	第 III 相高齢 2 型糖尿病患者を対象とした試験	高齢 2 型糖尿病患者 ⁷⁾	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, P 対照, 並行群間比較	a) 100 mg, 300 mg q.d. : 経口投与 b) プラセボ q.d. : 経口投与	714 名 (実薬 477 名, プラセボ 237 名)	26 週間 (コア期間) +78 週間	評価資料 [5.3.5.1-4-1] [5.3.5.1-4-2]
DIA3012	第 III 相メトホルミン及びピオグリタゾン併用プラセボ対照試験	2 型糖尿病患者	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, P 対照, 並行群間比較	a) 100 mg, 300 mg q.d. : 経口投与 b) プラセボ q.d. (継続投与期間はシタグリプチン 100 mg q.d.) : 経口投与	342 名 (実薬 227 名, プラセボ 115 名)	26 週間 (コア期間) +26 週間	参考資料 [5.3.5.1-11]
DIA3015	第 III 相メトホルミン及びスルホニル尿素薬併用シタグリプチン対照試験	2 型糖尿病患者	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較	a) 300 mg q.d. : 経口投与 b) シタグリプチン 100 mg q.d. : 経口投与	755 名 (実薬 377 名, シタグリプチン 378 名)	52 週間	参考資料 [5.3.5.1-12]

注 : 懸濁剤など剤型を記載したもの以外は, 錠剤を使用。

CV : 心血管疾患, SU : スルホニル尿素薬, FBG : Fluid-Bed Granulation, HSG : High-Shear Granulation, q.d. : 1 日 1 回, b.i.d. : 1 日 2 回, P 対照 : プラセボ対照。

1) カナグリフロジンの投与期間, 2) 懸濁剤/食後, 錠剤/食後, 錠剤/空腹時の 3 期, 3) エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg 含有, 4) Child-Pugh 分類 軽度あるいは中等度及び肝機能正常者, 5) DIA1011 試験で即時性の光過敏性反応が陽性であった白人被験者, 6) population 2 の被験者数, 7) 55 歳以上, 80 歳以下の 2 型糖尿病患者。

a) 被験薬 (カナグリフロジン), b) 対照薬。

2.5.1.4.3 臨床データパッケージ

本承認申請においては、国内で実施した 9 試験に加えて、海外で実施した Thorough QT/QTc 試験（DIA1010 試験）、第 III 相中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした試験（DIA3004 試験）、第 III 相高齢 2 型糖尿病患者を対象とした試験（DIA3010 試験）の 3 試験を評価資料とした。また、海外で実施したその他の 42 試験は参考資料とした。

対面助言での助言も踏まえ臨床試験を実施し、1 日 1 回 100 mg 投与で単独療法でのプラセボに対する有効性の優越性が示され、また、単独療法の長期投与時の安全性並びに他の血糖降下薬との併用時における安全性及び有効性が確認できたことから、以下の効能・効果及び用法・用量にて承認申請を行なうこととした。

【効能・効果】

2 型糖尿病

【用法・用量】

通常、成人にはカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

TA-7284 錠の生物薬剤学に関して、国内及び海外の臨床試験に使用した製剤及び申請製剤の生物学的同等性をヒトバイオアベイラビリティ（以下、BA）試験及び溶出試験により検討した。また、国内及び海外において、カナグリフロジンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

2.5.2.1 製剤開発の概観

国内及び海外の臨床試験で用いた製剤の要約を表 2.5.2.1-I に示した。

国内第 I 相試験（TA-7284-01 試験）及び初期の海外臨床薬理試験（NAP1001 試験など）では TA-7284 懸濁剤を用いた。国内第 I 相試験（TA-7284-02 試験）及び海外第 II 相試験（DIA2001 試験）並びに海外臨床薬理試験（DIA1001 試験など）では素錠（非コーティング製剤）を用いた（製剤 1：TA-7284 錠 25 mg, TA-7284 錠 100 mg, TA-7284 錠 200 mg 及び TA-7284 錠 300 mg）。

国内第 II 相試験用製剤として、TA-7284 素錠（製剤 1）から遮光を目的としたフィルムコーティング錠（製剤 3：TA-7284 錠 25 mg 及び TA-7284 錠 200 mg）を開発した。国内第 II 相試験（TA-7284-04 試験）では、製剤 3 の [] を目的に [] の [] を更に変更したフィルムコーティング錠（製剤 4：TA-7284 錠 50 mg, TA-7284 錠 100 mg 及び TA-7284 錠 200 mg）を用いた。

国内第 III 相試験用製剤として、[] を目的に、製剤 4 から [] を [] し、[] の [] を担保することを目的に、[] に [] を [] フィルムコーティング錠（製剤 5）を新たに開発した。国内第 III 相検証的試験（TA-7284-05 試験）では製剤 5（TA-7284 錠 100 mg 及び TA-7284 錠 200 mg）を用い、国内第 III 相長期投与試験（TA-7284-06 試験）では製剤 5（TA-7284 錠 100 mg）を用いた。

国内申請製剤は、国内第 III 相試験で用いた製剤 5（TA-7284 錠 100 mg）とした。

なお、海外では JRD 社によって、海外第 III 相試験用製剤としてフィルムコーティング錠である製剤 2（カナグリフロジン錠 100 mg 及びカナグリフロジン錠 300 mg）が開発された。海外申請製剤は、海外第 III 相試験で用いた製剤 2（カナグリフロジン錠 100 mg 及びカナグリフロジン錠 300 mg）とした。

表 2.5.2.1-1 国内及び海外の臨床試験で用いた製剤の要約

製剤製造地域	海外		国内		
製剤	製剤 1 素錠（非 C）	製剤 2 FC 錠	製剤 3 FC 錠	製剤 4 FC 錠	製剤 5 FC 錠
使用用途	DIA2001 臨床薬理試験 TA-7284-02 TA-7284-03 DIA1010	第 III 相試験 (DIA3004, DIA3008, DIA3010 を含む) 臨床薬理試験 海外申請製剤 (100 mg 及び 300 mg)	TA-7284-03	TA-7284-04	TA-7284-05 TA-7284-06 TA-7284-07 TA-7284-08 TA-7284-10 国内申請製剤 (100 mg)
用量	25 mg 100 mg 200 mg 300 mg	50 mg 100 mg 300 mg	25 mg 200 mg	50 mg 100 mg 200 mg	100 mg 200 mg

非 C：非コーティング，FC：フィルムコーティング。

※初期の海外第 I 相試験（NAP1001 など）及び TA-7284-01 試験は TA-7284 懸濁剤を使用。

2.5.2.2 臨床試験製剤及び国内申請製剤における生物学的同等性

国内及び海外の臨床試験で用いた製剤の生物学的同等性の関係を図 2.5.2.2-1 に示した。

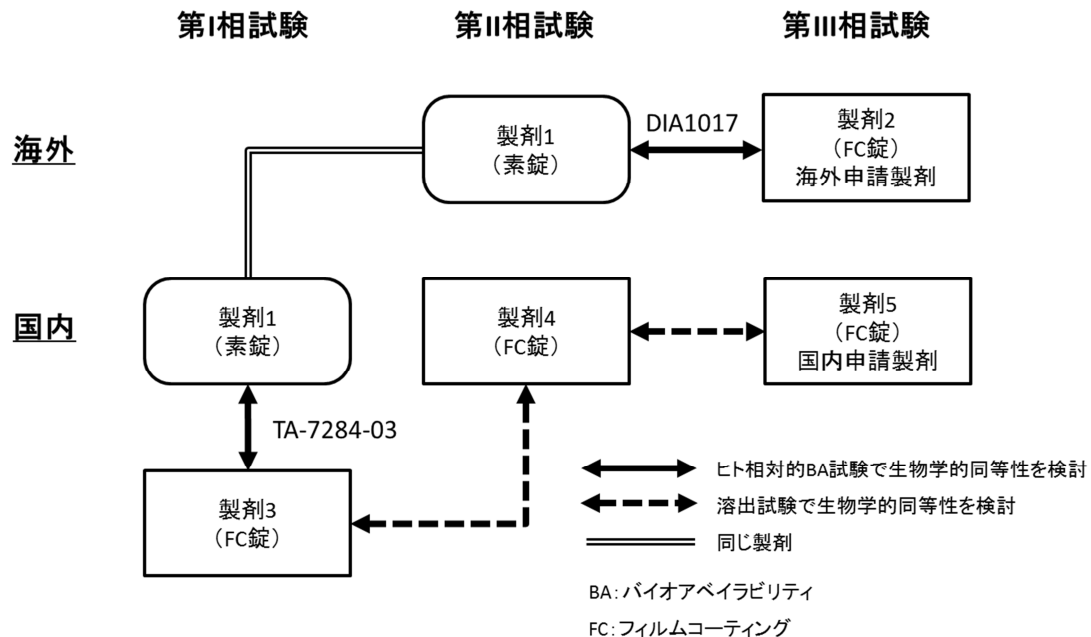


図 2.5.2.2-1 国内及び海外の臨床試験で用いた製剤の生物学的同等性の関係

国内の探索段階での製剤変更である製剤 1 及び製剤 3 について，国内の健康成人を対象に相対的 BA を検討した結果（TA-7284-03 試験），25 mg 及び 200 mg のいずれにおいても，最高血漿中濃度（以下， C_{max} ）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（以下，AUC）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性試験の許容域である 0.8～1.25 の範囲内であった。製剤 3

及び製剤 4 については、TA-7284 錠 100 mg を用いて溶出試験により検討した結果、両製剤は同様の溶出挙動を示し、生物学的に同等とみなせることが確認された。

国内第 II 相試験で用いた製剤（製剤 4）と国内第 III 相試験用製剤（製剤 5）については、TA-7284 錠 100 mg を用いて溶出試験により検討した結果、両製剤は同様の溶出挙動を示した。更に、製剤 5 の含量が異なる製剤 TA-7284 錠 100 mg 及び TA-7284 錠 200 mg について、溶出試験により検討した結果、申請製剤である TA-7284 錠 100 mg は TA-7284 錠 200 mg と同様の溶出挙動を示したことから、両製剤の生物学的同等性が確認された。

一方、海外では JRD 社によって、海外第 III 相試験及び海外申請製剤（製剤 2）が開発された。製剤 1 と製剤 2 については、健康成人を対象に相対的 BA を検討した結果（DIA1017 試験）、 C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性試験の許容域の範囲内であった。

海外で用いた製剤 2 と国内で用いた製剤 5 はいずれも製剤 1 を基点に相対的 BA 又は溶出挙動により同等性が確認されていることから、製剤 2 を用いた海外試験の成績を評価に用いることは問題ないと考えた。

2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ

海外の健康被験者を対象にカナグリフロジン 300 mg を絶食下で単回経口投与した結果（DIA1021 試験）、カナグリフロジンの絶対的 BA の平均値は 64.92%（90%信頼区間：55.41～76.07%）であり、カナグリフロジンの BA は良好であると考えられた。

2.5.2.4 食事の影響

国内の健康成人を対象に、国内第 III 相試験用製剤 200 mg を単回投与したときの食事の影響を検討した結果（TA-7284-08 試験）、食事により最高濃度到達時間（以下、 t_{max} ）の遅延と 15.7%の C_{max} の低下が認められ、食事による吸収速度の低下が示唆された。AUC については「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」で定める 0.8～1.25 の範囲内であり、食事の影響は見られなかった。

食事の影響試験において検討した製剤は TA-7284 錠 200 mg であるが、国内申請製剤である TA-7284 錠 100 mg と溶出挙動が同等であったこと、国内の 2 型糖尿病患者において C_{max} 及び AUC は 25～400 mg の投与量の範囲で用量比例的に上昇したことから、TA-7284 錠 200 mg を用いて検討した上記試験結果は申請製剤の TA-7284 錠 100 mg に外挿できると考えられた。

食事による C_{max} の低下については、カナグリフロジンの薬物動態/薬力学プロファイルより、100 mg 投与時の C_{max} 付近では腎糖排泄閾値（以下、 RT_G ）が既に最低値に達しているため、わずかな C_{max} の低下が薬力学的作用に及ぼす影響は小さいと考えられた。

以上のことから、食事により C_{max} に影響は認められたもののその影響の程度は小さく、食事が臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性はないと考えられた。したがって、カナグリフ

ロジン[®]は空腹時及び食後のいずれでも投与可能と考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 単回投与時及び反復投与時における薬物動態

国内の健康成人男性にカナグリフロジン懸濁剤 (30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg 及び 800 mg) を単回経口投与したとき (TA-7284-01 試験), カナグリフロジンは投与後速やかに吸収され, 各投与量での $t_{\max}$ の中央値は 1.25~3.75 時間であった. 末端消失相の半減期 (以下, $t_{1/2}$) は 9.26~14.74 時間であった. パワーモデル解析の結果, $C_{\max}$ は用量比例的に上昇し, $AUC_{0-\infty}$ は用量比をわずかに上回る上昇を示した. カナグリフロジンの尿中排泄率は 1%未満であった. また, 国内の健康成人男性にカナグリフロジンを 25 mg 又は 200 mg 単回経口投与したとき (TA-7284-03 試験, 製剤 1), $t_{\max}$ の中央値はいずれの投与量においても 1.00 時間であり, $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に応じて上昇した [2.7.6.4].

国内の 2 型糖尿病患者にカナグリフロジン (25 mg, 100 mg, 200 mg 及び 400 mg) を単回及び 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき (TA-7284-02 試験), カナグリフロジンは投与後速やかに吸収され, $t_{\max}$ の中央値はいずれの投与量においても 1.0 時間であった. 血漿からの消失は 2 相性を示し, $t_{1/2}$ の平均値は 10.22~13.26 時間であった. パワーモデル解析の結果, 単回投与時の $C_{\max}$ 及び AUC は共に用量比例的に上昇することが示された. 反復投与開始後 4 日目までに定常状態に到達していると考えられ, 投与 16 日目における累積係数は 1.19~1.42 であった. 初回投与後の $AUC_{0-\infty}$ に対する反復投与後の AUC_{0-24h} の比は 1.00~1.16 となり, 反復投与において線形性は維持された. 単回投与時と反復投与後の $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ に変化は見られなかった. カナグリフロジンの尿中排泄率は 1%未満であった.

単回投与後の薬物動態パラメータは健康成人と 2 型糖尿病患者で類似しており, 病態による薬物動態の変動は見られなかった [2.7.2.3.6].

2.5.3.1.2 薬物動態の民族差の検討

健康成人における薬物動態の民族間の比較について, 日本人は TA-7284-03 試験, 外国人では DIA1030 試験及び DIA1003 試験の正常腎機能者データを用いて比較した. その結果, 200 mg を単回経口投与したときの日本人の $C_{\max}$ の平均値は外国人と比べて約 10%高かったが, 標準偏差の大きさを考慮すると, 明らかな差はないと考えられた. AUC は日本人と外国人で同程度であった. また, 投与量と $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ との関係に日本人及び外国人で明らかな違いは認められなかった [2.7.2.3.6].

2 型糖尿病患者における薬物動態の民族間の比較については, 日本人は TA-7284-02 試験, 外国人では DIA1023 試験で得られた薬物動態データについて比較した. その結果, 100 mg を反復経口投与したときの日本人の $C_{\max}$ の平均値は外国人と比べて約 7%低く, AUC_{0-24h} では約 20%低かったが, 標準偏差の大きさを考慮すると, 明らかな差はないと考えられた. また, 投与量と $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ との関係に日本人及び外国人で明らかな違いは認められな

った [2.7.2.3.6].

以上より、日本人と外国人の間で薬物動態に明らかな差はないと考えられた。

2.5.3.1.3 吸収、分布、代謝、排泄

(1) 吸収

Caco-2 細胞を用いて膜透過性を検討した結果、カナグリフロジンは中程度の膜透過性を有していた。海外の健康成人において、絶対的 BA は 64.92% (90%信頼区間は 55.41~76.07%) と良好であった。

カナグリフロジンは経口投与後、速やかに吸収され、 $t_{\max}$ の中央値は 1~2 時間であった。食後投与では $t_{\max}$ の遅延と $C_{\max}$ の低下が認められたが、AUC には影響を及ぼさなかった。

(2) 分布

In vitro ヒト血漿たん白結合率は 98.30~98.46% で、主な結合たん白種はアルブミンであった。腎機能障害者及び肝機能障害者の血漿たん白結合率は正常機能者と類似していた。

海外の健康成人における静脈内投与時の定常状態における分布容積は 119 L、国内の 2 型糖尿病患者における単回及び反復経口投与後の末端消失相における分布容積は 229~338 L であり、カナグリフロジンは組織に広く分布することが示唆された。

(3) 代謝

ヒトにおける主代謝物はカナグリフロジンのグルクロン酸抱合体である M5 及び M7 であり、主代謝酵素はそれぞれウリジン-5'-二リン酸- α -D-グルクロン酸転移酵素（以下、UGT）1A9 及び 2B4 と考えられた。海外の健康成人にカナグリフロジンの放射標識体を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの血漿サンプルでは主にカナグリフロジンが検出され、総放射能の 45.4~98.7% であった。M5 及び M7 は総放射能に対してそれぞれ 1.9~29.6% 及び 16~28.8% であった。その他の代謝物として酸化体 M9 がわずかに検出された（4%未満）。ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。カナグリフロジンは不斉炭素を有しているが、海外の 2 型糖尿病患者において、カナグリフロジン（ β -アノマー）から α -アノマーへのキラル変換はごくわずかであった。

(4) 排泄

海外の健康成人にカナグリフロジンの放射標識体を単回経口投与したとき、総放射能は尿中に 32.5%、糞中に 60.4% 排泄された。投与 48 時間後までの尿サンプル中には M7 及び M5 がそれぞれ 17.2% 及び 13.3% 排泄され、カナグリフロジンは検出されなかった。糞中にはカナグリフロジン、M7 及び M9 がそれぞれ 41.5%、3.2% 及び 7.0% 排泄された。

2.5.3.2 薬力学的作用

2.5.3.2.1 尿中グルコース排泄

国内の健康成人にカナグリフロジン懸濁剤 (30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg 及び 800 mg) を単回経口投与したとき (TA-7284-01 試験), 24 時間累積尿中グルコース排泄量 (以下, UGE_{0-24h}) は投与量に応じて増加したが, 400 mg 及び 800 mg 投与の UGE_{0-24h} はそれぞれ 78.680 g 及び 80.523 g となり, 400 mg 以上の投与量では増加量は小さかった.

国内の 2 型糖尿病患者にカナグリフロジン (25 mg, 100 mg, 200 mg 及び 400 mg) を単回及び 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき (TA-7284-02 試験), 初回投与時の UGE_{0-24h} の投与前日からの変化量は 25mg 投与で最も小さく, 100~400 mg 投与では投与量に応じた増加は見られず, 82.124~109.809 g となった. UGE_{0-24h} の増加はいずれの投与量においても反復投与期間を通して維持された.

2.5.3.2.2 腎尿糖再吸収阻害率

国内の健康成人にカナグリフロジン懸濁剤 (30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg 及び 800 mg) を単回経口投与したとき (TA-7284-01 試験), 腎尿糖再吸収はカナグリフロジン投与後に速やかに阻害された. 各蓄尿区間の腎尿糖再吸収阻害率の平均値の最大値は 30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg 及び 800 mg 投与でそれぞれ 39.9%, 52.9%, 48.9%, 68.2% 及び 66.7% であった. また, 投与 13~24 時間後の蓄尿区間での腎尿糖再吸収阻害率の平均値は, 100 mg 以上において 21.4~48.5% となり, 腎尿糖再吸収の阻害はおおむね 24 時間持続した.

国内の 2 型糖尿病患者にカナグリフロジン (25 mg, 100 mg, 200 mg 及び 400 mg) を単回及び 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき (TA-7284-02 試験), 腎尿糖再吸収は投与 1 日目及び 16 日目のいずれにおいても投与後速やかに阻害され, 24 時間平均腎尿糖再吸収阻害率は投与量に応じて上昇した. 各蓄尿区間の腎尿糖再吸収阻害率は投与 1 日目より 16 日目でわずかに高値となり, 反復投与による再吸収阻害作用の減弱は見られなかった. 投与 16 日目の各蓄尿区間の腎尿糖再吸収阻害率の平均値の最大値は, 100~400 mg 投与では 74.0~79.6% となり, 投与量に応じた上昇は見られず, また, 健康成人よりも高い値となった. 投与 13~24 時間後での腎尿糖再吸収阻害率の平均値は 25 mg, 100 mg, 200 mg 及び 400 mg 投与でそれぞれ 35.1%, 42.2%, 57.9% 及び 64.5% であり, いずれの投与量においても 24 時間持続した再吸収阻害作用が認められた.

2.5.3.2.3 腎糖排泄閾値

RT_G とは, 腎でのグルコース再吸収能を上回って尿中にグルコースが検出され始める血糖値であり, 血糖値が RT_G を下回る場合では尿中にグルコースは検出されず, RT_G を上回る場合では UGE は血糖値の上昇に伴い直線的に増加する [24] [25]. カナグリフロジンは腎の SGLT2 を阻害することにより RT_G を低下させ, UGE を増加させると考えられる.

国内の健康成人にカナグリフロジン懸濁剤 (30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg 及び 800 mg) を単回経口投与したとき (TA-7284-01 試験), 24 時間平均 RT_G (以下, RT_{G0-24h}) は用量依存的に低下したが, 400 mg 及び 800 mg 投与の RT_{G0-24h} の平均値はそれぞれ 45.0 mg/dL, 44.4 mg/dL と同程度であった。

国内の 2 型糖尿病患者にカナグリフロジン (25 mg, 100 mg, 200 mg 及び 400 mg) を単回及び 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき (TA-7284-02 試験), RT_G は投与 1 日目及び 16 日目のいずれにおいても投与後速やかに低下した。各蓄尿区間の RT_G の平均値は投与 1 日目より 16 日目ですばやく低く, 反復投与による RT_G 低下作用の減弱は見られなかった。投与 16 日目の RT_{G0-24h} の平均値は, 25 mg, 100 mg, 200 mg 及び 400 mg でそれぞれ 109 mg/dL, 86.5 mg/dL, 77.1 mg/dL 及び 67.5 mg/dL となり, 用量依存的に低下した。また, 投与 16 日目の投与 10.5~24 時間での蓄尿区間における RT_G の平均値は各投与量でそれぞれ 128 mg/dL, 107 mg/dL, 88.4 mg/dL 及び 79.5 mg/dL であり, いずれの投与量においても 24 時間持続した RT_G の低下が認められた。

投与前日の RT_{G0-24h} の平均値は, 25 mg, 100 mg, 200 mg 及び 400 mg でそれぞれ 212 mg/dL, 212 mg/dL, 222 mg/dL 及び 227 mg/dL であり, 健康成人の 180~200 mg/dL (2.5.1.3) より高値を示した。

2.5.3.2.4 薬力学的作用の民族差の検討

2 型糖尿病患者における薬力学的作用の民族間の比較について, 日本人は TA-7284-02 試験, 外国人では DIA1023 試験及び NAP1002 試験で得られた薬力学データを比較した。その結果, 25~400 mg の用量範囲において, UGE_{0-24h} の投与前値からの変化量及び RT_{G0-24h} の用量反応は, 日本人と外国人で明らかな差はなかった [2.7.2.3.8]。また, RT_G の低下は血漿中カナグリフロジン濃度依存的であり, 最大効果 (以下, E_{max}) モデルに当てはめた結果, その関係性は人種間で類似していた [2.7.2.3.8]。以上より, 日本人と外国人の間で薬力学的作用に明らかな差はないと考えられた。

2.5.3.3 特別な母集団における薬物動態及び薬力学的作用

2.5.3.3.1 腎機能障害患者

中等度腎機能障害を伴う国内の 2 型糖尿病患者を対象にカナグリフロジン 100 mg 又は 200 mg を単回経口投与したとき (TA-7284-07 試験), 正常腎機能患者と比べ, 中等度腎機能障害患者では, いずれの投与量においてもカナグリフロジンの C_{max} に変化は認められなかった。 $AUC_{0-\infty}$ は 100 mg 及び 200 mg でそれぞれ約 26% 及び約 22% 上昇し, $t_{1/2}$ はわずかに延長し, クリアランスの低下が認められた。また, 国内の 2 型糖尿病患者及び健康成人を対象に実施した母集団薬物動態解析において, 推算糸球体ろ過量 (以下, eGFR) 低下に伴うクリアランスの低下が示唆された [2.7.2.3.7]。

海外の腎機能障害者（非 2 型糖尿病患者）を対象にカナグリフロジン 200 mg を単回経口投与したとき（DIA1003 試験）、正常腎機能者に比べて、軽度、中等度及び高度腎機能障害者におけるカナグリフロジンの C_{max} はそれぞれ約 27%、9%及び 10%低下した。 $AUC_{0-\infty}$ ではそれぞれ約 15%、29%及び 53%高く、中等度腎機能障害者での $AUC_{0-\infty}$ の上昇の程度は日本人と類似していた。末期腎不全者における $AUC_{0-\infty}$ は透析前及び透析後共に正常腎機能者と同程度であった。なお、カナグリフロジンの透析抽出比は 0.047 未満であり、カナグリフロジンは 4 時間の透析によりほとんど除去されなかった。

以上より、軽度、中等度及び高度腎機能障害者のカナグリフロジンの AUC の上昇は正常腎機能者と比較して最大でも 50%程度であること、カナグリフロジン 200 mg を 52 週間投与したときの安全性及び忍容性が確認されていることから、臨床用量である 100 mg 投与において、腎機能障害者では用量調節が必要となるような血漿中カナグリフロジン濃度の上昇はないと考えられた。

中等度腎機能障害を伴う国内の 2 型糖尿病患者を対象に、カナグリフロジン 100 mg 又は 200 mg を単回経口投与したときの薬力学的作用に及ぼす影響について検討した（TA-7284-07 試験）。中等度腎機能障害患者の UGE_{0-24h} の増加量は正常腎機能患者の約 70%であった。一方、24 時間平均腎尿糖再吸収阻害率の平均値は、中等度腎機能障害患者で 100 mg 及び 200 mg においてそれぞれ 60.8%及び 66.5%、正常腎機能患者ではそれぞれ 47.8%及び 52.7%であり、中等度腎機能障害患者においては正常腎機能患者と同等以上の腎尿糖再吸収の阻害作用が確認された。

海外の腎機能障害者（非 2 型糖尿病患者）を対象に、カナグリフロジン 200 mg を単回経口投与したとき（DIA1003 試験）、軽度、中等度及び高度のいずれの腎機能障害者においても UGE_{0-24h} は投与前値に対して増加したが、増加量は腎機能低下に伴い減少した。

以上より、カナグリフロジン投与による UGE 増加作用は腎機能低下に伴い低下すると考えられた。中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者では、100 mg 以上の投与量では腎尿糖再吸収が十分に阻害されているものの、 UGE_{0-24h} は正常腎機能患者と比べて約 30%低下することが示された。

2.5.3.3.2 肝機能障害患者

海外の軽度及び中等度肝機能障害者を対象にカナグリフロジン 300 mg を単回経口投与したとき（DIA1013 試験）、正常肝機能者と比較したカナグリフロジンの C_{max} は、軽度及び中等度肝機能障害者においてそれぞれ 107.49%及び 95.79%、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 109.57%及び 110.83%であった。このように、正常肝機能者に対する軽度及び中等度肝機能障害者の血漿中カナグリフロジン濃度の変動は小さく、軽度及び中等度肝機能障害者において用量調節の必要はないと考えられた。なお、高度肝機能障害者にカナグリフロジンを経口投与した際の薬物動態は検討していない。

2.5.3.3.3 高齢者

国内の2型糖尿病患者及び健康成人を対象に実施した母集団薬物動態解析では、年齢は薬物動態パラメータに対して有意な共変量ではなかった。また、国内の2型糖尿病患者を対象に、カナグリフロジン（50 mg, 100 mg, 200 mg 及び 300 mg）を1日1回12週間反復経口投与した用量設定試験（TA-7284-04 試験）において、用量補正した血漿中カナグリフロジンのトラフ濃度と投与12週後の $AUC_{0-2.17h}$ を高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）で比較した。その結果、高齢者のトラフ濃度の平均値は非高齢者よりも約10～30%高い値を示したが、 $AUC_{0-2.17h}$ の平均値は同程度であった。

以上より、加齢はカナグリフロジンの薬物動態に臨床上意義のある影響を及ぼさず、高齢者において用量調節が必要となるほどの血漿中カナグリフロジン濃度の変動はないと考えられた。

2.5.3.3.4 性差

国内の2型糖尿病患者及び健康成人を対象に実施した母集団薬物動態解析では、男性と比べ女性でセントラルコンパートメントの分布容積は10.9%低下することが示唆された。また、国内の2型糖尿病患者を対象に、カナグリフロジン（50 mg, 100 mg, 200 mg 及び 300 mg）を1日1回12週間反復経口投与した用量設定試験（TA-7284-04 試験）において、用量補正した血漿中カナグリフロジンのトラフ濃度と投与12週後の $AUC_{0-2.17h}$ を女性と男性で比較した。その結果、 $AUC_{0-2.17h}$ は男性に比べて女性で約20%高い値を示したが、トラフ濃度の平均値はいずれの時点においても同程度であった。

以上より、性別による血漿中カナグリフロジン濃度の変動は小さく、性別による用量調節の必要はないと考えられた。

2.5.3.3.5 遺伝子多型

海外の臨床第I, II 及び III 相試験を統合し、UGT の遺伝子多型がカナグリフロジンの薬物動態に与える影響を検討した。その結果、UGT1A9*3 を有する被験者の定常状態における用量補正したトラフ濃度は、UGT1A9*3 を有しない被験者と比べ平均値で81%上昇した。しかしながら、UGT1A9*3 を有する被験者のトラフ濃度の5～95パーセンタイルの範囲はUGT1A9*3 を有しない被験者の5～95パーセンタイルの範囲内であった。

このように UGT1A9*3 アレルを有する被験者ではカナグリフロジンの血漿中トラフ濃度の平均値は81%上昇したものの、そのばらつきの範囲はUGT1A9*3 を有しない被験者の範囲内であった。また、カナグリフロジン200 mg を52週間投与したときの安全性及び忍容性が確認されていることから、臨床用量である100 mg 投与において、用量調節の必要はないと考えられた。

2.5.3.3.6 小児

小児にカナグリフロジンを経口投与した経験はない。

2.5.3.4 薬物相互作用

2.5.3.4.1 カナグリフロジンが他の薬物に及ぼす影響

In vitro 試験成績よりカナグリフロジンはヒトのチトクローム P450 (以下, CYP) 3A4, 2C9, 2C8 及び 2B6 に対して弱い阻害作用 {50%阻害濃度 (以下, IC_{50}) 値はそれぞれ 27 $\mu\text{mol/L}$, 80 $\mu\text{mol/L}$, 75 $\mu\text{mol/L}$ 及び 16 $\mu\text{mol/L}$ } を有することが示された。いずれの分子種においても時間依存的阻害は認められなかった。また, カナグリフロジンは CYP1A2, 2B6, 3A4, 2C9 及び 2C19 を誘導しないことが示された。カナグリフロジンは UGT1A1 及び 1A6 に対して弱い阻害作用 (IC_{50} 値はそれぞれ 91 $\mu\text{mol/L}$ 及び 50 $\mu\text{mol/L}$) を示した。UGT1A4, 1A9 及び 2B7 に対する IC_{50} 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった。

海外試験において, カナグリフロジンは CYP3A4 の基質薬剤であるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル (経口避妊薬, DIA1002 試験) との併用により, エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの C_{max} を約 22%上昇させた。また, シンバスタチン (DIA1009 試験) との併用により, カナグリフロジンはシンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ をそれぞれ約 9%及び約 12%上昇させた。このようにカナグリフロジンは CYP3A4 の代謝をわずかに阻害する可能性はあるものの, CYP3A4 の基質薬剤の薬物動態に対して顕著な影響を与えないと考えられた。一方, カナグリフロジンは CYP2C9 の基質薬剤であるグリブライド (DIA1004 試験) 及びワーファリン (DIA1016 試験) の薬物動態に対して影響を与えなかった。

CYP2C8 に対して, IC_{50} 値は臨床用量 (100 mg の 1 日 1 回) の C_{max} に比べ十分に高かった。CYP2B6 に対しては低い IC_{50} 値であったが, 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて, カナグリフロジン 100 mg との併用によるブプロピオン 150 mg 投与の C_{max} 及び AUC の上昇率は 4%と推定された。以上のことから, カナグリフロジンが CYP2C8 及び 2B6 の基質薬剤の薬物動態に対して影響を与える可能性は低いと考えられた。

In vitro 試験成績より, カナグリフロジンは P-糖たん白質 (以下, P-gp) 及び多剤耐性関連たん白質 (以下, MRP) 2 に対して弱い阻害作用 (IC_{50} 値はそれぞれ 19.3 $\mu\text{mol/L}$ 及び 21.5 $\mu\text{mol/L}$) を有することが示された。これらの IC_{50} 値は臨床用量での C_{max} を考慮すると, 臨床上顕著な薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。また, 海外で実施された薬物相互作用試験 (DIA1014 試験) において, カナグリフロジン併用投与によるジゴキシンの AUC_{0-24h} 及び C_{max} の上昇はそれぞれ約 20%及び約 36%であり, 小腸に発現する P-gp 阻害による顕著な相互作用はないと考えられた。

メトホルミンとの相互作用について, カナグリフロジン 100 mg で実施された海外試験 (NAP1004 試験) では, メトホルミンの C_{max} は約 14%低下し, カナグリフロジン 300 mg で実施された海外試験 (DIA1028 試験) では $AUC_{0-\infty}$ は約 20%上昇した。このように, カナグリ

フロジンはメトホルミンの薬物動態に対して顕著な影響を与えなかった。

その他、テネリグリプチン（TA-7284-10 試験）、ヒドロクロロチアジド（DIA1034 試験）及びアセトアミノフェン（DIA1007 試験）の薬物動態に対して、カナグリフロジンは影響を与えなかった。

2.5.3.4.2 他の薬物がカナグリフロジンに及ぼす影響

カナグリフロジンは主に UGT1A9 及び 2B4 により代謝され、また、P-gp、乳がん耐性たん白質（以下、BCRP）及び MRP2 の基質であることから、UGT 及びトランスポーターの阻害剤又は誘導剤との薬物相互作用試験を実施した。

海外試験（DIA1029 試験）において、UGT、P-gp 及び MRP2 を含む薬物代謝酵素及びトランスポーターの非特異的誘導剤であるリファンピシン併用により、カナグリフロジンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ約 28% 及び約 51% 低下した。したがって、UGT、P-gp 及び MRP2 を共に誘導する薬剤との併用時にはカナグリフロジンの血中濃度が低下する可能性が示唆された。

UGT 及び MRP2 の阻害剤であるプロベネシドとの併用投与（DIA1048 試験）では、カナグリフロジンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ約 13% 及び約 21% 上昇した。また、P-gp 及び BCRP の阻害剤であるシクロスポリンとの併用投与（DIA1031 試験）では、カナグリフロジンの $C_{\max}$ に変化はなく、 AUC_{0-24h} は約 23% 上昇した。以上より、UGT 及び MRP2 の阻害剤との併用投与並びに P-gp 及び BCRP の阻害剤との併用投与において、カナグリフロジンの薬物動態は顕著な影響を受けないと考えられた。

その他、テネリグリプチン（TA-7284-10 試験）、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル（経口避妊薬、DIA1002 試験）、メトホルミン（DIA1028 試験）及びヒドロクロロチアジド（DIA1034 試験）との併用投与においても、カナグリフロジンの薬物動態は影響を受けなかった。

2.5.3.5 QT/QTc 間隔に及ぼす影響

海外の健康成人を対象とした Thorough QT/QTc 試験（DIA1010 試験）において、カナグリフロジン 300 mg 及び 1200 mg を単回投与したとき、QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。

本試験での最高用量 1200 mg における $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は、国内臨床用量である 100 mg 投与したときの日本人における定常状態時の平均値と比較して、 $C_{\max}$ は約 5.6 倍、 AUC_{0-24h} では約 9.2 倍となり、海外で実施された Thorough QT/QTc 試験は、国内の 2 型糖尿病患者及び特殊患者への臨床用量投与時の血漿中カナグリフロジン濃度を十分に上回る曝露域で実施された。また、カナグリフロジンの薬物動態及び薬力学的作用に明らかな人種差は認められなかったことから、日本人におけるカナグリフロジンの QT/QTc 間隔に及ぼす影響は、海外で実施された Thorough QT/QTc 試験結果に基づき評価できると考えられた。

2.5.3.6 光過敏性

3T3 繊維芽細胞での *in vitro* 試験及びラット単回毒性試験において、光毒性の可能性が示唆されたため、カナグリフロジン投与後の遅延型及び即時型の光過敏性反応の可能性を検討するための臨床薬理試験（NAP1005 試験，DIA1011 試験，DIA1019 試験及び DIA1020 試験）を実施した。

DIA1019 試験において、カナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回反復投与した結果、即時型及び遅延型光過敏性反応は見られなかった。300 mg の 1 日 1 回反復投与では即時型光過敏性反応が認められたが、検討された照度を自然光の 30 倍から 3 倍に弱めることにより低下した。一方、DIA1011 試験において、遅延型光過敏性反応はカナグリフロジン 300 mg の 1 日 1 回投与では観察されなかったが、300 mg の 1 日 2 回投与では認められた。しかし、300 mg の 1 日 2 回投与で見られた遅延型光過敏性反応は陽性対照であるシプロフロキサシンより弱かった。即時型光過敏性反応は 300mg の 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与のいずれでも認められた。観察された即時型光過敏性反応は、検討された照度を自然光の 30 倍から 3 倍に弱めることにより大きく低下した（DIA1020 試験）。

以上のことより、カナグリフロジン 100 mg 投与は即時型及び遅延型の光過敏性反応を惹起せず、300 mg 投与も通常の生活環境下でこれらの光過敏性反応を惹起しないことが示唆された。

2.5.3.7 特別な試験の結果

該当なし。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の概括評価に用いた臨床試験

カナグリフロジンの2型糖尿病患者に対する有効性は、主に国内で実施した第II相用量設定試験（TA-7284-04 試験）、第III相検証的試験（TA-7284-05 試験）及び第III相単独又は併用療法長期投与試験（TA-7284-06 試験）を用いて評価した。2型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（TA-7284-02 試験）は、カナグリフロジンの有効性を裏付ける薬力学的データの評価に用いた。中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者に対する有効性を評価するために、共同開発会社であるJRD社が海外で実施した第III相中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした試験（DIA3004 試験）（評価資料）を用いた。海外データの日本人への外挿性を考察するために、国内で実施した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（TA-7284-07 試験）と海外データの尿中グルコース/クレアチニン比の比較を行った。以上を有効性評価に用いた主要な臨床試験と定義した。

更に、国内の結果を海外の結果と参考までに比較するために、プラセボを対照として実施された海外第III相試験（中等度腎機能障害患者を対象としたDIA3004 試験を除く）（参考資料）及び実薬を対照として実施された第III相メトホルミン併用グリメピリド対照試験（DIA3009 試験）（参考資料）の結果を記載した。体重減少効果にかかわる体組成評価については、DIA3009 試験及び第III相高齢2型糖尿病患者を対象とした試験（DIA3010 試験）の結果を参考として示した。DIA3010 試験は、高齢者における有効性評価にも参考として用いた。また、インスリンとの併用時における有効性については、海外第III相CVアウトカム試験（DIA3008 試験）のインスリンサブ試験（参考資料）を用いて評価した。

有効性評価に用いた主要な臨床試験を表 2.5.4.1-1 に、参考として用いた海外臨床試験を表 2.5.4.1-2 に示した。

表 2.5.4.1-1 有効性評価に用いた主要な臨床試験一覧

試験番号 国内/海外	試験名	2 型糖尿病に対する 基礎治療	試験の種類 評価期間	添付資料番号
TA-7284-02 国内	2 型糖尿病患者を対象とした反復 投与試験	単独療法	単回＋ 14 日間反復投与	[5.3.3.2-1] 評価資料
TA-7284-04 国内	第 II 相用量設定試験	単独療法	二重盲検 12 週間	[5.3.5.1-1] 評価資料
TA-7284-05 国内	第 III 相検証的試験	単独療法	二重盲検 24 週間	[5.3.5.1-2] 評価資料
TA-7284-06 国内	第 III 相単独又は併用療法長期投与 試験	単独療法又は経口血糖降 下薬（スルホニル尿素薬、 速効型インスリン分泌促 進薬、 α -グルコシダーゼ 阻害薬、ビグアナイド薬、 チアゾリジン薬又は DPP-4 阻害薬）1 剤併用	非盲検 52 週間	[5.3.5.2-1] 評価資料
TA-7284-07 国内	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	単独療法	2 期クロスオーバー 単回投与	[5.3.4.2-1] 評価資料
DIA3004 海外	第 III 相中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした試験	単独療法又は血糖降下薬 併用	二重盲検 52 週間（主要評価期 間は 26 週間）	[5.3.5.1-3] [5.3.5.1- 13] 評価資料

表 2.5.4.1-2 有効性評価に参考として用いた海外臨床試験一覧

試験番号	試験名	対照薬	2型糖尿病に対する基礎治療	主要評価期間	添付資料番号
DIA2001	第Ⅱ相メトホルミン併用量設定試験	プラセボ	メトホルミン	12週間	[5.3.5.1-7] 参考資料
DIA3002	第Ⅲ相メトホルミン及びスルホニル尿素薬併用プラセボ対照試験	プラセボ	メトホルミン+ スルホニル尿素薬	26週間	[5.3.5.1-8] 参考資料
DIA3005	第Ⅲ相単独療法プラセボ対照試験	プラセボ	単独療法	26週間	[5.3.5.1-6] 参考資料
DIA3006	第Ⅲ相メトホルミン併用プラセボ又はシタグリブチン対照試験	プラセボ シタグリブチン	メトホルミン	26週間	[5.3.5.1-9] 参考資料
DIA3008	第Ⅲ相 CV アウトカム試験 インスリンサブ試験	プラセボ	インスリン その他の血糖降下 薬併用可	18週間	[5.3.5.1-5-2] 参考資料
DIA3008	第Ⅲ相 CV アウトカム試験 SU サブ試験	プラセボ	スルホニル尿素薬	18週間	[5.3.5.1-5-3] 参考資料
DIA3009	第Ⅲ相メトホルミン併用グリメピリド対照試験	グリメピリド	メトホルミン	52週間	[5.3.5.1-10] 参考資料
DIA3010	第Ⅲ相高齢2型糖尿病患者を対象とした試験	プラセボ	単独療法又は血糖 降下薬併用	26週間	[5.3.5.1-4-1] 評価資料
DIA3012	第Ⅲ相メトホルミン及びピオグリタゾン併用プラセボ対照試験	プラセボ	メトホルミン+ ピオグリタゾン	26週間	[5.3.5.1-11] 参考資料

CV：心血管疾患，SU：スルホニル尿素薬。

2.5.4.2 試験デザイン及び試験方法

有効性評価に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデザイン，選択除外基準等の試験概要は，[2.7.6]に要約し，詳細な説明を個別の臨床試験総括報告書に記載した。有効性評価に用いた主要な臨床試験の選択除外基準の比較は，[2.7.3.3.1.1]に記載した。有効性評価項目の要約は，[2.7.3.1.2]に記載した。

2.5.4.2.1 被験者集団

(1) 国内臨床試験

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験に組み入れた被験者は，スクリーニング時又はプラセボ観察期間開始時に食事及び運動療法実施下（運動療法は実施している場合）で血糖コントロール

不良の2型糖尿病に罹患している患者とした。コントロール不良の定義は、第II相用量設定試験（TA-7284-04試験）では、HbA1c（National Glycohemoglobin Standardization Program, 以下、NGSP）6.9%以上9.9%以下、第III相検証的試験（TA-7284-05試験）及び第III相単独又は併用療法長期投与試験（TA-7284-06試験）の単独療法グループでは7.0%以上10.0%以下、TA-7284-06試験の併用療法グループでは7.0%以上10.6%以下とした。TA-7284-06試験の併用療法グループでは、スルホニル尿素薬（以下、SU）、速効型インスリン分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬（以下、 α -GI）、ビグアナイド薬（以下、BG）、チアゾリジン薬（以下、TZD）、DPP-4阻害薬のいずれか1剤の使用下で血糖コントロール不良の患者を対象とした。

年齢は、第II相試験では20歳以上80歳以下とし、第III相試験では20歳以上で上限は設定しなかった。性別は不問としたが、治験期間中の避妊を必要とし、妊娠中及び授乳中の女性は除外とした。2型糖尿病と診断された患者を対象とし、1型糖尿病、膵臓の障害により生じた糖尿病及び二次性糖尿病、重度の糖尿病合併症の既往又は合併症を有する患者を除外した。正常腎機能又は軽度までの腎機能障害患者を対象とし、特定の腎機能障害患者（第II相試験では $\text{eGFR } 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満、第III相試験では $\text{eGFR } 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満）{ eGFR 算出式： $\text{eGFR}=194 \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ （女性： $\times 0.739$ ）}は対象外とした。

(2) 海外臨床試験

海外第III相臨床試験に組み入れた被験者は、糖尿病治療（食事及び運動療法、又は糖尿病治療薬の使用）で血糖コントロール不良の2型糖尿病患者とした。コントロール不良の定義は、試験により若干異なり、HbA1c（NGSP）7.0%以上9.5%以下、7.0%以上10.0%以下又は7.0%以上10.5%以下とした。海外第III相臨床試験のうち、DIA3004試験は、中等度腎機能障害（ $\text{eGFR } 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上 $50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満）（ eGFR はModification of Diet in Renal Disease式により算出）を有する2型糖尿病患者を対象とした。DIA3008試験は、正常腎機能又は中等度までの腎機能障害患者（ $\text{eGFR } 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上）であり、CVの既往又は高いリスクを有する患者を対象とした。単独療法 DIA3005試験並びに高齢者を対象としたDIA3010試験は $\text{eGFR } 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上を、メトホルミン併用試験であるDIA3002試験、DIA3006試験、DIA3009試験及びDIA3012試験では各国のメトホルミン添付文書に従い $\text{eGFR } 55 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上若しくは $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上を対象とした。また、高齢者を対象としたDIA3010試験では、55歳以上80歳以下を対象とした。

CVアウトカム試験であるDIA3008試験では、組み入れられた被験者のうち、インスリン20単位/日以上にて単独療法又はその他の血糖降下薬との併用療法を実施している被験者のサブグループを対象としたインスリンサブ試験と、治験実施計画書に規定された投与量でSU単独療法を実施している被験者のサブグループを対象としたSUサブ試験を実施した。

海外で実施された臨床試験のうち、DIA3005試験は血糖降下薬を使用していない（若しくはウォッシュアウトした）患者を対象とした。国内第III相検証的試験（TA-7284-05試験）は、単独療法試験であること、プラセボ対照試験であること、評価期間が半年間であること、対象がHbA1c 7%以上10%以下かつ $\text{eGFR } 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上であること等、選択除外基準

及び試験デザインなど試験結果の評価に影響を及ぼすと考えられる因子を DIA3005 試験と可能な限り一致させた。経口血糖降下薬 1 剤を使用している患者を対象とした試験は、DIA3006 試験及び DIA3009 試験（メトホルミン）及び DIA3008 試験 SU サブ試験（SU）であった。経口血糖降下薬 2 剤を使用している患者を対象とした試験は、DIA3002 試験（メトホルミン及び SU）及び DIA3012 試験（メトホルミン及びピオグリタゾン）であった。DIA3004 試験及び DIA3010 試験では、血糖降下薬を使用していないか、1 剤若しくは複数の血糖降下薬（インスリンを含む）を使用している患者を対象とした。DIA3008 試験インスリンサブ試験では、インスリン単独若しくはインスリン及びその他の血糖降下薬を併用している患者を対象とした。

2.5.4.2.2 試験デザイン

(1) 国内臨床試験

国内第 II 相及び第 III 相のプラセボ対照試験（TA-7284-04 試験及び TA-7284-05 試験）は、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験で実施した。食事及び運動療法（運動療法は実施している場合）を 8 週間以上継続し、他の 2 型糖尿病治療薬は 8 週間以上ウォッシュアウトした後に 4 週間のプラセボ投与による単盲検観察期間を開始し、すべての選択基準を満たし、かつすべての除外基準に抵触していない被験者をランダム化した。

第 III 相単独又は併用療法長期投与試験（TA-7284-06 試験）は、ランダム化、非盲検試験で実施した。食事及び運動療法（運動療法は実施している場合）を 12 週間以上継続し、スクリーニング時にすべての選択基準を満たし、かつすべての除外基準に抵触していない被験者をランダム化した。単独療法グループでは治験薬の投与前に 2 型糖尿病治療薬を 12 週間以上ウォッシュアウトすることとし、併用療法グループでは併用薬となる経口血糖降下薬を 12 週間以上一定の用法用量で使用していることとした。併用する経口血糖降下薬は、原則として後発品の使用は不可とし、添付文書に記載されている用法用量を治験期間中は変更せず使用するものとした。ただし、SU 及び速効型インスリン分泌促進薬に限っては、低血糖が理由の場合はランダム化後に減量を可能とした。

治療期間は、第 II 相試験は 12 週間、第 III 相検証的試験は 24 週間、第 III 相長期投与試験は 52 週間とした。第 III 相試験の評価期間は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）及び「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日付 薬審第 592 号）を参考とし、検証的試験では HbA1c を評価するのに十分な期間を、長期投与試験は 1 年間の長期使用時の安全性及び有効性を評価する期間を設定した。

第 III 相試験の用量は 100 mg と 200 mg の 2 用量を選択した。50 mg、100 mg、200 mg 及び 300 mg を用いて実施した第 II 相用量設定試験（TA-7284-04 試験）の結果、12 週時点で主要評価項目の HbA1c、副次評価項目の食後 2 時間血糖値などの血糖低下作用、また体重減少作

用及び血圧低下作用は、100 mg 以上で同程度の効果が示された。100 mg 群、200 mg 群及び 300 mg 群の有効性には差が認められる項目があったが、その差は大きくなく、100 mg 又は 200 mg で十分な有効性が期待できると考えられた。更に、国内第 III 相試験の計画時には、共同開発会社である JRD 社が、100 mg と 300 mg の 2 用量で海外第 III 相試験を実施していた。以上のことから、国内の至適用量を確認すべく、第 III 相試験は 100 mg と 200 mg の 2 用量で実施した。

(2) 海外臨床試験

有効性評価に用いた海外第 III 相臨床試験は、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験で実施した。2 週間のプラセボ導入期間の後、選択除外基準を満たした被験者をランダム化した。有効性評価には、主要評価期間の結果を用いた。主要評価期間は、DIA3008 試験（インスリンサブ試験及び SU サブ試験）が 18 週間、DIA3009 試験が 52 週間、それ以外は 26 週間であり、継続投与期間がそれぞれ設定された（表 2.5.1.4-2）。海外第 III 相臨床試験は、100 mg と 300 mg の 2 用量で実施した。

2.5.4.2.3 有効性評価項目

国内プラセボ対照試験の主要評価項目は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）」に従って、主要評価時点（第 II 相試験は 12 週、第 III 相試験は 24 週）での HbA1c の投与前値からの変化量とした。HbA1c は 8～10 週間にわたる血糖コントロールの評価指標として世界的にエビデンスが示されている客観的評価項目であり、これによって 2 型糖尿病の細小血管合併症の発症・進展について予測される [31] [32]。また、副次評価項目には血糖コントロール及び糖尿病合併症に関連する項目として空腹時血糖値、負荷後 2 時間血糖値、HbA1c コントロール目標達成率、体重、血圧、HDL-C 等の脂質評価項目の変化などを設定した。また、カナグリフロジンの糖毒性軽減による膵β細胞機能への効果を確認するため、HOMA-β 及び HOMA2-%B（空腹時 C-ペプチドと空腹時血糖値を用いたモデル評価）、食事負荷試験及び 75g 経口ブドウ糖負荷試験（以下、OGTT）を実施し食事及び糖負荷後の血糖値とインスリン推移などの検討を行った。

2.5.4.2.4 解析対象及び解析方法

国内第 II 相及び第 III 相臨床試験（TA-7284-04 試験、TA-7284-05 試験及び TA-7284-06 試験）における有効性の主な解析対象集団は、最大の解析対象集団（以下、FAS）とした。海外第 III 相臨床試験における有効性の主な解析対象集団は、modified-intent-to-treat（以下、mITT）解析対象集団とした。有効性の解析対象の定義及び解析方法は、[2.7.3.1.3] に記載した。

2.5.4.3 有効性の検討

2.5.4.3.1 被験者背景人口統計学的及び基準値の特性

有効性評価に用いた臨床試験における試験対象集団の人口統計学的及び基準値の特性は、[2.7.3.3.1.2] にまとめた。国内第 II 相及び第 III 相臨床試験の試験間で、被験者背景に大きな違いはなかった。海外臨床試験は、国内臨床試験と比較して体重及び BMI が大きく、女性の割合が高かった。中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした試験（DIA3004 試験）、CV の既往又は高いリスクを有する患者を対象とした試験（DIA3008 試験）及び高齢者を対象とした試験（DIA3010 試験）では、対象被験者集団特有の背景の違いがあったが、それ以外では体格、女性の比率を除いて国内外で被験者背景に大きな差はなかった。

2.5.4.3.2 血糖コントロールに関する指標における有効性

2.5.4.3.2.1 HbA1c

(1) 単独療法

単独療法における HbA1c 変化量を表 2.5.4.3-1 に、HbA1c コントロール目標達成率を表 2.5.4.3-2 に示した。

1) 第 II 相用量設定試験（TA-7284-04 試験）

12 週後における投与前値からの HbA1c の変化量（LSMean）は、プラセボ群、50 mg 群、100 mg 群、200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 0.11%、-0.61%、-0.80%、-0.79%及び -0.88% であった。HbA1c 変化量のプラセボ群との差（LSMean）は、50 mg 群、100 mg 群、200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -0.72%、-0.91%、-0.90%及び -0.99%であり、カナグリフロジン群はすべての用量でプラセボ群に比して有意な HbA1c 低下を示した（すべて $p < 0.0001$ ）。

12 週後の HbA1c 6.9%未満達成率（JDS 値で 6.5%未満達成率）は、プラセボ群、50 mg 群、100 mg 群、200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 6.8%、18.3%、27.8%、24.7%及び 32.0%であった。プラセボ群と比較して、すべての用量で有意に高かった（95%信頼区間の下限が 0 を上回った）。

2) 第 III 相検証的試験（TA-7284-05 試験）

24 週後における投与前値からの HbA1c の変化量（LSMean）は、プラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 0.29%、-0.74%及び -0.76%であった。HbA1c 変化量のプラセボ群との差（LSMean）は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -1.03%及び -1.05%であり、カナグリフロジン群はいずれの用量においてもプラセボ群に比して有意な HbA1c 低下を示した（すべて $p < 0.001$ ）。

24 週後の HbA1c 6.9%未満達成率は、プラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 5.4%、27.0%及び 25.0%であった。プラセボ群と比較して、いずれの用量でも有意に高かった（い

れも $p<0.001$).

3) 第 III 相単独又は併用療法長期投与試験 (TA-7284-06 試験：単独療法グループ)

52 週後における投与前値からの HbA1c の変化量 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -0.84% 及び -0.98% であった。また、いずれの用量においても、HbA1c 変化量 (平均値) の 95% 信頼区間の上限は 0 を下回った [2.7.3.3.2.1]。

52 週後の HbA1c 6.9% 未満達成率は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 39.5% 及び 48.8% であった。

表 2.5.4.3-1 単独療法における HbA1c 変化量 (%)

投与群	被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量 ¹⁾					
		平均値	標準偏差	LS Mean ²⁾	標準誤差	プラセボ群との比較			p 値 ³⁾
						LS Mean ²⁾	標準誤差	LSMean ²⁾ の95%信頼区間	
TA-7284-04 (二重盲検, プラセボ対照, 12 週間, FAS)									
プラセボ群	75	7.99	0.77	0.11	0.06	—	—	—	—
50 mg 群	82	8.13	0.78	-0.61	0.06	-0.72	0.08	(-0.88, -0.55)	<0.0001
100 mg 群	74	8.05	0.86	-0.80	0.06	-0.91	0.09	(-1.08, -0.74)	<0.0001
200 mg 群	75	8.11 ⁴⁾	0.88 ⁴⁾	-0.79	0.06	-0.90	0.09	(-1.07, -0.73)	<0.0001
300 mg 群	75	8.17	0.81	-0.88	0.06	-0.99	0.09	(-1.16, -0.82)	<0.0001
TA-7284-05 (二重盲検, プラセボ対照, 24 週間, FAS)									
プラセボ群	93	8.04	0.70	0.29	0.07	—	—	—	—
100 mg 群	90	7.98	0.73	-0.74	0.07	-1.03	0.10	(-1.23, -0.83)	<0.001
200 mg 群	88	8.04	0.77	-0.76	0.07	-1.05	0.10	(-1.25, -0.85)	<0.001
TA-7284-06 (非盲検, 52 週間, FAS)									
100 mg 群	127	7.84	0.71	-0.84	0.05	—	—	—	—
200 mg 群	252	7.95	0.74	-0.98	0.03	—	—	—	—

FAS : 最大の解析対象集団。

1) last observation carried forward を適用。 2) 投与群を因子, 投与前値の HbA1c を共変量とした共分散分析モデルによる。

3) 対比検定。 4) N=76。

5.3.5.4—3 表 8.1.1b., 表 8.1.1c., 表 8.2.1a., 5.3.5.1—2 表 11.4.1.2.1—1, 5.3.5.2—1 表 14.2—7 より引用 (一部改変)

表 2.5.4.3-2 単独療法における HbA1c コントロール目標達成率 (%)

投与群	被験者数	HbA1c 6.9% 達成率 ¹⁾	プラセボ群との差		
			達成率の差	達成率の差の	p 値 ²⁾
				95%信頼区間	
TA-7284-04（二重盲検，プラセボ対照，12 週間，FAS）					
プラセボ群	73	6.8	—	—	—
50 mg 群	82	18.3	11.4	(1.3, 21.6)	—
100 mg 群	72	27.8	20.9	(9.1, 32.8)	—
200 mg 群	73	24.7	17.8	(6.3, 29.3)	—
300 mg 群	75	32.0	25.2	(13.1, 37.2)	—
TA-7284-05（二重盲検，プラセボ対照，24 週間，FAS）					
プラセボ群	92	5.4	—	—	—
100 mg 群	89	27.0	21.5	(6.8, 35.5)	<0.001
200 mg 群	88	25.0	19.6	(4.8, 33.5)	<0.001
TA-7284-06（非盲検，52 週間，FAS）					
100 mg 群	124	39.5	—	—	—
200 mg 群	250	48.8	—	—	—

FAS : 最大の解析対象集団。

1) 達成率は、各試験の最終評価時点に last observation carried forward を適用。TA-7284-04 試験は、HbA1c (JDS) における 6.5%未満達成率を記載。2) Fisher の直接確率法。nominal p 値。

5.3.5.1—1 表 14.2—12, 5.3.5.1—2 表 11.4.1.2.3—1, 5.3.5.2—1 表 11.4.1.3—1 より引用 (一部改変)

(2) 併用療法

併用療法における HbA1c 変化量 (TA-7284-06 試験：併用療法グループ) を表 2.5.4.3-3 に、HbA1c コントロール目標達成率を表 2.5.4.3-4 に示した。

52 週後における投与前値からの HbA1c の変化量 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -1.08～ -0.92%及び -1.23～ -1.00%であり、いずれの経口血糖降下薬との併用においても投与前値と比較して 0.9%以上の HbA1c 低下が認められた。また、いずれの併用グループ、いずれの用量においても、HbA1c 変化量 (平均値) の 95%信頼区間の上限は、0 を下回った [2.7.3.3.2.1]。併用グループ間で HbA1c 変化量に大きな差はなかった。

52 週後における HbA1c 6.9%未満達成率は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 38.7～50.7%及び 31.4～53.3%であった。

表 2.5.4.3-3 併用療法における HbA1c 変化量 (%) (TA-7284-06 試験)

グループ	投与群	被験者数	投与前値		52 週後の投与前値からの変化量 ¹⁾	
			平均値	標準偏差	LSMean ²⁾	標準誤差
SU グループ	100 mg 群	124	8.18	0.99	-0.98	0.05
	200 mg 群	125	8.27	0.88	-1.02	0.05
グリニドグループ	100 mg 群	65	8.25	0.91	-0.96	0.10
	200 mg 群	64	7.89	0.76	-1.03	0.10
α-GI グループ	100 mg 群	62	8.02	0.84	-0.95	0.08
	200 mg 群	60	8.15	0.96	-1.13	0.08
BG グループ	100 mg 群	72	7.87	0.75	-0.92	0.06
	200 mg 群	76	8.07	0.90	-1.00	0.06
TZD グループ	100 mg 群	63	8.10	1.04	-1.08	0.08
	200 mg 群	62	8.22	1.09	-1.00	0.08
DPP-4 グループ	100 mg 群	71	8.19	0.85	-1.07	0.07
	200 mg 群	74	8.33	0.89	-1.23	0.06
併用グループ合計	100 mg 群	457	8.11	0.91	-0.99	0.03
	200 mg 群	461	8.17	0.92	-1.06	0.03

SU：スルホニル尿素薬，グリニド：速効型インスリン分泌促進薬，α-GI：α-グルコシダーゼ阻害薬，BG：ビグアナイド薬，TZD：チアゾリジン薬，DPP-4：DPP-4 阻害薬。

1) last observation carried forward を適用。2) 投与群を因子，投与前値の HbA1c を共変量とした共分散分析モデルによる。
5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-1，表 11.4.1.1-2 より引用（一部改変）

表 2.5.4.3-4 併用療法における 52 週後の HbA1c コントロール目標達成率 (%)
(TA-7284-06 試験)

グループ	100 mg 群		200 mg 群	
	被験者数	HbA1c 6.9% 未満達成率 ¹⁾	被験者数	HbA1c 6.9% 未満達成率 ¹⁾
SU グループ	122	39.3	121	31.4
グリニドグループ	65	43.1	61	41.0
α -GI グループ	62	41.9	60	53.3
BG グループ	71	50.7	75	49.3
TZD グループ	62	38.7	61	47.5
DPP-4 グループ	71	43.7	74	40.5
併用グループ合計	453	42.6	452	42.3

SU：スルホニル尿素薬，グリニド：速効型インスリン分泌促進薬， α -GI： α -グルコシダーゼ阻害薬，BG：ビグアナイド薬，TZD：チアゾリジン薬，DPP-4：DPP-4 阻害薬。

1) 達成率は，治療期間 52 週後に last observation carried forward を適用。

5.3.5.2-1 表 11.4.1.3-1，表 14.2-15 より引用（一部改変）

2.5.4.3.2.2 空腹時血糖値

(1) 単独療法

単独療法における空腹時血糖値変化量を表 2.5.4.3-5 に示した。

1) 第 II 相用量設定試験 (TA-7284-04 試験)

12 週後における投与前値からの空腹時血糖値の変化量 (LSMean) は，プラセボ群，50 mg 群，100 mg 群，200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -3.0 mg/dL，-24.7 mg/dL，-33.1 mg/dL，-36.1 mg/dL 及び -38.3 mg/dL であった。空腹時血糖値変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は，50 mg 群，100 mg 群，200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -21.7 mg/dL，-30.1 mg/dL，-33.1 mg/dL 及び -35.3 mg/dL であり，カナグリフロジン群はすべての用量でプラセボ群に比して有意な空腹時血糖値低下を示した (95%信頼区間の上限が 0 を下回った)。

2) 第 III 相検証的試験 (TA-7284-05 試験)

24 週後における投与前値からの空腹時血糖値の変化量 (LSMean) は，プラセボ群，100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 3.7 mg/dL，-31.6 mg/dL 及び -31.9 mg/dL であった。空腹時血糖値変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は，100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -35.3 mg/dL 及び -35.5 mg/dL であり，カナグリフロジン群はいずれの用量においてもプラセボ群に比して有意な空腹時血糖値低下を示した (いずれも $p < 0.001$)。

3) 第 III 相単独又は併用療法長期投与試験 (TA-7284-06 試験：単独療法グループ)

52 週後における投与前値からの空腹時血糖値の変化量 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -24.3 mg/dL 及び -31.1 mg/dL であった。

表 2.5.4.3-5 単独療法における空腹時血糖値変化量 (mg/dL)

投与群	被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量 ¹⁾						
		平均値	標準偏差	LS Mean ²⁾	標準誤差	プラセボ群との比較			p 値 ³⁾	
						LS	標準	LSMean ²⁾ の		
						Mean ²⁾	誤差	95%信頼区間		
TA-7284-04（二重盲検，プラセボ対照，12 週間，FAS）										
プラセボ群	75	170.7	31.9	-3.0	2.2	—	—	—	—	
50 mg 群	82	161.4	34.6	-24.7	2.1	-21.7	3.1	(-27.8, -15.6)	—	
100 mg 群	74	161.0	32.1	-33.1	2.2	-30.1	3.2	(-36.4, -23.9)	—	
200 mg 群	75	165.9 ⁴⁾	31.4 ⁴⁾	-36.1	2.2	-33.1	3.2	(-39.3, -26.9)	—	
300 mg 群	75	169.1	34.2	-38.3	2.2	-35.3	3.2	(-41.5, -29.1)	—	
TA-7284-05（二重盲検，プラセボ対照，24 週間，FAS）										
プラセボ群	93	163.0	32.6	3.7	2.7	—	—	—	—	
100 mg 群	90	157.7	35.7	-31.6	2.8	-35.3	3.9	(-43.0, -27.6)	<0.001	
200 mg 群	88	165.2	34.5	-31.9	2.8	-35.5	3.9	(-43.3, -27.8)	<0.001	
TA-7284-06（非盲検，52 週間，FAS）										
100 mg 群	127	151.9	29.3	-24.3	1.5	—	—	—	—	
200 mg 群	251	152.3	30.5	-31.1	1.1	—	—	—	—	

FAS：最大の解析対象集団。

1) last observation carried forward を適用。 2) 投与群を因子、投与前値の空腹時血糖値を共変量とした共分散分析モデルによる。 3) 対比検定。nominal p 値。 4) N=76。

5.3.5.1—1 表 11.4.1—5, 表 14.2—8, 5.3.5.1—2 表 11.4.1.2.2—2, 5.3.5.2—1 表 14.2—11 より引用 (一部改変)

(2) 併用療法

併用療法における空腹時血糖値変化量 (TA-7284-06 試験：併用療法グループ) を表 2.5.4.3-6 に示した。

52 週後における投与前値からの空腹時血糖値の変化量 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -37.4～ -27.7 mg/dL 及び -41.0～ -30.9 mg/dL であり、いずれの薬剤との併用においても空腹時血糖値低下が認められ、併用グループ間の空腹時血糖値変化量に大きな差はなかった。

表 2.5.4.3-6 併用療法における空腹時血糖値変化量 (mg/dL) (TA-7284-06 試験)

グループ	投与群	被験者数	投与前値		52 週後の投与前値からの変化量 ¹⁾	
			平均値	標準偏差	LSMean ²⁾	標準誤差
SU グループ	100 mg 群	123	160.2	40.2	-31.4	2.5
	200 mg 群	125	166.4	36.7	-33.6	2.5
グリニドグループ	100 mg 群	65	171.0	36.4	-27.7	4.3
	200 mg 群	64	158.2	30.5	-35.8	4.4
α-GI グループ	100 mg 群	62	153.6	31.0	-30.4	2.4
	200 mg 群	60	165.7	41.1	-36.8	2.4
BG グループ	100 mg 群	72	155.2	32.6	-29.0	2.3
	200 mg 群	75	156.8	35.4	-32.9	2.2
TZD グループ	100 mg 群	63	157.8	38.5	-34.3	2.3
	200 mg 群	62	157.3	34.9	-30.9	2.3
DPP-4 グループ	100 mg 群	71	167.7	35.2	-37.4	2.1
	200 mg 群	74	167.4	35.0	-41.0	2.1
併用グループ合計	100 mg 群	456	160.9	36.6	-31.8	1.1
	200 mg 群	460	162.5	35.9	-35.0	1.1

SU：スルホニル尿素薬，グリニド：速効型インスリン分泌促進薬，α-GI：α-グルコシダーゼ阻害薬，BG：ビグアナイド薬，TZD：チアゾリジン薬，DPP-4：DPP-4 阻害薬。

1) last observation carried forward を適用。2) 投与群を因子，投与前値の空腹時血糖値を共変量とした共分散分析モデルによる。

5.3.5.2-1 表 14.2-11，表 14.2-12 より引用（一部改変）

2.5.4.3.2.3 負荷後 2 時間血糖値

(1) 単独療法

単独療法における負荷後 2 時間血糖値変化量を表 2.5.4.3-7 に示した。

1) 第 II 相用量設定試験 (TA-7284-04 試験)

12 週後の食事負荷試験における投与前値からの食後 2 時間血糖値変化量 (LSMean) は，プラセボ群，50 mg 群，100 mg 群，200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -11.0 mg/dL， -42.6 mg/dL， -47.0 mg/dL， -48.6 mg/dL 及び -49.3 mg/dL であった。食後 2 時間血糖値変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は，50 mg 群，100 mg 群，200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -31.6 mg/dL， -36.0 mg/dL， -37.6 mg/dL 及び -38.3 mg/dL であり，カナグリフロジン群はすべての用量でプラセボ群に比して有意な食後 2 時間血糖値低下を示した (95%信頼区間の上限が 0 を下回った)。

2) 第 III 相検証的試験 (TA-7284-05 試験)

24 週後の 75gOGTT における投与前値からの糖負荷後 2 時間血糖値変化量 (LSMean) は、プラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -0.5 mg/dL、-84.9 mg/dL 及び -79.0 mg/dL であった。糖負荷後 2 時間血糖値変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -84.4 mg/dL 及び -78.5 mg/dL であり、カナグリフロジン群はいずれの用量においてもプラセボ群に比して有意な糖負荷後 2 時間血糖値低下を示した (いずれも $p<0.001$)。

24 週後の糖負荷後 2 時間における糖負荷前からの血糖値の変化量 (Incremental 糖負荷後 2 時間血糖値) の投与前値からの変化量 (LSMean) は、プラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 1.5 mg/dL、-50.5 mg/dL 及び -47.7 mg/dL であった。Incremental 糖負荷後 2 時間血糖値変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -52.0 mg/dL 及び -49.2 mg/dL であり、カナグリフロジン群はいずれの用量においてもプラセボ群に比して有意な Incremental 糖負荷後 2 時間血糖値低下を示した (いずれも $p<0.001$)。

表 2.5.4.3-7 単独療法における負荷後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL)

投与群	被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量					
		平均値	標準偏差	LS Mean ¹⁾	標準誤差	プラセボ群との比較			p 値 ²⁾
						LS Mean ¹⁾	標準誤差	LSMean ¹⁾ の95%信頼区間	
TA-7284-04（二重盲検，プラセボ対照，12 週間，FAS）：食事負荷試験									
プラセボ群	65	244.3 ³⁾	62.6 ³⁾	-11.0	4.0	—	—	—	—
50 mg 群	79	244.3 ⁴⁾	62.6 ⁴⁾	-42.6	3.7	-31.6	5.4	(-42.3, -20.9)	—
100 mg 群	69	232.0 ⁵⁾	65.9 ⁵⁾	-47.0	3.9	-36.0	5.6	(-47.0, -24.9)	—
200 mg 群	74	241.1 ⁶⁾	66.8 ⁶⁾	-48.6	3.8	-37.6	5.5	(-48.5, -26.7)	—
300 mg 群	72	237.6 ³⁾	61.6 ³⁾	-49.3	3.8	-38.3	5.6	(-49.2, -27.3)	—
TA-7284-05（二重盲検，プラセボ対照，24 週間，FAS）：75g 経口ブドウ糖負荷試験									
プラセボ群	74	303.0	66.4	-0.5	5.8	—	—	—	—
100 mg 群	84	311.7	72.4	-84.9	5.4	-84.4	8.0	(-100.1, -68.7)	<0.001
200 mg 群	82	322.3	77.2	-79.0	5.5	-78.5	8.1	(-94.4, -62.6)	<0.001
TA-7284-05（二重盲検，プラセボ対照，24 週間，FAS）：75g 経口ブドウ糖負荷試験（Incremental ⁷⁾ ）									
プラセボ群	74	144.9	53.1	1.5	4.9	—	—	—	—
100 mg 群	84	152.9	52.0	-50.5	4.6	-52.0	6.8	(-65.3, -38.7)	<0.001
200 mg 群	82	156.0	60.8	-47.7	4.7	-49.2	6.8	(-62.6, -35.8)	<0.001

FAS : 最大の解析対象集団。

1) 投与群を因子, 投与前値の負荷後 2 時間血糖値 (Incremental では投与前値の Incremental 糖負荷後 2 時間血糖値) を共変量とした共分散分析モデルによる。 2) 対比検定。nominal p 値。 3) N=75。 4) N=82。 5) N=73。

6) N=76。 7) 糖負荷後 2 時間における糖負荷前からの変化量。

5.3.5.1—1 表 11.4.1—30, 表 14.2—50, 5.3.5.1—2 表 11.4.1.2.16.1—1, 表 11.4.1.2.16.1—2 より引用 (一部改変)

2.5.4.3.3 その他の評価項目における有効性

2.5.4.3.3.1 体重

(1) 単独療法

単独療法における体重変化率を表 2.5.4.3-8 に示した。

1) 第 II 相用量設定試験 (TA-7284-04 試験)

12 週後における投与前値からの体重変化率 (平均値) は、プラセボ群, 50 mg 群, 100 mg 群, 200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -1.15%, -2.97%, -3.69%, -3.47% 及び -4.50% であった。体重変化率のプラセボ群との差 (平均値) は, 50 mg 群, 100 mg 群, 200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -1.82%, -2.54%, -2.32% 及び -3.35% であり, カナグリフロジン群はすべての用量でプラセボ群に比して有意な体重減少を示した (95%信頼区間の上限が 0 を下回った)。

2) 第 III 相検証的試験 (TA-7284-05 試験)

24 週後における投与前値からの体重変化率 (LSMean) は, プラセボ群, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -0.76%, -3.76% 及び -4.02% であった。体重変化率のプラセボ群との差 (LSMean) は, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -3.00% 及び -3.26% であり, カナグリフロジン群はいずれの用量においてもプラセボ群に比して有意な体重減少を示した (いずれも $p < 0.001$)。また, 体重は 4 週で約 2% 減少し, その後 24 週まで緩やかに減少を続けた。

3) 第 III 相単独又は併用療法長期投与試験 (TA-7284-06 試験: 単独療法グループ)

52 週後における投与前値からの体重変化率 (LSMean) は, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -4.42% 及び -4.70% であった。また, 体重は経時的な減少が見られた。

表 2.5.4.3-8 単独療法における体重変化率 (%)

投与群	被験者数	投与前値 (kg)		治療期間終了時における投与前値からの変化率 ¹⁾					
		平均値	標準偏差	LS Mean ²⁾	標準誤差 ³⁾	プラセボ群との比較			p 値 ⁴⁾
						LS Mean ²⁾	標準誤差	LSMean ²⁾ の95%信頼区間	
TA-7284-04 (二重盲検, プラセボ対照, 12 週間, FAS)									
プラセボ群	75	72.56	15.36	-1.15	1.87	—	—	—	—
50 mg 群	82	65.77	13.56	-2.97	2.43	-1.82	0.34	(-2.50, -1.14)	—
100 mg 群	74	68.61	14.86	-3.69	2.25	-2.54	0.35	(-3.24, -1.85)	—
200 mg 群	76	68.97	14.50	-3.47	1.92	-2.32	0.35	(-3.01, -1.63)	—
300 mg 群	75	71.30	12.19	-4.50	2.24	-3.35	0.35	(-4.04, -2.66)	—
TA-7284-05 (二重盲検, プラセボ対照, 24 週間, FAS)									
プラセボ群	93	68.57	15.15	-0.76	0.35	—	—	—	—
100 mg 群	90	69.10	14.48	-3.76	0.35	-3.00	0.49	(-3.97, -2.02)	<0.001
200 mg 群	88	69.88	14.22	-4.02	0.36	-3.26	0.50	(-4.24, -2.28)	<0.001
TA-7284-06 (非盲検, 52 週間, FAS)									
100 mg 群	127	68.54	15.97	-4.42	0.30	—	—	—	—
200 mg 群	252	67.57	12.85	-4.70	0.21	—	—	—	—

FAS: 最大の解析対象集団。

1) last observation carried forward を適用。 2) 投与群を因子, 投与前値の体重を共変量とした共分散分析モデルによる。ただし TA-7284-04 試験は平均値。 3) TA-7284-04 試験は標準偏差。 4) 対比検定。nominal p 値。

5.3.5.1—1 表 14.2—19, 表 14.2—20, 5.3.5.1—2 表 14.2—11, 5.3.5.2—1 表 14.2—26 より引用 (一部改変)

(2) 併用療法

併用療法における体重変化率 (TA-7284-06 試験: 併用療法グループ) を表 2.5.4.3-9 に示した。

52 週後における投与前値からの体重変化率 (LSMean) は, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -4.43 ~ -2.95% 及び -5.53 ~ -3.48% であり, 体重増加の副作用が知られている SU 及び TZD を含むいずれの薬剤との併用においても体重減少が認められた。

表 2.5.4.3-9 併用療法における体重変化率 (%) (TA-7284-06 試験)

グループ	投与群	被験者数	投与前値 (kg)		52 週後の投与前値からの変化率 ¹⁾	
			平均値	標準偏差	LSMean ²⁾	標準誤差
SU グループ	100 mg 群	124	70.30	14.79	-2.95	0.32
	200 mg 群	125	68.63	14.91	-3.50	0.31
グリニドグループ	100 mg 群	65	69.19	12.22	-3.97	0.47
	200 mg 群	64	68.83	14.38	-4.37	0.47
α-GI グループ	100 mg 群	62	69.27	20.45	-4.03	0.41
	200 mg 群	60	69.94	13.25	-4.98	0.42
BG グループ	100 mg 群	72	74.45	16.32	-4.43	0.43
	200 mg 群	76	72.58	16.24	-5.53	0.42
TZD グループ	100 mg 群	63	73.81	14.87	-3.33	0.45
	200 mg 群	62	76.06	18.79	-3.48	0.45
DPP-4 グループ	100 mg 群	71	69.23	12.98	-3.96	0.48
	200 mg 群	74	71.32	14.10	-4.40	0.47
併用グループ合計	100 mg 群	457	70.97	15.42	-3.69	0.17
	200 mg 群	461	70.91	15.44	-4.28	0.17

SU：スルホニル尿素薬，グリニド：速効型インスリン分泌促進薬，α-GI：α-グルコシダーゼ阻害薬，BG：ビグアナイド薬，TZD：チアゾリジン薬，DPP-4：DPP-4 阻害薬。

1) last observation carried forward を適用。2) 投与群を因子，投与前値の体重を共変量とした共分散分析モデルによる。
5.3.5.2-1 表 14.2-26，表 14.2-27 より引用（一部改変）

(3) 体脂肪評価及び体組成評価

海外で実施された第 III 相メトホルミン併用グリメピリド対照試験（DIA3009 試験）及び第 III 相高齢 2 型糖尿病患者を対象とした試験（DIA3010 試験）において，二重エネルギー X 線吸収測定法を用いて体脂肪量と除脂肪量の検討を行った。DIA3009 試験における治療期間 52 週後の脂肪量及び除脂肪量の変化量（LSMean）は，カナグリフロジン 100 mg 群でそれぞれ -2.89 kg 及び -0.89 kg，300 mg 群でそれぞれ -2.51 kg 及び -1.12 kg であった。DIA3010 試験における治療期間 26 週後の脂肪量及び除脂肪量の変化量（LSMean）は，カナグリフロジン 100 mg 群でそれぞれ -1.87 kg 及び -0.94 kg，カナグリフロジン 300 mg 群でそれぞれ -2.38 kg 及び -1.21 kg であり，いずれの用量においても脂肪量の減少効果が見られた。いずれの試験においても，カナグリフロジン群における体重減少の約 2/3 は脂肪の減少であると考えられた [2.7.3.3.2.5]。

DIA3009 試験における腹部コンピュータ断層撮影での検討の結果，治療期間 52 週後の内臓脂肪の変化率（LSMean）は，カナグリフロジン 100 mg 群，300 mg 群及びグリメピリド群で -7.3%，-8.1%及び 0.1%であった。皮下脂肪の変化率（LSMean）は，100 mg 群，300 mg 群及びグリメピリド群で -5.4%，-5.6%及び 1.8%であった。カナグリフロジン群ではいずれの用量においても，腹部脂肪の減少の割合は皮下脂肪よりも内臓脂肪の方が大きかった。

[2.7.3.3.2.5]. また、国内第 III 相検証的試験 (TA-7284-05 試験) において、内臓脂肪型肥満の評価指標であるウエスト周囲径変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -1.18 cm 及び -1.79 cm であり、プラセボ群と比較して、いずれの用量でも有意に減少した (100 mg 群 : $p=0.009$, 200 mg 群 : $p<0.001$) [2.7.3.3.2.5].

2.5.4.3.3.2 収縮期血圧

(1) 単独療法

単独療法における収縮期血圧変化量を表 2.5.4.3-10 に示した.

1) 第 II 相用量設定試験 (TA-7284-04 試験)

12 週後における投与前値からの収縮期血圧変化量 (LSMean) は、プラセボ群, 50 mg 群, 100 mg 群, 200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -1.2 mmHg, -5.8 mmHg, -7.1 mmHg, -9.3 mmHg 及び -8.7 mmHg であった. 収縮期血圧変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、50 mg 群, 100 mg 群, 200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -4.6 mmHg, -5.9 mmHg, -8.1 mmHg 及び -7.5 mmHg であり、カナグリフロジン群はすべての用量でプラセボ群に比して有意な収縮期血圧低下を示した (95%信頼区間の上限が 0 を下回った).

2) 第 III 相検証的試験 (TA-7284-05 試験)

24 週後における投与前値からの収縮期血圧変化量 (LSMean) は、プラセボ群, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -2.72 mmHg, -7.88 mmHg 及び -6.24 mmHg であった. 収縮期血圧変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -5.16 mmHg 及び -3.52 mmHg であり、カナグリフロジン群はいずれの用量においてもプラセボ群に比して有意な収縮期血圧低下を示した (100 mg 群 : $p<0.001$, 200 mg 群 : $p=0.021$). 血圧は 12 週時点で低下し、24 週時点では更に低下した.

3) 第 III 相単独又は併用療法長期投与試験 (TA-7284-06 試験 : 単独療法グループ)

52 週後における投与前値からの収縮期血圧変化量 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -3.60 mmHg 及び -6.78 mmHg であった.

表 2.5.4.3-10 単独療法における収縮期血圧変化量 (mmHg)

投与群	被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量 ¹⁾					
		平均値	標準偏差	LS Mean ²⁾	標準誤差	プラセボ群との比較			
						LS Mean ²⁾	標準誤差	LSMean ²⁾ の95%信頼区間	p 値 ³⁾
TA-7284-04（二重盲検，プラセボ対照，12 週間，FAS）									
プラセボ群	75	130.9	12.7	-1.2	1.2	—	—	—	—
50 mg 群	82	127.7	15.1	-5.8	1.2	-4.6	1.7	(-7.9, -1.3)	—
100 mg 群	74	131.9	13.0	-7.1	1.2	-5.9	1.7	(-9.3, -2.6)	—
200 mg 群	76	129.7	14.1	-9.3	1.2	-8.1	1.7	(-11.4, -4.8)	—
300 mg 群	75	132.1	15.0	-8.7	1.2	-7.5	1.7	(-10.9, -4.2)	—
TA-7284-05（二重盲検，プラセボ対照，24 週間，FAS）									
プラセボ群	93	128.22	13.94	-2.72	1.06	—	—	—	—
100 mg 群	90	126.80	13.01	-7.88	1.08	-5.16	1.51	(-8.14, -2.18)	<0.001
200 mg 群	88	128.54	14.25	-6.24	1.09	-3.52	1.52	(-6.52, -0.53)	0.021
TA-7284-06（非盲検，52 週間，FAS）									
100 mg 群	127	128.88	13.63	-3.60	0.98	—	—	—	—
200 mg 群	252	127.99	12.94	-6.78	0.69	—	—	—	—

FAS: 最大の解析対象集団。

1) last observation carried forward を適用。 2) 投与群を因子, 投与前値の収縮期血圧を共変量とした共分散分析モデルによる。 3) 対比検定。nominal p 値。

5.3.5.1—1 表 11.4.1—21, 表 14.2—38, 5.3.5.1—2 表 14.2—21, 5.3.5.2—1 表 14.2—41 より引用 (一部改変)

(2) 併用療法

併用療法における収縮期血圧変化量 (TA-7284-06 試験: 併用療法グループ) を表 2.5.4.3-11 に示した。

52 週後における投与前値からの収縮期血圧変化量 (LSMean) は, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -6.52 ~ -2.76 mmHg 及び -8.00 ~ -5.23 mmHg であり, いずれの薬剤との併用においても収縮期血圧低下が認められた。

表 2.5.4.3-11 併用療法における収縮期血圧変化量 (mmHg) (TA-7284-06 試験)

グループ	投与群	被験者数	投与前値		52 週後の投与前値からの変化量 ¹⁾	
			平均値	標準偏差	LSMean ²⁾	標準誤差
SU グループ	100 mg 群	124	129.08	12.94	-4.47	0.92
	200 mg 群	125	128.78	13.89	-5.91	0.92
グリニドグループ	100 mg 群	65	127.37	12.76	-4.99	1.41
	200 mg 群	64	128.74	13.80	-5.23	1.42
α -GI グループ	100 mg 群	62	128.43	14.29	-6.52	1.33
	200 mg 群	60	129.22	13.66	-6.08	1.35
BG グループ	100 mg 群	72	128.92	11.21	-6.23	1.04
	200 mg 群	76	127.58	12.62	-8.00	1.01
TZD グループ	100 mg 群	63	129.75	13.58	-2.76	1.43
	200 mg 群	62	129.30	11.99	-6.21	1.45
DPP-4 グループ	100 mg 群	71	129.43	13.37	-5.37	1.42
	200 mg 群	74	129.09	11.98	-7.03	1.39
併用グループ合計	100 mg 群	457	128.87	12.96	-5.00	0.50
	200 mg 群	461	128.75	13.04	-6.41	0.50

SU：スルホニル尿素薬，グリニド：速効型インスリン分泌促進薬， α -GI： α -グルコシダーゼ阻害薬，BG：ビグアナイド薬，TZD：チアゾリジン薬，DPP-4：DPP-4 阻害薬。

1) last observation carried forward を適用。2) 投与群を因子，投与前値の収縮期血圧を共変量とした共分散分析モデルによる。

5.3.5.2-1 表 14.2-41，表 14.2-42 より引用（一部改変）

2.5.4.3.3.3 脂質（HDL-C，中性脂肪）

(1) 単独療法

単独療法における HDL-C 変化率を表 2.5.4.3-12 に，中性脂肪変化率（中央値）を表 2.5.4.3-13 に示した。中性脂肪変化率の分布は，正規性からの乖離が大きかったため，中央値を用いて考察した。

1) 第 II 相用量設定試験（TA-7284-04 試験）

12 週後における投与前値からの HDL-C 変化率（平均値）は，プラセボ群，50 mg 群，100 mg 群，200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 0.97%，5.26%，8.44%，9.88%及び 9.17%であった。HDL-C 変化率のプラセボ群との差（平均値）は，50 mg 群，100 mg 群，200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 4.29%，7.48%，8.92%及び 8.21%であり，カナグリフロジン群はすべての用量でプラセボ群に比して有意な HDL-C 上昇を示した（95%信頼区間の下限が 0 を上回った）。

12 週後における投与前値からの中性脂肪変化率（中央値）は，プラセボ群，50 mg 群，100

mg 群, 200 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -3.60%, -12.55%, -12.15%, -8.90%及び -11.50%であり, 中性脂肪変化率(中央値)は, カナグリフロジン群のいずれの用量もプラセボ群よりも低下した。

2) 第 III 相検証的試験 (TA-7284-05 試験)

24 週後における投与前値からの HDL-C 変化率 (LSMean) は, プラセボ群, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -1.92%, 5.20%及び 9.23%であった。HDL-C 変化率のプラセボ群との差 (LSMean) は, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 7.11%及び 11.14%であり, カナグリフロジン群はいずれの用量においてもプラセボ群に比して有意な HDL-C 上昇を示した (いずれも $p < 0.001$)。

24 週後における投与前値からの中性脂肪変化率(中央値)は, プラセボ群, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -4.70%, -14.80%及び -10.65%であり, いずれの用量でもプラセボ群より低下した。

3) 第 III 相単独又は併用療法長期投与試験 (TA-7284-06 試験: 単独療法グループ)

52 週後における投与前値からの HDL-C 変化率 (LSMean) は, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 10.73%及び 11.62%であった。

52 週後における投与前値からの中性脂肪変化率(中央値)は, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -16.20%及び -14.30%であり, 95%信頼区間の上限は, いずれの用量でも 0 を下回った。

表 2.5.4.3-12 単独療法における HDL-C 変化率 (%)

投与群	被験者数	投与前値 (mg/dL)		治療期間終了時における投与前値からの変化率 ¹⁾						
		平均値	標準偏差	LS Mean ²⁾	標準誤差 ³⁾	プラセボ群との比較			p 値 ⁴⁾	
						LS Mean ²⁾	標準誤差	LSMean ²⁾ の95%信頼区間		
TA-7284-04（二重盲検，プラセボ対照，12 週間，FAS）										
プラセボ群	75	57.3	18.4	0.97	12.20	—	—	—	—	
50 mg 群	82	55.2	14.3	5.26	12.99	4.29	1.98	(0.40, 8.19)	—	
100 mg 群	74	58.3	15.9	8.44	12.87	7.48	2.03	(3.48, 11.47)	—	
200 mg 群	76	58.7	14.5	9.88	11.04	8.92	2.02	(4.95, 12.89)	—	
300 mg 群	75	55.7	12.3	9.17	12.77	8.21	2.03	(4.23, 12.19)	—	
TA-7284-05（二重盲検，プラセボ対照，24 週間，FAS）										
プラセボ群	93	55.8	14.5	-1.92	1.29	—	—	—	—	
100 mg 群	90	54.9	14.1	5.20	1.31	7.11	1.83	(3.50, 10.73)	<0.001	
200 mg 群	88	55.3	13.2	9.23	1.32	11.14	1.84	(7.51, 14.78)	<0.001	
TA-7284-06（非盲検，52 週間，FAS）										
100 mg 群	127	55.7	12.9	10.73	1.32	—	—	—	—	
200 mg 群	252	53.4	13.0	11.62	0.94	—	—	—	—	

FAS: 最大の解析対象集団。

1) last observation carried forward を適用。2) 投与群を因子, 投与前値の HDL-C を共変量とした共分散分析モデルによる。ただし TA-7284-04 試験は平均値。3) TA-7284-04 試験は標準偏差。4) 対比検定, nominal p 値。

5.3.5.1-1 表 11.4.1-16, 表 14.2-26, 5.3.5.1-2 表 14.2-27, 5.3.5.2-1 表 14.2-49 より引用 (一部改変)

表 2.5.4.3-13 単独療法における中性脂肪変化率(%) (中央値)

投与群	被験者数	投与前値 (mg/dL)		治療期間終了時における投与前値からの変化率 ¹⁾			
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	中央値の 95%信頼区間
TA-7284-04 (二重盲検, プラセボ対照, 12 週間, FAS)							
プラセボ群	75	142.5	89.6	-70.2	-3.60	134.7	—
50 mg 群	82	134.2	84.2	-59.0	-12.55	95.6	—
100 mg 群	74	132.9	84.3	-66.5	-12.15	163.0	—
200 mg 群	76	123.6	71.6	-73.3	-8.90	108.7	—
300 mg 群	75	136.1	80.5	-66.3	-11.50	138.3	—
TA-7284-05 (二重盲検, プラセボ対照, 24 週間, FAS)							
プラセボ群	93	158.1	124.1	-78.9	-4.70	518.4	(-12.40, 1.40)
100 mg 群	90	150.9	105.8	-77.6	-14.80	262.5	(-21.80, -5.80)
200 mg 群	88	148.9	174.8	-57.8	-10.65	304.4	(-17.80, 0.00)
TA-7284-06 (非盲検, 52 週間, FAS)							
100 mg 群	127	129.5	69.3	-73.9	-16.20	916.0	(-21.10, -7.80)
200 mg 群	251	157.0	131.0	-79.1	-14.30	283.7	(-20.30, -6.70)

FAS : 最大の解析対象集団。

1) last observation carried forward を適用。

5.3.5.1-1 表 11.4.1-18, 表 14.2-32, 5.3.5.1-2 表 14.2-32, 5.3.5.2-1 表 14.2-56 より引用 (一部改変)

(2) 併用療法

併用療法における HDL-C 変化率 (TA-7284-06 試験 : 併用療法グループ) を表 2.5.4.3-14 に, 中性脂肪変化率 (中央値) (TA-7284-06 試験 : 併用療法グループ) を表 2.5.4.3-15 に示した。

52 週後における投与前値からの HDL-C 変化率 (LSMean) は, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 5.17~11.19%及び 6.74~12.04%であり, いずれの薬剤との併用においても HDL-C 上昇が認められた。

52 週後における投与前値からの中性脂肪変化率 (中央値) は, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -19.40~ -4.65%及び -21.45~ -7.35%であり, いずれの薬剤との併用においても中性脂肪低下が認められた。

表 2.5.4.3-14 併用療法における HDL-C 変化率 (%) (TA-7284-06 試験)

グループ	投与群	被験者数	投与前値 (mg/dL)		52 週後の投与前値からの変化率 ¹⁾	
			平均値	標準偏差	LSMean ²⁾	標準誤差
SU グループ	100 mg 群	124	50.8	11.7	8.15	1.23
	200 mg 群	125	52.9	11.3	6.84	1.22
グリニドグループ	100 mg 群	65	53.7	11.7	6.68	1.95
	200 mg 群	64	53.8	11.2	7.96	1.96
α -GI グループ	100 mg 群	62	52.7	11.4	7.24	1.48
	200 mg 群	60	54.9	14.0	9.75	1.50
BG グループ	100 mg 群	72	53.4	14.2	5.17	1.56
	200 mg 群	76	54.1	12.6	7.88	1.52
TZD グループ	100 mg 群	63	57.6	14.3	9.13	1.86
	200 mg 群	62	57.8	17.9	12.04	1.87
DPP-4 グループ	100 mg 群	71	53.2	12.4	11.19	1.68
	200 mg 群	74	51.7	12.5	6.74	1.64
併用グループ合計	100 mg 群	457	53.2	12.7	7.98	0.65
	200 mg 群	461	54.0	13.2	8.21	0.65

SU：スルホニル尿素薬，グリニド：速効型インスリン分泌促進薬， α -GI： α -グルコシダーゼ阻害薬，BG：ビグアナイド薬，TZD：チアゾリジン薬，DPP-4：DPP-4 阻害薬。

1) last observation carried forward を適用。2) 投与群を因子，投与前値の HDL-C を共変量とした共分散分析モデルによる。
5.3.5.2-1 表 14.2-49，表 14.2-50 より引用（一部改変）

表 2.5.4.3-15 併用療法における中性脂肪変化率 (%) (中央値) (TA-7284-06 試験)

グループ	投与群	被験者数	投与前値 (mg/dL)		52 週後の投与前値からの変化率 ¹⁾			
			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	中央値の 95%信頼区間
SU グループ	100 mg 群	123	152.9	96.3	-71.8	-8.70	275.0	(-14.70, -0.60)
	200 mg 群	125	154.2	94.5	-76.3	-17.20	341.0	(-19.40, -10.20)
グリニド グループ	100 mg 群	65	142.3	74.9	-77.2	-15.20	175.0	(-20.00, -9.50)
	200 mg 群	64	154.3	92.0	-76.9	-7.35	110.0	(-16.70, -1.70)
α -GI グループ	100 mg 群	62	126.6	96.5	-67.6	-4.65	74.7	(-10.40, 0.70)
	200 mg 群	60	141.8	97.2	-70.0	-15.50	138.3	(-20.60, 0.00)
BG グループ	100 mg 群	72	164.0	92.5	-66.9	-17.40	128.2	(-30.80, -9.10)
	200 mg 群	75	140.7	72.8	-63.8	-8.40	366.5	(-20.00, 3.10)
TZD グループ	100 mg 群	63	138.7	98.9	-72.5	-19.40	114.6	(-30.50, -6.70)
	200 mg 群	62	130.1	59.4	-68.8	-21.45	99.2	(-31.50, -7.20)
DPP-4 グループ	100 mg 群	71	152.3	132.2	-80.6	-12.40	273.0	(-20.30, 1.80)
	200 mg 群	74	171.4	102.3	-63.8	-13.55	228.0	(-28.70, -6.40)
併用グループ	100 mg 群	456	147.5	100.1	-80.6	-12.05	275.0	(-15.20, -8.60)
合計	200 mg 群	460	149.9	89.1	-76.9	-13.55	366.5	(-17.40, -9.50)

SU：スルホニル尿素薬、グリニド：速効型インスリン分泌促進薬、 α -GI： α -グルコシダーゼ阻害薬、BG：ビッグアナイド薬、TZD：チアゾリジン薬、DPP-4：DPP-4 阻害薬。

1) last observation carried forward を適用。

5.3.5.2-1 表 14.2-56, 表 14.2-58 より引用 (一部改変)

2.5.4.3.3.4 膵 β 細胞機能(HOMA2-%B, C-ペプチド Incremental AUC_{0-2h}/血糖値 Incremental AUC_{0-2h}, プロインスリン/C-ペプチド比)

膵 β 細胞機能の評価は、空腹時 C-ペプチド及び空腹時血糖値を用いて算出した HOMA2-%B, C-ペプチド Incremental AUC (以下 IAUC) _{0-2h}/血糖値 IAUC_{0-2h} 及びプロインスリン/C-ペプチド比で検討した。

(1) 単独療法

単独療法における HOMA2-%B 変化量を表 2.5.4.3-16 に、C-ペプチド IAUC_{0-2h}/血糖値 IAUC_{0-2h} 変化量を表 2.5.4.3-17 に、プロインスリン/C-ペプチド比変化量を表 2.5.4.3-18 に示した。

1) 第 III 相検証的試験 (TA-7284-05 試験)

24 週後における投与前値からの HOMA2-%B 変化量 (LSMean) は、プラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -1.15%, 14.39%及び 13.33%であった。HOMA2-%B 変化量のプ

ラセボ群との差 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 15.54% 及び 14.48% であり、カナグリフロジン群はいずれの用量においてもプラセボ群に比して有意な HOMA2-%B 上昇を示した (いずれも $p < 0.001$)。

24 週後における投与前値からの C-ペプチド IAUC_{0-2h} /血糖値 IAUC_{0-2h} 変化量 (LSMean) は、プラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 0.0000、0.0119 及び 0.0086 であった。C-ペプチド IAUC_{0-2h} /血糖値 IAUC_{0-2h} 変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 0.0119 及び 0.0087 であり、カナグリフロジン群はいずれの用量においてもプラセボ群に比して有意な C-ペプチド IAUC_{0-2h} /血糖値 IAUC_{0-2h} 上昇を示した (100 mg 群 : $p < 0.001$, 200 mg 群 : $p = 0.002$)。75gOGTT における糖負荷後の血糖値変化量は、プラセボ群では投与前後で変化がなかったが、カナグリフロジン群ではいずれの用量でも糖負荷後 0.5 時間、1 時間及び 2 時間のすべての時点において血糖値の上昇が抑制された。一方、糖負荷後の C-ペプチド変化量は、カナグリフロジン群においても投与前後で変化しなかった [2.7.3.3.2.8]。

24 週後における投与前値からのプロインスリン/C-ペプチド比変化量 (LSMean) は、プラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -0.0009、-0.0101 及び -0.0067 であった。プロインスリン/C-ペプチド比変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -0.0091 及び -0.0057 であり、カナグリフロジン群はいずれの用量においてもプラセボ群に比して有意なプロインスリン/C-ペプチド比低下を示した (いずれも $p < 0.001$)。

2) 第 III 相単独又は併用療法長期投与試験 (TA-7284-06 試験 : 単独療法グループ)

52 週後における投与前値からの HOMA2-%B 変化量 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 11.44% 及び 13.64% であった。

52 週後における投与前値からのプロインスリン/C-ペプチド比変化量 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -0.0064 及び -0.0084 であった。

表 2.5.4.3-16 単独療法における HOMA2-%B 変化量 (%)

投与群	被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量 ¹⁾					
		平均値	標準偏差	LS Mean ²⁾	標準誤差	プラセボ群との比較			
						LS Mean ²⁾	標準誤差	LSMean ²⁾ の95%信頼区間	p 値 ³⁾
TA-7284-05（二重盲検，プラセボ対照，24 週間，FAS）									
プラセボ群	92	44.02	17.55	-1.15	1.45	—	—	—	—
100 mg 群	87	48.72	21.93	14.39	1.50	15.54	2.08	(11.44, 19.65)	<0.001
200 mg 群	87	41.20	16.02	13.33	1.49	14.48	2.08	(10.39, 18.57)	<0.001
TA-7284-06（非盲検，52 週間，FAS）									
100 mg 群	126	45.93	18.28	11.44	1.35	—	—	—	—
200 mg 群	250	49.47	17.59	13.64	0.96	—	—	—	—

FAS : 最大の解析対象集団.

1) last observation carried forward を適用. 2) 投与群を因子, 投与前値の HOMA2-%B を共変量とした共分散分析モデルによる. 3) 対比検定.

5.3.5.1—2 表 14.2—74, 5.3.5.2—1 表 14.2—111 より引用 (一部改変)

表 2.5.4.3-17 単独療法における
C-ペプチド Incremental AUC_{0-2h}/血糖値 Incremental AUC_{0-2h} 変化量

投与群	被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量					
		平均値	標準偏差	LS Mean ¹⁾	標準誤差	プラセボ群との比較			p 値 ²⁾
						LS Mean ¹⁾	標準誤差	LSMean ¹⁾ の95%信頼区間	
TA-7284-05（二重盲検，プラセボ対照，24 週間，FAS）									
プラセボ群	74	0.0231	0.0141	0.0000	0.0019	—	—	—	—
100 mg 群	82	0.0211	0.0120	0.0119	0.0018	0.0119	0.0027	(0.0066, 0.0172)	<0.001
200 mg 群	81	0.0186	0.0116	0.0086	0.0019	0.0087	0.0027	(0.0033, 0.0140)	0.002

FAS : 最大の解析対象集団.

1) 投与群を因子, 投与前値の C-ペプチド Incremental AUC_{0-2h}/血糖値 Incremental AUC_{0-2h} を共変量とした共分散分析モデルによる. 2) 対比検定. nominal p 値.

5.3.5.1—2 表 11.4.1.2.16.5—1 より引用 (一部改変)

表 2.5.4.3-18 単独療法におけるプロインスリン/C-ペプチド比変化量

投与群	被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量 ¹⁾					
		平均値	標準偏差	LS Mean ²⁾	標準誤差	プラセボ群との比較			
						LS Mean ²⁾	標準誤差	LSMean ²⁾ の95%信頼区間	p 値 ³⁾
TA-7284-05（二重盲検，プラセボ対照，24 週間，FAS）									
プラセボ群	92	0.0437	0.0177	-0.0009	0.0010	—	—	—	—
100 mg 群	89	0.0442	0.0176	-0.0101	0.0010	-0.0091	0.0014	(-0.0119, -0.0063)	<0.001
200 mg 群	88	0.0424	0.0152	-0.0067	0.0010	-0.0057	0.0014	(-0.0086, -0.0029)	<0.001
TA-7284-06（非盲検，52 週間，FAS）									
100 mg 群	127	0.0433	0.0207	-0.0064	0.0008	—	—	—	—
200 mg 群	251	0.0411	0.0154	-0.0084	0.0006	—	—	—	—

FAS : 最大の解析対象集団.

1) last observation carried forward を適用. 2) 投与群を因子, 投与前値のプロインスリン/C-ペプチド比を共変量とした共分散分析モデルによる. 3) 対比検定. nominal p 値.

5.3.5.1—2 表 14.2—70, 5.3.5.2—1 表 14.2—104 より引用 (一部改変)

(2) 併用療法

併用療法における HOMA2-%B 変化量 (TA-7284-06 試験: 併用療法グループ) を表 2.5.4.3—19 に, プロインスリン/C-ペプチド比変化量 (TA-7284-06 試験: 併用療法グループ) を表 2.5.4.3—20 に示した.

52 週後における投与前値からの HOMA2-%B 変化量 (LSMean) は, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 11.11~14.63%及び 12.68~19.04%であり, いずれの薬剤との併用においても HOMA2-%B 上昇が認められた.

52 週後における投与前値からのプロインスリン/C-ペプチド比変化量 (LSMean) は, 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -0.0105~ -0.0065 及び -0.0097~ -0.0032 であり, いずれの薬剤との併用においてもプロインスリン/C-ペプチド比の低下が認められた.

表 2.5.4.3-19 併用療法における HOMA2-%B 変化量 (%) (TA-7284-06 試験)

グループ	投与群	被験者数	投与前値		52 週後の投与前値からの変化量 ¹⁾	
			平均値	標準偏差	LSMean ²⁾	標準誤差
SU グループ	100 mg 群	121	52.48	37.20	14.04	2.18
	200 mg 群	124	44.48	22.39	13.91	2.15
グリニドグループ	100 mg 群	64	42.15	16.28	13.81	1.99
	200 mg 群	64	44.28	17.67	15.56	1.99
α-GI グループ	100 mg 群	58	48.75	22.81	11.86	2.05
	200 mg 群	59	44.71	23.85	15.19	2.04
BG グループ	100 mg 群	69	49.72	22.19	14.63	1.79
	200 mg 群	72	49.41	24.20	13.76	1.75
TZD グループ	100 mg 群	63	43.18	20.53	11.11	1.71
	200 mg 群	61	44.11	23.35	12.68	1.74
DPP-4 グループ	100 mg 群	70	39.35	14.41	12.28	1.47
	200 mg 群	74	44.64	20.99	19.04	1.42
併用グループ合計	100 mg 群	445	46.70	25.87	12.91	0.84
	200 mg 群	454	45.24	22.15	15.16	0.84

SU：スルホニル尿素薬，グリニド：速効型インスリン分泌促進薬，α-GI：α-グルコシダーゼ阻害薬，BG：ビグアナイド薬，TZD：チアゾリジン薬，DPP-4：DPP-4 阻害薬。

1) last observation carried forward を適用。 2) 投与群を因子，投与前値の HOMA2-%B を共変量とした共分散分析モデルによる。

5.3.5.2-1 表 14.2-111，表 14.2-112 より引用（一部改変）

表 2.5.4.3-20 併用療法におけるプロインスリン/C-ペプチド比変化量 (TA-7284-06 試験)

グループ	投与群	被験者数	投与前値		52 週後の投与前値からの変化量 ¹⁾	
			平均値	標準偏差	LSMean ²⁾	標準誤差
SU グループ	100 mg 群	123	0.0479	0.0236	-0.0070	0.0009
	200 mg 群	125	0.0438	0.0139	-0.0079	0.0009
グリニドグループ	100 mg 群	65	0.0437	0.0155	-0.0068	0.0011
	200 mg 群	64	0.0393	0.0109	-0.0072	0.0011
α-GI グループ	100 mg 群	62	0.0462	0.0206	-0.0082	0.0014
	200 mg 群	59	0.0442	0.0195	-0.0087	0.0014
BG グループ	100 mg 群	71	0.0419	0.0143	-0.0105	0.0014
	200 mg 群	75	0.0581	0.1184	-0.0091	0.0014
TZD グループ	100 mg 群	63	0.0425	0.0132	-0.0065	0.0015
	200 mg 群	62	0.0449	0.0163	-0.0032	0.0015
DPP-4 グループ	100 mg 群	71	0.0425	0.0155	-0.0076	0.0010
	200 mg 群	74	0.0417	0.0163	-0.0097	0.0010
併用グループ合計	100 mg 群	455	0.0445	0.0184	-0.0078	0.0005
	200 mg 群	459	0.0454	0.0499	-0.0076	0.0005

SU：スルホニル尿素薬，グリニド：速効型インスリン分泌促進薬，α-GI：α-グルコシダーゼ阻害薬，BG：ビッグアナイド薬，TZD：チアゾリジン薬，DPP-4：DPP-4 阻害薬。

1) last observation carried forward を適用。2) 投与群を因子，投与前値のプロインスリン/C-ペプチド比を共変量とした共分散分析モデルによる。

5.3.5.2-1 表 14.2-104，表 14.2-106 より引用（一部改変）

(3) Insulin secretion rate

海外で実施された第 III 相単独療法プラセボ対照試験（DIA3005 試験）において，頻回採血混合食事負荷試験（以下，FS-MMTT）を用いてカナグリフロジンのインスリン分泌能及びβ細胞機能に対する影響の検討を行った。血糖値 7 mmol/L，9 mmol/L 及び 11 mmol/L に対応する insulin secretion rate（以下，ISR）（C-ペプチドと血糖値の比及びモデルベース法を用いて算出した指標）を，横軸を血糖値，縦軸を ISR としてプロットした。その結果，投与前値と比較して治療期間 26 週後の ISR と血糖値の相関プロットは，プラセボ群では下ヘシフトしたが，カナグリフロジン群はいずれの用量においても上ヘシフトし，インスリン分泌能の改善が示唆された [2.7.3.3.2]。

2.5.4.3.4 海外臨床試験

2.5.4.3.4.1 インスリン併用時の有効性

インスリンとの併用試験として，JRD 社が海外で実施した DIA3008 試験インスリンサブ試験（参考資料）の有効性結果（Population 2：インスリンを 30 単位/日以上使用した被験者集

団)を表 2.5.4.3-21 に示した.

カナグリフロジンをインスリン単独と併用,又はインスリン及び経口血糖降下薬と併用した際の 18 週後の HbA1c 変化量 (LSMean) は,プラセボ群,カナグリフロジン 100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 0.01%, -0.63%及び -0.72%,プラセボ群との差は 100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -0.65%及び -0.73%であり,いずれもプラセボ群と比較して有意な HbA1c 低下を示した(いずれも $p<0.001$).インスリン併用時の HbA1c 変化量のプラセボ群との差は,国内プラセボ対照試験(100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -1.03~ -0.91%及び -1.05~ -0.90%)及びその他の海外第 III 相プラセボ対照試験(100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -0.91~ -0.57%及び -1.16~ -0.70%)と大きな差はなかった.なお,Population 1(インスリンを 20 単位/日以上使用した被験者集団)及び Population 3(インスリンを 30 単位/日以上及びメトホルミンを 2000 mg/日以上使用していた被験者集団)においても,HbA1c の低下の程度は Population 2 と大きな差はなかった [2.7.6.45.2.2].

空腹時血糖値,体重及び収縮期血圧も,プラセボ群と比較して有意に低下した.HDL-C はプラセボ群よりも増加したが,100 mg 群では有意差はなく,中性脂肪は,プラセボ群と比較して有意な変化は認められなかった.

表 2.5.4.3-21 インスリン併用試験における有効性
(DIA3008 試験インスリンサブ試験, mITT) (参考資料)

評価 項目	投与群	被 験 者 数	投与前値		主要期間 (18 週間) 終了時における投与前値からの変化量 ¹⁾					
			平均 値	標準偏 差	LSMean ²⁾	標準 誤差	プラセボ群との比較			
							LSMean ²⁾	標準 誤差	LSMean ²⁾ の 95%信頼区間	p 値 ³⁾
HbA1c	P 群	517	8.20	0.837	0.01	0.032	—	—	—	—
(%)	100mg 群	540	8.33	0.905	-0.63	0.031	-0.65	0.044	(-0.731;-0.559)	<0.001
	300mg 群	562	8.27	0.894	-0.72	0.030	-0.73	0.043	(-0.815;-0.645)	<0.001
空腹時 血糖値 (mg/dL)	P 群	547	168.91	49.199	3.99	1.945	—	—	—	—
	100mg 群	556	169.91	47.280	-18.59	1.925	-22.58	2.712	(-27.900;-17.263)	<0.001
	300mg 群	568	168.12	51.875	-25.02	1.902	-29.01	2.699	(-34.302;-23.716)	<0.001
体重 ⁴⁾	P 群	551	97.71 ⁵⁾	22.295 ⁵⁾	0.06	0.117	—	—	—	—
(%)	100mg 群	559	96.88 ⁵⁾	21.147 ⁵⁾	-1.82	0.115	-1.9	0.2	(-2.2;-1.6)	<0.001
	300mg 群	576	96.72 ⁵⁾	20.623 ⁵⁾	-2.34	0.114	-2.4	0.2	(-2.7;-2.1)	<0.001
収縮期 血圧 (mmHg)	P 群	551	138.17	16.092	-2.50	0.542	—	—	—	—
	100mg 群	559	136.98	16.838	-5.07	0.538	-2.58	0.757	(-4.060;-1.091)	<0.001
	300mg 群	577	138.19	16.773	-6.87	0.528	-4.38	0.751	(-5.850;-2.903)	<0.001
HDL-C ⁴⁾	P 群	476	1.17 ⁶⁾	0.320 ⁶⁾	2.4	0.8	—	—	—	—
(%)	100mg 群	513	1.17 ⁶⁾	0.336 ⁶⁾	3.2	0.8	0.8	1.1	(-1.4;3.0)	0.461
	300mg 群	528	1.17 ⁶⁾	0.294 ⁶⁾	7.1	0.8	4.7	1.1	(2.5;6.8)	<0.001
中性 脂肪 ⁴⁾	P 群	476	1.94 ⁶⁾	1.534 ⁶⁾	6.7	1.9	—	—	—	—
(%)	100mg 群	513	2.01 ⁶⁾	1.396 ⁶⁾	6.9	1.8	0.2	2.6	(-4.9;5.2)	0.947
	300mg 群	528	1.91 ⁶⁾	1.346 ⁶⁾	4.7	1.8	-2.0	2.6	(-7.0;3.0)	0.438

P : プラセボ, mITT : modified intent-to-treat.

1) last observation carried forward を適用. 2) 投与群及び各試験特有の層別因子を因子, 投与前値を共変量とした共分散分析モデルによる. 3) 対比較. 4) 変化率. 5) kg. 6) mmol/L.

5.3.5.3-2 Table 23, Table 26, Table 29, Table 34, Table 36, Table 37 より引用 (一部改変)

2.5.4.3.4.2 経口血糖降下薬 2 剤併用時の有効性

経口血糖降下薬 2 剤併用時の試験として, 海外においてメトホルミン及び SU との併用試験 (DIA3002 試験), 並びにメトホルミン及びピオグリタゾンとの併用試験 (DIA3012 試験) が実施された (参考資料). HbA1c 変化量を表 2.5.4.3-22 に示した.

カナグリフロジンを経口血糖降下薬 2 剤 (メトホルミン及び SU) と併用した際の 26 週後の HbA1c 変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は, カナグリフロジン 100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -0.71%及び -0.92%であり, いずれもプラセボ群と比較して有意な HbA1c 低下

を示した（いずれも $p<0.001$ ）。カナグリフロジンを経口血糖降下薬 2 剤（メトホルミン及びピオグリタゾン）と併用した際の 26 週後の HbA1c 変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、カナグリフロジン 100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -0.62% 及び -0.76% であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な HbA1c 低下を示した（いずれも $p<0.001$ ）。経口血糖降下薬 2 剤併用時の HbA1c 低下の程度（プラセボ群との差）は、国内プラセボ対照試験（100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -1.03～ -0.91% 及び -1.05～ -0.90%）及びその他の海外第 III 相プラセボ対照試験（100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -0.91～ -0.57% 及び -1.16～ -0.70%）と大きな差はなかった。

表 2.5.4.3-22 経口血糖降下薬 2 剤併用時の HbA1c 変化量 (%)

投与群	被験者数	投与前値		主要評価期間終了時における投与前値からの変化量 ¹⁾					
		平均値	標準偏差	LSMean ²⁾	標準誤差	プラセボ群との比較			
						LSMean ²⁾	標準誤差	LSMean ²⁾ の95%信頼区間	p 値 ³⁾
DIA3002（二重盲検，プラセボ対照，26 週間，mITT）：メトホルミン及びスルホニル尿素薬の 2 剤併用									
P 群	150	8.12	0.896	-0.13	0.075	—	—	—	—
100mg 群	155	8.13	0.926	-0.85	0.075	-0.71	0.097	(-0.904;-0.524)	<0.001
300mg 群	152	8.13	0.942	-1.06	0.076	-0.92	0.097	(-1.114;-0.732)	<0.001
DIA3012（二重盲検，プラセボ対照，26 週間，mITT）：メトホルミン及びピオグリタゾンの 2 剤併用									
P 群	114	8.00	1.010	-0.26	0.069	—	—	—	—
100mg 群	113	7.99	0.940	-0.89	0.069	-0.62	0.095	(-0.811;-0.437)	<0.001
300mg 群	112	7.84	0.911	-1.03	0.070	-0.76	0.096	(-0.951;-0.575)	<0.001

P：プラセボ，mITT：modified intent-to-treat.

1) last observation carried forward を適用．2) 投与群及び各試験特有の層別因子を因子，投与前値の HbA1c を共変量とした共分散分析モデルによる．3) 対比較．

5.3.5.3-2 Table 23 より引用（一部改変）

2.5.4.3.4.3 その他の海外臨床試験

JRD 社が海外で実施したインスリン併用及び血糖降下薬 2 剤併用以外のプラセボ対照第 III 相比較試験の HbA1c 変化量を参考として表 2.5.4.3-23 に示した．単独療法が 1 試験（DIA3005 試験），血糖降下薬 1 剤（メトホルミン，SU）との併用試験が 2 試験（DIA3006 試験，DIA3008 試験 SU サブ試験），特定の経口血糖降下薬との併用条件を設定していない試験が 1 試験（DIA3010 試験）実施された．

主要評価期間（18 週間又は 26 週間）終了時における HbA1c 変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、カナグリフロジン 100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -0.91～ -0.57% 及び -1.16～ -0.70% であり、いずれもプラセボ群と比較して有意な HbA1c 低下を示した（いずれも $p<0.001$ ）。また、第 III 相単独療法プラセボ対照試験（DIA3005 試験）は、国内第 III 相検

証的試験（TA-7284-05 試験）と選択除外基準及び試験デザインが類似した試験であり、カナグリフロジン 100 mg の投与前値からの HbA1c 変化量は、TA-7284-05 試験及び DIA3005 試験でそれぞれ -0.74%及び -0.77%と同程度であった。

更に、SU であるグリメピリドを実薬対照とした DIA3009 試験（第 III 相メトホルミン併用グリメピリド対照試験）において、52 週後の HbA1c 変化量のグリメピリド群との差 (LSMean) は、100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -0.01%及び -0.12%であり、それぞれの用量群のグリメピリド群に対する非劣性が確認された（95%信頼区間の上限が、非劣性マージンの 0.3%を下回った）。グリメピリド群では、投与後速やかな HbA1c 低下が認められ、18 週後に低下は最大となったが、その後 52 週後まで徐々に上昇した。一方、カナグリフロジン群は、26 週後に HbA1c 低下が最大となり、その後 52 週後まで維持された [2.7.6.50]。

表 2.5.4.3-23 海外臨床試験における HbA1c 変化量 (%)

投与群	被験者数	投与前値		主要評価期間終了時における投与前値からの変化量 ¹⁾					
		平均値	標準偏差	LSMean ²⁾	標準誤差	プラセボ群との比較			
						LSMean ²⁾	標準誤差	LSMean ²⁾ の95%信頼区間	p 値 ³⁾
DIA3005（二重盲検，プラセボ対照，26 週間，mITT）：単独療法									
P 群	189	7.97	0.955	0.14	0.065	—	—	—	—
100mg 群	191	8.06	0.959	-0.77	0.065	-0.91	0.091	(-1.088;-0.729)	<0.001
300mg 群	194	8.01	0.988	-1.03	0.064	-1.16	0.091	(-1.342; -0.985)	<0.001
DIA3006（二重盲検，プラセボ対照，26 週間，mITT）：メトホルミン併用									
P 群	181	7.96	0.896	-0.17	0.060	—	—	—	—
100mg 群	365	7.94	0.879	-0.79	0.044	-0.62	0.071	(-0.758;-0.481)	<0.001
300mg 群	360	7.95	0.931	-0.94	0.044	-0.77	0.071	(-0.914;-0.636)	<0.001
SITA 群	354	7.92	0.875	-0.82	0.044	-0.66	0.071	(-0.795;-0.516)	—
DIA3008：SU サブ試験（二重盲検，プラセボ対照，18 週間，mITT）：SU 併用									
P 群	40	8.49	1.130	0.04	0.146	—	—	—	—
100mg 群	40	8.29	0.831	-0.70	0.145	-0.74	0.206	(-1.145;-0.329)	<0.001
300mg 群	39	8.28	1.005	-0.79	0.147	-0.83	0.207	(-1.237;-0.415)	<0.001
DIA3010（二重盲検，プラセボ対照，26 週間，mITT）：併用なし，又は 1 剤若しくは複数剤の血糖降下薬併用									
P 群	232	7.76	0.785	-0.03	0.063	—	—	—	—
100mg 群	239	7.77	0.773	-0.60	0.063	-0.57	0.069	(-0.708;-0.436)	<0.001
300mg 群	229	7.69	0.779	-0.73	0.064	-0.70	0.070	(-0.841;-0.566)	<0.001

SD：標準偏差，SE：標準誤差，CI：信頼区間，P：プラセボ，SITA：シタグリプチン，mITT：modified intent-to-treat，SU：スルホニル尿素薬。

1) last observation carried forward を適用。2) 投与群及び各試験特有の層別因子を因子，投与前値の HbA1c を共変量とした共分散分析モデルによる。3) 対比較。

5.3.5.3-2 Table 23 より引用（一部改変）

2.5.4.4 部分集団における有効性の検討

国内第 III 相検証的試験 (TA-7284-05 試験) の主要評価項目 (HbA1c 変化量) において、被験者背景による層別解析を行った。年齢、eGFR、HbA1c、BMI などの層別因子が、HbA1c 低下の程度に若干の影響を及ぼす可能性が示唆されたが、いずれの層においても、100 mg 群、200 mg 群共にプラセボ群より低下し、その差は 0.5%以上であり、カナグリフロジンの HbA1c 低下作用が著しく減弱する層は認められなかった。また、性別、2 型糖尿病の罹病期間及び糖尿病合併症の有無などは、HbA1c 変化量に対する層別による差は認められなかった [2.7.3.3.3]。

年齢による層別の 24 週後の HbA1c 変化量 (LSMean) は、65 歳以上ではプラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 0.14%、-0.65%及び -0.58%であり、65 歳未満ではそれぞれ 0.34%、-0.77%及び -0.84%であった。カナグリフロジン 100 mg は、65 歳以上の高齢者においても、非高齢者と比較して同程度の HbA1c 低下作用を有することが示された。なお、海外で実施された第 III 相高齢 2 型糖尿病患者を対象とした試験 (DIA3010 試験) で、平均年齢 63.6 歳 (55 歳以上 80 歳以下) における 26 週後の HbA1c 変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -0.57%及び -0.70%であり、プラセボ群と比較して、いずれの用量でも有意な HbA1c 低下を示した (いずれも $p < 0.001$) [2.7.3.4.3.4]。

投与前値の HbA1c による層別の 24 週後の HbA1c 変化量 (LSMean) は、8.0%未満ではプラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 0.18%、-0.40%及び -0.47%、8.0%以上 9.0%未満ではそれぞれ 0.40%、-0.97%及び -0.96%、9.0%以上ではそれぞれ 0.14%、-1.45%及び -1.39%であり、投与前値の HbA1c が高いほどその低下作用が大きいことが示された [2.7.3.3.3]。また、海外で実施された第 III 相単独療法プラセボ対照試験 (DIA3005 試験) における高血糖サブ試験 (投与前値の HbA1c が 10.0%超 12.0%以下) の HbA1c 変化量 (LSMean) は、100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -2.13%及び -2.56%であり、HbA1c が 10.0%を超える高血糖の 2 型糖尿病患者においても顕著な HbA1c 低下作用が示された [2.7.3.3.3]。

更に、心血管疾患の既往又は高いリスクを有する 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相 CV アウトカム試験 (DIA3008 試験) における、インスリンサブ試験及び SU サブ試験の結果、HbA1c 変化量のプラセボ群との差は、インスリンサブ試験の 100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -0.65%及び -0.73%、SU サブ試験ではそれぞれ -0.74%及び -0.83%であり、心血管疾患の既往又は高いリスクを有する 2 型糖尿病患者においても、心血管疾患の既往又は高いリスクを有しない 2 型糖尿病患者と同程度の血糖降下作用を示した [2.7.3.3.3]。

投与前値の eGFR による層別の 24 週後の HbA1c 変化量 (LSMean) は、90 mL/min/1.73m²未満ではプラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 0.21%、-0.69%及び -0.58%、90 mL/min/1.73m²以上ではそれぞれ 0.45%、-0.85%及び -1.03%であり、eGFR が低い方が、HbA1c 低下が小さい結果であった。腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における有効性は、以下のとおり考察した。

(1) 軽度腎機能障害患者

国内の第 II 相及び第 III 相試験において、軽度腎機能障害を含む 2 型糖尿病患者に対するカナグリフロジン 100 mg の有効性が確認された。一方、海外の第 III 相試験は、第 III 相中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした試験 (DIA3004 試験) 及び第 III 相 CV アウトカム試験 (DIA3008 試験) を除いて、一部 eGFR が 60 mL/min/1.73m² 未満の被験者を含むものの、大部分が正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する患者を対象に実施された。2.5.4.3 に記載したとおり、軽度腎機能障害を含む 2 型糖尿病患者に対するカナグリフロジン 100 mg の有効性が確認された。

国内第 III 相検証的試験 (TA-7284-05 試験) 及び第 III 相単独又は併用療法長期投与試験 (TA-7284-06 試験) における eGFR を層別因子とした HbA1c 変化量の層別解析の結果、カナグリフロジン 100 mg は、eGFR 90 mL/min/1.73m² 未満の軽度腎機能障害患者において、プラセボ群との差で -0.90% (TA-7284-05 試験)、投与前値との差で -1.00～ -0.74% (TA-7284-06 試験) の HbA1c 低下が認められた [2.7.3.4.3.1]。

以上のことから、軽度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対するカナグリフロジン 100 mg の有効性が確認された。

(2) 中等度腎機能障害患者

中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者におけるカナグリフロジンの有効性は、JRD 社が海外で実施した第 III 相中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした試験 (DIA3004 試験) 及び中等度腎機能障害患者を対象とした海外統合解析 [5.3.5.3—2] を用いて考察した。

DIA3004 試験の中等度腎機能障害患者 (対象 eGFR: 30 mL/min/1.73m² 以上 50 mL/min/1.73m² 未満、投与前値の eGFR の平均値±標準偏差: 39.4±6.88 mL/min/1.73m²) における主要評価期間終了時 (26 週後) の HbA1c 変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -0.30% 及び -0.40% であり、カナグリフロジン群はいずれの用量においてもプラセボ群に比して有意な HbA1c 低下を示した (100 mg 群: p=0.012, 300 mg 群: p<0.001)。52 週後における HbA1c 変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、100 mg 群で -0.27%, 300 mg 群で -0.41% であり、100 mg 群では 95% 信頼区間の上限が 0.001 であったが、26 週後と同様にプラセボに対して HbA1c は低下した。また、52 週後において、HbA1c が投与前値から 0.5% 以上又は 1% 以上低下した被験者の割合はプラセボ群よりもカナグリフロジン群で高かった [2.7.6.43]。空腹時血糖値は、26 週後及び 52 週後のいずれにおいても投与前値からの低下が認められた。26 週後及び 52 週後における体重及び収縮期血圧は、いずれの用量においても、プラセボ群と比較して有意に低下した (95% 信頼区間が 0 を含まなかった) [2.7.3.4.3.1]。

中等度腎機能障害患者 (eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満) を対象とした統合解析 (DIA3004 試験, DIA3005 試験, DIA3008 試験, DIA3010 試験) の結果、中等度腎機能障害患者 (eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満) における HbA1c 変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -0.38% 及び -0.47% であり、カナグリフロジン群はいずれの用量においてもプラセボ群に比して有意な HbA1c

低下が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）[2.7.3.4.3.1].

中等度腎機能障害がカナグリフロジンの薬理作用の指標である尿中グルコース/クレアチニン比に及ぼす影響は、国内と海外で同程度であったことから、海外臨床試験で示された中等度腎機能障害患者におけるカナグリフロジン 100 mg の有効性は、日本人中等度腎機能障害患者においても、同様に期待できると考えられた [2.7.3.4.3.1].

2.5.4.5 効果の持続及び耐薬性

効果の持続及び耐薬性については、24 週間評価の第 III 相検証的試験（TA-7284-05 試験）及び 52 週間評価の第 III 相単独又は併用療法長期投与試験（TA-7284-06 試験）で評価した [2.7.3.5].

HbA1c は、12 週後まで経時的に低下し、その低下は 52 週後まで持続した。更に、HbA1c 6.9% 未満達成率は、24 週後よりも 52 週後で増加しており [2.7.3.3.2.4]、長期投与時に効果は維持された。空腹時血糖値は、4 週後で低下し、その低下は 52 週後まで持続した。カナグリフロジンの薬理作用の指標である尿中グルコース/クレアチニン比は、4 週目で認められた増加が 52 週後まで維持されていたことから、これが HbA1c 低下作用及び空腹時血糖値低下作用の持続理由の一つと考えられた。更に、付加的作用である体重減少は、52 週間にわたって、改善の程度を維持した。

以上のことから、カナグリフロジンの血糖コントロール改善作用及び体重減少作用は、単独療法においても併用療法においても 52 週間持続すると考えた。

2.5.4.6 有効性と用法・用量の関係

2 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（TA-7284-02 試験）において、腎尿糖再吸収阻害率は、Day 1 の投与 13～24 時間においては 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 35.2%及び 49.3%、Day 16 の投与 13～24 時間においてはそれぞれ 42.2%及び 57.9%であり、1 日 1 回投与での腎尿糖再吸収阻害作用の持続が確認された。また、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（TA-7284-07 試験）において、中等度腎機能障害患者及び正常腎機能患者のいずれにおいても、同様の腎尿糖再吸収阻害作用の持続が確認された。

TA-7284-02 試験では、朝食前 1 日 1 回投与において、200 mg 以上の用量で持続した血糖低下が認められた。100 mg 群では、朝食後の血糖低下が認められなかったが、TA-7284-02 試験と類似したデザインにより海外で実施された 2 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（懸濁製剤）（NAP1002 試験）では、100 mg 以上で 24 時間にわたる血糖低下が認められた。また、TA-7284-07 試験の正常腎機能患者では、いずれの用量においても朝食前の単回投与で 24 時間を通して血糖値を低下させ、中等度腎機能障害患者では、正常腎機能患者より程度は小さかったが、投与前日と比較して血糖値を低下させた。更に、TA-7284-02 試験及び TA-7284-07 試験において、カナグリフロジン 100 mg の 1 日 1 回投与は、24 時間平均血糖値（MPG_{0-24h}）

を低下させた。

第 II 相用量設定試験 (TA-7284-04 試験) の結果から、カナグリフロジン 100 mg 以上の 1 日 1 回投与において臨床的に意義のある効果が期待でき、また 300 mg 投与までの安全性と忍容性が確認された。50 mg 群は他の投与群と比較し有効性は低く、100 mg 群、200 mg 群及び 300 mg 群の有効性には大きな差が認められる項目はなく、100 mg 又は 200 mg で十分な有効性が期待できると考えられたことから、国内第 III 相試験は 100 mg 及び 200 mg を対象用量として実施した。

第 III 相検証的試験 (TA-7284-05 試験) において、カナグリフロジン 100 mg、200 mg、又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与した結果、24 週後における HbA1c 変化量のプラセボ群との差 (LSMean) は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ -1.03% 及び -1.05% であり、用量間に差はなかった。24 週間投与時のカナグリフロジンの有効性は、血糖コントロールだけでなく体重減少作用や収縮期血圧も含めた副次作用においても、100 mg 群と 200 mg 群に大きな差はなく、100 mg 投与で臨床的に意義のある効果が得られると考えられた。更に、第 III 相単独又は併用療法長期投与試験 (TA-7284-06 試験) において、カナグリフロジン 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回 52 週間、カナグリフロジン単独又は経口血糖降下薬 1 剤との併用で投与した結果、単独療法、併用療法いずれにおいても、100 mg 群と 200 mg 群の血糖低下作用、体重減少作用、血圧低下作用などの有効性に大きな差は認められなかった。

以上のことから、有効性の面ではカナグリフロジンの至適用量は 100 mg 1 日 1 回投与であると判断した。

2.5.4.7 有効性のまとめ

(1) 至適用量

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不良な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、カナグリフロジン 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回 24 週間投与した際に、いずれの用量でも同程度の良好な血糖コントロール改善作用が認められた。更に、体重減少や収縮期血圧低下を含む副次作用においても、100 mg 群と 200 mg 群に大きな差はなく、100 mg 投与で臨床的に意義のある効果が得られると考えられた。1 日 1 回 52 週間投与の単独療法及び経口血糖降下薬 1 剤との併用療法においても、同様の結果が得られたことから、カナグリフロジン 100 mg の 1 日 1 回投与が至適用量であることが確認された。

(2) 血糖コントロールの改善

カナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回 24 週間投与した際の HbA1c 変化量のプラセボとの差は -1.03% であり、有意な HbA1c 低下が認められた。また、カナグリフロジンは、空腹時血糖値を低下させ、食後血糖値の上昇を抑制した。カナグリフロジンによる良好な HbA1c 低下作用は、空腹時血糖値及び食後血糖値両方の低下作用によるものと考えられた。

国内第 III 相試験の層別解析の結果から、カナグリフロジンの血糖低下作用は、血糖値依存

的であり、血糖値が高いほど、HbA1c 低下作用は大きくなることが示された。

(3) 膵β細胞機能の改善

カナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回 24 週間又は 52 週間投与した際に、HOMA2-%B、プロインスリン/C-ペプチド比を改善した。また 75gOGTT において、24 週間のカナグリフロジン 100 mg 投与により糖負荷後の血糖値の上昇が抑制された一方、C-ペプチドの上昇は変化しなかったことから、血糖値当たりのインスリン分泌量が増加したことが示された。また、海外臨床試験における FS-MMTT による検討からも、インスリン分泌能の改善が示唆された。

以上のことから、カナグリフロジン 100 mg の投与により、膵β細胞機能の改善が示唆された。

(4) 効果の持続

カナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回 52 週間投与した際に、良好な血糖コントロール改善作用が認められ、その効果は 52 週間減弱することなく持続した。効果の持続には、カナグリフロジンによる膵β細胞機能の改善が寄与していると考えられた。

(5) 体重減少作用

カナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回 52 週間投与した際に、52 週間の持続した体重減少作用が認められた。また、体重増加の副作用が知られている SU 又は TZD との併用においても、52 週間の持続した体重減少が認められた。更に、体重と同様に、ウエスト周囲径の減少が認められた。

また、海外臨床試験の結果から、カナグリフロジンによる体重減少は、約 2/3 が脂肪減少によるものと考えられ、また皮下脂肪より内臓脂肪の寄与が大きいことが示された。

(6) 血圧及び血中脂質改善

カナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回 24 週間又は 52 週間投与した際に、収縮期血圧、血中脂質（HDL-C、中性脂肪）の副次的有効性評価項目の改善が認められた。

(7) 患者背景にかかわらない血糖低下作用

HbA1c 変化量の層別解析の結果、カナグリフロジン 100 mg は、年齢、性別などの患者背景にかかわらず、良好な HbA1c 低下作用が認められた。また、心血管疾患の既往又は高いリスクを有する 2 型糖尿病患者においても、良好な HbA1c 低下作用が認められた。

(8) 中等度腎機能障害患者における血糖低下作用

eGFR が 30 mL/min/1.73m² 以上 50 mL/min/1.73m² 未満又は 30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満の中等度腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者において、カナグリフロジン 100 mg の 1 日 1 回投与は、プラセボと比較して有意な HbA1c 低下作用を有すること

が示された。日本人でも同様の有効性が期待できると考えられた。

(9) インスリンを含む多様な治療内容の患者における一貫した血糖低下作用

国内外の第 III 相試験の結果から、初めて薬物治療を開始する患者から既に複数の経口血糖降下薬やインスリンによる治療を行っている患者まで、幅広い層におけるカナグリフロジン 100 mg の血糖低下作用が示された。

以上、カナグリフロジン 100 mg の 1 日 1 回投与は、食事療法及び運動療法、並びに食事療法、運動療法に加えて経口血糖降下薬並びにインスリンの使用で血糖コントロールが不良な 2 型糖尿病患者において、細小血管症の抑制に必要な HbA1c 低下及び空腹時血糖値低下に加えて、大血管症の抑制に寄与する食後血糖値の低下を含めた血糖コントロール改善作用を示した。インスリン分泌能指標の改善作用を示したことから、膵 β 細胞機能の維持・改善が期待できる。血糖コントロール改善効果は 52 週間減弱することなく持続した。また、52 週間持続する体重減少作用、血圧低下作用及び血中脂質（HDL-C 及び中性脂肪）の改善作用を有し、2 型糖尿病の慢性合併症の発症予防及び進展抑制が期待できると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画

カナグリフロジンの安全性の検討に際し、国内で実施した健康成人又は2型糖尿病患者を対象とした9試験に、海外で実施した健康成人を対象とした第I相試験（Thorough QT/QTc試験）、中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした第III相試験及び高齢2型糖尿病患者を対象とした第III相試験の3試験を加えた合計12試験を評価資料とした。

上記の安全性データを補完する目的で、海外で実施した健康成人、腎機能障害者、肝機能障害者又は2型糖尿病患者を対象とした臨床試験の合計42試験を参考資料とした。

上記の個々の臨床試験の安全性評価に加え、より多くの評価対象被験者で包括的な安全性評価を行うことを目的として、国内の第II相及び第III相試験の結果を統合したデータ（国内統合解析データ）を安全性評価に用いた。更に、海外の第III相試験の結果を統合した解析データを評価の参考に用いた。本項では、これらの国内の統合解析データを中心に示し、併せて海外の統合解析データも参考として示した。

国内外の安全性統合解析に使用した臨床試験の一覧を表 2.5.5.1-1 に示した。また、国内外の安全性統合解析データセットの詳細を表 2.5.5.1-2 及び表 2.5.5.1-3 にそれぞれ示した。

国内で実施した TA-7284-04 及び TA-7284-05 試験の2試験の結果を統合したプラセボ対照試験データセット（国内統合解析 1）を用い、主に全体及び特定の有害事象について、カナグリフロジンとプラセボの発現率を比較した。また、国内で実施した TA-7284-04, TA-7284-05 及び TA-7284-06 試験の3試験の結果を統合した2型糖尿病患者対象試験データセット（国内統合解析 2）を用い、主に長期投与試験データを含めたカナグリフロジンの安全性を検討した。国内統合解析 1 ではカナグリフロジンの単独療法のための集計であるが、国内統合解析 2 ではカナグリフロジンの単独療法及び経口血糖降下薬1剤との併用療法を含めて集計した。カナグリフロジンと血糖降下薬との併用療法における安全性は 2.5.5.7.4 に示した。また、国内統合解析では、国内第II相及び第III相試験のすべての試験で評価した用量（100 mg 及び 200 mg）を用い、100 mg 群及び 200 mg 群に加え、100 mg 群と 200 mg 群を合算した 100 mg + 200 mg 群のデータも示した。

海外の安全性統合解析データセットはそれぞれ以下のとおり使用した。海外統合解析では、海外第III相試験で評価した用量（100 mg 及び 300 mg）を用い、100 mg 群及び 300 mg 群に加え、100 mg 群と 300 mg 群を合算したカナグリフロジン群のデータも示した。なお、海外第III相試験の多くはコア期間（主要評価期間）を26週間として有効性及び安全性を評価し、その後継続投与期間に移行して有効性及び安全性を継続して評価した [表 2.7.4.1-5]。海外 DS1~DS4 は米国新薬承認申請（以下、NDA）提出時に用いたデータセットであり、海外 DS3-LT2 は米国 4 ヶ月安全性アップデート報告時に用いたデータセット、海外 DS3-31DEC2012 はカナグリフロジンとメトホルミンの合剤の米国4ヶ月安全性アップデート報告時に用いたデータセットである。

- ・ プラセボ対照試験データセット（海外 DS1）：特殊な患者集団を含まない一般的な 2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照試験のデータセットである。カナグリフロジンの安全性及び忍容性（有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価）についてプラセボ群と比較する主要なデータセットとして使用した。また、層別解析や注目すべき有害事象の詳細な評価（生殖器感染症、尿路感染症及び浸透圧利尿など）に使用した。
- ・ 中等度腎機能障害データセット（海外 DS2）：中等度腎機能障害（投与前値の eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満）を伴う 2 型糖尿病患者を対象としたデータセットである。カナグリフロジンの中等度腎機能障害患者に対する安全性をプラセボ群と比較するデータセットとして使用した。
- ・ 全実薬又はプラセボ対照試験広範データセット（海外 DS3）：海外 DS1 に中等度腎機能障害患者、高齢患者及び CV リスクを有する患者などの特殊な被験者集団の試験（DIA3004, DIA3008 及び DIA3010 試験）、並びに 52 週間の試験（DIA3009 試験）を加えたデータセットである。これらの試験のコア期間（DIA3008 試験のみ 2011 年 9 月 15 日まで）におけるカナグリフロジンの安全性プロファイルを、全対照群（プラセボ群、シタグリプチン群及びグリメピリド群の合計）と比較するデータセットとして使用した。海外 DS3 は海外 DS1 よりも広範な被験者集団のデータセットとしてカナグリフロジンの有害事象や注目すべき有害事象の詳細な評価（血液量減少、腎機能への影響など）に使用した。
- ・ 長期投与広範データセット 1（海外 DS4）：海外 DS3 と同じ被験者集団における、より長期投与（2012 年 1 月 31 日までの集計）のデータセットである。より長期曝露でのカナグリフロジンの安全性を評価するためのデータセットであり、注目すべき有害事象の詳細な評価（光過敏性の有害事象や CV イベントなど）に使用した。
- ・ 長期投与広範データセット 2（海外 DS3-LT2）：海外 DS3 や DS4 と同じ被験者集団を対象とした、より長期投与（2012 年 7 月 1 日までの集計）のデータセットである。本項では骨折、悪性腫瘍、静脈血栓塞栓症、肝機能や腎機能への影響などの評価に使用した。
- ・ Dataset 3 through 31 December 2012（海外 DS3-31DEC2012）：海外 DS3, DS4 や DS3-LT2 と同じ被験者集団において、最も投与期間が長い（2012 年 12 月 31 日までの集計）データセットである。本項では骨折、悪性腫瘍、腎機能への影響の評価に使用した。

表 2.5.5.1-1 安全性統合解析に使用した臨床試験の一覧（国内及び海外）

試験番号	試験名	場所	投与量 (mg)	対照薬	投与期間	分類	添付資料番号
TA-7284-04	第 II 相用量設定試験	国内	50, 100, 200, 300	P	12 週間	評価	[5.3.5.1—1]
TA-7284-05	第 III 相検証の試験	国内	100, 200	P	24 週間	評価	[5.3.5.1—2]
TA-7284-06	第 III 相単独又は併用療法長期投与試験	国内	100, 200	なし	52 週間	評価	[5.3.5.2—1]
DIA3002	第 III 相メトホルミン及びスルホニル尿素薬併用プラセボ対照試験	海外	100, 300	P	26 週間＋26 週間	参考	[5.3.5.1—8]
DIA3004	第 III 相中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした試験	海外	100, 300	P	26 週間＋26 週間	評価	[5.3.5.1—3] [5.3.5.1—13]
DIA3005	第 III 相単独療法プラセボ対照試験	海外	100, 300	P/Sita	26 週間＋26 週間	参考	[5.3.5.1—6]
DIA3006	第 III 相メトホルミン併用プラセボ又はシタグリブチン対照試験	海外	100, 300	P/Sita, SITA	26 週間＋26 週間	参考	[5.3.5.1—9]
DIA3008	第 III 相 CV アウトカム試験（中間安全性）	海外	100, 300	P	ED	参考	[5.3.5.1—5—1]
	第 III 相 CV アウトカム試験（インスリンサブ試験）	海外	100, 300	P	18 週間	参考	[5.3.5.1—5—2]
	第 III 相 CV アウトカム試験（SU サブ試験）	海外	100, 300	P	18 週間	参考	[5.3.5.1—5—3]
DIA3009	第 III 相メトホルミン併用グリメピリド対照試験	海外	100, 300	GLM	52 週間＋52 週間	参考	[5.3.5.1—10]
DIA3010	第 III 相高齢 2 型糖尿病患者を対象とした試験	海外	100, 300	P	26 週間＋78 週間	評価	[5.3.5.1—4]
DIA3012	第 III 相メトホルミン及びビオグリタゾン併用プラセボ対照試験	海外	100, 300	P/Sita	26 週間＋26 週間	参考	[5.3.5.1—11]

P：プラセボ，SITA：シタグリブチン 100 mg，SU：スルホニル尿素薬，CV：心血管疾患，

P/Sita：コア評価期間中はプラセボ，継続投与期間中はシタグリブチン 100 mg，

ED：イベントドリブン（中間安全性は 2011 年 9 月 15 日までのデータ），GLM：グリメピリド。

表 2.5.5.1-2 国内の安全性統合解析データセットの詳細（国内臨床試験）

統合解析データセット名	目的	投与期間	療法	投与群	試験番号
国内統合解析 1	プラセボ対照試験データセット	12～24 週間	単独	プラセボ群 100 mg 群 200 mg 群 100 mg+200 mg 群 ²⁾	TA-7284-04 ³⁾ TA-7284-05
国内統合解析 2	2 型糖尿病患者対象試験データセット ¹⁾	12～52 週間	単独又は他の経口血糖降下薬 1 剤との併用	100 mg 群 200 mg 群 100 mg+200 mg 群 ²⁾	TA-7284-04 ³⁾ TA-7284-05 TA-7284-06

1) 国内で実施した 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験を集計した。

2) 100 mg+200 mg 群：100 mg 群と 200 mg 群の合計。

3) TA-7284-04 試験で検討した投与量のうち、50 mg 及び 300 mg は統合解析に含めず、TA-7284-04 試験の安全性結果として、[2.7.6.41] に示した。

表 2.5.5.1-3 海外の安全性統合解析データセットの詳細（海外臨床試験）

統合解析データセット名		投与期間	投与群	試験番号
海外統合解析 DS1 (海外 DS1) [NDA]	プラセボ対照試験データセット	26 週間（コア期間）	プラセボ群 100 mg 群 300 mg 群 Cana 群 ³⁾	DIA3002 DIA3005 ¹⁾ DIA3006 ²⁾ DIA3012
海外統合解析 DS2 (海外 DS2) [NDA]	中等度腎機能障害データセット (eGFR 30 mL/min/1.73m ² 以上 60 mL/min/1.73m ² 未満)	26 週間（コア期間） ※DIA3008 は 2011 年 9 月 15 日までの集計	プラセボ群 100 mg 群 300 mg 群 Cana 群 ³⁾	DIA3004 DIA3005 DIA3008 ⁴⁾ DIA3010
海外統合解析 DS3 (海外 DS3) [NDA]	全実薬又はプラセボ対照試験広 範データセット	26 週間又は 52 週間 ⁵⁾ （コア期 間） ※DIA3008 は 2011 年 9 月 15 日までの集計	100 mg 群 300 mg 群 Cana 群 ³⁾ 全対照群 ⁶⁾	DIA3002 DIA3004 DIA3005 ¹⁾ DIA3006 DIA3008 ⁴⁾ DIA3009 ⁵⁾ DIA3010 DIA3012
海外統合解析 DS4 (海外 DS4) [NDA]	長期投与広範データセット 1	2012 年 1 月 31 日までの集計	100 mg 群 300 mg 群 Cana 群 ³⁾ 全対照群 ⁶⁾	DIA3002 DIA3004 DIA3005 ¹⁾ DIA3006 DIA3008 DIA3009 DIA3010 DIA3012
海外統合解析 DS3-LT2 (海外 DS3-LT2) [4MSU]	長期投与広範データセット 2	2012 年 7 月 1 日までの集計	100 mg 群 300 mg 群 Cana 群 ³⁾ 全対照群 ⁶⁾	DIA3002 DIA3004 DIA3005 ¹⁾ DIA3006 DIA3008 DIA3009 DIA3010 DIA3012
海外統合解析 DS3-31DEC2012 (海外 DS3-31DEC2012) [合剤の 4MSU]	Dataset 3 through 31 December 2012	2012 年 12 月 31 日までの集計	100 mg 群 300 mg 群 Cana 群 ³⁾ 全対照群 ⁶⁾	DIA3002 DIA3004 DIA3005 ¹⁾ DIA3006 DIA3008 DIA3009 DIA3010 DIA3012

NDA：新薬承認申請（海外），4MSU：FDA に提出した 4 ヶ月安全性アップデート，eGFR：推算糸球体ろ過量。

注：すべてのデータセットは単独療法又は他の血糖降下薬との併用療法を含む。

1) 高血糖値群は除く，2) シタグリブチン群は除く，3) Cana 群：カナグリフロジン群（100 mg 群と 300 mg 群の合計），

4) データカットオフ日：2011 年 9 月 15 日，5) DIA3009 の投与期間は 52 週間，

6) 全対照群：プラセボ群，シタグリブチン群，グリメピリド群の合計。

2.5.5.2 曝露状況

国内の第 II 相及び第 III 相試験における治験薬の投与期間及び投与被験者数を表 2.5.5.2-1 に示した。

投与期間を 24 週間以上とした試験の投与被験者数は，単独療法では 100 mg 群 217 名，200 mg 群 342 名であった。投与期間を 52 週間とした試験の投与被験者数は，単独療法では 100 mg 群 127 名，200 mg 群 253 名，併用療法では 100 mg 群 457 名，200 mg 群 462 名であった。併用療法の内訳は SU との併用では 100 mg 群 124 名，200 mg 群 125 名，SU との併用以外の各併用療法では 100 mg 群 62～72 名，200 mg 群 61～76 名であった。

表 2.5.5.2-1 国内第 II 相及び第 III 相試験の投与期間及び投与被験者数

試験番号	投与期間	単独又は併用療法		投与被験者数				
				カナグリフロジン				プラセボ
				50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	
TA-7284-04	12 週間	単独		82	74	77	75	75
TA-7284-05	24 週間	単独		-	90	89	-	93
TA-7284-06	52 週間	単独		-	127	253	-	-
		併用	合計	-	457	462	-	-
			SU	-	124	125	-	-
			グリニド	-	65	64	-	-
			α -GI	-	62	61	-	-
			BG	-	72	76	-	-
			TZD	-	63	62	-	-
			DPP-4	-	71	74	-	-

SU：スルホニル尿素薬，グリニド：速効型インスリン分泌促進薬， α -GI： α -グルコシダーゼ阻害薬，BG：ビグアナイド薬，TZD：チアゾリジン薬，DPP-4：DPP-4 阻害薬。

国内統合解析 1 における安全性解析対象集団の内訳は，プラセボ群，100 mg 群，200 mg 群及び 100 mg+200 mg 群（100 mg 群と 200 mg 群の合計）で，それぞれ 168 名，164 名，166 名及び 330 名であった。治験薬の服用期間の平均値は，プラセボ群，100 mg 群，200 mg 群及び 100 mg+200 mg 群で，それぞれ 119.3 日，125.3 日，125.0 日及び 125.1 日（いずれの投与群も約 17～18 週）であった。

国内統合解析 2 における安全性解析対象集団の内訳は，100 mg 群，200 mg 群及び 100 mg+200 mg 群で，それぞれ 748 名，881 名及び 1629 名であった。治験薬の服用期間の平均値は，100 mg 群，200 mg 群及び 100 mg+200 mg 群で，それぞれ 294.1 日，297.6 日及び 296.0 日（いずれの投与群も約 42 週）であった。

海外 DS1 における安全性解析対象集団の内訳は，プラセボ群，100 mg 群，300 mg 群及びカナグリフロジン群（100 mg 群と 300 mg 群の合計）で，それぞれ 646 名，833 名，834 名及び 1667 名であった。治験薬の服用期間の平均値は，プラセボ群，100 mg 群，300 mg 群及びカナグリフロジン群で，それぞれ 22.13 週，24.07 週，24.23 週及び 24.15 週であった。

海外 DS3, DS4, DS3-LT2 及び DS3-31DEC2012 における安全性解析対象集団は同一であり，その内訳は，100 mg 群，300 mg 群，カナグリフロジン群及び全対照群（プラセボ群，シタグリプチン群及びグリメピリド群の合計）で，それぞれ 3092 名，3085 名，6177 名及び 3262 名であった。海外 DS3 における治験薬の服用期間の平均値は，100 mg 群，300 mg 群，カナグリフロジン群及び全対照群で，それぞれ 38.15 週，37.30 週，37.73 週及び 36.36 週であった。海外 DS4 における治験薬の服用期間の平均値は，100 mg 群，300 mg 群，カナグリフロジン群及び全対照群で，それぞれ 57.06 週，55.92 週，56.49 週及び 54.06 週であった。海外 DS3-LT2 における治験薬の服用期間の平均値は，100 mg 群，300 mg 群，カナグリフロジン群及び全対照群で，それぞれ 68.77 週，67.44 週，68.11 週及び 64.37 週であった。海外 DS3-31DEC2012 における治験薬の服用期間の平均値は，100 mg 群，300 mg 群，カナグリフロジン群及び全対照群で，それぞれ 80.42 週，79.00 週，79.71 週及び 74.49 週であった。

海外 DS2 における安全性解析対象集団の内訳は、プラセボ群、100 mg 群、300 mg 群及びカナグリフロジン群で、それぞれ 382 名、338 名、365 名及び 703 名であった。治験薬の服用期間の平均値は、プラセボ群、100 mg 群、300 mg 群及びカナグリフロジン群で、それぞれ 32.73 週、35.83 週、36.30 週及び 36.07 週であった。

2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

国内統合解析 1 において、各投与群の男性の割合は 67.7～74.1%、平均年齢は 57.2～58.1 歳、平均 BMI は 25.47～26.10 kg/m² で、BMI 25 kg/m² 以上の割合は 45.7～58.9%であった。2 型糖尿病の平均罹病期間は 4.72～5.87 年であった（TA-7284-04 試験では罹病期間に関するデータを取得していないので TA-7284-04 試験は含まれていない）。各投与群の投与前の空腹時血糖値の平均値は 159.2～166.4 mg/dL、HbA1c の平均値は 8.01～8.09%、eGFR の平均値は 83.9～85.8 mL/min/1.73m² であった。国内統合解析 1 はすべて単独療法であった。なお、本項における HbA1c は NGSP 値にて集計し、「HbA1c」と表記した。

国内統合解析 2 において、100 mg 群及び 200 mg 群の男性の割合はいずれも 71.1%、平均年齢は 57.6 歳及び 57.7 歳、平均 BMI は 25.82 kg/m² 及び 25.69 kg/m² で、BMI 25 kg/m² 以上の割合は 50.5%及び 50.2%であった。2 型糖尿病の平均罹病期間は 6.22 年及び 5.98 年であった（国内統合解析 1 と同様に TA-7284-04 試験では罹病期間に関するデータを取得していないので TA-7284-04 試験は含まれていない）。100 mg 群及び 200 mg 群の投与前の空腹時血糖値の平均値はそれぞれ 159.0 mg/dL 及び 160.4 mg/dL、HbA1c の平均値は 8.04%及び 8.09%、eGFR の平均値は 84.8 mL/min/1.73m² 及び 85.6 mL/min/1.73m² であった。国内統合解析 2 は単独療法と併用療法を含んでおり、単独療法は 100 mg 群では 291/748 名、200 mg 群では 419/881 名、併用療法は 100 mg 群では 457/748 名（SU 124 名、速効型インスリン分泌促進薬 65 名、 α -GI 62 名、BG 72 名、TZD 63 名、DPP-4 阻害薬 71 名）、200 mg 群では 462/881 名（SU 125 名、速効型インスリン分泌促進薬 64 名、 α -GI 61 名、BG 76 名、TZD 62 名、DPP-4 阻害薬 74 名）であった（表 2.5.5.2-1）。

海外 DS1 において、各投与群の男性の割合は 48.4～51.7%、平均年齢は 55.7～56.3 歳、平均 BMI は 31.9～32.3 kg/m² で、BMI 30 kg/m² 以上の割合は 57.4～59.7%であった。人種の割合は白人が 70.9～73.1%、アジア人が 12.0～12.7%であった。2 型糖尿病の平均罹病期間は 7.2～7.5 年であった。各投与群の投与前の HbA1c の平均値はいずれも 8.0%、eGFR の平均値は 87.0～88.8 mL/min/1.73m² であった。投与開始時に被験者の 75%は血糖降下薬を 1 剤以上使用していた。その内訳は、BG 75%、SU 20%、TZD 15%であった。

海外 DS3、DS4、DS3-LT2 及び DS3-31DEC2012 において、各投与群の男性の割合は 57.2～59.0%、平均年齢は 59.7～60.0 歳、平均 BMI は 31.9 kg/m² で、BMI 30 kg/m² 以上の割合は 58.1～59.3%であった。人種の割合は白人が 72.4～73.0%、アジア人が 15.5～16.0%であった。2 型糖尿病の平均罹病期間は 10.4～10.7 年であった。各投与群の投与前の HbA1c の平均値はいずれも 8.0%、eGFR の平均値は 81.1～81.5 mL/min/1.73m² であった。

海外 DS2 において、各投与群の男性の割合は 57.5～59.2%、平均年齢は 66.9～67.3 歳、平均 BMI は 32.2～33.0 kg/m² で、BMI 30 kg/m² 以上の割合は 60.8～67.8%であった。人種の割合は白人が 76.7～80.9%、アジア人が 12.7～13.2%であった。2 型糖尿病の平均罹病期間は 15.0～15.4 年であった。各投与群の投与前の HbA1c の平均値は 8.0～8.1%、eGFR の平均値は 47.8～48.8 mL/min/1.73m² で、eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上 45 mL/min/1.73m² 未満の割合は 30.4～36.1%であった。投与開始時に被験者の 95%は血糖降下薬を 1 剤以上使用していた。その内訳は、SU 40%、BG 34%、速効型インスリン製剤 34%、持効型インスリン製剤 28%、中間型インスリン製剤 15%、混合型インスリン製剤 12%であった。

2.5.5.4 有害事象

有害事象の集計にあたり、治験責任（分担）医師により報告されたすべての有害事象を、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下、ICH）国際医薬用語集（以下、MedDRA）又は ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）で読み替え、器官別大分類（以下、SOC）及び基本語（以下、PT）に基づいて集計した。本項において、国内外の各臨床試験については、それぞれの治験総括報告書作成時に使用した MedDRA 及び MedDRA/J のバージョンを使用した。国内統合解析は MedDRA/J ver.15.1 を使用した。海外統合解析では海外 DS1、DS2、DS3 及び DS4 は MedDRA ver.14.1 を、海外 DS3-LT2 及び海外 DS3-31DEC2012 は MedDRA ver.15.0 を用いて集計を行った。海外データについては、集計結果を対応するバージョンの MedDRA/J で読み替えた。

国内臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）では治療期間の治験薬服用開始から後観察期間終了（治療期間終了日又は治療期間中止日の翌日から 14 日間）までに発現した有害事象を集計した。また、海外臨床試験（第 III 相試験）では二重盲検期間の治験薬服用開始から治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。本項ではこれらの有害事象データに基づき安全性を評価した。

国内臨床試験では、有害事象の治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師が、「合理的な可能性あり」又は「合理的な可能性なし」の 2 段階で判断した。治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断された有害事象を副作用として集計した。

一方、海外臨床試験では、有害事象の治験薬との因果関係は、治験担当医師又は治験依頼者が 5 段階 {「関連なし (Not related)」, 「関連は疑わしい (Doubtful)」, 「関連あるかもしれない (Possible)」, 「多分関連あり (Probable)」, 「関連あり (Very likely)」} で判断した。治験薬との因果関係が、「関連あるかもしれない (Possible)」, 「多分関連あり (Probable)」, 「関連あり (Very likely)」と判断された有害事象を副作用と定義した。

海外の第 III 相試験においては、二重盲検期間中に血糖コントロール不良を継続させないために、治験実施計画書に空腹時血糖値によるレスキュー治療の規定を設け、血糖コントロール不良の被験者に対してレスキュー治療を可能とした。なお、DIA3008 試験は 18 週まで、その他の試験は 26 週までレスキュー治療を可能としたが、DIA3015 試験ではレスキュー治

療を設定しなかった。レスキュー治療を可能とした海外第 III 相試験において、全体及び特定の有害事象に対する主要安全性評価はレスキュー治療開始前のデータによる集計とし、レスキュー治療後のデータを含む集計は副次安全性評価とした。海外 DS1 及び DS2 において、全体の有害事象及び副作用などはレスキュー治療開始前のデータを使用した。ただし、低血糖以外の注目すべき有害事象の評価においてはレスキュー治療後のデータも含めた集計も使用した。一方、海外 DS3, DS4, DS3-LT2 及び海外 DS3-31DEC2012 はすべての評価においてレスキュー治療後のデータを含む集計を使用した。

2.5.5.4.1 有害事象の概要

(1) プラセボ対照試験データセット（国内統合解析 1）／国内

国内統合解析 1 における有害事象発現率は、プラセボ群 48.2% (81/168 名), 100 mg 群 56.7% (93/164 名), 200 mg 群 56.0% (93/166 名), 100 mg+200 mg 群 56.4% (186/330 名) であり、プラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群でやや高かった。副作用発現率は、プラセボ群 10.1% (17/168 名), 100 mg 群 23.2% (38/164 名), 200 mg 群 24.7% (41/166 名), 100 mg+200 mg 群 23.9% (79/330 名) であり、プラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群で高かった。

有害事象及び副作用は、いずれの投与群においても大部分が軽度であった。高度の有害事象はプラセボ群の胃癌及び肝の悪性新生物 1 名, 200 mg 群の中咽頭癌、病期不明 1 名のみであり、高度の副作用はなかった。

時期区分別（「1～28 日」、「29～84 日」、「85～168 日」、「169 日以降」）では、「1～28 日」の有害事象発現率は、プラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群で高く（プラセボ群 17.9%, 100 mg 群 25.0%, 200 mg 群 25.9%）、その他の時期区分では各投与群で大きな違いはなかった。また、副作用発現率はいずれの時期区分においても、プラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群で高かった。各時期区分で、発現率が 2% 以上かつプラセボ群より高かった有害事象は 100 mg 群では「1～28 日」の鼻咽頭炎、頻尿、「29～84 日」の上気道の炎症、血中ケトン体増加、「85～168 日」の無自覚性低血糖であり、200 mg 群では「1～28 日」の鼻咽頭炎、血中ケトン体増加、「29～84 日」の上気道の炎症、血中ケトン体増加であった。各時期区分で、発現率が 2% 以上かつプラセボ群より高かった副作用は 100 mg 群では「1～28 日」の頻尿、「29～84 日」の血中ケトン体増加、200 mg 群では「1～28 日」及び「29～84 日」の血中ケトン体増加であった [2.7.4.2.1]。

(2) 2 型糖尿病患者対象試験データセット（国内統合解析 2）／国内

国内統合解析 2 における有害事象発現率は、100 mg 群 76.3% (571/748 名), 200 mg 群 77.8% (685/881 名), 100 mg+200 mg 群 77.1% (1256/1629 名) であった。副作用発現率は、100 mg 群 30.1% (225/748 名), 200 mg 群 28.3% (249/881 名), 100 mg+200 mg 群 29.1% (474/1629 名) であった。有害事象及び副作用発現率はいずれも 100 mg 群と 200 mg 群で大きな違いは

なかった。

有害事象及び副作用は、いずれの投与群においても大部分が軽度であり、程度別有害事象及び副作用発現率は 100 mg 群と 200 mg 群で大きな違いはなかった。2 名以上に発現した高度の有害事象はなく、高度の副作用は陰部ヘルペスの 1 名のみであった。

時期区分別（「1～28 日」、「29～84 日」、「85～168 日」、「169～252 日」、「253～364 日」、「365 日以降」）では、いずれの時期区分においても 100 mg 群と 200 mg 群の有害事象及び副作用発現率に大きな違いは見られなかった。また、投与後期（169 日以降）で特に発現率が高い有害事象及び副作用はなかった [2.7.4.2.1]。

(3) プラセボ対照試験データセット（海外統合解析 DS1）／海外

海外 DS1 における有害事象発現率（レスキュー治療開始前）は、プラセボ群 57.4% (371/646 名)、100 mg 群 60.0% (500/833 名)、300 mg 群 59.2% (494/834 名)、カナグリフロジン群 59.6% (994/1667 名) であり、副作用発現率（レスキュー治療開始前）は、プラセボ群 13.2% (85/646 名)、100 mg 群 20.4% (170/833 名)、300 mg 群 22.8% (190/834 名)、カナグリフロジン群 21.6% (360/1667 名) であった。有害事象発現率はプラセボ群と 100 mg 群及び 300 mg 群で大きな違いはなかったが、副作用発現率はプラセボ群と比較して 100 mg 群及び 300 mg 群で高かった。

(4) 全実薬又はプラセボ対照試験広範データセット（海外統合解析 DS3）／海外

海外 DS3 における有害事象発現率（レスキュー治療後を含む）は、100 mg 群 67.4% (2083/3092 名)、300 mg 群 69.1% (2133/3085 名)、カナグリフロジン群 68.3% (4216/6177 名)、全対照群 66.2% (2160/3262 名) であり、副作用発現率（レスキュー治療後を含む）は、100 mg 群 24.7% (765/3092 名)、300 mg 群 29.6% (912/3085 名)、カナグリフロジン群 27.1% (1677/6177 名)、全対照群 17.9% (585/3262 名) であった。有害事象発現率は全対照群と 100 mg 群及び 300 mg 群で大きな違いはなかったが、副作用発現率は全対照群と比較して 100 mg 群及び 300 mg 群で高かった。

(5) 長期投与広範データセット 2（海外統合解析 DS3-LT2）／海外

海外 DS3-LT2 における有害事象発現率（レスキュー治療後を含む）は、100 mg 群 76.6% (2369/3092 名)、300 mg 群 77.0% (2375/3085 名)、カナグリフロジン群 76.8% (4744/6177 名)、全対照群 75.8% (2473/3262 名) であり、副作用発現率（レスキュー治療後を含む）は、100 mg 群 29.4% (910/3092 名)、300 mg 群 33.6% (1037/3085 名)、カナグリフロジン群 31.5% (1947/6177 名)、全対照群 21.8% (711/3262 名) であった。有害事象発現率は全対照群と 100 mg 群及び 300 mg 群で大きな違いはなかったが、副作用発現率は全対照群と比較して 100 mg 群及び 300 mg 群で高かった。

(6) 中等度腎機能障害データセット（海外統合解析 DS2）／海外

海外 DS2 における有害事象発現率（レスキュー治療開始前）は、プラセボ群 68.3% (261/382 名), 100 mg 群 73.1% (247/338 名), 300 mg 群 74.5% (272/365 名), カナグリフロジン群 73.8% (519/703 名) であり, 副作用発現率（レスキュー治療開始前）は、プラセボ群 20.7% (79/382 名), 100 mg 群 26.9% (91/338 名), 300 mg 群 32.6% (119/365 名), カナグリフロジン群 29.9% (210/703 名) であった. 有害事象及び副作用発現率はいずれもプラセボ群と比較して 100 mg 群及び 300 mg 群で高かった.

2.5.5.4.2 比較的良好に見られる有害事象

(1) プラセボ対照試験データセット（国内統合解析 1）／国内

国内統合解析 1 において, いずれかの投与群で 10%以上の有害事象が発現した SOC は, 「感染症および寄生虫症」, 「胃腸障害」, 「臨床検査」であった [表 2.7.4.2—38]. 「感染症および寄生虫症」はプラセボ群と 100 mg 群及び 200 mg 群では同程度の発現率であった. 「胃腸障害」は 100 mg 群はプラセボ群と同程度の発現率であったが, 200 mg 群でやや発現率が高かった. 200 mg 群では主に便秘（プラセボ群 0.6%, 100 mg 群 0.6%, 200 mg 群 3.6%）の発現率が高かった. 「臨床検査」はプラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群で発現率が高く, 主に血中ケトン体増加（プラセボ群 2.4%, 100 mg 群 4.9%, 200 mg 群 9.6%）の発現率が高かった.

国内統合解析 1 において, いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の内訳を表 2.5.5.4—1 に示した.

100 mg 群又は 200 mg 群において, 有害事象発現率が 3%以上かつプラセボ群よりも高かった有害事象は, 100 mg 群では上気道の炎症 4.9% (8/164 名), 血中ケトン体増加 4.9% (8/164 名), 咽頭炎 4.3% (7/164 名), 無自覚性低血糖 3.0% (5/164 名), 頻尿 3.0% (5/164 名), 200 mg 群では血中ケトン体増加 9.6% (16/166 名), 無自覚性低血糖 4.8% (8/166 名), 便秘 3.6% (6/166 名), 上気道の炎症 3.0% (5/166 名) であった. これらの有害事象のうち, 100 mg 群よりも 200 mg 群で発現率が高かった有害事象は, 血中ケトン体増加, 無自覚性低血糖, 便秘であった.

国内統合解析 1 において, いずれかの投与群で 3%以上の副作用が発現した SOC は, 「臨床検査」, 「代謝および栄養障害」, 「胃腸障害」, 「感染症および寄生虫症」, 「腎および尿路障害」であった [表 2.7.4.2—39]. 「腎および尿路障害」の発現率はプラセボ群と 200 mg 群で同程度であったが, 100 mg 群でやや高かった. 100 mg 群では主に頻尿（プラセボ群 0.6%, 100 mg 群 3.0%, 200 mg 群 0.6%）の発現率が高かった. 「臨床検査」, 「代謝および栄養障害」, 「胃腸障害」, 「感染症および寄生虫症」はプラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群で発現率が高かった. 100 mg 群及び 200 mg 群において, 「臨床検査」では血中ケトン体増加（プラセボ群 2.4%, 100 mg 群 4.3%, 200 mg 群 9.0%）, 「代謝および栄養障害」では低血糖症（プラセボ群 0.6%, 100 mg 群 1.8%, 200 mg 群 1.8%）, 無自覚性低血糖（プラセボ群 1.2%, 100 mg 群 1.8%, 200 mg 群 4.8%）の発現率が高かった. 「胃腸障害」, 「感染症および寄生虫症」では,

100 mg 群及び 200 mg 群において特に発現率の高い副作用はなかった。

国内統合解析 1 において、いずれかの投与群で 2%以上発現した副作用の内訳を表 2.5.5.4-2 に示した。

100 mg 群又は 200 mg 群において、発現率が 2%以上かつプラセボ群よりも高かった副作用は、100 mg 群では血中ケトン体増加 4.3% (7/164 名)、頻尿 3.0% (5/164 名)、200 mg 群では血中ケトン体増加 9.0% (15/166 名)、無自覚性低血糖 4.8% (8/166 名) であった。これらの副作用のうち、100 mg 群よりも 200 mg 群で発現率が高かった副作用は、血中ケトン体増加、無自覚性低血糖であった。

表 2.5.5.4-1 いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の内訳（国内統合解析 1）

いずれかの群で2%以上発現した有害事象		P群		100mg群		200mg群		100mg+200mg群	
国内統合解析1対象被験者数		N=168		N=164		N=166		N=330	
MedDRA/J (Ver.15.1)									
SOC									
PT		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
感染症および寄生虫症									
鼻咽喉炎		37	(22.0)	29	(17.7)	24	(14.5)	53	(16.1)
歯周炎		1	(0.6)	3	(1.8)	4	(2.4)	7	(2.1)
咽頭炎		2	(1.2)	7	(4.3)	1	(0.6)	8	(2.4)
代謝および栄養障害									
低血糖症		2	(1.2)	4	(2.4)	3	(1.8)	7	(2.1)
無自覚性低血糖		2	(1.2)	5	(3.0)	8	(4.8)	13	(3.9)
血管障害									
高血圧		4	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
上気道の炎症		2	(1.2)	8	(4.9)	5	(3.0)	13	(3.9)
胃腸障害									
便秘		1	(0.6)	1	(0.6)	6	(3.6)	7	(2.1)
胃炎		6	(3.6)	3	(1.8)	1	(0.6)	4	(1.2)
腎および尿路障害									
頻尿		1	(0.6)	5	(3.0)	1	(0.6)	6	(1.8)
臨床検査									
血圧上昇		4	(2.4)	0	(0.0)	2	(1.2)	2	(0.6)
血中ケトン体増加		4	(2.4)	8	(4.9)	16	(9.6)	24	(7.3)
傷害、中毒および処置合併症									
挫傷		3	(1.8)	2	(1.2)	4	(2.4)	6	(1.8)

P 群：プラセボ群，SOC：器官別大分類，PT：基本語。

100 mg+200 mg 群は、100 mg 群と 200 mg 群の合計。

5.3.5.3-1 表 4.4.2.1.1a.より引用

表 2.5.5.4-2 いずれかの投与群で 2%以上発現した副作用の内訳（国内統合解析 1）

いずれかの群で2%以上発現した副作用		P群		100mg群		200mg群		100mg+200mg群	
国内統合解析1対象被験者数		N=168		N=164		N=166		N=330	
MedDRA/J (Ver.15.1)									
SOC		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
PT									
代謝および栄養障害									
	無自覚性低血糖	2	(1.2)	3	(1.8)	8	(4.8)	11	(3.3)
腎および尿路障害									
	頻尿	1	(0.6)	5	(3.0)	1	(0.6)	6	(1.8)
臨床検査									
	血中ケトン体増加	4	(2.4)	7	(4.3)	15	(9.0)	22	(6.7)

P 群：プラセボ群，SOC：器官別大分類，PT：基本語。

100 mg+200 mg 群は，100 mg 群と 200 mg 群の合計。

5.3.5.3-1 表 4.4.2.1.2a.より引用

(2) 2 型糖尿病患者対象試験データセット（国内統合解析 2）／国内

国内統合解析 2 において、いずれかの投与群で 10%以上の有害事象が発現した SOC は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「代謝および栄養障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「傷害、中毒および処置合併症」であった [表 2.7.4.2-40]。

国内統合解析 2 において、いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の内訳を表 2.5.5.4-3 に示した。

上記の SOC において、100 mg 群、200 mg 群のいずれかで 3%以上発現した有害事象は、「感染症および寄生虫症」では鼻咽頭炎（100 mg 群 27.4%，200 mg 群 28.0%），咽頭炎（100 mg 群 5.1%，200 mg 群 4.3%），気管支炎（100 mg 群 3.1%，200 mg 群 3.4%），「胃腸障害」では便秘（100 mg 群 3.9%，200 mg 群 5.2%），下痢（100 mg 群 1.7%，200 mg 群 3.0%），「筋骨格系および結合組織障害」では背部痛（100 mg 群 2.4%，200 mg 群 4.0%），「代謝および栄養障害」では無自覚性低血糖（100 mg 群 7.9%，200 mg 群 8.4%），低血糖症（100 mg 群 6.4%，200 mg 群 5.3%），「皮膚および皮下組織障害」では湿疹（100 mg 群 4.3%，200 mg 群 3.1%），「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では上気道の炎症（100 mg 群 7.0%，200 mg 群 7.3%）であり，「傷害、中毒および処置合併症」では 3%以上発現した有害事象はなかった。これら以外で 100 mg 群、200 mg 群のいずれかで 3%以上発現した有害事象は，頻尿（100 mg 群 3.9%，200 mg 群 3.4%），血中ケトン体増加（100 mg 群 2.7%，200 mg 群 3.4%）であった。

いずれかの投与群で 3%以上の副作用が発現した SOC は，「代謝および栄養障害」，「臨床検査」，「腎および尿路障害」，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」であった [表 2.7.4.2-41]。

国内統合解析 2 において，いずれかの投与群で 2%以上発現した副作用の内訳を表 2.5.5.4-4 に示した。

上記の SOC において，いずれかの投与群で 2%以上発現した副作用は，「代謝および栄養障害」では無自覚性低血糖（100 mg 群 6.8%，200 mg 群 6.8%），低血糖症（100 mg 群 5.3%，

200 mg 群 4.4%), 「臨床検査」では血中ケトン体増加 (100 mg 群 2.5%, 200 mg 群 3.2%), 「腎および尿路障害」では頻尿 (100 mg 群 3.7%, 200 mg 群 3.2%), 「胃腸障害」では便秘 (100 mg 群 1.9%, 200 mg 群 2.5%) であり, 「感染症および寄生虫症」では 2%以上発現した副作用はなかった。これら以外で 100 mg 群, 200 mg 群のいずれかで 2%以上発現した副作用はなかった。

表 2.5.5.4-3 いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の内訳 (国内統合解析 2)

いずれかの群で2%以上発現した有害事象		100mg群		200mg群		100mg+200mg群	
国内統合解析2対象被験者数		N=748		N=881		N=1629	
MedDRA/J (Ver.15.1)							
SOC		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
PT							
感染症および寄生虫症							
	気管支炎	23	(3.1)	30	(3.4)	53	(3.3)
	膀胱炎	15	(2.0)	14	(1.6)	29	(1.8)
	胃腸炎	16	(2.1)	22	(2.5)	38	(2.3)
	インフルエンザ	16	(2.1)	10	(1.1)	26	(1.6)
	鼻咽頭炎	205	(27.4)	247	(28.0)	452	(27.7)
	歯周炎	11	(1.5)	21	(2.4)	32	(2.0)
	咽頭炎	38	(5.1)	38	(4.3)	76	(4.7)
	外陰部腔カンジダ症	12	(1.6)	18	(2.0)	30	(1.8)
代謝および栄養障害							
	低血糖症	48	(6.4)	47	(5.3)	95	(5.8)
	無自覚性低血糖	59	(7.9)	74	(8.4)	133	(8.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
	上気道の炎症	52	(7.0)	64	(7.3)	116	(7.1)
胃腸障害							
	便秘	29	(3.9)	46	(5.2)	75	(4.6)
	齦歯	16	(2.1)	25	(2.8)	41	(2.5)
	下痢	13	(1.7)	26	(3.0)	39	(2.4)
	胃炎	19	(2.5)	14	(1.6)	33	(2.0)
皮膚および皮下組織障害							
	湿疹	32	(4.3)	27	(3.1)	59	(3.6)
筋骨格系および結合組織障害							
	背部痛	18	(2.4)	35	(4.0)	53	(3.3)
腎および尿路障害							
	頻尿	29	(3.9)	30	(3.4)	59	(3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態							
	口渇	14	(1.9)	18	(2.0)	32	(2.0)
臨床検査							
	血中ケトン体増加	20	(2.7)	30	(3.4)	50	(3.1)
傷害、中毒および処置合併症							
	挫傷	21	(2.8)	21	(2.4)	42	(2.6)

SOC：器官別大分類，PT：基本語。

100 mg+200 mg 群は，100 mg 群と 200 mg 群の合計。

5.3.5.3-1 表 4.4.2.1.1bより引用

表 2.5.5.4-4 いずれかの投与群で 2%以上発現した副作用の内訳（国内統合解析 2）

いずれかの群で2%以上発現した副作用	100mg群		200mg群		100mg+200mg群	
国内統合解析2対象被験者数	N=748		N=881		N=1629	
MedDRA/J (Ver.15.1)						
SOC PT	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
代謝および栄養障害						
低血糖症	40	(5.3)	39	(4.4)	79	(4.8)
無自覚性低血糖	51	(6.8)	60	(6.8)	111	(6.8)
胃腸障害						
便秘	14	(1.9)	22	(2.5)	36	(2.2)
腎および尿路障害						
頻尿	28	(3.7)	28	(3.2)	56	(3.4)
臨床検査						
血中ケトン体増加	19	(2.5)	28	(3.2)	47	(2.9)

SOC：器官別大分類，PT：基本語。

100 mg+200 mg 群は，100 mg 群と 200 mg 群の合計。

5.3.5.3-1 表 4.4.2.1.2b.より引用

(3) プラセボ対照試験データセット（海外統合解析 DS1）／海外

100 mg 群又は 300 mg 群で発現率が 3%以上かつプラセボ群よりも高かった有害事象は，100 mg 群では尿路感染 5.4% (45/833 名)，頻尿 4.2% (35/833 名)，外陰腔真菌感染 3.0% (25/833 名)であり，300 mg 群では鼻咽頭炎 5.3% (44/834 名)，下痢 4.4% (37/834 名)，背部痛 4.1% (34/834 名)，尿路感染 4.0% (33/834 名)，頻尿 3.1% (26/834 名)であった。これらの有害事象のうち，100 mg 群よりも 300 mg 群で発現率が高かった有害事象は，鼻咽頭炎，下痢，背部痛であった。

100 mg 群又は 300 mg 群で発現率が 2%以上かつプラセボ群よりも高かった副作用は，100 mg 群では頻尿 3.1% (26/833 名)，尿路感染 2.8% (23/833 名)，外陰腔真菌感染 2.3% (19/833 名)，300 mg 群では頻尿 2.8% (23/834 名)，外陰腔真菌感染 2.5% (21/834 名)，尿路感染 2.3% (19/834 名)であった。

(4) 全実薬又はプラセボ対照試験広範データセット（海外統合解析 DS3）／海外

100 mg 群又は 300 mg 群で発現率が 3%以上かつ全対照群よりも高かった有害事象は，100 mg 群では尿路感染 4.7% (145/3092 名)，背部痛 3.6% (110/3092 名)，頻尿 3.4% (105/3092 名)，インフルエンザ 3.0% (92/3092 名)であり，300 mg 群では下痢 5.4% (167/3085 名)，尿路感染 4.8% (149/3085 名)，背部痛 4.4% (137/3085 名)，頻尿 4.1% (125/3085 名)，悪心 3.0% (94/3085 名)であった。これらの有害事象のうち，100 mg 群よりも 300 mg 群で発現率が高かった有害事象は，下痢，尿路感染，背部痛，頻尿，悪心であった。

100 mg 群又は 300 mg 群で発現率が 2%以上かつ全対照群よりも高かった副作用は，100 mg 群では尿路感染 3.0% (94/3092 名)，頻尿 2.8% (88/3092 名)，300 mg 群では頻尿 3.5% (107/3085

名), 尿路感染 3.1% (95/3085 名) であった。

(5) 長期投与広範データセット 2 (海外統合解析 DS3-LT2) / 海外

100 mg 群又は 300 mg 群で発現率が 3%以上かつ全対照群よりも高かった有害事象は, 100 mg 群では尿路感染 7.0% (217/3092 名), 背部痛 5.5% (169/3092 名), インフルエンザ 4.3% (134/3092 名), 頻尿 3.8% (117/3092 名), 便秘 3.1% (95/3092 名), 悪心 3.0% (92/3092 名) であり, 300 mg 群では下痢 7.0% (215/3085 名), 尿路感染 6.8% (210/3085 名), 背部痛 6.4% (196/3085 名), 頻尿 4.4% (137/3085 名), インフルエンザ 3.9% (121/3085 名), 悪心 3.5% (108/3085 名), 便秘 3.0% (92/3085 名) であった。これらの有害事象のうち, 100 mg 群よりも 300 mg 群で発現率が高かった有害事象は, 下痢, 背部痛, 頻尿, 悪心であった。

(6) 中等度腎機能障害データセット (海外統合解析 DS2) / 海外

100 mg 群又は 300 mg 群で発現率が 3%以上かつプラセボ群よりも高かった有害事象は, 100 mg 群では低血糖症 12.4% (42/338 名), 頭痛 4.7% (16/338 名), 血中クレアチニン増加 4.4% (15/338 名), 背部痛 3.3% (11/338 名), 四肢痛 3.3% (11/338 名), インフルエンザ 3.0% (10/338 名) であり, 300 mg 群では低血糖症 11.8% (43/365 名), 下痢 6.6% (24/365 名), 尿路感染 5.8% (21/365 名), 血中クレアチニン増加 5.5% (20/365 名), 低血圧 3.8% (14/365 名), 背部痛 3.6% (13/365 名), 血中尿素増加 3.3% (12/365 名) であった。これらの有害事象のうち, 100 mg 群よりも 300 mg 群で発現率が高かった有害事象は, 下痢, 尿路感染, 血中クレアチニン増加, 低血圧, 背部痛, 血中尿素増加であった。

100 mg 群又は 300 mg 群で発現率が 2%以上かつプラセボ群よりも高かった副作用は, 100 mg 群では低血糖症 7.4% (25/338 名), 頻尿 2.1% (7/338 名), 300 mg 群では低血糖症 7.4% (27/365 名), 頻尿 2.2% (8/365 名) であった。

2.5.5.4.3 死亡

国内統合解析 2 における死亡に至った有害事象の発現率は 100 mg 群 0.3% (2/748 名), 200 mg 群 0.3% (3/881 名) であった。TA-7284-04 試験のうち国内統合解析 2 に含まれない 50 mg 群及び 300 mg 群, 並びに国内統合解析 2 に含まれない他の国内臨床試験における死亡はなく, 国内臨床試験で見られた死亡はすべて TA-7284-06 試験の併用療法群の被験者であった。その内訳は, 100 mg 群では, 急性心筋梗塞 1 名 (DPP-4 阻害薬併用), 心筋虚血 1 名 (速効型インスリン分泌促進薬併用), 200 mg 群では急性心筋梗塞 1 名 (BG 併用), 心筋梗塞 1 名 (SU 併用), 肺炎及びレンサ球菌性敗血症 1 名 (α -GI 併用) であった。いずれの死亡も治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判断され, 国内統合解析 2 では死亡に至った副作用はなかった。

海外第 III 相試験において一般的な 2 型糖尿病患者に加え心血管合併症の既往や高いリスクを有する患者, 中等度腎機能障害患者などの被験者が含まれ, 長期にわたり観察及び収集し

たデータセットである海外 DS3-LT2 における死亡に至った有害事象の発現率は、100 mg 群 0.8% (25/3092 名)、300 mg 群 0.8% (24/3085 名)、全対照群 1.1% (37/3262 名) であり、各投与群で大きな違いはなかった。SOC 別では「心臓障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「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）」、「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が多かったが、全対照群で「心臓障害」がやや高い以外には特定の差は見られなかった。

2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象

国内統合解析 1 における重篤な有害事象発現率は 100 mg 群 0.6% (1/164 名)、200 mg 群 0.6% (1/166 名) であり、プラセボ群 1.2% (2/168 名) と比較して大きな違いは見られなかった。また、国内統合解析 1 では重篤な副作用はなかった。

国内統合解析 2 における重篤な有害事象発現率は、100 mg 群 4.1% (31/748 名)、200 mg 群 3.7% (33/881 名) であった。重篤な有害事象の SOC 別では、100 mg+200 mg 群において「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）」17 名、「感染症および寄生虫症」12 名、「心臓障害」7 名、「傷害、中毒および処置合併症」7 名が多かった。100 mg+200 mg 群で 3 名以上に見られた重篤な有害事象は、結腸ポリープ (100 mg 群 3 名、200 mg 群 1 名)、虫垂炎 (100 mg 群 1 名、200 mg 群 2 名) であった。また、重篤な有害事象の発現率は各併用療法グループで大きな違いは見られなかった [表 2.7.4.5—10]。

重篤な副作用の発現率は、100 mg 群 0.4% (3/748 名)、200 mg 群 0.1% (1/881 名) と低かった。重篤な副作用の内訳は、陰部ヘルペス 1 名 (100 mg 群)、意識消失 1 名 (100 mg 群)、ラクナ梗塞 1 名 (100 mg 群)、上室性頻脈 1 名 (200 mg 群) であった。

海外 DS3-LT2 における重篤な有害事象発現率は、100 mg 群 13.5% (417/3092 名)、300 mg 群 13.2% (406/3085 名)、全対照群 13.6% (445/3262 名) であり、各投与群で大きな違いはなかった。中止に至った重篤な有害事象発現率は低く、各投与群で大きな違いはなかった {100 mg 群 2.0% (63/3092 名)、300 mg 群 1.7% (52/3085 名)、全対照群 2.2% (71/3262 名)}。同様に、重篤な副作用の発現率も低く、各投与群で大きな違いはなかった {100 mg 群 1.1% (35/3092 名)、300 mg 群 1.1% (33/3085 名)、全対照群 0.8% (27/3262 名)}。個々の有害事象では、カナグリフロジン群で 0.5% 以上発現した事象はなく、発現に特定の傾向は見られなかった。

2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象

国内統合解析 1 における中止に至った有害事象発現率は、100 mg 群 1.8% (3/164 名)、200 mg 群 1.2% (2/166 名) であり、プラセボ群 1.2% (2/168 名) と比較して大きな違いはなかった。2 名以上に見られた中止に至った有害事象はなかった。また、中止に至った副作用は、口腔内不快感 1 名 (100 mg 群)、頻尿 1 名 (100 mg 群)、中毒性皮疹 1 名 (200 mg 群) であった。

国内統合解析 2 における中止に至った有害事象発現率は、100 mg 群 3.1% (23/748 名)、200 mg 群 3.6% (32/881 名) であった。中止に至った有害事象の SOC 別では、100 mg+200 mg 群において「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）」14 名、「皮膚および皮下組織傷害」8 名、「感染症および寄生虫症」6 名、「心臓障害」6 名が多かった。100 mg+200 mg 群で 3 名以上に見られた中止に至った有害事象は、中毒性皮疹（100 mg 群 1 名、200 mg 群 3 名）、下痢（100 mg 群 0 名、200 mg 群 3 名）であった。また、中止に至った有害事象の発現率は各併用療法グループで大きな違いは見られなかった [表 2.7.4.5—10]。

中止に至った副作用の発現率は低く、100 mg 群 1.6% (12/748 名)、200 mg 群 1.8% (16/881 名) であった。100 mg+200 mg 群で 3 名以上に見られた中止に至った副作用は、中毒性皮疹（100 mg 群 1 名、200 mg 群 3 名）、下痢（100 mg 群 0 名、200 mg 群 3 名）であった。

海外 DS3-LT2 において、中止に至った有害事象発現率は、100 mg 群 5.6% (173/3092 名)、300 mg 群 7.3% (224/3085 名)、全対照群 5.0% (164/3262 名) であり、100 mg 群及び全対照群と比べて、300 mg 群でやや高かった。カナグリフロジン群で 0.3% 以上発現した有害事象はなかったが、投与群別では、100 mg 群では尿路感染 0.3% (10/3092 名)、300 mg 群では糸球体濾過率減少 0.4% (11/3085 名)、腎機能障害 0.4% (11/3085 名)、血中クレアチニン増加 0.3% (9/3085 名)、亀頭包皮炎 0.3% (8/3085 名) が認められた。

2.5.5.4.6 注目すべき有害事象

カナグリフロジンの薬理作用、カナグリフロジンや他の SGLT2 阻害薬の非臨床試験及び臨床試験の結果から、「低血糖」、「外陰腔感染症」、「男性生殖器感染症」、「尿路感染症」、「浸透圧利尿」、「血液量減少」、「皮膚症状」、「光過敏性」、「骨の安全性」、「腎機能への影響」、「肝機能への影響」、「消化器症状」、「悪性腫瘍」、「心血管への影響」、「静脈血栓塞栓症」、「血中ケトン体増加」をカナグリフロジンにおける注目すべき有害事象として詳細に検討し以下に示した。

2.5.5.4.6.1 低血糖

カナグリフロジンは、SGLT2 阻害により RT_G を低下させ、尿中グルコースの排泄を促進する作用を有する。血糖値が RT_G 以下の場合には、尿中グルコースの排泄はほとんど起こらない。TA-7284-02 試験において、カナグリフロジン 100 mg 及び 200 mg を日本人 2 型糖尿病患者に反復投与した結果、 RT_{G0-24h} はそれぞれ 86.5 mg/dL 及び 77.1 mg/dL であり、低血糖症状が起こる目安と考えられている 70 mg/dL を下回らなかった [2.7.2.2.3.2]。また、カナグリフロジンは膵 β 細胞に直接作用することによるインスリン分泌促進作用はない。したがって、カナグリフロジンが低血糖を引き起こす可能性は低いと考えられる。しかしながら、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ことから、注目すべき有害事象として検討した。国内統合解析では、低血糖の有害事象として、[表 2.7.4.7—50] に示した

MedDRA PT リストを用いて、低血糖症及び無自覚性低血糖の有害事象名 (PT) を集計した。

国内臨床試験における人年あたりの低血糖事象の発生率のまとめを表 2.5.5.4-5 に、海外臨床試験における人年あたりの根拠のある低血糖事象の発生率のまとめを表 2.5.5.4-6 にそれぞれ示した。

人年あたりの低血糖事象の発生率は、低血糖の発生件数を曝露人年で除することにより求めた。国内臨床試験では、被験者から低血糖症状の訴えがあったもののうち、治験責任 (分担) 医師が低血糖と判断した事象を、発現時の血糖値の有無にかかわらず、すべて低血糖症の有害事象として集計した。また、被験者は原則として少なくとも週 3 日以上、可能な限り早朝空腹時に血糖自己測定 (SMBG) を実施し、低血糖症状の訴えない場合においても、治験責任 (分担) 医師がその値を低血糖と判断した場合は無自覚性低血糖の有害事象として集計した。海外臨床試験においては、国内臨床試験と同様に週 3 日以上 SMBG を行い、生化学根拠のある低血糖 (低血糖症状の有無にかかわらず、血糖値が 70 mg/dL 以下の事象) と高度な低血糖を「根拠のある低血糖」として集計した。

単独療法に関しては、国内統合解析 1 の結果、人年あたりの低血糖の事象発生率はプラセボ群 0.05, 100 mg 群 0.25, 200 mg 群 0.32 であった。カナグリフロジン投与によって認められた低血糖の有害事象は無自覚性低血糖の割合が高く、低血糖症 (症状を伴う低血糖) の発現は少なかった。低血糖症の症状の多くは空腹感であり、食事等の摂取ですべて回復した。いずれの低血糖も軽度であり、低血糖の有害事象を理由とした投与中止はなかった。52 週間投与の TA-7284-06 試験の結果において、単独療法グループの人年あたりの低血糖の事象発生率は 100 mg 群 0.19, 200 mg 群 0.24 であった。

また、海外のカナグリフロジン単独療法の第 III 相試験 (DIA3005 試験) における人年あたりの低血糖の事象発生率は、プラセボ群 0.18, 100 mg 群 0.09, 300 mg 群 0.12 であり、高度な低血糖はなかった。

以上の国内外の臨床試験の結果から、カナグリフロジンの単独療法において低血糖リスクは低いと考えられた。

表 2.5.5.4-5 人年あたりの低血糖の事象発生率のまとめ
(国内統合解析 1, TA-7284-06 試験)

	P 群	100 mg 群	200 mg 群	100 mg +200 mg 群
国内統合解析 1	0.05	0.25	0.32	0.28
TA-7284-06				
単独療法	-	0.19	0.24	-
併用療法	-	0.41	0.39	-
SU	-	0.84	0.79	-
グリニド	-	0.32	0.20	-
α -GI	-	0.08	0.14	-
BG	-	0.24	0.23	-
TZD	-	0.48	0.24	-
DPP-4	-	0.16	0.42	-

P 群：プラセボ群，SU：スルホニル尿素薬併用グループ，グリニド：速効型インスリン分泌促進薬併用グループ， α -GI： α -グルコシダーゼ阻害薬併用グループ，BG：ビグアナイド薬併用グループ，TZD：チアゾリジン薬併用グループ，DPP-4：DPP-4 阻害薬併用グループ。

100 mg +200 mg 群は，100 mg 群と 200 mg 群の合計。

後観察期間中に発現した低血糖は集計から除外。

5.3.5.3-1 表 4.4.6.1.5.1a, 5.3.5.2-1 表 12.3.3.3-3, 表 12.3.3.3-4 より引用（一部改変）

併用療法に関しては，国内の TA-7284-06 試験の結果，人年あたりの事象発生率は，100 mg 群 0.41，200 mg 群 0.39 であり，単独療法グループの 100 mg 群 0.19，200 mg 群 0.24 と比較して，わずかに高かったが，用量依存性は認められなかった。併用療法別ではスルホニル尿素薬併用グループ（以下，SU グループ）の人年あたりの事象発生率は 100 mg 群 0.84，200 mg 群 0.79 と，他の併用療法グループと比べて高かったが，低血糖の発現状況から SU を減量した被験者の減量前後の人年あたりの事象発生率は，減量前 100 mg 群 4.28，200 mg 群 8.57 から，減量後 100 mg 群 2.24，200 mg 群 3.09 に低下した。SU を減量した被験者において，低血糖の有害事象を理由とした投与中止はなかった。速効型インスリン分泌促進薬， α -GI，BG，TZD 及び DPP-4 阻害薬の併用療法グループの人年あたりの事象発生率は 100 mg 群 0.08～0.48，200 mg 群 0.14～0.42 と，単独療法グループの事象発生率と変わらない，又はわずかに高い程度であった。単独療法及び併用療法グループにおいて有害事象として報告された低血糖の多くは軽度であり，高度な低血糖は発現しなかった。発現した低血糖は，食事やグルコースの摂取又は無処置ですべて回復した。

海外臨床試験において，DIA3006，DIA3009，DIA3012，DIA3008 及び DIA3010 試験の低血糖リスクが低いと考えられる血糖降下薬（ α -GI，BG，TZD 及び DPP-4 阻害薬）1 剤又は 2 剤を併用した被験者における人年あたりの低血糖の事象発生率はプラセボ群 0.04～0.13，100 mg 群 0.09～0.38，300 mg 群 0.08～0.21 であった。

DIA3002，DIA3008 及び DIA3010 試験のグルコース非依存性インスリン分泌促進薬（SU 及び速効型インスリン分泌促進薬）又はインスリンを併用した被験者における人年あたりの低血糖の事象発生率は，プラセボ群 0.37～5.26，100 mg 群 0.58～7.21，300 mg 群 0.59～8.44 であった。プラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の低血糖の事象発生率は高かった。低血糖発現時の血糖値が 56 mg/dL 未満を示した割合は，プラセボ群 0～20.0%，100 mg 群 1.4～17.7%，300 mg 群 5.6～21.1%であった。多くの試験ではプラセボ群と比較してカナグリフ

ロジン群でやや高かったが、低血糖発現時の血糖値が著しく低値（36 mg/dL 未満）を示した割合は、プラセボ群 0～2.3%，100 mg 群 0～2.1%，300 mg 群 0～1.7%と、プラセボ群とカナグリフロジン群で同程度であった。高度な低血糖の発現率は、プラセボ群 0～4.0%，100 mg 群 0～1.8%，300 mg 群 0～2.7%と、プラセボ群と比較してカナグリフロジン群で低かった。

海外の中等度腎機能障害のデータセット（海外 DS2）における人年あたりの低血糖の事象発生率も上記と同様の傾向であった。低血糖リスクが低いと考えられている血糖降下薬との併用療法ではプラセボ群 0.45，100 mg 群 0.47，300 mg 群 0.06 と、プラセボ群と比較してカナグリフロジン群の低血糖の事象発生率は同程度又は低かった。一方、グルコース非依存性インスリン分泌促進薬又はインスリンとの併用療法では、プラセボ群 5.49，100 mg 群 5.56，300 mg 群 6.99 であり、プラセボ群と 100 mg 群の低血糖の事象発生率は同程度であったが、300 mg 群はプラセボ群よりも高かった。

海外において、シタグリブチンを対照薬とした DIA3006 及び DIA3015 試験、グリメピリドを対照薬とした DIA3009 試験を実施した。DIA3006 試験（メトホルミン併用試験）における人年あたりの低血糖の事象発生率は、プラセボ群 0.04，100 mg 群 0.33，300 mg 群 0.21，シタグリブチン群 0.05 であった。カナグリフロジン群の低血糖の事象発生率は、プラセボ群やシタグリブチン群よりも高かった。DIA3015 試験（メトホルミン+SU 併用試験）における人年あたりの事象発生率は、300 mg 群 4.14，シタグリブチン群 3.81 で、シタグリブチン群より 300 mg 群でわずかに高かったが、低血糖発現時の血糖値が 56 mg/dL 未満を示した割合や高度な低血糖の発現率は、カナグリフロジン群とシタグリブチン群で同程度であった。DIA3009 試験（メトホルミン併用試験）における人年あたりの事象発生率は、100 mg 群 0.16，300 mg 群 0.08，グリメピリド群 1.72 であった。グリメピリド群と比較して、カナグリフロジン群での低血糖の事象発生率は有意に低かった。

国内統合解析 1 及び 2 における性別、年齢、BMI、HbA1c、eGFR の層別因子による部分集団解析の結果から、年齢 65 歳以上で低血糖発現率が高くなる傾向が認められた。他の層別因子では、国内統合解析 1 及び 2 の部分集団解析の結果に一定の傾向は認められなかった。

表 2.5.5.4-6 人年あたりの根拠のある低血糖の事象発生率のまとめ
(海外臨床試験)

	P 群	100 mg 群	200 mg 群	300 mg 群	Cana 群	実薬 対照群
DIA3005 (単独療法)	0.18	0.09	-	0.12	0.10	-
DIA3006 (メトホルミン併用)	0.04	0.33	-	0.21	0.27	Sita 0.05
DIA3009 (メトホルミン併用)	-	0.16	-	0.08	0.12	Glim 1.72
DIA3012 (メトホルミン+TZD 併用)	0.06	0.09	-	0.17	0.13	-
DIA3008 (インスリン又はグルコース非依 存性インスリン分泌促進薬は非併用)	0.13	0.38	-	0.16	0.27	-
DIA3010 (インスリン又はグルコース非依 存性インスリン分泌促進薬は非併用)	0.07	0.31	-	0.20	0.26	-
海外 DS2 (単独療法若しくはインスリン又 はグルコース非依存性インスリン分泌促進 薬は非併用)	0.45	0.47	-	0.06	0.25	-
DIA3002 (メトホルミン+SU 併用)	1.04	2.58	-	3.38	2.98	-
DIA3008 (インスリンサブ試験)	5.26	7.21	-	8.44	7.84	-
DIA3008 (SU サブ試験)	0.37	0.58	-	0.59	0.59	-
DIA3015 (メトホルミン+SU 併用)	-	-	-	4.14	-	Sita 3.81
DIA3008 (インスリン又はグルコース非依 存性インスリン分泌促進薬併用)	3.46	4.32	-	5.33	4.82	-
DIA3010 (インスリン又はグルコース非依 存性インスリン分泌促進薬併用)	4.24	4.31	-	4.81	4.55	-
海外 DS2 (インスリン又はグルコース非依 存性インスリン分泌促進薬併用)	5.49	5.56	-	6.99	6.30	-

P 群：プラセボ群，Cana 群：カナグリフロジン群（100 mg 群と 300 mg 群の合計），Sita：シタグリプチン，
Glim：グリメピリド，SU：スルホニル尿素薬，TZD：チアゾリジン薬。

5.3.5.1-6 Table 62, 5.3.5.1-9 Table 38, 5.3.5.1-10 Table 30, 5.3.5.1-11 Table 36, 5.3.5.1-5-1 Table 22,
5.3.5.1-4-1 Table 35, 5.3.5.1-8 Table 42, 5.3.5.1-5-2 Table 60, 5.3.5.1-5-3 Table 47, 5.3.5.1-12 Table 50,
5.3.5.1-5-1 Table 20, 5.3.5.1-4-1 Table 36, 5.3.5.3-3 Table 174, Table 176 より引用（一部改変）

以上のことより，国内臨床試験の結果から，100 mg 群及び 200 mg 群の単独療法及び速効型インスリン分泌促進薬， α -GI，BG，TZD，DPP-4 阻害薬との併用療法において，低血糖リスクは低く，SU との併用療法において，低血糖発現リスクは高くなることが示されたが，SU の減量により発生頻度は低下した．海外臨床試験の結果は国内臨床試験の結果とおおむね同様であり，グルコース非依存性インスリン分泌促進薬（SU，速効型インスリン分泌促進薬）及びインスリンの併用において低血糖発現リスクが高くなることが示された。

2.5.5.4.6.2 外陰腔感染症

一般的に糖尿病患者における外陰腔感染症発現のリスクは非糖尿病患者よりも高いことが知られている [33]．海外で実施した第 II 相試験（DIA2001 試験）において，カナグリフロジン投与によって外陰腔感染症の有害事象の発現が増加した．カナグリフロジン投与により外陰腔感染症が発現するメカニズムは明らかではないが，SGLT2 阻害によって引き起こされる UGE の増加が会陰部の環境変化と関連している可能性が想定される．更に，DIA2001 試験に

において外陰腔感染症の有害事象を発現した女性のうち外陰腔スワブ検査を実施した全員（9名）がカンジダ属陽性を示した。この結果から、カナグリフロジン投与で観察される外陰腔感染症の有害事象は、生殖器の真菌感染によるものである可能性が高いことが示された。

本項では、外陰腔感染症の有害事象として、[表 2.7.4.7-50] に示した MedDRA PT リストを用いて、外陰部腔カンジダ症、外陰腔真菌感染、外陰部腔炎などの有害事象名（PT）を集計した。

国内統合解析 1 では、外陰腔感染症の有害事象は、プラセボ群では発現せず、100 mg 群 3 名（5.7%）及び 200 mg 群 2 名（4.7%）に認められた。100 mg 群及び 200 mg 群で発現率が用量依存的に増加することはなかった。カナグリフロジン投与によって認められた外陰腔感染症の有害事象は、外陰部炎、外陰部腔カンジダ症、外陰腔真菌感染であった。有害事象はすべて軽度であり、中止に至った有害事象や重篤な有害事象はなく、抗真菌薬の投薬又は投与なしで回復した。

国内統合解析 2 における外陰腔感染症の有害事象の発現率及び内訳を表 2.5.5.4-7 に示した。

外陰腔感染症の有害事象は 100 mg 群 17 名（7.9%）及び 200 mg 群 27 名（10.6%）に認められた。外陰腔感染症の有害事象は、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 13 名、17 名が投与 12 週間までに発現し、それ以降の発現は減少した。最も発現率が高かった有害事象は、外陰部腔カンジダ症であった。200 mg 群の中等度 1 名を除き、有害事象は軽度で、中止に至った有害事象は 200 mg 群の腔感染 1 名のみであり、重篤な有害事象はなかった。外陰腔感染症の有害事象を繰り返し発現した被験者の割合は低く、平均持続期間は 100 mg 群 91.6 日、200 mg 群 98.7 日であり、大部分は抗真菌薬又は抗菌薬の投薬処置により、回復又は軽快した。

表 2.5.5.4-7 外陰腔感染症の有害事象の発現率及び内訳（国内統合解析 2）

外陰腔感染症	100mg群		200mg群		100mg+200mg群	
国内統合解析2対象被験者数	N=216		N=255		N=471	
MedDRA/J (Ver.15.1)						
SOC	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
PT						
計	17	(7.9)	27	(10.6)	44	(9.3)
感染症および寄生虫症	17	(7.9)	27	(10.6)	44	(9.3)
性器カンジダ症	1	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.4)
腔感染	1	(0.5)	2	(0.8)	3	(0.6)
外陰部炎	2	(0.9)	2	(0.8)	4	(0.8)
外陰部腔カンジダ症	12	(5.6)	18	(7.1)	30	(6.4)
外陰部腔炎	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
真菌性性器感染	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
外陰腔真菌感染	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

SOC：器官別大分類，PT：基本語。

100 mg+200 mg 群は、100 mg 群と 200 mg 群の合計。

5.3.5.3-1 表 4.4.6.2.2.1b.より引用

海外 DS1 では外陰腔感染症の有害事象の発現率は、プラセボ群 (3.2%) と比較して 100 mg 群 (10.4%) 及び 300 mg 群 (11.4%) で高かった。外陰腔感染症の有害事象を繰り返し発現した被験者の割合はいずれの投与群でも低かった。最も発現率が高かった有害事象は、外陰腔真菌感染であった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、中止に至った有害事象はほとんどなく、重篤な有害事象もなかった。有害事象の大部分は抗真菌薬 (経口又は局所) によって治療され、大部分が回復した。

以上のことより、国内臨床試験では、外陰腔感染症の有害事象は 100 mg 群及び 200 mg 群においてプラセボ群より高い発現率を示した。これらの有害事象の大部分は軽度で、慢性化や再発を繰り返すことが少なく、標準的な治療薬 (抗真菌薬又は抗菌薬) により治療され回復又は軽快した。また、中止に至った有害事象は 200 mg 群の腔感染 1 名のみであり、重篤な有害事象はなかった。

2.5.5.4.6.3 男性生殖器感染症

外陰腔感染症と同様に、糖尿病患者における男性生殖器感染症発現のリスクは非糖尿病患者よりも高いことが知られている [34]。また、外陰腔感染症と同様に男性生殖器感染症に関しても UGE の増加が関連している可能性がある。本項では、男性生殖器感染症の有害事象として、[表 2.7.4.7-50] に示した MedDRA PT リストを用いて、亀頭炎、亀頭包皮炎、カンジダ性亀頭炎などの有害事象名 (PT) を集計した。

国内統合解析 1 では、100 mg 群及び 200 mg 群では男性生殖器感染症の有害事象は認められなかった。プラセボ群では 1 名に認められ、人年あたりの発生率は 0.0277 であった。国内統合解析 2 における男性生殖器感染症の有害事象の発現率及び内訳を表 2.5.5.4-8 に示した。

男性生殖器感染症の有害事象の発現率は 100 mg 群 0.6% 及び 200 mg 群 0.5% であった。人年あたりの有害事象発生率は、国内統合解析 2 では 100 mg 群 0.0069, 200 mg 群 0.0058 であり、国内統合解析 1 のプラセボ群と大きな違いはなかった。男性生殖器感染症の有害事象を繰り返し発現した被験者はいなかった。カナグリフロジン投与によって認められた有害事象は亀頭炎、亀頭包皮炎、包皮炎であった。有害事象はすべて軽度で、中止に至った有害事象は 100 mg 群の亀頭炎 1 名のみであり、重篤な有害事象はなかった。有害事象の大部分は抗真菌薬又は抗菌薬の投薬処置により回復した。

表 2.5.5.4-8 男性生殖器感染症の有害事象の発現率及び内訳（国内統合解析 2）

男性生殖器感染症		100mg群		200mg群		100mg+200mg群	
国内統合解析2対象被験者数		N=532		N=626		N=1158	
MedDRA/J (Ver.15.1)							
SOC		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
PT							
計		3	(0.6)	3	(0.5)	6	(0.5)
生殖系および乳房障害		3	(0.6)	3	(0.5)	6	(0.5)
龟头炎		2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
龟头包皮炎		1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
包皮炎		0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)

SOC：器官別大分類，PT：基本語。

100 mg+200 mg 群は，100 mg 群と 200 mg 群の合計。

5.3.5.3-1 表 4.4.6.3.2.1b.より引用

海外 DS1 では男性生殖器感染症の有害事象の発現率は，プラセボ群（0.6%）と比較して 100 mg 群（4.2%）及び 300 mg 群（3.7%）で高かった。発現時期別では，投与早期の発現率が高く，大部分が投与 18 週後までに発現した。男性生殖器感染症の有害事象を繰り返し発現した被験者はわずかであった。男性生殖器感染症は割礼されていない被験者で多く発現した。最も発現率が高かった有害事象は，龟头炎であった。有害事象は，軽度又は中等度であり，中止に至った有害事象はほとんどなく，重篤な有害事象はなかった。カナグリフロジン投与により発現した有害事象の大部分は抗真菌薬によって治療され，大部分が回復した。

以上のことより，国内臨床試験では，男性生殖器感染症の有害事象発現率は 100 mg 群及び 200 mg 群において低く，発現頻度はプラセボ群と同程度であった。有害事象はすべて軽度で，慢性化や再発を繰り返すことはなく，標準的な治療薬（抗真菌薬及び抗菌薬）により治療され回復した。また，中止に至った有害事象は 100 mg 群の龟头炎 1 名のみであり，重篤な有害事象はなかった。海外臨床試験では男性生殖器感染症の有害事象発現率はプラセボ群よりカナグリフロジン群で高かった。

2.5.5.4.6.4 尿路感染症

UGE の増加は，会陰部における細菌増殖を増やし，尿路感染症のリスクファクターである無症候性の細菌尿を増加させる可能性がある [35]。本項では，尿路感染症の有害事象として，[表 2.7.4.7-50] に示した MedDRA PT リストを用いて，膀胱炎，尿路感染，腎盂腎炎などの有害事象名（PT）を集計した。

海外で実施した第 II 相試験（DIA2001 試験）において，尿培養検査を実施した結果，カナグリフロジン投与によって細菌尿の発現に意義のある増加は認められなかった。一方，カンジダ尿の発現は増加したが，カンジダ尿の増加と尿路感染症の有害事象の発現に関連は見られなかった [5.3.5.1-7]。

国内統合解析 1 では，尿路感染症の有害事象の発現率は，いずれの投与群でも低く，100 mg

群（0.6%）及び200 mg 群（0.6%）でプラセボ群（0.6%）と同程度であった。カナグリフロジン投与によって認められた尿路感染症の有害事象は、膀胱炎、腎盂腎炎であった。有害事象はすべて軽度であり、中止に至った有害事象や重篤な有害事象はなく、抗菌薬又は投与なしですべて回復した。

国内統合解析2における尿路感染症の有害事象の発現率及び内訳を表 2.5.5.4-9 に示した。

尿路感染症の有害事象の発現率は100 mg 群 2.7%, 200 mg 群 1.9%であり、発現率が用量依存的に増加することはなかった。尿路感染症の有害事象は、投与12週後までに多く発現し、時間経過に伴い発現率が増加する傾向はなかった。人年あたりの有害事象発生率は、国内統合解析2では100 mg 群 0.0330, 200 mg 群 0.0235 であり、国内統合解析1のプラセボ群 0.0183 と大きな差はなかった。女性の被験者で尿路感染症の有害事象の発現率が高かったが、繰り返し発現した被験者の割合は低かった。発現率が高かった有害事象は、膀胱炎、尿路感染であった。カナグリフロジン投与により発現した有害事象の大部分は軽度であり、中止に至った有害事象は100 mg 群の膀胱炎1名のみであり、重篤な有害事象はなかった。有害事象の大部分は抗菌薬の投薬処置にて回復又は軽快した。

表 2.5.5.4-9 尿路感染症の有害事象の発現率及び内訳（国内統合解析2）

尿路感染症	100mg群		200mg群		100mg+200mg群	
国内統合解析2対象被験者数	N=748		N=881		N=1629	
MedDRA/J (Ver.15.1)						
SOC	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
PT						
計	20	(2.7)	17	(1.9)	37	(2.3)
感染症および寄生虫症	20	(2.7)	17	(1.9)	37	(2.3)
膀胱炎	15	(2.0)	14	(1.6)	29	(1.8)
腎盂腎炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
尿路感染	5	(0.7)	2	(0.2)	7	(0.4)

SOC：器官別大分類，PT：基本語。

100 mg+200 mg 群は、100 mg 群と 200 mg 群の合計。

5.3.5.3-1 表 4.4.6.4.2.1b.より引用

海外 DS1 では尿路感染症の有害事象の発現率は、プラセボ群(4.0%)より100 mg 群(5.9%)でやや高かったが、300 mg 群(4.3%)ではプラセボ群と同程度であり、発現率が用量依存的に増加する傾向はなかった。症候性の尿路感染症の有害事象を繰り返し発現した被験者の割合はいずれの投与群でも低かった。比較的発現率が高かった有害事象は、尿路感染であった。上部尿路感染症はカナグリフロジン群（0.1%）のみで認められたが、発現率は低かった。カナグリフロジン投与により発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、中止に至った有害事象や重篤な有害事象はほとんどなかった。尿路感染症の有害事象は、標準的な治療薬（抗菌薬）で治療可能であった。

海外第 III 相試験の長期曝露のデータセットである海外 DS3-LT2 では尿路感染症の有害事象の発現率は、100 mg 群(8.2%)及び300 mg 群(8.1%)で全対照群(6.7%)より高かった。

重篤な有害事象の発現率は、カナグリフロジン群（0.4%）と全対照群（0.4%）では同様であった。比較的発現率が高かった有害事象は、尿路感染であった。上部尿路感染症の発現率は、いずれの投与群でも低く、300 mg 群（0.3%）と全対照群（0.3%）は同様であり、100 mg 群（0.6%）でやや高かった。

海外 DS2 では、尿路感染症の有害事象の発現率は、プラセボ群（6.0%）と 100 mg 群（6.2%）では同程度であり、300 mg 群（7.4%）でやや高かった。人年あたりの有害事象発生率は、プラセボ群 0.09、100 mg 群 0.09、300 mg 群 0.10 であり、海外 DS1（プラセボ群 0.09、100 mg 群 0.13、300 mg 群 0.09）と同程度で年齢や腎機能低下による影響は見られなかった。カナグリフロジン投与により発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、中止に至った有害事象や重篤な有害事象はほとんどなかった。

以上のことより、国内臨床試験において、尿路感染症の有害事象は、100 mg 群及び 200 mg 群でプラセボ群と同程度の発現率であり、男性と比較して女性で高い発現率を示した。有害事象の大部分は軽度で、慢性化や再発を繰り返すことが少なく、標準的な治療薬（抗菌薬）により治療され回復又は軽快した。中止に至った有害事象は 100 mg 群の膀胱炎 1 名のみであり、重篤な有害事象はなかった。また、海外臨床試験ではプラセボ群よりカナグリフロジン群で尿路感染症の有害事象発現率がやや高かった。平均年齢が比較的高い海外 DS2 においても海外 DS1 と同程度の発現率であった。

2.5.5.4.6.5 浸透圧利尿

カナグリフロジンは UGE を増加させることから、浸透圧利尿を引き起こす可能性が想定される。本項では、浸透圧利尿に関する有害事象として、[表 2.7.4.7—50] に示した MedDRA PT リストを用いて、頻尿、多尿、口渇などの有害事象名（PT）を集計した。

国内統合解析 1 における浸透圧利尿に関する有害事象の発現率及び内訳を表 2.5.5.4—10 に示した。

浸透圧利尿に関する有害事象の発現率は、プラセボ群（1.8%）と比較して 100 mg 群（3.7%）及び 200 mg 群（2.4%）でやや高かったが、用量依存性は見られなかった。比較的発現率が高かった有害事象は頻尿であった。カナグリフロジン投与によって認められた浸透圧利尿に関する有害事象の大部分は軽度であった。中止に至った有害事象は 100 mg 群の頻尿 1 名のみであり、重篤な有害事象はなかった。大部分は投与早期（投与 4 週以内）に発現した。

表 2.5.5.4－10 浸透圧利尿に関する有害事象の発現率及び内訳（国内統合解析 1）

浸透圧利尿	P群		100mg群		200mg群		100mg+200mg群	
国内統合解析1対象被験者数	N=168		N=164		N=166		N=330	
MedDRA/J (Ver.15.1)								
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
計	3	(1.8)	6	(3.7)	4	(2.4)	10	(3.0)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腎および尿路障害	1	(0.6)	5	(3.0)	1	(0.6)	6	(1.8)
頻尿	1	(0.6)	5	(3.0)	1	(0.6)	6	(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
口渇	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
臨床検査	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
尿量増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)

P 群：プラセボ群，SOC：器官別大分類，PT：基本語。

100 mg+200 mg 群は，100 mg 群と 200 mg 群の合計。

5.3.5.3—1 表 4.4.6.5.2.1a.より引用

国内統合解析 2 における浸透圧利尿に関する有害事象の発現率及び内訳を表 2.5.5.4－11 に示した。

浸透圧利尿に関する有害事象の発現率は 100 mg 群（5.5%）と 200 mg 群（5.4%）で同程度であり，用量依存性は見られなかった。人年あたりの有害事象発生率は，100 mg 群 0.0676，200 mg 群 0.0663 で，国内統合解析 1 におけるプラセボ群の 0.0549 よりやや高かった。比較的発現率が高かった有害事象は頻尿，口渇，多尿であった。カナグリフロジン投与によって認められた浸透圧利尿に関する有害事象の大部分は軽度であった。中止に至った有害事象は 100 mg 群の頻尿 1 名のみであり，重篤な有害事象はなかった。大部分は投与早期（投与 4 週以内）に発現した。

表 2.5.5.4-11 浸透圧利尿に関する有害事象の発現率及び内訳（国内統合解析 2）

浸透圧利尿		100mg群		200mg群		100mg+200mg群	
国内統合解析2対象被験者数		N=748		N=881		N=1629	
MedDRA/J (Ver.15.1)							
SOC		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
PT							
計		41	(5.5)	48	(5.4)	89	(5.5)
胃腸障害		1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
口内乾燥		1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
腎および尿路障害		36	(4.8)	38	(4.3)	74	(4.5)
夜間頻尿		2	(0.3)	3	(0.3)	5	(0.3)
頻尿		29	(3.9)	30	(3.4)	59	(3.6)
多尿		6	(0.8)	5	(0.6)	11	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		14	(1.9)	18	(2.0)	32	(2.0)
口渇		14	(1.9)	18	(2.0)	32	(2.0)
臨床検査		2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
尿量増加		2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)

SOC：器官別大分類，PT：基本語。

100 mg+200 mg 群は，100 mg 群と 200 mg 群の合計。

5.3.5.3-1 表 4.4.6.5.2.1b.より引用

海外 DS1 では，浸透圧利尿に関する有害事象の発現率は，プラセボ群（0.8%）と比較して 100 mg 群（6.7%）及び 300 mg 群（5.6%）で高かったが，用量依存性は見られなかった。比較的発現率が高かった有害事象は頻尿，口渇，多尿であった。カナグリフロジン投与によって認められた浸透圧利尿に関する有害事象の大部分は軽度又は中等度であり，中止に至った有害事象はほとんどなく，重篤な有害事象はなかった。大部分は投与早期（投与 6 週以内）に発現した。

海外 DS2 は平均年齢が比較的高いデータセットであるが，そのデータセットにおいて，有害事象発現率はカナグリフロジン群（100 mg 群 4.1%，300 mg 群 3.8%）とプラセボ群（3.7%）で大きな違いはなかった。

以上のことより，国内臨床試験において，100 mg 群及び 200 mg 群で浸透圧利尿に関する有害事象（頻尿，口渇，多尿など）の発現率がプラセボ群と比較して高かったが，用量依存性は認められなかった。有害事象の大部分は軽度で，中止に至った有害事象は 100 mg 群の頻尿 1 名のみであり，重篤な有害事象はなかった。大部分は投与早期（投与 4 週以内）に発現した。海外臨床試験でも浸透圧利尿に関する有害事象が認められ，年齢や腎機能障害の程度によって発現率に大きな違いはなかった。

2.5.5.4.6.6 血液量減少

カナグリフロジン投与によって UGE の増加が見られ，この作用によって引き起こされると推察される浸透圧利尿は投与後の比較的早期から認められた [2.7.4.2.1.5.2.5]。カナグリフロジンの利尿効果は血圧コントロールの改善のようなベネフィットにつながる一方で，血液

量減少に関する有害事象を発現するリスクも想定される。本項では、血液量減少に関する有害事象として、[表 2.7.4.7—50] に示した MedDRA PT リストを用いて、脱水、体位性めまい、失神、低血圧、起立性低血圧などの有害事象名（PT）を集計した。

国内統合解析 1 における血液量減少に関する有害事象の発現率及び内訳を表 2.5.5.4—12 に示した。

血液量減少に関する有害事象の発現率はいずれの投与群においても低く、100 mg 群（0.6%）及び 200 mg 群（0.6%）でプラセボ群（0.6%）と違いはなかった。100 mg 群及び 200 mg 群で認められた有害事象は体位性めまい、起立性低血圧であった。カナグリフロジン投与によって認められた有害事象はすべて軽度であり、中止に至った有害事象や重篤な有害事象はなかった。

表 2.5.5.4—12 血液量減少に関する有害事象の発現率及び内訳（国内統合解析 1）

血液量減少	P群		100mg群		200mg群		100mg+200mg群	
国内統合解析1対象被験者数	N=168		N=164		N=166		N=330	
MedDRA/J (Ver.15.1)								
SOC								
PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
計	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
神経系障害	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
体位性めまい	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

P 群：プラセボ群，SOC：器官別大分類，PT：基本語。

100 mg+200 mg 群は、100 mg 群と 200 mg 群の合計。

5.3.5.3—1 表 4.4.6.6.2.1a.より引用

国内統合解析 2 における血液量減少に関する有害事象の発現率及び内訳を表 2.5.5.4—13 に示した。

血液量減少に関する有害事象の発現率は、200 mg 群（1.8%）では 100 mg 群（1.1%）と比較してやや高かった。人年あたりの有害事象発生率は、100 mg 群 0.0132，200 mg 群 0.0221 であり、国内統合解析 1 のプラセボ群 0.0183，100 mg 群 0.0178，200 mg 群 0.0177 と同程度であった。100 mg 群で発現率が高かった有害事象は体位性めまい、起立性低血圧であった。100 mg 群で認められた有害事象の大部分は軽度であり、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象はなかった。200 mg 群で発現率が高かった有害事象は体位性めまい、脱水であった。中止に至った有害事象は 200 mg 群の脱水 1 名のみであり、重篤な有害事象はなかった。200 mg 群では血液量減少に関する有害事象のうち、特に体位性めまいについては投与後の比較的早期に発現したが、100 mg 群ではそのような傾向は見られなかった。

表 2.5.5.4-13 血液量減少に関する有害事象の発現率及び内訳（国内統合解析 2）

血液量減少	100mg群		200mg群		100mg+200mg群	
国内統合解析2対象被験者数	N=748		N=881		N=1629	
MedDRA/J (Ver.15.1)						
SOC	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
PT						
計	8	(1.1)	16	(1.8)	24	(1.5)
代謝および栄養障害	1	(0.1)	4	(0.5)	5	(0.3)
脱水	1	(0.1)	4	(0.5)	5	(0.3)
神経系障害	4	(0.5)	8	(0.9)	12	(0.7)
体位性めまい	3	(0.4)	8	(0.9)	11	(0.7)
失神	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	3	(0.4)	3	(0.3)	6	(0.4)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
起立性低血圧	3	(0.4)	2	(0.2)	5	(0.3)
臨床検査	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血圧低下	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

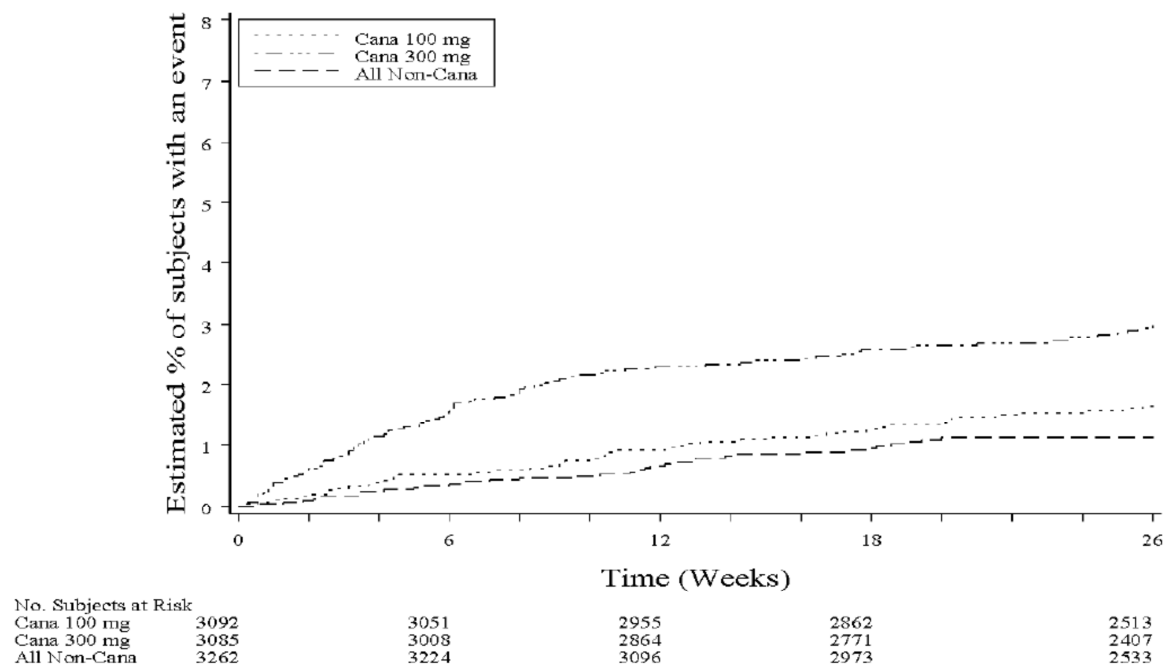
SOC：器官別大分類，PT：基本語。

100 mg+200 mg 群は，100 mg 群と 200 mg 群の合計。

5.3.5.3-1 表 4.4.6.6.2.1b.より引用

海外 DS1 では，血液量減少に関する有害事象の発現率はすべての投与群で低かった（プラセボ群 1.1%，100 mg 群 1.2%，300 mg 群 1.3%）。人年あたりの有害事象発生率は，プラセボ群 0.02379，100 mg 群 0.02586，300 mg 群 0.02833 であった。比較的発現率が高かった有害事象は，低血圧，体位性めまいであった。カナグリフロジン群において，中止に至った有害事象及び重篤な有害事象はなかった。有害事象が発現するまでの投与期間はプラセボ群（78.0 日）及び 100 mg 群（101.5 日）と比較して 300 mg 群（43.0 日）で短かった。

海外 DS3 では，血液量減少に関する有害事象の発現率は，全対照群（1.5%）と比較して，100 mg 群（2.3%），300 mg 群（3.4%）でわずかに高く，用量依存性が認められた。人年あたりの有害事象発生率は，全対照群（0.02156）と比較して，100 mg 群（0.03141）及び 300 mg 群（0.04761）で高かった。100 mg 群で発現率が高かった有害事象は，低血圧（1.1%），体位性めまい（0.6%）であり，300 mg 群で発現率が高かった有害事象は，低血圧（1.5%），体位性めまい（0.8%），起立性低血圧（0.6%）であった。これらの有害事象では用量依存性が認められた。有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。100 mg 群及び 300 mg 群において，中止に至った有害事象（100 mg 群 0.1%，300 mg 群 0.1%，全対照群 0.1%）や重篤な有害事象（100 mg 群 0.2%，300 mg 群 0.1%，全対照群 0.3%）の発現率は低く，全対照群と同程度であった。100 mg 群及び全対照群と比較して，300 mg 群では血液量減少に関する有害事象は投与開始 30 日後までに発現する割合が高く，投与早期に発現する傾向が見られた（[図 2.5.5.4-1](#)）。



Cana : カナグリフロジン, All Non-Cana : 全対照群.

図 2.5.5.4-1 血液量減少に関する有害事象発現までのカプランマイヤー曲線 (海外 DS3)

5.3.5.3-3 Figure 16 より引用

カナグリフロジン投与を受けた被験者の多くは、血液量減少に関する有害事象を発現した後に利尿薬を含む降圧薬の変更が行われており、その割合は 100 mg 群よりも 300 mg 群で高かった。血液量減少に関する有害事象により治験を中止した被験者は少なく（中止は各投与群 2 名）、利尿薬を含む降圧薬の変更により治験継続可能であった。海外 DS3 で部分集団解析を実施し、300 mg 群において、年齢 75 歳以上、ループ利尿薬の使用及び eGFR 低下者 (60 mL/min/1.73m² 未満) を血液量減少に関する有害事象の重要なリスク因子と特定した。一方、100 mg 群では年齢 75 歳以上、ループ利尿薬の使用及び eGFR 低下者 (60 mL/min/1.73m² 未満) の部分集団において、血液量減少に関する有害事象の発現率の顕著な増加は見られなかった (表 2.5.5.4-14)。

表 2.5.5.4-14 血液量減少に関する有害事象の部分集団解析（海外 DS3）

	集団内比率 ^b	発現率 ^a			
		100mg群 % (n/N)	300mg群 % (n/N)	Cana群 % (n/N)	全対照群 % (n/N)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	N=9432				
<60	13.0% (n=1223)	4.7% (18/382)	8.1% (33/405)	6.5% (51/787)	2.5% (11/436)
60 to <90	54.6% (n=5154)	2.4% (40/1686)	2.9% (48/1680)	2.6% (88/3366)	1.5% (26/1788)
≥90	32.4% (n=3055)	1.3% (13/1021)	2.4% (24/999)	1.8% (37/2020)	1.2% (12/1035)
性別	N = 9439				
男性	58.2%(n=5493)	2.6% (46/1803)	4.3% (76/1766)	3.4% (122/3569)	1.6% (31/1924)
女性	41.8% (n=3946)	1.9% (25/1289)	2.2% (29/1319)	2.1% (54/2608)	1.3% (18/1338)
年齢（歳）	N = 9439				
<65	69.0% (n=6509)	1.5% (31/2110)	2.7% (58/2114)	2.1% (89/4224)	1.4% (31/2285)
≥65	31.0% (n=2930)	4.1% (40/982)	4.8% (47/971)	4.5% (87/1953)	1.8% (18/977)
年齢（歳）	N = 9439				
<75	94.8% (n= 8949)	2.2% (63/2929)	3.1% (90/2913)	2.6%(153/5842)	1.4% (45/3107)
≥75	5.2% (n=490)	4.9% (8/163)	8.7% (15/172)	6.9% (23/335)	2.6% (4/155)
投与前HbA1c (%)	N = 9434				
≤7.9	51.9% (n=4894)	2.4% (37/1563)	2.9% (47/1607)	2.6% (84/3170)	1.6% (27/1724)
>7.9	48.1% (n=4540)	2.2% (34/1527)	3.9% (58/1477)	3.1% (92/3004)	1.4% (22/1536)
ACE/ARBの使用	N = 9439				
なし	31.4% (n=2961)	1.2% (12/970)	1.5% (15/969)	1.4% (27/1939)	1.0% (10/1022)
あり	68.6% (n=6478)	2.8% (59/2122)	4.3% (90/2116)	3.5% (149/4238)	1.7% (39/2240)
利尿薬の使用 ^c	N = 9439				
なし	64.8% (n=6118)	2.1% (42/2016)	2.3% (47/2009)	2.2% (89/4025)	1.1% (24/2093)
あり	35.2% (n=3321)	2.7% (29/1076)	5.4% (58/1076)	4.0% (87/2152)	2.1% (25/1169)
ループ利尿薬の使用	N = 9439				
なし	92.4% (n=8717)	2.2% (64/2876)	2.9% (83/2835)	2.6% (147/5711)	1.2% (37/3006)
あり	7.6% (n=722)	3.2% (7/216)	8.8% (22/250)	6.2% (29/466)	4.7% (12/256)
ACE/ARB、利尿薬の使用	N = 9439				
なし	27.7% (n=2611)	1.1% (10/871)	1.3% (11/850)	1.2% (21/1721)	0.9% (8/890)
ACE/ARBのみ	37.2% (n=3507)	2.8% (32/1145)	3.1% (36/1159)	3.0% (68/2304)	1.3% (16/1203)
利尿薬のみ	3.7% (n=350)	2.0% (2/99)	3.4% (4/119)	2.8% (6/218)	1.5% (2/132)
ACE/ARB及び利尿薬	31.5% (n=2971)	2.8% (27/977)	5.6% (54/957)	4.2% (81/1934)	2.2% (23/1037)
糖尿病罹病期間（年）	N = 9439				
<10	49.8% (n=4705)	1.8% (27/1536)	1.9% (29/1502)	1.8% (56/3038)	1.1% (18/1667)
≥10	50.2% (n=4734)	2.8% (44/1556)	4.8% (76/1583)	3.8% (120/3139)	1.9% (31/1595)
糖尿病合併症	N = 9439				
なし	66.9% (n=6312)	1.5% (32/2066)	2.4% (48/2032)	2.0% (80/4098)	1.4% (31/2214)
あり	33.1% (n=3127)	3.8% (39/1026)	5.4% (57/1053)	4.6% (96/2079)	1.7% (18/1048)
収縮期血圧（mmHg）	N = 9439				
≤110	6.1% (n=575)	4.5% (8/178)	6.0% (11/184)	5.2% (19/362)	2.3% (5/213)
>110	93.9% (n=8864)	2.2% (63/2914)	3.2% (94/2901)	2.7% (157/5815)	1.4% (44/3049)

Cana 群：カナグリフロジン群（100 mg 群と 300 mg 群の合計），N：合計被験者数，n：部分集団における合計被験者数，eGFR：推算糸球体ろ過量，ACE：アンジオテンシン変換酵素阻害薬，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬。

a：血液量減少に関する有害事象の発現率。

b：安全性解析対象集団における各集団の被験者数（投与前の特性）。

c：ループ利尿薬及び非ループ利尿薬を含む。

5.3.5.3—3 Table 131 より引用

海外 DS2 では、血液量減少に関する有害事象の発現率は、プラセボ群（2.6%）と比較して、100 mg 群（5.0%），300 mg 群（8.5%）で高く、用量依存性が認められた。人年あたりの有害事象発生率は、プラセボ群 0.03840，100 mg 群 0.07016，300 mg 群 0.11878 であり，100 mg

群, 300 mg 群共に海外 DS1 や DS3 と比較して高かった。有害事象の発現時期は海外 DS1 や DS3 と同様の傾向を示した。

海外の臨床薬理試験 (DIA1047 試験) では, カナグリフロジン 300 mg の 12 週間投与における循環血漿量の変化をプラセボ群と比較した。1 週後では, 300 mg 群においてプラセボ群と比較して循環血漿量は減少したが, 12 週後では, 300 mg 群においてプラセボ群と比較して循環血漿量は同程度となった (300 mg 群及びプラセボ群のいずれも投与前値からやや増加する変動)。カナグリフロジン投与によって, 投与早期には循環血漿量の減少が見られたが, 投与継続中に回復した。

以上のことより, 国内臨床試験では, 100 mg 群及び 200 mg 群で血液量減少に関する有害事象 (体位性めまい, 起立性低血圧など) がわずかに認められたが, 発現率はプラセボ群と大きな違いはなかった。有害事象発現率は 100 mg 群よりも 200 mg 群で高かった (国内統合解析 2)。有害事象の大部分は軽度であった。中止に至った有害事象は 200 mg 群の脱水 1 名のみであり, 重篤な有害事象はなかった。200 mg 群では投与後の比較的早期に有害事象が発現する傾向が見られたが, 100 mg 群ではそのような傾向は見られなかった。一方, 海外臨床試験では, 血液量減少に関する有害事象は, 100 mg 群及び 300 mg 群において, プラセボ群よりやや発現率が高く, 用量依存性が認められた。中等度腎機能障害患者のデータセット (海外 DS2) で人年あたりの有害事象発生率は 100 mg 群及び 300 mg 群共に海外 DS1 や DS3 と比較して高かった。300 mg 群では投与早期 (投与 30 日以内) に有害事象が発現する傾向が見られた。カナグリフロジン 300 mg 投与では, 年齢 75 歳以上の高齢者, ループ利尿薬併用時及び中等度以上の腎機能障害患者 (eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満) は血液量減少に関する有害事象の重要なリスク因子であることが示された。100 mg 投与では, 年齢 75 歳以上の高齢者, ループ利尿薬併用時及び中等度以上の腎機能障害患者 (eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満) で血液量減少に関する有害事象の発現率が顕著に増加することはなかった。

2.5.5.4.6.7 皮膚症状

海外で実施した初期の第 I 相試験 (NAP1002 試験など) において, 皮膚症状の有害事象が報告された。また, 糖尿病患者では皮膚疾患の増加が報告されている [36]。本項では, 皮膚症状の有害事象として, [表 2.7.4.7—50] に示した MedDRA PT リストを用いて, SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象名 (PT) を集計した。

国内統合解析 1 では, 皮膚症状の有害事象の発現率は, 100 mg 群 (6.1%) 及び 200 mg 群 (6.0%) でプラセボ群 (7.1%) と同程度であった。比較的発現率が高かった有害事象は湿疹であったが, 100 mg 群及び 200 mg 群とプラセボ群で発現率に大きな違いはなかった。有害事象はすべて軽度であった。中止に至った有害事象は 200 mg 群の中毒性皮疹 1 名のみであり, 重篤な有害事象はなかった。

国内統合解析 2 では, 皮膚症状の有害事象の発現率は, 100 mg 群 (11.5%) と 200 mg 群 (11.0%) で同程度であったが, 人年あたりの有害事象発生率は 100 mg 群 (0.1418), 200 mg 群 (0.1340)

のいずれも国内統合解析 1 のプラセボ群 (0.2195) より低かった。カナグリフロジンの長期投与によって、皮膚症状の有害事象の発現率に大幅な増加は見られなかった。比較的発現率が高かった有害事象は湿疹、接触性皮膚炎、蕁麻疹であった。皮膚症状の副作用の発現率は 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれも低かった。また、有害事象の大部分は軽度であり、中止に至った有害事象や重篤な有害事象はほとんど見られなかった。

海外 DS1 では SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現率はプラセボ群 (4.8%) と 100 mg 群 (4.9%) 及び 300 mg 群 (4.9%) で同程度であった。海外第 III 相試験の長期曝露のデータセットである海外 DS4 では、SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現率は全対照群 (7.5%) と比較して 100 mg 群 (9.3%) 及び 300 mg 群 (10.2%) で高かった。海外 DS1 及び DS4 でいずれも 0.3% 以上発現し、カナグリフロジン群で対照群よりも発現率が高かった有害事象は、発疹及び蕁麻疹であった。

以上のことより、国内臨床試験において、100 mg 群及び 200 mg 群で皮膚症状の有害事象が見られたが、有害事象の発現頻度 (発現率及び人年あたりの発生率) はプラセボ群と同程度又は低かった。比較的発現率が高かった有害事象は湿疹であったが、発現率はプラセボ群と同程度であった。海外臨床試験では、発疹及び蕁麻疹の発現率が対照群よりも高かったが、国内臨床試験では、発現被験者数が少ないか又はプラセボ群と同程度であった。

2.5.5.4.6.8 光過敏性

非臨床試験の結果から、カナグリフロジンは光毒性を有する可能性が示唆されたため、海外の臨床薬理試験にて、カナグリフロジン投与後の遅延型及び即時型の光過敏性反応を検討した。その結果、カナグリフロジン 100 mg 投与では即時型及び遅延型の光過敏性反応は惹起されなかった。カナグリフロジン 300 mg 投与では通常的生活環境下で即時型及び遅延型の光過敏性反応は惹起されないことが示唆され、カナグリフロジンの臨床使用条件では光過敏性が発現するリスクは低いことが示された [2.7.4.2.1.5.2.8]。本項では、光過敏性の有害事象として、[表 2.7.4.7—50] に示した MedDRA PT リストを用いて、光線過敏性反応、サンバーンなどの有害事象名 (PT) を集計した。

国内統合解析 1 では、光過敏性の有害事象はいずれの投与群においても発現しなかった。国内統合解析 2 では、光過敏性の有害事象の発現率は、100 mg 群 0.3%、200 mg 群 0.1% といずれの投与群においても低かった。人年あたりの有害事象発生率は、100 mg 群 0.0033、200 mg 群 0.0014 であった。100 mg 群又は 200 mg 群で認められた光過敏性の有害事象は光線過敏性反応及びサンバーンのみであった。有害事象はすべて軽度であり、投与継続中にすべて回復した。また、光過敏性の副作用はなく、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象も見られなかった。

海外第 III 相試験の長期曝露のデータセットである海外 DS4 において、光過敏性の有害事象の発現率は低く、100 mg 群 (0.3%) 及び 300 mg 群 (0.3%) で全対照群 (0.2%) と同程度であった。カナグリフロジン群で用量依存性は見られなかった。最も多く報告された光過敏

性の有害事象は光線過敏性反応であった。高度の有害事象はなく、重篤な有害事象もなかった。

以上のことより、海外臨床薬理試験の結果から、カナグリフロジン 100 mg 投与は即時型及び遅延型の光過敏性反応を惹起せず、300 mg 投与も通常の生活環境下でこれらの光過敏性反応を惹起しないことが示唆された。国内臨床試験において、100 mg 群及び 200 mg 群で光過敏性の有害事象はほとんど認められなかった（国内統合解析 1 では発現せず）。有害事象はいずれも軽度で、中止に至った有害事象や重篤な有害事象はなかった。海外臨床試験では光過敏性の有害事象発現率はカナグリフロジン群と全対照群で同程度であった。

2.5.5.4.6.9 骨の安全性

一般的に糖尿病患者は骨折のリスク因子を有しており [37]、TZD では骨折リスクの増加が報告されている [38] [39]。また、カナグリフロジンの非臨床試験において、ラットの反復経口投与試験の病理組織学的検査で膝関節及び胸骨の過骨症が認められた [2.6.6.3.2]。ラットを用いた過骨症の機序検討試験 [2.6.6.8.2.2] の結果から、ラットの生体内では尿中のカルシウム排泄量の増加及び消化管からのカルシウム吸収量の増大などのカルシウムインバランスが生じ、骨においてもカルシウムの恒常性を維持すべく代謝回転の低下を引き起こしていることが示唆されている [2.6.6.9]。なお、マウス及びイヌでは骨に病理組織学的変化は認められなかった。以上のことから、臨床試験において、カナグリフロジンの骨への影響をカルシウム恒常性、骨代謝関連マーカー、骨密度、骨強度、骨折の観点から検討した。本項では、骨折の有害事象は、[表 2.7.4.7—50] に示した MedDRA PT リストを用いて集計した。

国内外の臨床試験において、血清及び尿中 Ca の上昇は見られなかった。国内外の臨床試験においてカルシウム恒常性の制御ホルモンの変動が認められた試験があったが、臨床試験間で一定の変動の傾向は示されていない。また、グルコースの吸収不良に関しては、海外で実施した DIA1022 試験 [2.7.6.33] の結果から、300 mg 投与において投与後 2 時間以内では混合食事負荷試験（MMTT）におけるグルコース吸収の遅延が認められたが、6 時間までの吸収量にプラセボとの大きな差はなかった。また、DIA1007 試験 [2.7.6.36] においても 2 型糖尿病患者への 100 mg 1 日 1 回及び 300 mg 1 日 2 回投与でグルコース吸収不良は生じなかった。以上、カナグリフロジン投与による血中及び尿中 Ca の上昇は認められず、カルシウムの恒常性に大きく影響を与えることもなかった。また、グルコースの吸収不良も起こらないことから、ラットで認められた過骨症がヒトで生じる可能性は低いと考えられた。

国内統合解析 1 及び 2 において、骨吸収マーカーの血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（以下、CTX）及び尿 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTX）の経時的な上昇が認められた。この上昇において、100 mg 群及び 200 mg 群の間に明確な用量依存性はなかった。海外の第 II 相及び第 III 相試験においては、骨吸収マーカーの血清 CTX の用量依存的な上昇が認められた。

骨形成マーカーに関しては、国内統合解析 1 及び 2 において、I 型プロコラーゲン N-プロ

ペプチド（以下、P1NP）の変動は認められなかった。高齢2型糖尿病患者を対象に骨への影響を確認した海外の DIA3010 試験でも 26 週後の評価時は、骨形成マーカーの P1NP の変動は認められなかった。しかしながら、追加で評価した骨形成マーカーの血清オステオカルシン（以下 OC）は、26 週後及び 52 週後の両時点で上昇した。同様に追加で実施したエストラジオールは、26 週後及び 52 週後の両時点で低下した。

体重が骨量と正の相関を持つこと、その相関には体脂肪量、徐脂肪量やレプチン、エストロゲンなどの骨代謝活性ホルモンの分泌等が関与していることが報告されている[40]。また、いくつかの臨床研究では、体重減少により骨代謝回転が亢進し骨密度を減少させることが報告されている [41] [42] [43] [44] [45]。この作用の推定メカニズムとして、体脂肪の減少がエストロゲン産生を低下させることにより、骨代謝回転が亢進し、骨密度が減少すると考えられている [46] [47] [48]。

カナグリフロジンは体重を減少させるため [2.7.3.3.2.5]、体重の変化が骨吸収マーカーに与える影響を検討した。その結果、国内及び海外の臨床試験では、プラセボ群及びカナグリフロジン群で、体重の減少と血清 CTX の上昇に有意な相関が認められた。また、DIA3010 試験で認められた血清 OC の上昇も、100 mg 群では体重減少との相関傾向が、300 mg 群では体重減少との有意な相関が認められた。DIA3010 試験 [2.7.6.44] においては、26 週後の体脂肪減少が認められていることから、これらの結果は文献における推定メカニズムと一致していると考えられた。

体重減少により骨代謝回転が亢進された場合、骨密度の減少が想定されるが、DIA3010 試験で骨密度を評価した結果、52 週後において 100 mg 群では有意な変化は認められず、300 mg 群では腰椎及び股関節部の骨密度がプラセボ群との変化率の差において有意に減少したが、その程度はわずかであった。一方、300 mg 群で大腿骨頸部の骨密度のプラセボ群との変化率の差は増加傾向が見られた。したがって、カナグリフロジン投与で認められた体重減少は、骨密度へ大きく影響するほどの変化ではないと考えられた。

DIA3010 試験で第 1 腰椎及び左大腿骨近位部の骨強度を評価した結果、骨強度の有意な変化は認められなかった。骨密度に意義のある変化がある場合、骨強度の変化が予測されるが、骨強度への影響は認められなかったことから、DIA3010 試験で認められたわずかな骨密度の低下は骨強度に影響するような変化ではないことが示唆された。

国内統合解析 1 において 100 mg 群及び 200 mg 群では骨折は発現しなかった。国内統合解析 2 において 100 mg 群及び 200 mg 群で骨折がわずかに認められたが（100 mg 群 0.9%、200 mg 群 1.5%）、人年あたりの発生率（100 mg 群 0.0115、200 mg 群 0.0180）は国内統合解析 1 のプラセボ群（0.0366）より低かった。100 mg 群では 24 週後までに多く発現したが、200 mg 群では投与中期～後期で多く発現する傾向が見られた。また、年齢や性別などの部分集団において骨折の発現率を検討した結果、年齢 65 歳以上、HbA1c 8.0%以上及び閉経後において、発現率の増加が認められた。

海外 DS3-LT2 では、低度の外傷性骨折と判定された骨折の発現率が、全対照群と比較してカナグリフロジン群でやや高かったが、骨折の発現率の全対照群との差の 95%信頼区間は、

100 mg 群及び 300 mg 群共に 0 を含み、有意な差ではなかった。部位について検討した結果、上肢骨折の発現率が高かった。海外 DS3-31DEC2012 においても骨折の発現率や部位を検討した結果、海外 DS3-LT2 と同様の傾向であった。しかしながら、DIA3010 試験において、前腕遠位部の骨密度の有意な低下は認められていない。海外 DS3-LT2 において骨折の発現時期を検討した結果、全対照群と比較して、カナグリフロジン群では投与開始～12 週後の低度の外傷性骨折の発現率が高かった。発現時期を勘案すると、カナグリフロジンが骨組織に影響して骨折が増加したとは考えにくく、カナグリフロジンの骨への直接的な影響による可能性は低いと考えられた。そこで、カナグリフロジンの薬理作用に由来する血液量減少に基づく転倒、転落、意識消失などの影響及び低血糖について検討したが、いずれも関連性が疑われる事象はなく、カナグリフロジン群における投与早期の低度の外傷性骨折の発現率増加は偶発的なものと考えられた。なお、72 週前後においても、低度の外傷性骨折の発現率はカナグリフロジン群が全対照群を上回って推移しているが、継続中の試験も含まれていることから、今後、更なる評価を行う予定である。中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者における骨折の発現率は、カナグリフロジン群でやや高かったが、用量依存性は認められなかった。

以上のことより、これまでの臨床試験結果から、ラットで認められた過骨症がヒトで起こる可能性は低いと考えられた。また、カナグリフロジンが骨へ悪影響を与える徴候は認められておらず、カナグリフロジン投与による骨折のリスクは低いと考えられた。

2.5.5.4.6.10 腎機能への影響

カナグリフロジンは腎の近位尿細管に作用する薬剤であることから、標的臓器である腎臓に対する影響について検討した。本項ではカナグリフロジンの腎機能に対する影響を評価するため、腎機能検査、腎関連有害事象について、国内外の臨床試験データを用いて詳細に検討した。本項では腎関連有害事象として、[表 2.7.4.7—50] に示した MedDRA PT リストを用いて、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、腎機能障害などの有害事象名 (PT) を集計した。

UGE 増加による腎機能への影響については、先天的に SGLT2 遺伝子に変異を有する家族性腎性糖尿の例が報告されている [22] [49] [50]。Scholl-Bürgi らの報告 [49] によれば、重度の UGE 増加を呈する家族性腎性糖尿の人を 20 年以上にわたり継続的に調査した結果、クレアチニンクリアランスや尿中アルブミン、尿たん白といった腎機能検査値に異常は認められなかった。また、腎の過剰ろ過の徴候も認められず、唯一見られる所見は多尿であった。

国内統合解析 1 において、24 週後の eGFR の投与前値からの平均変化率はプラセボ群 (-0.44%) に比べ 100 mg 群 (-0.94%) 及び 200 mg 群 (-4.15%) で低下が見られ、低下の程度は 100 mg 群より 200 mg 群で大きかった。国内統合解析 2 において、カナグリフロジン投与により、eGFR は投与早期に用量依存的な低下が見られ、その後は投与継続により回復傾向を示した (表 2.5.5.4—15)。eGFR の用量依存的な低下及び推移は海外臨床試験でも同様であった。国内統合解析 1 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未満かつ投与前値から30%を超えて低下した被験者の割合は100 mg 群(0.6%)及び200 mg 群(0.0%)共に低く、プラセボ群(0.6%)と同程度であった。国内統合解析1において、最終測定時点でeGFRが80 mL/min/1.73m²未満かつ投与前値から30%を超えて低下した被験者はプラセボ群の1名のみで、100 mg 群、200 mg 群では見られなかった。国内統合解析2において、投与後いずれかの測定時点でeGFRが80 mL/min/1.73m²未満かつ投与前値から30%を超えて低下した被験者の割合は100 mg 群で0.8%、200 mg 群で1.5%であった。最終測定時点では100 mg 群で0.1%、200 mg 群で0.3%であった。

海外で実施した臨床試験において、eGFRは国内臨床試験で認められた変動と同様、カナグリフロジン投与後早期に、用量依存的なeGFRの投与前値からの低下が認められ、投与中止後には回復傾向を示した。海外DS1においては、投与後いずれかの測定時点でeGFRが80 mL/min/1.73m²未満かつ投与前値から30%を超えて低下した被験者の割合は300 mg 群(4.1%)で高く、100 mg 群(2.0%)はプラセボ群(2.1%)と同程度であり、最終測定時点ではプラセボ群、100 mg 群、300 mg 群でそれぞれ0.5%、0.7%、1.4%であった。一方海外DS2において、投与後いずれかの測定時点では、この割合はプラセボ群(4.9%)と比較して、100 mg 群(9.3%)及び300 mg 群(12.2%)で高く、最終測定時点ではプラセボ群、100 mg 群、300 mg 群でそれぞれ3.3%、3.0%、4.0%であった。また、国内統合解析1、国内統合解析2及び海外DS3では治験薬の投与継続、中止を問わず、eGFRが80 mL/min/1.73 m²未満かつ投与前値から30%を超えて低下した被験者の転帰を検討した結果、多くの被験者で「回復」又は「改善」となった。

表 2.5.5.4-15 eGFR の投与前値からの変化量及び変化率（国内統合解析 2）

項目	W0からの変化量										W0からの変化率	
	ベースライン 平均値 (SD)	被験 者数	平均値	標準 偏差	標準 誤差	最小値	中央値	最大値	平均値の 95%信頼区間 (下限, 上限)	中央値の 95%信頼区間 (下限, 上限)	平均値	中央値
eGFR(mL/min/1.73m ²)												
100mg 群												
W0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
W4	84.8 (17.6)	736	-2.4	8.2	0.3	-76	-2.0	30	(-3.0, -1.8)	(-3.0, -1.0)	-2.48	-2.40
W8	85.0 (17.8)	729	-1.7	9.0	0.3	-74	-2.0	52	(-2.3, -1.0)	(-2.0, -1.0)	-1.66	-1.90
W12	85.1 (17.7)	722	-0.8	9.4	0.4	-80	-1.0	44	(-1.5, -0.2)	(-2.0, 0.0)	-0.54	-1.55
W16	84.8 (18.0)	643	-1.3	9.6	0.4	-73	-1.0	36	(-2.1, -0.6)	(-2.0, 0.0)	-1.06	-1.60
W20	84.9 (18.0)	637	-1.0	9.7	0.4	-66	-1.0	48	(-1.8, -0.3)	(-2.0, 0.0)	-0.75	-1.20
W24	84.9 (18.0)	635	-0.9	9.4	0.4	-79	-1.0	47	(-1.7, -0.2)	(-2.0, 0.0)	-0.62	-1.10
W28	85.2 (18.5)	547	-0.8	10.3	0.4	-94	0.0	82	(-1.6, 0.1)	(-1.0, 0.0)	-0.43	0.00
W32	85.2 (18.5)	543	-0.4	10.5	0.4	-81	0.0	82	(-1.3, 0.5)	(-1.0, 0.0)	-0.04	0.00
W36	85.1 (18.2)	538	-0.2	9.3	0.4	-36	0.0	47	(-1.0, 0.6)	(-1.0, 0.0)	0.03	0.00
W40	85.2 (18.5)	537	-0.4	9.4	0.4	-74	-1.0	44	(-1.2, 0.4)	(-1.0, 0.0)	-0.03	-1.00
W44	85.3 (18.5)	534	-1.0	9.7	0.4	-73	0.0	47	(-1.9, -0.2)	(-2.0, 0.0)	-0.79	0.00
W48	85.2 (18.2)	531	-0.5	10.3	0.4	-77	0.0	93	(-1.4, 0.4)	(-1.0, 0.0)	-0.26	0.00
W52	85.4 (18.5)	531	-2.0	9.3	0.4	-73	-2.0	29	(-2.8, -1.2)	(-3.0, -2.0)	-1.90	-2.70
200mg 群												
W0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
W4	85.8 (18.0)	863	-2.9	8.1	0.3	-38	-3.0	29	(-3.4, -2.3)	(-3.0, -2.0)	-3.15	-3.30
W8	85.8 (17.9)	855	-2.0	8.9	0.3	-52	-2.0	50	(-2.6, -1.4)	(-2.0, -1.0)	-2.08	-2.20
W12	85.9 (17.9)	842	-1.7	9.2	0.3	-42	-2.0	52	(-2.3, -1.0)	(-3.0, -1.0)	-1.66	-2.30
W16	86.1 (18.2)	755	-1.7	9.0	0.3	-37	-2.0	47	(-2.3, -1.0)	(-3.0, -1.0)	-1.50	-2.30
W20	86.3 (18.2)	755	-1.8	9.4	0.3	-40	-2.0	53	(-2.4, -1.1)	(-3.0, -1.0)	-1.64	-2.50
W24	86.2 (18.2)	749	-1.0	9.3	0.3	-36	-1.0	40	(-1.7, -0.3)	(-2.0, 0.0)	-0.92	-1.40
W28	86.0 (18.1)	663	-0.9	9.2	0.4	-44	-1.0	30	(-1.6, -0.2)	(-2.0, 0.0)	-0.71	-1.40
W32	86.1 (18.2)	657	-0.8	9.3	0.4	-43	0.0	34	(-1.5, -0.1)	(-1.0, 0.0)	-0.59	0.00
W36	86.1 (18.1)	653	-0.6	10.5	0.4	-44	0.0	120	(-1.4, 0.2)	(-1.0, 0.0)	-0.41	0.00
W40	86.1 (18.1)	650	-1.4	9.6	0.4	-44	-2.0	31	(-2.1, -0.7)	(-3.0, -1.0)	-1.36	-2.30
W44	86.0 (18.0)	645	-1.2	9.6	0.4	-46	-1.0	37	(-1.9, -0.5)	(-2.0, 0.0)	-1.19	-1.50
W48	86.0 (18.0)	643	-1.6	9.8	0.4	-45	-2.0	47	(-2.3, -0.8)	(-2.0, -1.0)	-1.47	-1.90
W52	85.9 (17.9)	639	-1.9	9.4	0.4	-43	-2.0	44	(-2.6, -1.1)	(-3.0, -1.0)	-1.85	-1.90

eGFR：推算糸球体ろ過量，SD：標準偏差，

WX：0 週（投与前），4 週，8 週，12 週，16 週，20 週，24 週，28 週，32 週，36 週，40 週，44 週，48 週，52 週。

5.3.5.3-1 表 4.4.7.1.1b.より引用（一部改変）

カナグリフロジン投与によって、血清クレアチニン及び BUN の上昇も認められた [2.7.4.2.1.5.2.10]。eGFR を含めたこれらの変動は、血液量減少との関連が示唆された。

国内統合解析 1 及び 2 において、尿中アルブミン／クレアチニン比の投与前値からの平均変化量は最終測定時点で 100 mg 群，200 mg 群共に低下し，国内統合解析 1 では平均変化量はプラセボ群に比べ 100 mg 群及び 200 mg 群で低下の程度は大きかった。海外においては，中等度腎機能障害患者を対象とした DIA3004 試験を含む複数の臨床試験で尿中アルブミン／クレアチニン比が測定され，プラセボ群に比べカナグリフロジン群で尿中アルブミン／クレアチニン比の投与前値からの平均変化量は低下傾向が示された。また，その他の腎機能パラメータ {尿中 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ (NAG)， β 2-ミクログロブリン，尿中尿酸} については，臨床的に意義のある変動は見られなかった [2.7.4.2.1.5.2.10]。

国内統合解析 1 では腎関連有害事象は 100 mg 群の血中クレアチニン増加 1 名 (0.6%) のみであった。国内統合解析 2 においても，腎関連の有害事象は 100 mg 群の 3 名 (0.4%) のみに発現し，200 mg 群では見られなかった。いずれも軽度であり，中止に至った有害事象は

なかった。すべての有害事象は投与 12 週以内に発現した。海外 DS1 では、腎関連有害事象の発現率は、プラセボ群 (0.6%) と 100 mg 群 (0.6%) に差はなく、300 mg 群 (1.7%) でやや高かった。また、海外 DS2 ではプラセボ群 (3.7%) より 100 mg 群 (8.9%) 及び 300 mg 群 (9.3%) で高く、海外 DS3 でも同様に、全対照群に比べカナグリフロジン群で発現率は高かった (全対照群 1.3%, 100 mg 群 2.0%, 300 mg 群 2.6%)。中止に至った有害事象の発現率については海外 DS1, DS2 及び DS3 のいずれのデータセットも対照群、100 mg 群と比較して 300 mg 群で高かった。海外 DS3 では、腎関連有害事象を発現した被験者の eGFR の経過を検討した結果、カナグリフロジン投与中止、継続を問わず、多くの被験者で eGFR が回復傾向を示し、eGFR の低下は可逆的であることが示唆された。腎関連有害事象の発現時期の検討では、事前に規定した変化の範囲 (predefined limits of change, 以下 PDLC) の基準該当時期と同様に、カナグリフロジン投与早期に発現が増加した。腎関連有害事象の発現時期、投与継続又は中止後の回復性及びリスク因子 (投与前の eGFR 60mL/min/1.73m² 未満、ループ利尿薬の使用、65 歳以上) は血液量減少に関する有害事象と類似しており、腎関連有害事象は血液量減少に伴う事象であることが示唆された。

海外臨床試験では腎イベントと治験薬の因果関係が腎イベント評価委員会によって評価された。評価された腎イベントのうち、「関連あり」と判定されたイベントはなく、その他の因果関係判定についても、カナグリフロジン群と全対照群で明らかな差は見られなかった。

以上のことより、国内臨床試験において、100 mg 群及び 200 mg 群で eGFR の低下が見られたが、血液量減少に伴う可逆的な変動であることが示唆された。腎関連有害事象に関しては、100 mg 群及び 200 mg 群で発現率は低く、腎機能障害を示唆する所見ではなかった。また、尿中アルブミン/クレアチニン比はカナグリフロジン投与により改善方向への変動が見られた。これらの結果から、カナグリフロジン投与によって腎に器質的な傷害が惹起される可能性は低いと考えられた。

2.5.5.4.6.11 肝機能への影響

カナグリフロジンにおける薬剤性肝障害のリスクを包括的に評価するため、肝機能検査値、肝機能検査値の PDLC 基準、肝機能障害関連の有害事象について、国内臨床試験成績を中心に検討した。また、海外で実施した臨床試験データも参考として示した。本項では肝機能障害関連の有害事象として、[表 2.7.4.7—50] に示した MedDRA PT リストを用いて、肝機能異常、脂肪肝などの有害事象名 (PT) を集計した。

国内統合解析 1 において、ALT の投与前値からの平均変化率はプラセボ群 (-2.61%) に比べ、100 mg 群 (-15.88%) 及び 200 mg 群 (-10.65%) で低下した。AST の投与前値からの平均変化率も、プラセボ群 (-5.23%) に比べ、100 mg 群 (-9.85%) 及び 200 mg 群 (-7.12%) で低下した。γ-GTP 及び ALP もプラセボ群に比べ、100 mg 群及び 200 mg 群で低下した。総ビリルビンの投与前値からの平均変化率は、いずれの投与群でも 24 週後に上昇が見られたが、プラセボ群 (11.75 %) に比べ、100 mg 群 (7.32 %) 及び 200 mg 群 (7.18 %) で上昇の程度

は小さかった。ALT, AST, 総ビリルビン, γ -GTP 及び ALP の変動は国内統合解析 2 においても同様の傾向であった [2.7.4.2.1.5.2.11]。

海外 DS1 においても国内臨床試験と同様に ALT, AST, γ -GTP 及び ALP の投与前値からの平均変化率はプラセボ群と比較してカナグリフロジン群で低下が見られた [2.7.4.2.1.5.2.11]。一方, ビリルビンについては, 26 週後の投与前値からの平均変化率は国内臨床試験結果と異なりプラセボ群に比べカナグリフロジン群で上昇の程度が大きい傾向が見られたが (プラセボ群 2.2 %, 100 mg 群 8.0 %, 300 mg 群 9.5 %), 海外 DS3-LT2 においていずれかの測定時点でビリルビンの PDLC 基準に該当した被験者の割合は, 全対照群, カナグリフロジン群で明らかな差はなかった。また, ALT, AST, γ -GTP 及び ALP の投与前値からの平均変化率が低下したことも考慮すると, 海外 DS1 で見られたビリルビンの上昇は臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

国内統合解析 1 において, ALT 及び AST の PDLC 基準に該当した被験者は, 100 mg 群及び 200 mg 群では認められず, 総ビリルビンでは投与後いずれかの測定時点で PDLC 基準に該当した被験者は 100 mg 群及び 200 mg 群ではプラセボ群に比べ少なかった。国内統合解析 2 において, ALT の PDLC 基準 (投与後いずれかの測定時点で基準値上限の 3 倍超) に該当した被験者は 200 mg 群で多かったが, 多くの被験者では投与継続中に回復しており, 最終測定時点では 100 mg 群と 200 mg 群で明らかな差は認められなかった。AST では PDLC 基準に該当した被験者の割合は 100 mg 群, 200 mg 群で明らかな差は見られなかった。総ビリルビンは投与後いずれかの測定時点で PDLC 基準 (基準値上限の 2 倍超) に該当した被験者は 100 mg 群でわずかに多かったが, 最終測定時点では多くの被験者が回復した。

国内統合解析 1 において, 肝機能障害関連の有害事象の発現率はいずれの投与群においても低く (プラセボ群 0.6%, 100 mg 群 0.0%, 200 mg 群 1.2%), 人年あたりの発生率はそれぞれプラセボ群 0.0183, 100 mg 群 0.0000, 200 mg 群 0.0355 であった。52 週間の長期投与データを含む国内統合解析 2 では肝機能障害関連の有害事象の発現率は 100 mg 群 1.6%, 200 mg 群 1.9% であり, 人年あたりの発生率は 100 mg 群 0.0198, 200 mg 群 0.0235 であった。国内統合解析 1 のプラセボ群と比較しても, 100 mg 群及び 200 mg 群で肝機能障害関連の有害事象の発現頻度の増加は認められなかった。有害事象はすべて軽度であり, 中止に至った有害事象は 200 mg 群で 1 名のみ認められたが, 中止に至った副作用, 重篤な有害事象及び副作用, 死亡は認められなかった。

海外臨床試験で肝イベント評価委員会 (HEAC) による評価対象となった被験者は全対照群に比べカナグリフロジン群で多かったが, 「関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連あるかもしれない」と判定された被験者はカナグリフロジン群 (6 名) と全対照群 (4 名) で明らかな差はなかった。

以上のことより, 国内臨床試験において, 100 mg 群及び 200 mg 群で ALT, AST などの肝機能検査値は低下した。海外臨床試験では 100 mg 群及び 300 mg 群でビリルビンの上昇が見られたものの, PDLC 基準に該当した被験者の割合はプラセボ群に比べ明らかな差は認められず, 臨床的に意義のある変動ではないと考えられた。また, 国内臨床試験において, 100 mg

群及び 200 mg 群で肝機能障害関連の有害事象の発現率の増加は見られなかった。

2.5.5.4.6.12 消化器症状

カナグリフロジンは SGLT2 に対する選択的阻害作用を示すが [2.6.2.2.1.1.1]、カナグリフロジン投与後の消化管において限局的に高濃度となった場合には SGLT1 に対する阻害を示す可能性がある。SGLT1 欠損患者では下痢、脱水を伴う重篤な腸管からの糖吸収障害（グルコース・ガラクトース吸収不全症）が起こることが知られている [51]。一方、カナグリフロジン 100 mg q.d. 及び 300 mg b.i.d. で実施した水素呼吸試験（DIA1007 試験）及びカナグリフロジン 300 mg 単回投与で実施した消化管でのグルコース吸収試験（DIA1022 試験）において、消化管での糖質の吸収不全は見られなかった [2.7.2.2.3.1]。また、カナグリフロジンはメカニズムに起因する浸透圧利尿が発現する可能性があることから、利尿薬と同様に便秘の発現が増加する可能性がある [52]。

本項では、消化器症状の有害事象として、[表 2.7.4.7—50] に示した MedDRA PT リストを用いて、SOC「胃腸障害」に該当する有害事象名（PT）を集計した。消化器症状の有害事象のうち、特に下痢及び便秘に注目した。

国内統合解析 1 では、消化器症状の有害事象の発現率は、プラセボ群（8.9%）と比較して 100 mg 群（9.8%）では同程度であったが、200 mg 群（12.7%）でやや高かった。消化器症状の副作用の発現率はいずれの投与群においても低かった。比較的発現率が高かった有害事象は便秘であった。便秘の有害事象は 200 mg 群ではプラセボ群と比較して発現率が高かったが、100 mg 群ではプラセボ群と同程度であった。有害事象の大部分は軽度であった。中止に至った有害事象はプラセボ群、100 mg 群でそれぞれ 1 名のみで、重篤な有害事象はなかった。

国内統合解析 2 では、消化器症状の有害事象の発現率は、100 mg 群（19.5%）及び 200 mg 群（21.2%）で大きな違いはなく、人年あたりの有害事象発生率（100 mg 群 0.2407、200 mg 群 0.2584）は国内統合解析 1 のプラセボ群（0.2744）と同程度であった。便秘の有害事象発現率は、100 mg 群（3.9%）と比較して 200 mg 群（5.2%）でやや高かった。下痢は、100 mg 群（1.7%）及び 200 mg 群（3.0%）のいずれにおいても発現率は低かったが、100 mg 群よりも 200 mg 群で発現率は高かった。また、悪心、嘔吐の有害事象発現率はいずれの投与群においても低かった（1.0%以下）。消化器症状の有害事象の大部分は軽度であった。中止に至った有害事象及び重篤な有害事象はほとんど見られなかった。

海外 DS1 において、SOC「胃腸障害」の有害事象の発現率は 100 mg 群（14.9%）ではプラセボ群（14.4%）と同程度であったが、300 mg 群（15.5%）でわずかに高かった。海外第 III 相試験の長期曝露のデータセットである海外 DS4 では、SOC「胃腸障害」の有害事象の発現率は、全対照群（20.0%）と比較して 100 mg 群（21.3%）、300 mg 群（21.8%）でわずかに高かった。カナグリフロジン群において、主に便秘（100 mg 群 2.7%、300 mg 群 2.7%、全対照群 2.1%）、口内乾燥（100 mg 群 1.1%、300 mg 群 0.5%、全対照群 0.4%）、悪心（100 mg 群 2.7%、300 mg 群 3.2%、全対照群 2.5%）などの発現率がやや高かった。海外 DS1 及び DS4 では、カ

ナグリフロジン群はプラセボ群又は全対照群と比較して下痢の発現率の増加は見られなかった。

以上のことより、国内臨床試験において、200 mg 群で消化器症状の有害事象の発現率はプラセボ群と比較してやや高かったが、100 mg 群ではプラセボ群と同程度であった（国内統合解析 1）。また、長期投与データを含む国内統合解析 2 では、人年あたりの有害事象発生率は 100 mg 群、200 mg 群のいずれにおいても国内統合解析 1 のプラセボ群と同程度であった。便秘が比較的多く発現したが、発現率は 100 mg 群ではプラセボ群と同程度であり、200 mg 群ではやや高かった。また、下痢の発現率も 100 mg 群では低かった。有害事象の大部分は軽度であり、中止に至った有害事象や重篤な有害事象はほとんど見られなかった。

2.5.5.4.6.13 悪性腫瘍

カナグリフロジンのラットを用いたがん原性試験において、副腎褐色細胞腫、腎臓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 [2.6.6.5.1.2]。また、他の SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジンの臨床試験では、ダパグリフロジン投与群において、対照薬群と比較して乳癌と膀胱癌で発現率の増加が見られた [53]。

本項において、国内統合解析では、悪性腫瘍の有害事象として、[表 2.7.4.7—50] に示した MedDRA PT リストを用いて、悪性腫瘍 {MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）} 狭域検索に該当する有害事象名（PT）を集計した。国内外の臨床試験において、特にカナグリフロジンのラットを用いたがん原性試験で見られた副腎、腎臓、精巣の腫瘍に加え、他の SGLT2 阻害薬（ダパグリフロジン）で注目された乳癌及び膀胱癌について評価を行った。

カナグリフロジンのラットを用いたがん原性試験で発現頻度の増加が見られた副腎、腎臓、精巣の腫瘍は、カナグリフロジン投与に起因した糖質吸収不全に続発するカルシウムインバランスが関与しており、精巣間細胞腫については、更にホルモンインバランス（テストステロン、黄体形成ホルモン）が関与していることが示唆された [2.6.6.8.2.3] [2.6.6.9]。国内外の臨床薬理試験の結果、これらの副腎、腎臓、精巣の腫瘍の発現機序（糖質吸収不全に続発するカルシウムインバランス、ホルモンインバランス）は、ヒトで生じる可能性は極めて低いことが示された [2.7.4.2.1.5.2.13]。また、乳房、膀胱に SGLT2 の発現はないと報告されており [54]、他の SGLT2 阻害薬（ダパグリフロジン）の臨床試験で見られた乳癌、膀胱癌の発現率の増加が SGLT2 阻害に起因する可能性は低いと考えられた。一方で、糖尿病患者における一般的な悪性腫瘍発症のリスクは、非糖尿病の集団に比べ男性及び女性でそれぞれ 27% 及び 21% 高いとの報告がある [55]。

国内統合解析 1 では、悪性腫瘍の有害事象はいずれの投与群においても 1～2 名の発現であった（100 mg 群 0.6%、200 mg 群 0.6%、プラセボ群 1.2%）。副腎、腎臓、精巣の腫瘍の発現はなく、乳癌、膀胱癌に関しては、乳癌が 100 mg 群の 1 名で発現したが、投与開始時期と発現時期の時間的相関から治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判断された。

国内統合解析 2 では、悪性腫瘍の有害事象は 100 mg 群（1.1%）及び 200 mg 群（0.9%）で

見られた。副腎、腎臓、精巣の腫瘍に関しては、副腎及び腎臓の腫瘍は見られなかったが、精巣の腫瘍が 100 mg 群の 1 名で発現した。しかしながら、この精巣の腫瘍は精巣間細胞腫ではなくセミノーマであり、カナグリフロジンのラットを用いたがん原性試験で見られた腫瘍とは異なるものであった。また、本事象は治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判断された。乳癌、膀胱癌に関しては、乳癌が 100 mg 群の 2 名で発現したが、投与開始時期と発現時期の時間的相関及び治験薬投与開始前の所見から治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判断された。

海外第 III 相試験の長期曝露のデータセットである海外 DS3-LT2 では、SOC「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）」の有害事象の発現率はいずれの投与群においても大きな違いは見られなかった（100 mg 群 3.1%, 300 mg 群 3.7%, 全対照群 3.0%）。また、副腎褐色細胞腫及び精巣間細胞腫は発現せず、膀胱癌、乳癌、腎癌は発現したが、カナグリフロジン群では全対照群と比較して発現率の増加は見られなかった。

海外のアップデート情報（2012 年 11 月 15 日時点のすべての海外第 III 相試験のプールデータ）では、腎癌（腎新生物を含む）の有害事象はカナグリフロジン群 5 名（0.08%）、全対照群 3 名（0.08%）に発現し、1000 人年あたりの発生率はそれぞれ 0.53, 0.63 であった。褐色細胞腫や副腎の悪性腫瘍は発現しなかったが、副腎新生物はカナグリフロジン群 2 名（0.03%）、全対照群 1 名（0.03%）に発現し、1000 人年あたりの発生率はそれぞれ 0.21, 0.21 であった。膀胱癌の有害事象はカナグリフロジン群 5 名（0.08%）、全対照群 4 名（0.11%）に発現し、1000 人年あたりの発生率はそれぞれ 0.53, 0.84 であった。乳癌の有害事象はカナグリフロジン群 12 名（0.42%）、全対照群 6 名（0.40%）に発現し、1000 人年あたりの発生率はそれぞれ 3.01, 3.05 であった。海外のアップデート情報及び海外 DS3-31DEC2012 においても、特に注目した悪性腫瘍（副腎褐色細胞腫、腎尿細管腫瘍、精巣間細胞腫、乳癌、膀胱癌）に関して、カナグリフロジン群と全対照群の間に発現率の不均衡は見られなかった。

以上のことより、国内臨床試験において、100 mg 群及び 200 mg 群で悪性腫瘍が発現したが、100 mg 群及び 200 mg 群とプラセボ群の間に発現率の差は見られなかった。特に注目した悪性腫瘍（副腎褐色細胞腫、腎尿細管腫瘍、精巣間細胞腫、乳癌、膀胱癌）では、国内において乳癌が 100 mg 群の 2 名に報告されたのみであった。これらの乳癌は治験責任医師より治験薬との因果関係はないと判断された。2012 年 11 月 15 日時点のすべての海外第 III 相試験のプールデータ及び海外 DS3-31DEC2012 では、これらの注目した悪性腫瘍に関して、カナグリフロジン群と全対照群の間に発現率の不均衡は見られなかった。国内外の臨床試験において、注目した腫瘍及び全体の腫瘍の発現率はカナグリフロジン群と対照群で大きな違いは認められなかった。

2.5.5.4.6.14 心血管への影響

近年、糖尿病治療薬についての CV 発症リスク評価が重要視されている。米国食品医薬品局（以下、FDA）は「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価に関する基準」（以下、

FDA ガイダンス) を 2008 年 12 月に公表した。国内では「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成 22 年 7 月 9 日薬食審査発 0709 第 1 号) が公示され、CV 発症リスク評価に関する考え方が示された。

カナグリフロジン投与により、QT 間隔など心電図に変化は見られず、催不整脈作用を有しないことが示されている [2.7.4.4.2]。また、国内外の臨床試験結果より、カナグリフロジンは CV リスクの確立した因子である収縮期血圧の低下、及び CV リスクの重要な因子 (2 型糖尿病に対する血糖コントロール、体重、HDL-C) の改善を示す一方で、LDL-C に関しては、用量依存的な上昇が見られた。

以上のことから、LDL-C を中心とした脂質の評価を行い、また国内臨床試験において、CV の有害事象は、[表 2.7.4.7—50] に示した MedDRA PT リストを用いて、心筋梗塞 (SMQ)、中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ) に該当する有害事象名 (PT) を集計した。CV リスク評価に関しては、海外において CV イベント {Major adverse cardiovascular events (心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、以下 MACE) に不安定狭心症による入院を加えた MACE プラス} のメタアナリシスを実施した。

国内統合解析 1 では、LDL-C の変化率はプラセボ群 (12 週後 0.08%, 24 週後 -0.01%) と比較して 100 mg 群 (12 週後 5.99%, 24 週後 3.84%) 及び 200 mg 群 (12 週後 9.33%, 24 週後 3.72%) のいずれにおいても上昇した。24 週後では 100 mg 群と 200 mg 群で大きな違いは見られなかったが、20 週後までは 100 mg 群よりも 200 mg 群で上昇の程度は大きかった。また、100 mg 群及び 200 mg 群において、non-HDL-C が上昇したが、変化率は LDL-C と同程度又は低かった。LDL-C が上昇した一方で、HDL-C も上昇しており、LDL-C/HDL-C 比は低下した。中性脂肪は 100 mg 群及び 200 mg 群において低下が認められた [2.7.4.2.1.5.2.14]。国内統合解析 2 では、100 mg 群において LDL-C の変化率の上昇は 12 週後 (5.82%) にピークとなったが、その後は低下し、52 週後では投与前値まで回復した (0.67%)。200 mg 群においても同様に LDL-C の変化率の上昇は 12 週後 (7.08%) ~20 週後 (7.58%) にピークとなり、その後は低下した (52 週後 3.85%) (表 2.5.5.4—16)。

表 2.5.5.4-16 LDL-C の投与前値からの変化量の推移（国内統合解析 2）

項目	W0からの変化量										W0からの変化率	
	ベースライン 平均値 (SD)	被験 者数	平均値	標準 偏差	標準 誤差	最小値	中央値	最大値	平均値の 95%信頼区間 (下限, 上限)	中央値の 95%信頼区間 (下限, 上限)	平均値	中央値
LDL-C(mg/dL)												
100mg 群												
W0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
W4	121.3 (29.1)	736	2.8	17.7	0.7	-64	2.0	78	(1.5, 4.1)	(1.0, 4.0)	3.51	1.65
W8	121.3 (29.1)	729	4.5	19.6	0.7	-81	5.0	90	(3.1, 5.9)	(3.0, 6.0)	5.20	4.30
W12	121.3 (29.1)	722	5.1	21.4	0.8	-82	6.0	77	(3.6, 6.7)	(4.0, 7.0)	5.82	4.90
W16	121.0 (28.7)	642	4.2	20.7	0.8	-91	5.0	70	(2.6, 5.8)	(3.0, 6.0)	5.13	4.10
W20	121.0 (28.8)	637	2.9	23.7	0.9	-110	4.0	84	(1.1, 4.8)	(2.0, 6.0)	4.39	3.40
W24	120.9 (28.8)	635	3.8	23.2	0.9	-92	5.0	71	(2.0, 5.6)	(2.0, 7.0)	5.26	4.10
W36	119.9 (28.8)	538	1.1	23.8	1.0	-99	2.0	73	(-1.0, 3.1)	(0.0, 3.0)	3.05	1.65
W52	120.1 (28.8)	531	-1.5	22.0	1.0	-94	-1.0	82	(-3.4, 0.3)	(-2.0, 1.0)	0.67	-0.60
200mg 群												
W0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
W4	122.0 (28.9)	863	4.8	18.9	0.6	-102	4.0	87	(3.5, 6.1)	(3.0, 6.0)	5.09	3.40
W8	121.9 (28.9)	855	7.0	20.3	0.7	-112	6.0	96	(5.6, 8.4)	(5.0, 8.0)	7.19	5.90
W12	122.0 (28.9)	842	6.9	20.5	0.7	-105	7.0	72	(5.5, 8.3)	(5.0, 8.0)	7.08	5.70
W16	121.9 (28.8)	755	6.6	22.8	0.8	-104	7.0	81	(5.0, 8.3)	(5.0, 8.0)	7.11	5.70
W20	122.1 (28.8)	755	7.1	21.7	0.8	-113	6.0	80	(5.5, 8.6)	(4.0, 8.0)	7.58	5.60
W24	122.0 (28.8)	749	4.0	22.9	0.8	-97	5.0	79	(2.3, 5.6)	(3.0, 7.0)	5.14	4.20
W36	122.3 (28.6)	653	4.1	23.1	0.9	-99	5.0	92	(2.3, 5.8)	(3.0, 7.0)	5.24	4.30
W52	122.1 (28.5)	639	2.3	24.3	1.0	-106	3.0	82	(0.4, 4.2)	(1.0, 4.0)	3.85	2.20

SD：標準偏差，WX：0 週（投与前），4 週，8 週，12 週，16 週，20 週，24 週，36 週，52 週。

5.3.5.3-1 表 4.4.7.1.2b.より引用（一部改変）

海外 DS1 では、26 週後 {Last observation carried forward (LOCF)} における LDL-C の投与前値からの変化率のプラセボ群との差(LSMean)は、100 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 4.5% 及び 8.0%と用量依存的な上昇が認められた。non-HDL-C やアポリポ蛋白 B（以下、Apo B）の上昇も認められたが、これらの上昇の程度は LDL-C の上昇と比較して小さかった。また、100 mg 投与時の総 LDL-C 粒子数の増加は大粒子 LDL-C によるものであり、小粒子 LDL-C 数には変化がなかった。一方、300 mg 投与時の総 LDL-C 粒子数の増加は、大粒子及び小粒子 LDL-C によるものであった [2.7.4.2.1.5.2.14]。

カナグリフロジン投与によって、収縮期血圧の低下、HDL-C の上昇、中性脂肪の低下及び血糖コントロールの改善を含むいくつかの CV リスク因子に好ましい効果が確認されており、LDL-C の用量依存的な上昇による CV リスクについては、他の CV リスク因子への好ましい変化を考慮する必要がある。また、カナグリフロジンでは体重減少（内臓脂肪組織中の脂肪量の低下）も認められており、CV リスクに対してベネフィットとなる可能性がある。

心筋梗塞 (SMQ)、中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ) に該当する有害事象名 (PT) を集計した CV の有害事象の発現率は、国内統合解析 1 では、いずれの投与群においても低く、同程度であった（プラセボ群 1.2%、100 mg 群 0.6%、200 mg 群 0.0%）。CV の有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみであった。有害事象はすべて軽度で、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象はなかった。

国内統合解析 2 における CV の有害事象の発現率及び内訳を表 2.5.5.4-17 に示した。

CV の有害事象の発現率は、100 mg 群及び 200 mg 群で低く、同程度であった（100 mg 群 1.1%、200 mg 群 1.5%）。人年あたりの有害事象発生率は 100 mg 群 0.0132 及び 200 mg 群 0.0180

であり、国内統合解析 1 のプラセボ群 0.0366 と大きな違いはなかった。CV の有害事象の内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ラクナ梗塞、脳梗塞、急性心筋梗塞、頸動脈狭窄、心筋梗塞であった。このうち、大部分は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（100 mg 群は 8 名中 5 名、200 mg 群は 13 名中 7 名）であり、それ以外は各投与群で 1～2 名の発現のみであった。CV の有害事象のうち、死亡は 3 名に見られたが、いずれの事象も治験責任医師より治験薬との因果関係はないと判断された。

表 2.5.5.4-17 CV の有害事象の発現率及び内訳（国内統合解析 2）

心血管イベント	100mg群		200mg群		100mg+200mg群	
国内統合解析2対象被験者数	N=748		N=881		N=1629	
MedDRA/J (Ver.15.1)						
SOC	被験者数		被験者数		被験者数	
PT	(%)		(%)		(%)	
計	8	(1.1)	13	(1.5)	21	(1.3)
神経系障害	2	(0.3)	4	(0.5)	6	(0.4)
頸動脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
脳梗塞	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
ラクナ梗塞	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
心臓障害	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
急性心筋梗塞	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
臨床検査	5	(0.7)	7	(0.8)	12	(0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(0.7)	7	(0.8)	12	(0.7)

SOC：器官別大分類，PT：基本語。

100 mg+200 mg 群は、100 mg 群と 200 mg 群の合計。

5.3.5.3-1 表 4.4.6.14.2.1b.より引用

参考として、国内で実施された 2 型糖尿病患者を対象とした文献データの CV の有害事象の発現頻度を示した。低用量アスピリンの動脈硬化性イベントに対する予防効果を検討した試験（JPAD 試験）[56] では、2 型糖尿病患者を対象として、アスピリン群（1262 名）と非アスピリン群（1277 名）で比較検討が行われた。フォローアップ期間の中央値は 4.37 年（95% 信頼区間：4.35～4.39）であった。その結果、動脈硬化性イベント {冠動脈心疾患（致死性及び非致死性の心筋梗塞、不安定狭心症、安定狭心症）、脳血管疾患（致死性及び非致死性の脳卒中）、一過性虚血発作、末梢血管障害} の発現率は、アスピリン群 5.4%（68/1262 名）、非アスピリン群 6.7%（86/1277 名）であり、人年あたりのイベント発生率は、アスピリン群 0.0136、非アスピリン群 0.0170 であったと報告された。

また、国内の久山町研究の疫学調査 [57] では、耐糖能正常者と比較して糖尿病患者で脳梗塞及び虚血性心疾患の発現リスクの増加が見られた。糖尿病患者における脳梗塞の人年あたりの発生率は、男性及び女性でそれぞれ 0.0113 及び 0.0093 であり、糖尿病患者における虚血性心疾患の人年あたりの発生率は、男性及び女性でそれぞれ 0.0094 及び 0.0069 であったと報告された。これらの文献データから、カナグリフロジンの国内統合解析 2 で見られた CV

の有害事象 {心筋梗塞 (SMQ), 中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ)} は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が半分以上を占めていること及び心筋虚血による死亡 (1 名) が CV の有害事象として含まれていないことを考慮しても、100 mg 群及び 200 mg 群での CV の有害事象の人年あたりの発生率 (0.0132, 0.0180) は高くはないと考えられた。

海外の第 II 相及び第 III 相試験 (DIA3015 試験を除く 12 週間投与以上の 2 型糖尿病患者を対象とした試験) の 2012 年 1 月 31 日までのデータを対象として、CV メタアナリシスを FDA ガイダンスに従って実施した (表 2.5.5.4-18)。MACE プラスの全対照群に対するカナグリフロジン群の HR は 0.91 (95%信頼区間 : 0.68~1.22) であり、米国 NDA 提出時に求められている 95%信頼区間の上限 1.8 未満 (FDA ガイダンス) であった。

DIA3008 試験 (CANVAS 試験) において、治験薬の投与開始後 30 日間の MACE プラスイベントの発現件数がプラセボ群 (1 件) と比較してカナグリフロジン群 (13 件) で多かった。(a) CANVAS 試験と他の第 III 相試験の CV メタアナリシス全体では投与開始後 30 日間ではカナグリフロジン群と全対照群で発現頻度に大きな違いは見られなかった、(b) CANVAS 試験において投与 30 日以降では、投与 31~60 日の 30 日間ではカナグリフロジン群よりもプラセボ群で発現頻度が高く、その頻度は投与開始後 30 日間のカナグリフロジン群よりも高かった、(c) CANVAS 試験においてプラセボ群での投与開始後 30 日間の CV イベントの発現頻度が他の CV アウトカム試験と比較して低かった、(d) 投与早期において CV イベントと血液量減少との関連性は認められなかった、(e) CANVAS 試験において投与開始後 30 日間で MACE プラスイベントが発現した被験者の投与前の特性は CANVAS 試験全体の被験者と大きな違いはなかった、などを勘案して、CANVAS 試験でのカナグリフロジン群とプラセボ群の投与開始後 30 日間の MACE プラスイベントの発現件数の不均衡は偶発的なものである可能性が高いと考えられた [2.7.4.2.1.5.2.14]。

MACE プラスの構成要素の各事象の全対照群に対するカナグリフロジン群の HR は、心血管死 (0.65)、致死性又は非致死性心筋梗塞 (0.83)、不安定狭心症による入院 (0.71) については 1 を下回っていたが、致死性又は非致死性脳卒中は 1.47 (95%信頼区間 : 0.83~2.59) であった。脳卒中の発現に関しては血液量減少や利尿薬の使用との関連性は見られなかった。CV メタアナリシスにおいて事前に規定された主要評価項目は MACE プラスの複合エンドポイントであり、構成要素の個々の発現事象数が少ないため、個々の事象の HR の信頼区間は広く、個々の事象の HR の評価の信頼性は現時点のデータでは限定的であると考えられる。CV に関する評価アップデートとして実施した CV メタアナリシスの結果 (2012 年 11 月 20 日時点の海外第 II 相及び第 III 相試験のプールデータ) では、MACE プラスの HR は 0.91 (95%信頼区間 : 0.71~1.17) と大きな違いはなかったが、致死性及び非致死性脳卒中の HR は 1.29 (95%信頼区間 : 0.80~2.09) と低下した。

表 2.5.5.4-18 MACE プラスイベントの主要評価 (CV メタアナリシス)

	全対照群 ^a N=3327	100 mg 群 N=3156	300 mg 群 N=3149	Cana 群 N=6305	比 (95% CI)	(99.9% CI) ^b
MACE プラス ^c						
イベント発現被験者数 (%)	71 (2.1)	66 (2.1)	64 (2.0)	130 (2.1)	HR: 0.91 (0.68, 1.22) ^b	(0.56, 1.48)
イベント数	74	69	66	135		
被験者の総曝露人年	3495	3480	3408	6888		
1000 人年あたりの発生率	21.2	19.8	19.4	19.6		
イベント内訳 ^d						
心血管死	16 (0.5)	11 (0.3)	10 (0.3)	21 (0.3)		
非致死性心筋梗塞	25 (0.8)	22 (0.7)	19 (0.6)	41 (0.7)		
非致死性脳卒中	12 (0.4)	22 (0.7)	20 (0.6)	42 (0.7)		
不安定狭心症による入院	18 (0.5)	11 (0.3)	15 (0.5)	26 (0.4)		

Cana 群：カナグリフロジン群 (100 mg 群と 300 mg 群の合計), CI: 信頼区間, MACE: major adverse cardiovascular event, HR: ハザード比.

MACE=心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中, MACE プラス=MACE 及び不安定狭心症による入院.

a: プラセボ群及び/又は実薬対照群.

b: イベントを発現したカナグリフロジン群の被験者 vs. 全対照群の被験者のハザード比 (HR) は, CANVAS/CANVAS 以外の試験によって層別化した Cox 比例ハザードモデルから算出した.

c: イベントは治験薬の初回投与から中止後 30 日までに起こったものを集計した. DIA3005 試験の高血糖コホートの被験者は解析から除外した.

d: 複数の構成項目でイベントを発現した被験者では最も早期に発現したイベントのカテゴリーに集計した.

5.3.5.3-3 Table 201 より引用

以上のことより, 国内臨床試験において, 100 mg 群及び 200 mg 群で CV の有害事象がわずかに認められたが, 発生頻度 (発現率, 人年あたりの発生率) はプラセボ群と大きな違いはなかった. また, 国内で実施された他の試験や疫学研究などと比較しても発生頻度に大きな違いはなかった.

海外のメタアナリシスでは, MACE プラスの全対照群に対するカナグリフロジン群の HR は 0.91 (95%信頼区間: 0.68~1.22) であり, 95%信頼区間の上限は 1.8 未満であった. また, DIA3008 試験 (CANVAS 試験) でのカナグリフロジン群とプラセボ群の投与開始後 30 日間の MACE プラスイベントの発現件数の不均衡は偶発的なものである可能性が高いと考えられた. なお, CANVAS 試験は継続中であり, 今後更なる CV イベント評価を行う予定である.

2.5.5.4.6.15 静脈血栓塞栓症

カナグリフロジンは浸透圧利尿作用を有することから, これに関連して発現する可能性のある静脈血栓塞栓症 (以下, VTE) を注目すべき有害事象とした. 本項では, VTE の有害事象として, [表 2.7.4.7-50] に示した MedDRA PT リストを用いて, 深部静脈血栓症, 肺塞栓症などの有害事象名 (PT) を集計した.

国内統合解析 1 及び 2 では, VTE の有害事象はいずれの投与群においても発現しなかった.

海外第 III 相試験の長期曝露のデータセットである海外 DS3-LT2 では, VTE の有害事象の発現率はカナグリフロジン群 0.2%, 全対照群 0.2%で同様であった. 深部静脈血栓症はカナグリフロジン群 6 名 (0.1%), 全対照群 4 名 (0.1%) で, 肺塞栓症はカナグリフロジン群 8 名 (0.1%), 全対照群 2 名 (0.1%) であった.

以上のことより、国内臨床試験において、カナグリフロジン投与によって、VTE の有害事象は発現しなかった。海外臨床試験では、VTE の有害事象はわずかに発現したがカナグリフロジン群と全対照群の間に発現率の不均衡は見られなかった。カナグリフロジン投与により VTE のリスクが増加する可能性は低いと考えられた。

2.5.5.4.6.16 血中ケトン体増加

カナグリフロジン投与による UGE 増加に伴って脂肪酸代謝が亢進し、血中ケトン体が上昇する可能性がある。国内の第 I 相試験 (TA-7284-02 試験) において尿中ケトン体が陽性を示す被験者が見られた。また、第 II 相用量設定試験 (TA-7284-04 試験) において、カナグリフロジン群で血中ケトン体の上昇が認められた。カナグリフロジン投与によって見られたケトン体の生成は投与 4 週後にピークとなり、その後は低下した。また、ケトン体増加に伴うと考えられる自覚症状は報告されなかった。

本項では、血中ケトン体の変動に加え、血中ケトン体増加の有害事象を [表 2.7.4.7—50] に示した MedDRA PT リストを用いて集計した。

国内統合解析 1 において、血中総ケトン体はプラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれも上昇し、100 mg 群より 200 mg 群で変化量は大きかった。国内統合解析 2 においても同様に、血中総ケトン体は 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれも上昇した。投与 4 週後に上昇のピークとなり、その後は低下した (表 2.5.5.4—19)。尿ケトン体が陽性となった被験者は、100 mg 群及び 200 mg 群において 4 週後が最も多く、それ以降は減少する傾向であった。血中総ケトン体がいずれかの測定時点で 1 回でも 1000 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった被験者の割合は、インスリン分泌能が低い部分集団でやや高かった。

表 2.5.5.4-19 血中総ケトン体の投与前値からの変化量及び変化率（国内統合解析 2）

項目	W0からの変化量										W0からの変化率	
	ベースライン 平均値 (SD)	被験 者数	平均値	標準 偏差	標準 誤差	最小値	中央値	最大値	平均値の 95%信頼区間 (下限, 上限)	中央値の 95%信頼区間 (下限, 上限)	平均値	中央値
総ケトン体(μmol/L)												
100mg 群												
W0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
W4	121.3 (132.2)	735	173.1	365.7	13.5	-949	80.0	4373	(146.6, 199.6)	(70.0, 98.0)	221.18	105.00
W8	122.5 (133.3)	729	149.5	416.4	15.4	-978	69.0	7476	(119.2, 179.8)	(55.0, 83.0)	213.18	90.80
W12	121.8 (132.7)	722	132.2	281.5	10.5	-1135	60.0	2861	(111.6, 152.7)	(48.0, 69.0)	185.16	79.85
W16	122.3 (131.8)	643	127.5	312.5	12.3	-1035	57.0	3228	(103.3, 151.7)	(42.0, 70.0)	195.26	75.00
W20	121.6 (131.8)	637	103.6	231.6	9.2	-678	47.0	2360	(85.6, 121.6)	(35.0, 59.0)	152.90	70.40
W24	121.8 (132.0)	635	90.8	209.4	8.3	-961	44.0	1791	(74.4, 107.1)	(33.0, 53.0)	147.83	59.60
W28	125.8 (138.5)	547	101.2	244.9	10.5	-980	39.0	1495	(80.7, 121.8)	(28.0, 52.0)	158.48	59.10
W32	126.6 (138.9)	543	90.9	241.8	10.4	-1014	38.0	1700	(70.5, 111.2)	(30.0, 47.0)	151.71	54.40
W36	126.3 (139.2)	538	99.6	281.4	12.1	-675	44.5	3157	(75.8, 123.4)	(35.0, 55.0)	155.99	54.30
W40	126.5 (139.2)	537	98.7	228.1	9.8	-577	41.0	1536	(79.4, 118.0)	(27.0, 55.0)	144.94	53.80
W44	125.3 (137.5)	534	102.2	273.9	11.9	-1063	44.0	2649	(78.9, 125.5)	(32.0, 55.0)	154.23	57.55
W48	125.6 (137.8)	531	97.4	276.9	12.0	-1087	37.0	2484	(73.8, 121.0)	(29.0, 44.0)	148.85	51.50
W52	125.1 (137.4)	531	111.5	284.4	12.3	-724	45.0	3763	(87.2, 135.7)	(37.0, 59.0)	163.39	63.60
200mg 群												
W0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
W4	120.5 (121.1)	863	206.6	360.8	12.3	-746	107.0	5609	(182.5, 230.7)	(95.0, 124.0)	257.85	131.00
W8	120.6 (121.5)	855	164.6	310.8	10.6	-591	86.0	3142	(143.8, 185.5)	(71.0, 99.0)	216.56	96.00
W12	120.7 (122.1)	842	163.3	371.7	12.8	-548	75.0	4523	(138.1, 188.4)	(59.0, 88.0)	195.20	94.35
W16	124.0 (121.8)	755	139.7	319.3	11.6	-595	58.0	3363	(116.9, 162.5)	(48.0, 70.0)	168.63	74.60
W20	123.9 (121.9)	754	135.2	274.5	10.0	-761	59.0	2131	(115.6, 154.8)	(50.0, 71.0)	186.44	73.00
W24	123.8 (122.2)	749	129.5	316.5	11.6	-459	54.0	4095	(106.8, 152.2)	(44.0, 66.0)	168.26	74.30
W28	123.3 (122.7)	663	126.6	324.9	12.6	-412	49.0	5704	(101.8, 151.4)	(40.0, 62.0)	173.20	67.40
W32	122.7 (121.9)	657	129.8	479.0	18.7	-658	55.0	10394	(93.1, 166.5)	(44.0, 69.0)	161.54	68.50
W36	122.7 (122.0)	653	114.1	245.5	9.6	-774	47.0	2028	(95.3, 133.0)	(38.0, 59.0)	149.91	66.70
W40	122.7 (122.2)	650	136.4	300.5	11.8	-569	57.5	3541	(113.3, 159.6)	(46.0, 72.0)	180.35	75.50
W44	123.3 (122.5)	645	134.5	393.3	15.5	-711	49.0	6733	(104.1, 164.9)	(39.0, 59.0)	165.46	65.60
W48	123.6 (122.6)	643	136.7	352.8	13.9	-687	59.0	4506	(109.4, 164.0)	(46.0, 67.0)	179.07	73.30
W52	124.1 (122.9)	639	116.4	268.1	10.6	-801	52.0	3486	(95.6, 137.2)	(43.0, 66.0)	151.91	66.30

SD：標準偏差。

WX：0 週（投与前），4 週，8 週，12 週，16 週，20 週，24 週，28 週，32 週，36 週，40 週，44 週，48 週，52 週。

5.3.5.3-1 表 4.4.7.1.1b.より引用（一部改変）

国内統合解析 1 では、血中ケトン体増加の有害事象発現率はプラセボ群（2.4%）と比較して 100 mg 群（4.9%）及び 200 mg 群（9.6%）でやや高く、用量依存性が見られた。有害事象の程度は大部分が軽度であり、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象はなかった。

国内統合解析 2 では、血中ケトン体増加の有害事象発現率は 100 mg 群（4.3%）及び 200 mg 群（4.4%）で同程度であった。認められた血中ケトン体増加の有害事象の大部分は血中ケトン体増加及びケトosisであり、糖尿病性ケトアシドーシスは 1 名のみ（100 mg 群）で報告された。糖尿病性ケトアシドーシスは、治験薬投与中止 13 日後に発現したこと及び何らかのウイルス感染による 1 型糖尿病発症が原因と考えられたことから、治験責任医師より治験薬との因果関係はないと判断された。有害事象の大部分は軽度で、中止に至った有害事象はなく、重篤な有害事象は前述の 1 名の被験者（糖尿病性ケトアシドーシス）のみであった。また、血中ケトン体増加の有害事象は、100 mg 群、200 mg 群共に投与後の比較的早期に発現する傾向が見られた。

国内第 II 相試験（TA-7284-04）及び第 III 相試験（TA-7284-05, 06）において、有害事象と

して血中ケトン体増加が報告された被験者及び血中総ケトン体が高値（1000 $\mu\text{mol/L}$ 以上）を示した被験者では、ケトン体高値に随伴すると思われる倦怠感等の自覚症状はほとんど認められなかった。また、TA-7284-05 試験において、投与前及び投与 24 週後に 75gOGTT を実施し、糖負荷後のインスリン変化量は投与前後で変化はなく、インスリン分泌能が保たれていることが示されている [2.7.3.3.2.8]。以上のことより、カナグリフロジン投与による血中ケトン体増加に関しては、安全性上大きな問題になるものではないと考えられた。

ケトン体（アセト酢酸、 β ヒドロキシ酪酸、アセトン）は脂肪酸化の産生物として肝臓より主に産生される。通常、健康成人では、ケトン体の血漿中濃度は、約 0.1～0.4 mM であり、ケトン体の生成率は約 0.2～0.4 mmol/min（約 30～60 g/日に相当）である [58]。低炭水化物療法やてんかん治療を目的としたケトン食療法によって、血中ケトン体の増加が認められる [59] [60] [61] [62]。非糖尿病の肥満患者における低炭水化物療法では、典型的な副作用として、疲労、浮動性めまい、便秘、脱毛、皮膚乾燥、口臭、頭痛、冷感などが報告されているが [63] [64]、軽度の事象のみで重篤な安全性の問題は報告されていない。なお、糖尿病ケトアシドーシスの際の血中ケトン体増加には、300 mg/dL 以上の高血糖、血中 pH7.3 未満、極度のインスリン欠乏状態などを伴っている [15]。

TA-7284-02 試験では 2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 100 mg を投与することによって約 90 g/日（約 360 kcal/日）の UGE の増加が見られた [2.7.2.2.3.2]。カナグリフロジン投与は約 360 kcal/日のカロリーの減少及びそれを代償するための脂肪酸化の増加を引き起こすと想定される。したがって、カナグリフロジンによる UGE の増加は、一日の食事における炭水化物摂取を約 360 kcal/日減少させることと等しいと考えられる。

SGLT2 ノックアウトマウスや他の SGLT2 阻害薬（ダパグリフロジン）の DIO マウスを用いた非臨床試験の結果から、グルコース酸化の低下に伴う脂肪酸化の増加が確認され、SGLT2 阻害薬投与によるケトン体生成の増加が示唆された [65] [66]。

以上のことより、カナグリフロジン投与で見られた血中ケトン体の増加は、カナグリフロジンの UGE 増加作用により、代償的に脂肪酸代謝が亢進し、ケトン体が生成したことによるものと考えられた。国内臨床試験ではカナグリフロジンを投与することによって、血中総ケトン体の上昇（投与早期に上昇の程度が大きい）及び血中ケトン体増加の有害事象が認められたが、ケトン体高値に随伴すると思われる倦怠感等の自覚症状はほとんど認められなかった。国内の 2 型糖尿病患者に対するカナグリフロジン投与による血中ケトン体の増加に関しては、安全性上の大きな問題ではないと考えられた。

2.5.5.5 臨床検査値の評価

臨床検査値に関しては、国内臨床試験では国内統合解析 1 及び 2 を、海外臨床試験では、海外 DS1 の主要評価のデータを示した。なお、臨床検査項目のうち、骨代謝関連マーカー、腎機能検査値、肝機能検査値、脂質、血中ケトン体については、「注目すべき有害事象」の骨の安全性 [2.7.4.2.1.5.2.9]、腎機能への影響 [2.7.4.2.1.5.2.10]、肝機能への影響 [2.7.4.2.1.5.2.11]、

心血管への影響 [2.7.4.2.1.5.2.14] 及び血中ケトン体増加 [2.7.4.2.1.5.2.16] にそれぞれ示し、それら以外に注目した臨床検査項目のデータを以下に示した。

ヘモグロビン量に関しては、国内統合解析 1 において、24 週後における投与前値からの平均変化率は、100 mg 群 (5.02%)、200 mg 群 (5.75%) でプラセボ群 (0.81%) より高かった。ヘモグロビン量は、4 週後から上昇し、20 週後で最大となった。最終測定時点における PDLC 基準 (投与前値から 2 g/dL 以上の上昇) に該当した被験者の割合は、100 mg 群 6.7% (11/163 名)、200 mg 群 3.7% (6/164 名) でプラセボ群 0.0% (0/166 名) より高かった。国内統合解析 2 において、ヘモグロビン量の 52 週後における投与前値からの平均変化率は、100 mg 群 5.02%、200 mg 群 5.62% であった。ヘモグロビン量は、4 週後から 16 週後にかけて徐々に上昇し、32 週後付近で最大となり、それ以降は上昇の程度が小さくなった。最終測定時点で PDLC 基準 (投与前値から 2 g/dL 以上の上昇) に該当した被験者の割合は、100 mg 群 5.9% (44/742 名)、200 mg 群 5.2% (45/868 名) で同程度であった。海外 DS1 では、ヘモグロビン量の投与前値からの平均変化率の上昇は、カナグリフロジン群において 6 週後 (投与後の初回検査) で観察され、その後 26 週後まで維持された (100 mg 群 3.5%、300 mg 群 3.8%、プラセボ群 -1.1%)。ヘモグロビン量において、プラセボ群と比較しカナグリフロジン群で PDLC 基準に該当した被験者数の割合の差の 95% 信頼区間は 0 を含まなかった。

ヘマトクリット値に関しては、国内統合解析 1 において、24 週後における投与前値からの平均変化量は、100 mg 群 (2.38%)、200 mg 群 (2.60%) でプラセボ群 (0.07%) より高かった。ヘマトクリット値は、ヘモグロビン量と同様に、4 週後から上昇し、20 週後で最大となった。国内統合解析 2 において、ヘマトクリット値の 52 週後における投与前値からの平均変化量は、100 mg 群 2.18%、200 mg 群 2.42% であった。ヘマトクリット値の上昇は、20 週後で最大となり、それ以降は上昇の程度が小さくなった。海外 DS1 では、ヘモグロビン量と同様にプラセボ群と比較してカナグリフロジン群でヘマトクリット値の上昇が認められた。ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の上昇は、カナグリフロジンの利尿作用に関連する血液量減少によるものと考えられた。

血清 K に関しては、国内統合解析 1 において、24 週後における投与前値からの平均変化率は、100 mg 群 (0.04%)、200 mg 群 (-0.07%) 共にプラセボ群 (-1.06%) と大きな差はなかった。最終測定時点における血清 K の PDLC 基準 (基準上限値を超え、かつ投与前値から 15% を超える上昇) に該当した被験者の割合は、プラセボ群 0.0% (0/166 名)、100 mg 群 1.8% (3/163 名)、200 mg 群 0.6% (1/164 名) であった。投与後いずれかの測定時点で PDLC 基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群 2.4% (4/166 名) と 100 mg 群 3.1% (5/163 名) 及び 200 mg 群 4.3% (7/164 名) で大きな違いは見られなかった。国内統合解析 2 において、52 週後における投与前値からの平均変化率は、100 mg 群 (1.29%)、200 mg 群 (1.37%) 共に大きな変化は見られなかった。最終測定時点における血清 K の PDLC 基準 (基準上限値を超え、かつ投与前値から 15% を超える上昇) に該当した被験者の割合は、100 mg 群 0.7% (5/742 名)、200 mg 群 0.6% (5/868 名) で低かった。一方、海外 DS1 では、血清 K の 26 週後における投与前値からの平均変化率は、100 mg 群 (0.5%) ではプラセボ群 (0.6%) と同程度であったが、300

mg 群 (1.0%) ではプラセボ群と比較してわずかに上昇した。いずれかの測定時点における血清 K の PDLC 基準 (基準上限値を超え、かつ投与前値から 15%を超える上昇) に該当した被験者の割合は、100 mg 群 4.4% (36/809 名) でプラセボ群 4.8% (30/624 名) と同程度であったが、300 mg 群 7.0% (56/805 名) でプラセボ群よりわずかに高かった。投与後いずれかの測定時点ではプラセボ群と比較しカナグリフロジン群で PDLC 基準に該当した被験者数の割合の差の 95%信頼区間は 0 を含んだ。血清 K の PDLC 基準に該当した被験者において、血清 K の上昇の多くは >5.4 (基準値上限値) $\sim <6.5$ mmol/L の範囲内であり、大部分は <6.0 mmol/L であった。顕著な血清 K の上昇 (>6.5 mmol/L) は、プラセボ群とカナグリフロジン群で同程度であった (プラセボ群 3 名、100 mg 群 2 名、300 mg 群 3 名)。高カリウム血症の有害事象は、100 mg 群 5 名 (0.6%)、300 mg 群 2 名 (0.2%) に認められたが、プラセボ群では認められなかった。いずれも中止に至った有害事象ではなく、重篤及び高度の有害事象ではなかった。治験薬と因果関係があると判断された事象はなかった。血中カリウム増加の有害事象は、プラセボ群 1 名 (0.2%)、100 mg 群 1 名 (0.1%)、300 mg 群 4 名 (0.5%) に認められた。カナグリフロジン群において、1 名で治験薬と因果関係があると判断され、2 名が血中カリウム増加の有害事象のために治験中止となった。いずれの事象も重篤及び高度ではなかった。なお、海外 DS3 では、高カリウム血症の有害事象の発現率は 100 mg 群 (0.5%) ではプラセボ群 (0.5%) と同程度であったが、300 mg 群 (0.7%) でわずかに高かった。また、中等度腎機能障害患者を対象とした DIA3004 試験及び海外 DS2 においては、最終評価時点の血清 K の変化率及び PDLC 基準に該当した被験者の割合はプラセボ群とカナグリフロジン群で同程度であった。海外 DS2 では、いずれかの測定時点における PDLC 基準に該当した被験者の割合はプラセボ群 7.9% (29/366 名) と 100 mg 群 7.2% (24/332 名) は同程度であり、300 mg 群 12.0% (42/351 名) はやや高かった。最終評価時点では、PDLC 基準に該当した被験者の割合はプラセボ群 3.0% (11/366 名) と 300 mg 群 3.1% (11/351 名) は同程度であり、100 mg 群 1.8% (6/332 名) はやや低かった。

血清 Mg に関しては、国内統合解析 1 において、24 週後における投与前値からの平均変化率は、100 mg 群 (4.63%)、200 mg 群 (5.34%) でプラセボ群 (-1.08%) より高かった。血清 Mg は、4 週後から上昇し、24 週後まで持続した。最終測定時点における血清 Mg の PDLC 基準 (基準上限値を超え、かつ投与前値から 25%を超える上昇) に該当した被験者は、100 mg 群 1 名 (0.6%) のみであり、臨床的に意義のある上昇ではないと考えられた。国内統合解析 2 において、血清 Mg の 52 週後における投与前値からの平均変化率は、100 mg 群 9.15%、200 mg 群 10.08% であった。最終測定時点における血清 Mg の PDLC 基準 (基準上限値を超え、かつ投与前値から 25%を超える上昇) に該当した被験者の割合は、100 mg 群 0.4% (3/742 名)、200 mg 群 0.5% (4/868 名) であり低かった。海外 DS1 では、血清 Mg の 26 週後における投与前値からの平均変化率は、カナグリフロジン群 (100 mg 群 8.1%、300 mg 群 9.3%) でプラセボ群 (-0.6%) より上昇した。血清 Mg の上昇は、6 週後 (投与後の初回検査) で確認され、そのまま 26 週後まで維持された。カナグリフロジン群において、血清 Mg の PDLC 基準に該当した被験者はなく、この上昇は、臨床的に重要なものではないと考えられた。

無機リンに関しては、国内統合解析 1 において、24 週後における投与前値からの平均変化率は、100 mg 群 (5.07%) とプラセボ群 (4.44%) は同程度であったが、200 mg 群 (10.47%) はプラセボ群より高かった。最終測定時点における無機リンの PDLC 基準（基準上限値を超え、かつ投与前値から 25%を超える上昇）に該当した被験者の割合は、100 mg 群 0.0% (0/163 名)、200 mg 群 1.8% (3/164 名) でプラセボ群 1.8% (3/166 名) と同程度であり、臨床的に意義のある上昇ではないと考えられた。国内統合解析 2 において、無機リンの 52 週後における投与前値からの平均変化率は、100 mg 群 4.18%、200 mg 群 5.48%であった。最終測定時点における無機リンの PDLC 基準（基準上限値を超え、かつ投与前値から 25%を超える上昇）に該当した被験者の割合は、100 mg 群 0.3% (2/742 名)、200 mg 群 1.0% (9/868 名) で低かった。海外 DS1 では、血清リン酸の 26 週後における投与前値からの平均変化率は、カナグリフロジン群 (100 mg 群 3.6%、300 mg 群 5.1%) ではプラセボ群 (1.5%) より上昇した。最終評価時点における血清リン酸の PDLC 基準に該当した被験者の割合は、100 mg 群 (0.2%) ではプラセボ群 (0.3%) と同程度であったが、300 mg 群 (0.7%) ではプラセボ群よりわずかに高かった。

中等度腎機能障害患者に対する臨床検査値の評価に関して、DIA3004 試験及び中等度腎機能障害データセット (海外 DS2) の結果では、ヘモグロビン量及び血清電解質などの変動の傾向は、国内統合解析 1 及び 2、並びに海外 DS1 とおおむね違いはなかった [2.7.4.3]。

2.5.5.6 バイタルサイン、心電図の評価

収縮期血圧及び拡張期血圧に関しては、国内統合解析 1 及び 2 において、100 mg 群及び 200 mg 群でいずれも低下が見られた。国内統合解析 2 において、収縮期血圧はいずれの測定時点においても 100 mg 群 (-6.34 ~ -1.98 mmHg) 及び 200 mg 群 (-7.51 ~ -2.73 mmHg) で低下し、拡張期血圧はいずれの測定時点においても 100 mg 群 (-3.80 ~ -1.06 mmHg) 及び 200 mg 群 (-4.12 ~ -1.35 mmHg) で低下した。

脈拍数に関しては、いずれの測定時点においても 100 mg 群 (-0.80 ~ 0.0 回/分) 及び 200 mg 群 (-0.3 ~ 0.7 回/分) で大きな変化はなかった。

心電図の評価に関しては、海外で実施した Thorough QT/QTc 試験 (DIA1010 試験) において、カナグリフロジン 300 mg 及び 1200 mg 投与では、プラセボ投与と比較して QT/QTc の延長は認められなかった。また、カナグリフロジン 300 mg 及び 1200 mg 投与によって、心拍数やその他の心電図パラメータにおいても臨床的に意義のある変化は見られなかった。申請用量 (100 mg, 1 日 1 回) の 4~8 倍の最高投与量 (健康成人 : 800 mg, 2 型糖尿病患者 : 400 mg) で実施した国内の臨床薬理試験 [2.7.6.7] [2.7.6.12] においても、日本人で QT 間隔を含めた心電図に影響は見られなかった。その他、国内外の臨床試験で臨床的に意義のある心電図の変化は認められなかった。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 内因性及び外因性要因の検討

国内統合解析 1 及び 2 において、性別（男性、女性）、年齢（非高齢者：65 歳未満、高齢者：65 歳以上）、HbA1c（8.0%未満、8.0%以上）、eGFR（中等度腎機能障害：60 mL/min/1.73m² 未満、軽度腎機能障害：60 mL/min/1.73m² 以上 90 mL/min/1.73m² 未満、正常腎機能：90 mL/min/1.73m² 以上）、BMI（非肥満：25 kg/m² 未満、肥満：25 kg/m² 以上）、糖尿病合併症（全体、網膜症、神経障害、腎症の有無）、糖尿病合併症以外の合併症（高血圧、脂質異常症の有無）の部分対象集団（層別因子は投与前値）で層別した有害事象及び副作用を検討した。その結果、100 mg 群及び 200 mg 群において、性別、年齢、投与前の HbA1c、eGFR 及び BMI、合併症の部分集団で有害事象及び副作用発現率に大きな影響は認められなかった [2.7.4.5.1.1]。なお、国内統合解析 2 では、100 mg 群及び 200 mg 群で外陰腔感染症の有害事象が男性生殖器感染症の有害事象より発現率が高く、また尿路感染症の有害事象も男性より女性で発現率が高かった。これらの副作用も同様の傾向が見られた。外陰腔感染症の有害事象発現率は高齢者よりも非高齢者で高かった。また、国内統合解析 1 及び 2 において、低血糖発現率は非高齢者に比べて高齢者で高かった。

2.5.5.7.2 中等度腎機能障害患者

国内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（TA-7284-07 試験）において、カナグリフロジン 100 mg 及び 200 mg の単回投与で中等度腎機能障害患者に対して安全性上問題となる事象は見られず、正常腎機能者と中等度腎機能障害患者では、安全性で大きな違いはなかった [2.7.4.5.1.2]。

また、海外で実施した臨床試験（DIA1003 及び DIA3004 試験）及び海外 DS2（中等度腎機能障害データセット）において、中等度腎機能障害患者におけるカナグリフロジンの安全性は、正常腎機能者及び軽度腎機能障害患者とおおむね同様であった。血液量減少に関する有害事象の人年あたりの発生率は、100 mg 群及び 300 mg 群のいずれも海外 DS1 及び DS3 と比較して海外 DS2 で高かった。また、カナグリフロジン 300 mg 投与では、中等度以上の腎機能障害患者（60 mL/min/1.73m² 未満）は血液量減少に関する有害事象の重要なリスク因子であることが示されたが、100 mg 投与では顕著な発現率の増加はなかった [2.7.4.2.1.5.2.6]。

2.5.5.7.3 高齢者

国内外の高齢 2 型糖尿病患者の部分集団での有害事象の集計及び DIA3010 試験の結果から、高齢者におけるカナグリフロジンの安全性は非高齢者とおおむね同様であった [2.7.4.5.1.3]。国内統合解析において、低血糖発現率は、非高齢者に比べて高齢者で高かったが、外陰腔感染症の有害事象発現率は高齢者より非高齢者で高かった。海外第 III 相試験データに基づき、カナグリフロジン 300 mg 投与では、年齢 75 歳以上の高齢者は血液量減少に関する有害事象

の重要なリスク因子であることが示されたが、100 mg 投与では顕著な発現率の増加は見られなかった [2.7.4.2.1.5.2.6].

2.5.5.7.4 血糖降下薬との併用による安全性

カナグリフロジンと経口血糖降下薬 (SU, 速効型インスリン分泌促進薬, α -GI, BG, TZD, DPP-4 阻害薬) 1 剤との併用時の安全性は、国内の TA-7284-06 試験で評価した。

TA-7284-06 試験において、単独療法グループと比較して併用療法グループのいずれの投与群でも発現率が高かった有害事象は、鼻咽頭炎、気管支炎、便秘、関節痛、無自覚性低血糖、低血糖症であった。これらの有害事象のうち、併用療法別で単独療法グループと比較して発現率が高かった有害事象 (差が 3%以上) は、鼻咽頭炎 {SU グループの両投与群, 速効型インスリン分泌促進薬併用グループ (以下, グリニドグループ), α -グルコシダーゼ阻害薬併用グループ (以下, α -GI グループ) 及びビグアナイド薬併用グループ (以下, BG グループ) の 100 mg 群, チアゾリジン薬併用グループ (以下, TZD グループ) 及び DPP-4 阻害薬併用グループ (以下, DPP-4 グループ) の 200 mg 群}, 気管支炎 (BG グループ及び TZD グループの 200 mg 群), 低血糖症 (SU グループ両投与群, グリニドグループ及び BG グループの 200 mg 群), 無自覚性低血糖 (SU グループ両投与群, BG グループ及び TZD グループの 100 mg 群), 便秘 (グリニドグループの 100 mg 群), 関節痛 (グリニドグループの 100 mg 群, DPP-4 グループの 200 mg 群) であった。また、単独療法グループと比較して併用療法グループの発現率がいずれの投与群でも高かった副作用は、無自覚性低血糖及び低血糖症であった。これらの副作用のうち、併用療法別では、低血糖症 (SU グループの両投与群, BG グループの 200 mg 群) 及び無自覚性低血糖 (SU グループの両投与群, TZD グループの 100 mg 群) で単独療法グループと比較して 3%以上発現率が高かった。

特に、SU との併用療法において、100 mg 群及び 200 mg 群で低血糖症及び無自覚性低血糖の発現率が高かったが、その他に、低血糖以外の注目すべき有害事象として検討した項目において、各併用療法グループで発現率に大きな違いは見られなかった [2.7.6.53]。臨床検査値の変動に関しては、単独療法グループと比較して、各併用療法グループに特異的な変動は認められなかった。

また、インスリン製剤との併用時の安全性は、海外において、DIA3008 試験のサブ試験であるインスリンサブ試験で評価した。その結果、インスリン製剤との併用においてもカナグリフロジンの忍容性は良好で、生殖器真菌感染症の有害事象及び浸透圧利尿に関する有害事象 (多尿、頻尿など) の増加など 2 型糖尿病患者を対象としたカナグリフロジンの第 II 相及び他の第 III 相試験の結果とほぼ一致していた。低血糖症の有害事象発現率は、プラセボ群 (6.9%) と比較して 100 mg 群 (8.7%) 及び 300 mg 群 (10.7%) で高かった。尿路感染症の有害事象の発現率は全般的に低かったが、プラセボ群 (1.4%) 及び 100 mg 群 (1.6%) と比較して 300 mg 群 (3.2%) でやや高かった。

2.5.5.7.5 薬物相互作用

カナグリフロジンの薬物相互作用は、[2.5.3.4] に示した。他の薬剤がカナグリフロジンに及ぼす影響に関しては、カナグリフロジンと他の薬剤との併用時のカナグリフロジンの AUC 及び $C_{\max}$ はカナグリフロジン単独投与時と比較して 2 倍を超えておらず、また国内の TA-7284-05 及び TA-7284-06 試験でカナグリフロジン 200 mg 投与時の安全性が確認されていることから、申請用法及び用量（100 mg 1 日 1 回）は調節不要であると考えられた。また、他の血糖降下薬（インスリンを含む）との併用でもカナグリフロジンの用法及び用量は調節不要と考えられた。

2.5.5.8 安全性のまとめ

(1) 国内のプラセボ対照試験データセット（国内統合解析 1）における有害事象の概要

国内統合解析 1 において、有害事象発現率はプラセボ群（48.2%）と比較して 100 mg 群（56.7%）、200 mg 群（56.0%）でやや高かった。100 mg 群と 200 mg 群で有害事象発現率に大きな違いは見られなかった。プラセボ群と比較して、100 mg 群又は 200 mg 群で上気道の炎症、血中ケトン体増加、無自覚性低血糖などの有害事象の発現率が高かった。100 mg 群及び 200 mg 群で認められた有害事象の大部分は軽度であった。

副作用発現率はプラセボ群（10.1%）と比較して 100 mg 群（23.2%）、200 mg 群（24.7%）で高かった。プラセボ群と比較して、100 mg 群では血中ケトン体増加及び頻尿、200 mg 群では血中ケトン体増加及び無自覚性低血糖の副作用発現率が高かった。中止に至った有害事象及び副作用、重篤な有害事象の発現率は低く、プラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群で大きな違いはなかった。また、重篤な副作用及び死亡はいずれの投与群においても見られなかった。

(2) 国内の 2 型糖尿病患者対象試験データセット（国内統合解析 2）における有害事象の概要

国内の 52 週間の長期投与データを含めた国内統合解析 2 において、有害事象発現率は 100 mg 群（76.3%）と 200 mg 群（77.8%）で大きな違いは見られなかった。100 mg 群及び 200 mg 群で発現率が高かった有害事象は、鼻咽頭炎、無自覚性低血糖、上気道の炎症、低血糖症、便秘、咽頭炎、湿疹、頻尿、気管支炎であった。100 mg 群及び 200 mg 群で認められた有害事象の大部分は軽度であった。カナグリフロジンの長期投与によって、投与後期に有害事象発現率が大きく増加することはなく、また投与後期に発現率が大幅に増加した有害事象はなかった。

副作用発現率は 100 mg 群（30.1%）及び 200 mg 群（28.3%）で大きな違いは見られなかった。100 mg 群及び 200 mg 群で発現率が高かった副作用は、無自覚性低血糖、低血糖症、頻尿、血中ケトン体増加、便秘であった。

(3) 死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象

国内統合解析 2 における死亡の有害事象発現率は低く、100 mg 群 0.3%、200 mg 群 0.3% であった。死亡の副作用は見られなかった。海外第 III 相試験において一般的な 2 型糖尿病患者に加え心血管合併症の既往や高いリスクを有する患者、中等度腎機能障害患者などの被験者が含まれ、長期にわたり観察及び収集したデータセットである海外 DS3-LT2 では、死亡の有害事象発現率は全対照群 (1.1%) と比較して、100 mg 群 (0.8%) 及び 300 mg 群 (0.8%) で大きな違いは見られなかった。

国内統合解析 2 における重篤な有害事象発現率は、100 mg 群 4.1%、200 mg 群 3.7% であり、100 mg 群及び 200 mg 群において SOC 別では「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）」、「感染症および寄生虫症」、「心臓障害」、「傷害、中毒および処置合併症」が多かった。100 mg 群及び 200 mg 群で 3 名以上に見られた重篤な有害事象は、結腸ポリープ、虫垂炎であった。重篤な副作用はほとんど見られなかった。海外 DS3-LT2 では、重篤な有害事象発現率は全対照群 (13.6%) と比較して、100 mg 群 (13.5%) 及び 300 mg 群 (13.2%) で大きな違いは見られなかった。

国内統合解析 2 における中止に至った有害事象発現率は、100 mg 群 3.1%、200 mg 群 3.6% であり、100 mg 群及び 200 mg 群において SOC 別では「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）」、「皮膚および皮下組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「心臓障害」が多かった。100 mg 群及び 200 mg 群で 3 名以上に見られた中止に至った有害事象は、中毒性皮疹、下痢であった。海外 DS3-LT2 では、中止に至った有害事象発現率は全対照群 (5.0%) 及び 100 mg 群 (5.6%) と比較して、300 mg 群 (7.3%) でやや高かった。カナグリフロジン群において、0.3% 以上発現した中止に至った有害事象は、100 mg 群では尿路感染、300 mg 群では糸球体濾過率減少、腎機能障害、血中クレアチニン増加、亀頭包皮炎であった。

(4) 注目すべき有害事象

カナグリフロジンの注目すべき有害事象のうち、国内外の臨床試験において対照群と比較して発現率が高かった以下の有害事象をカナグリフロジンの安全性上の重要なリスク項目と特定した。これらの有害事象は、いずれも大部分は軽度であり、無処置又は一般的な治療により管理可能であった。また、中止に至った有害事象や重篤な有害事象はほとんどなかった。

- ・ 低血糖 (SU 又はインスリン製剤併用時) : 国内長期投与試験において、SU 併用時に高度な低血糖は発現しなかったが、人年あたりの低血糖事象発生率はその他の血糖降下薬との併用時又は単独療法時と比較して高かった。海外臨床試験においても、インスリン製剤又はグルコース非依存性インスリン分泌促進薬との併用時に高度な低血糖は少なかったものの、人年あたりの低血糖事象発生率はその他の血糖降下薬との併用時又は単独療法時と比較して高く、プラセボ群よりも高かった。
- ・ 外陰腔感染症 (外陰部腔カンジダ症、外陰腔真菌感染、外陰部腔炎など) : 国内外の安全性統合解析において、カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して発現率が高いこ

とが示された。カナグリフロジン投与により外陰腔感染症が増加するメカニズムは明らかではないが、SGLT2 阻害によって引き起こされる UGE の増加が会陰部の環境変化と関連している可能性がある。

- ・ 男性生殖器感染症（亀頭炎，亀頭包皮炎，カンジダ性亀頭炎など）：国内の安全性統合解析において，カナグリフロジン群はプラセボ群と同程度の発現率であったが，海外の安全性統合解析において，プラセボ群と比較して発現率が高いことが示された。外陰腔感染症と同様にカナグリフロジン投与による UGE の増加が関連している可能性がある。
- ・ 尿路感染症（膀胱炎，尿路感染，腎盂腎炎など）：国内の安全性統合解析において，カナグリフロジン群はプラセボ群と同程度の発現率であったが，海外の安全性統合解析において，プラセボ群や全対照群と比較して発現率がやや高いことが示された。上記と同様にカナグリフロジン投与による UGE の増加が関連している可能性がある。
- ・ 血液量減少（体位性めまい，脱水，起立性低血圧など）：国内の安全性統合解析において，カナグリフロジン群はプラセボ群と同程度の発現率であったが，海外の安全性統合解析において，プラセボ群や全対照群と比較して発現率が高かった。血液量減少に関する有害事象は用量依存性が認められた。カナグリフロジンの UGE 増加によって引き起こされる可能性のある浸透圧利尿に関する有害事象（頻尿，口渇，多尿など）の発現率も高く，血液量減少はこれに伴うものと考えられる。海外の安全性統合解析の結果から，カナグリフロジン 300 mg 投与では，ループ利尿薬併用時，75 歳以上の高齢者，中等度以上の腎機能障害患者がリスク因子として特定された。一方，100 mg 投与では，これらの被験者層で発現率が顕著に増加することはなかった。

カナグリフロジンの注目すべき有害事象のうち，国内外の臨床試験結果から以下の有害事象は安全性上のリスクは低いと考えられた。

- ・ 低血糖（SU 又はインスリン製剤非併用時）：国内の臨床試験では，SU 併用時に比べ，それ以外の血糖降下薬との併用時及び単独療法時での低血糖の発現率は低かった。海外のいくつかの臨床試験においては，プラセボ群と比較してやや高い発現率を示したが，高度な低血糖の発現率は低く，プラセボ群と大きく変わらなかった。したがって，SU 又はインスリン製剤非併用時での低血糖のリスクは低いと考えられた。
- ・ 骨の安全性：国内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たが体重減少に伴うものと考えられた。骨折の有害事象は，国内の臨床試験においてわずかに認められたが，発現率はプラセボ群より低かった。また，海外臨床試験における骨折の発現率は全対照群よりわずかに高かったが，投与早期の発現率の差であり，骨密度への影響も軽微であることから，カナグリフロジン投与による骨への直接的な影響による可能性は低いと考えられた。
- ・ 腎機能への影響：国内統合解析において，eGFR は投与早期に用量依存的な低下が見ら

れ、その後投与継続中に回復傾向を示した。投与後のいずれかの測定時点で eGFR が 80 mL/min/1.73m² 未満かつ投与前値から 30%を超えて低下した被験者の割合は 100 mg 群及び 200 mg 群ではプラセボ群と同程度であった。一方、海外統合解析において、この割合は 300 mg 群で高く、100 mg 群はプラセボ群と同程度であった。また、中等度腎機能障害患者では、この割合はプラセボ群と比較して、100 mg 群及び 300 mg 群で高かった。カナグリフロジン投与によって eGFR の PDLC 基準に該当した被験者の多くは投与継続又は投与終了後には eGFR が投与前値付近まで回復した。国内統合解析において、カナグリフロジン投与による腎関連有害事象の発現率は低かった。また、尿中アルブミン／クレアチニン比はカナグリフロジン投与により改善方向への変動が見られた。これらの結果から、カナグリフロジン投与によって腎に器質的な傷害が惹起される可能性は低く、認められた eGFR の低下は、血液量減少に起因したものと考えられた。

- ・ 悪性腫瘍（特に注目した副腎褐色細胞腫、腎尿細管腫瘍、精巣間細胞腫、乳癌、膀胱癌）：国内臨床試験では、乳癌が 100 mg 群の 2 名に報告されたのみであった。2012 年 11 月 15 日時点の海外第 III 相試験のプールデータでは、注目した副腎褐色細胞腫、腎尿細管腫瘍、精巣間細胞腫、乳癌、膀胱癌に関して、カナグリフロジン群と全対照群の間に発現率の不均衡は見られなかった。
- ・ 心血管への影響：国内臨床試験でカナグリフロジン投与によって LDL-C の用量依存的な上昇が見られた。LDL-C はカナグリフロジン 100 mg 投与により、投与 12 週後をピークとして上昇したが、その後は低下し、投与 52 週後では投与前値まで回復した。200 mg 投与でも、LDL-C は上昇したが、投与継続により回復傾向を示した。海外臨床試験のメタアナリシスでは MACE プラスの全対照群に対するカナグリフロジン群の HR は 0.91（95%信頼区間：0.68～1.22）であり、本解析の目的である 95%信頼区間の上限は 1.8 未満であった。DIA3008 試験（CANVAS 試験）でのカナグリフロジン群とプラセボ群の投与開始後 30 日間の MACE プラスイベントの発現件数の不均衡は偶発的なものである可能性が高いと考えられた。CANVAS 試験は継続中であり、今後更なる CV イベント評価を行う予定である。
- ・ 血中ケトン体増加：カナグリフロジン投与で見られた血中ケトン体の増加は、カナグリフロジンの UGE 増加作用により、代償的に脂肪酸代謝が亢進され、ケトン体が生成したことによるものと考えられた。カナグリフロジン投与による血中ケトン体の増加は、安全性上大きな問題になるものではないと考えられた。
- ・ その他（皮膚症状、光過敏性、肝機能障害、消化器症状、VTE の有害事象）：国内外の臨床試験において、カナグリフロジン投与によって、プラセボ群又は全対照群との発現率の明確な不均衡は見られなかった。また、カナグリフロジン投与によって、肝機能障害が発現するリスクは低いと考えられた。

(5) 臨床検査値の評価

国内統合解析 1 において、ヘマトクリット値の 24 週後における投与前値からの平均変化量は、100 mg 群 (2.38%) 及び 200 mg 群 (2.60%) でプラセボ群 (0.07%) と比較して高かった。ヘマトクリット値の上昇は、4 週後から認められ、20 週後で最大となった。ヘモグロビン量も同様の傾向を示した。これらの変化は、カナグリフロジンの利尿作用に関連する血液量減少により生じたと考えられた。血清 K の変動に関しては 100 mg 群、200 mg 群でプラセボ群と比較して大きな違いは見られなかった。また、その他の項目でプラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群で臨床的に意義のある変動は見られなかった。中等度腎機能障害患者においても、正常腎機能者又は軽度腎機能障害患者とおおむね違いは見られなかった。なお、骨関連マーカー、腎機能検査値、肝機能検査値、脂質、血中ケトン体は「注目すべき有害事象」の項でそれぞれ記述した。

(6) 有害事象の部分集団解析

国内統合解析 1 及び 2 において、カナグリフロジン投与による安全性に関して、性別、年齢、投与前の HbA1c、eGFR、BMI、糖尿病合併症の有無及びその他の合併症の有無で大きな影響は認められなかった。100 mg 群及び 200 mg 群で外陰腔感染症の有害事象が男性生殖器感染症の有害事象より発現率が高く、また尿路感染症の有害事象も男性より女性で発現率が高かった。これらの副作用も同様の傾向であった。なお、中等度腎機能障害患者及び高齢者に対する安全性は次の項に示した。

(7) 中等度腎障害患者及び高齢者に対する安全性

国内外の臨床試験において、中等度腎機能障害患者に対するカナグリフロジンの安全性は正常腎機能者及び軽度腎機能障害患者とおおむね同様であった。海外臨床試験において、血液量減少に関する有害事象に関しては、正常腎機能者又は軽度腎機能障害患者に比べて中等度腎機能障害患者で発現率がやや高く、またカナグリフロジン 100 mg 投与よりも 300 mg 投与で発現率は高かった。更に、カナグリフロジン 300 mg 投与では、中等度腎機能障害は血液量減少に関する有害事象の重要なリスク因子であることが示された。

国内外の臨床試験において、高齢者に対するカナグリフロジンの安全性は非高齢者とおおむね同様であった。国内臨床試験において、低血糖発現率は、非高齢者に比べて高齢者で高く、外陰腔感染症の有害事象発現率は高齢者より非高齢者で高かった。また、海外臨床試験において、カナグリフロジン 300 mg 投与では、年齢 75 歳以上は血液量減少に関する有害事象の重要なリスク因子であることが示された。カナグリフロジン 100 mg 投与では中等度腎機能障害及び高齢者共に血液量減少に関する有害事象が顕著に増加することはなかった。

(8) 血糖降下薬との併用による安全性

国内の臨床試験において、経口血糖降下薬との併用による安全性は、単独療法と比較して大きな違いはなかった。SU との併用においては、単独又はそれ以外の経口血糖降下薬との併用と比較して、低血糖症及び無自覚性低血糖の発現率が高かった。それ以外に各併用療法

で発現率が特異的に高くなる有害事象は見られなかった。

海外のインスリン製剤との併用試験では、カナグリフロジン投与（100 mg 群，300 mg 群）の忍容性は良好で，生殖器真菌感染症及び浸透圧利尿に関する有害事象（多尿，頻尿など）の増加など第 II 相試験及び他の第 III 相試験の結果とほぼ一致した．低血糖症の有害事象発現率は，プラセボ群と比較して 100 mg 群及び 300 mg 群で高かった．尿路感染症の有害事象の発現率は全般的に低く，プラセボ群及び 100 mg 群と比較して 300 mg 群でやや高かった．

(9) 安全性の結論

国内の2型糖尿病患者における52週間までのカナグリフロジン投与の安全性はほぼ予測された範囲内（非臨床試験及び海外の臨床試験に基づいたデータ）であり，安全性に大きな問題は認められなかった．国内外の臨床試験において，カナグリフロジン投与により，いくつかの安全性上のリスク（SU 又はインスリン製剤併用時の低血糖，外陰陰感染症，男性生殖器感染症，尿路感染症，血液量減少）を特定したが，その大部分は軽度であり，無処置又は一般的な治療により管理可能であった．また，カナグリフロジンと他の血糖降下薬の併用療法における安全性は単独療法と比較して，SU 又はインスリン製剤との併用で低血糖の発現率が高くなったが，その他には有害事象の発現に顕著な違いは見られなかった．

血液量減少に関する有害事象の発現率及び血液量減少に関連した臨床検査値（ヘマトクリット値，eGFR など）の変動は，カナグリフロジン 100 mg 投与よりも 200 mg 投与でやや大きかった．また，海外臨床試験において，血液量減少に関する有害事象の発現率は正常腎機能者又は軽度腎機能障害患者と比較して中等度腎機能障害患者でやや高かったが，カナグリフロジン 100 mg 投与では 300 mg 投与よりも発現率は低かった．これらの項目以外は，正常腎機能，軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者において，カナグリフロジン 100 mg 投与と 200 mg 投与及び 300 mg 投与で大きな違いは見られなかった．

以上のとおり，国内の2型糖尿病患者（正常腎機能～中等度腎機能障害）において，血液量減少に関する有害事象の発現率や関連する臨床検査値の変動はカナグリフロジン 100 mg 投与よりも 200 mg 投与の方がやや大きかったものの，カナグリフロジン 100 mg 及び 200 mg 投与はおおむね安全かつ良好な忍容性を有するプロファイルであることが示された．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

国内第 III 相試験において、カナグリフロジン 100 mg 及び 200 mg の 1 日 1 回投与による血糖低下作用が確認され、各用量の効果に大きな差は見られなかった。血液量減少に関する有害事象の発現率や関連する臨床検査値の変動は 100 mg よりも 200 mg 投与の方がやや大きかったが、いずれの用量においても安全性に大きな問題は認められなかった。これらのことからカナグリフロジンの至適用量は、100 mg であると判断した。以下にカナグリフロジン 100 mg 投与におけるベネフィットとリスクを考察する。

2.5.6.1 ベネフィット

カナグリフロジンは、腎臓の近位尿細管に分布しグルコース再吸収に関与する SGLT2 を阻害する新規作用機序を有する薬剤である。2 型糖尿病患者では尿細管での SGLT2 の発現が亢進しており、それに伴い腎臓における糖再吸収量が増加することが、高血糖の成因の一つと考えられている。カナグリフロジンは SGLT2 を阻害して腎でのグルコース再吸収を抑制し、血中に過剰に存在するグルコースの尿中排泄を促進することから、血糖コントロール改善が期待できる。

(1) 血糖低下作用と効果の持続

食事療法・運動療法のみで血糖コントロール不良な 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相検証的試験 (TA-7284-05 試験) において、カナグリフロジン 100 mg を 24 週間投与した際の HbA1c 変化量のプラセボ群との差は -1.03% であり、プラセボ群と比較して有意に低下した。空腹時血糖値及び糖負荷後血糖値の推移から、カナグリフロジンの HbA1c 低下作用は空腹時血糖値の低下及び食後の血糖値上昇の抑制が寄与していると考えられた。また、投与前値の HbA1c を層別因子とした解析の結果から、カナグリフロジンの血糖低下作用は血糖値依存的であることが示された。国内第 III 相単独又は併用療法長期投与試験 (TA-7284-06 試験) の単独療法グループでは、カナグリフロジン 100 mg の 52 週間投与により投与前値と比較して有意な HbA1c 低下が認められた。HbA1c は投与 12 週以降、空腹時血糖値は投与 4 週以降 52 週まで投与前値からの変化量を維持した。以上の結果から、カナグリフロジン 100 mg の単独療法による血糖低下作用が示され、その効果が 52 週間にわたり減弱することなく持続することが確認された。

(2) 膵 β 細胞機能の改善

2 型糖尿病の発症機序にはインスリン抵抗性と共に膵 β 細胞機能不全が関与している。膵 β 細胞機能の障害は発症初期より認められ、治療開始後も徐々に進行することから、障害の進行を遅延又は抑止することが 2 型糖尿病の病態悪化を防ぐことにつながる。カナグリフロジンは UGE の増加により血糖値を低下させるため、膵 β 細胞への負荷及び糖毒性を軽減し、膵 β 細胞機能の維持・改善作用を発揮する可能性がある。国内第 III 相試験において、膵 β

細胞機能の評価指標である HOMA2-%B はプラセボと比較して上昇し、プロインスリン/C-ペプチド比は低下したことから、カナグリフロジンによる膵 β 細胞機能の改善が示唆された。TA-7284-05 試験の 75gOGTT において糖負荷後の血糖値の上昇はカナグリフロジン投与により抑制されたが、C-ペプチドは投与前と同様に上昇した。海外第 III 相試験における FS-MMTT の結果からもカナグリフロジンによるインスリン分泌能改善の可能性が示された。

以上の結果から、カナグリフロジン 100 mg 投与による膵 β 細胞機能の改善が期待され、効果の持続に寄与している可能性がある。

(3) 単独療法からインスリンや複数薬剤との併用療法まで幅広い治療法での一貫した血糖低下作用

2 型糖尿病患者の治療は食事療法・運動療法から開始する。良好な血糖コントロールが得られない場合には血糖降下薬の使用を検討し、1 種類の血糖降下薬で不十分な場合は異なる作用機序の血糖降下薬との併用を考慮する。新規作用機序を有するカナグリフロジンは、既存の血糖降下薬との併用による効果が期待できる。

TA-7284-06 試験の結果から、カナグリフロジン 100 mg と既存の各種経口血糖降下薬 1 剤との併用により HbA1c が投与前値と比較して有意に低下し、効果が 52 週間減弱することなく持続することが示された。海外第 III 相試験でも、カナグリフロジン 100 mg の単独療法、経口血糖降下薬 1 剤との併用療法（メトホルミン又は SU との併用）においてプラセボと比較して有意な HbA1c の低下が認められた。更に、経口血糖降下薬 2 剤との併用療法（メトホルミンと SU との併用、メトホルミンとピオグリタゾンとの併用）、インスリンとの併用療法においてもプラセボと比較して有意な HbA1c 低下が確認された。

国内及び海外第 III 相試験の結果から、単独療法から複数の血糖降下薬やインスリンとの併用療法まで、幅広い治療法におけるカナグリフロジン 100 mg の血糖低下作用が示された。

(4) 患者背景にかかわらず血糖低下作用

TA-7284-05 試験における背景項目（年齢、性別、罹病期間、糖尿病合併症の有無、eGFR の投与前値など）を層別因子とした解析では、カナグリフロジン 100 mg 投与によりいずれの部分集団でも HbA1c の低下が認められた。CV の既往又は高いリスクを有する 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 III 相 CV アウトカム試験（DIA3008 試験）においても HbA1c の低下が確認された。カナグリフロジンの血糖低下作用は eGFR により影響を受けるが、中等度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上 50 mL/min/1.73m² 未満）を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 III 相試験（DIA3004 試験）及び海外有効性統合解析の中等度腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満）において、カナグリフロジン 100 mg 投与によりプラセボと比較して有意な HbA1c 低下が示されたことから、正常～中等度腎機能障害までの 2 型糖尿病患者において血糖低下作用を有すると考えられる。

(5) 体重減少作用

肥満はインスリン抵抗性を惹起する一因と考えられており、適正な体重に保つことが良好な血糖コントロールの維持に重要である。既存の経口血糖降下薬の中には明確な体重減少効果を有する薬剤はない。TA-7284-05 試験におけるカナグリフロジン 100 mg の 24 週間投与による体重変化率のプラセボ群との差は -3.00%であり、TA-7284-06 試験では、効果は 52 週間減弱することなく持続した。また、SU, TZD のように体重増加をきたしやすい薬剤との併用においても体重減少及び効果の持続が確認された。内臓脂肪蓄積の指標であるウエスト周囲径もカナグリフロジン 100 mg の投与により減少した。海外で実施された第 III 相メトホルミン併用グリメピリド対照試験 (DIA3009 試験) 及び第 III 相高齢 2 型糖尿病患者を対象とした試験 (DIA3010 試験) において脂肪量の減少が示され、DIA3009 試験では腹部脂肪の減少の割合は皮下脂肪よりも内臓脂肪の方が大きいことが示された。カナグリフロジン 100 mg の投与により脂肪量減少を伴う体重減少が認められたことから、肥満の軽減により血糖コントロール改善に寄与することが期待される。

(6) 動脈硬化性疾患のリスク因子 (体重, 収縮期血圧, HDL-C, 中性脂肪) に対する効果

糖尿病は動脈硬化性疾患のリスク因子の一つである。また、腹部肥満を基盤とし、耐糖能異常, 高血圧又は脂質代謝異常のうち複数を合併するメタボリックシンドロームでは更にリスクが増大する。リスク因子を悪化させることなく包括的にコントロールすることが 2 型糖尿病の進展及び動脈硬化性疾患の予防に重要である。国内第 III 相試験ではカナグリフロジン 100 mg の投与により、収縮期血圧の低下が示され、HDL-C 上昇, 中性脂肪の低下も認められた。また、前述のとおり体重及びウエスト周囲径の減少も確認された。カナグリフロジン 100 mg は、血糖に加え、体重, 収縮期血圧及び脂質 (HDL-C, 中性脂肪) のような動脈硬化性疾患の複数のリスク因子に対し、コントロールの補助的作用を示すことが期待される。

(7) 薬物相互作用のリスクが低い

非臨床成績よりカナグリフロジンは CYP3A4, 2C9, 2C8, 2B6 に対して弱い阻害作用を有することが示唆されたが、時間依存的阻害は認められなかった。また、P-gp, MRP2 に対しても弱い阻害作用を有することが示された。海外で実施された薬物相互作用臨床試験、非臨床試験における IC₅₀ 値又は生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションの結果から、カナグリフロジンは CYP3A4, 2C9, 2C8, 2B6, P-gp, MRP2 の基質薬剤の薬物動態に対して顕著な影響を与える可能性は低いと考えられた。

カナグリフロジンは主に UGT1A9 及び 2B4 により代謝され、P-gp 及び MRP2 の基質であることが示唆されている。UGT, P-gp 及び MRP2 を含む薬物代謝酵素及びトランスポーターの非特異的誘導剤であるリファンピシンの併用により、カナグリフロジンの C_{max}, AUC_{0-∞} はそれぞれ 28%, 51%低下した。UGT 及び MRP2 の阻害剤であるプロベネシド, P-gp の阻害剤であるシクロスポリンとの薬物相互作用試験の結果から、UGT 及び MRP2 の阻害剤との併用投与、及び P-gp の阻害剤との併用投与において、カナグリフロジンの薬物動態は顕著な影

響を受けないと考えられた。

以上より、UGT 及びトランスポーターを共に誘導する薬剤との併用時にカナグリフロジンの血中濃度が低下する可能性が示唆されたが、その他に臨床上問題となる薬物相互作用を示唆する結果はなく、薬物相互作用のリスクは低いと考えられる。

(8) 腎・肝機能障害患者における用量調節は不要

海外臨床薬理試験において軽度及び中等度肝機能障害者におけるカナグリフロジン 300 mg を単回投与したときの血漿中濃度を正常肝機能者と比較した結果、カナグリフロジンの C_{max} は軽度及び中等度の肝機能障害者においてそれぞれ 107.49%, 95.79%, $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 109.57%, 110.83% であり、正常肝機能者に対する軽度及び中等度肝機能障害者の血漿中カナグリフロジン濃度の変動は小さかった。海外臨床薬理試験の軽度、中等度及び高度腎機能障害者におけるカナグリフロジン 200 mg を単回投与したときの AUC の上昇は、正常腎機能者と比較して最大でも 1.5 倍程度であり、国内臨床薬理試験の中等度腎機能障害を伴う日本人 2 型糖尿病患者における AUC の上昇は、正常腎機能者と比較して約 1.3 倍であった。TA-7284-06 試験においてカナグリフロジン 200 mg を 52 週間投与したときの安全性が確認されていること、DIA3004 試験の結果からカナグリフロジン 100 mg 及び 300 mg を投与したときの有効性、安全性が確認されていることから、軽度及び中等度の肝機能障害・腎機能障害者において用量調節は不要と考えられる。

(9) 1 日 1 回、1 用量での服用で血糖コントロール可能

既存の経口血糖降下薬には 1 日に 2～3 回の服用や、血糖コントロール状態に応じて用量調節が必要となる薬剤がある。

国内及び海外臨床薬理試験の結果から、カナグリフロジン 100 mg による投与 13～24 時間後での腎尿糖再吸収阻害作用の持続が確認され、24 時間にわたる血糖値推移の検討からも、24 時間を通した血糖低下作用を示すと考えられた。TA-7284-04 試験及び TA-7284-05 試験において、カナグリフロジン 1 日 1 回、100 mg 以上の投与で同程度の血糖改善効果が確認されている。

以上のことから、カナグリフロジンは 1 日複数回の服用や用量調節を行う必要はなく、1 日 1 回、1 用量の服用で使用可能な薬剤と考えられる。

2.5.6.2 リスク

(1) SU 又はインスリン製剤併用時の低血糖リスク

血糖値が RT_G 以下の場合は、尿中グルコースの排泄はほとんど起こらない。カナグリフロジンは、SGLT2 阻害により RT_G を低下させるが、TA-7284-02 試験におけるカナグリフロジン 100 mg 投与時の RT_{G0-24h} は低血糖症状が起こる目安と考えられている 70 mg/dL を下回らず、またカナグリフロジンは直接的にインスリン分泌を促進しないことから、低血糖を引き起こ

す可能性は低いと考えられる。一方、SU、速効型インスリン分泌促進薬及びインスリン製剤の血糖低下作用は血糖値に依存しないため低血糖が発現しやすい。

TA-7284-06 試験の SU グループにおける人年あたりの事象発生率は単独又は他の併用グループより高く、海外第 III 相試験においてもインスリン製剤やグルコース非依存性インスリン分泌促進薬（SU、速効型インスリン分泌促進薬）との併用時は他の血糖降下薬併用時と比較して高かった。TA-7284-06 試験において SU を減量した被験者の人年あたりの事象発生率は減量後に低下した。

国内第 II 相及び第 III 相試験（国内統合解析 1）において、カナグリフロジン単独療法における人年あたりの低血糖事象発生率はプラセボ群で 0.05, 100 mg 群で 0.25, 200 mg 群で 0.32 であった。カナグリフロジン群では無自覚性低血糖の割合が高く、症状を伴う低血糖の発現は少なかった。いずれの低血糖も軽度であり、低血糖の有害事象を理由とした投与中止はなく、食事などの摂取ですべて回復した。海外第 III 相単独療法プラセボ対照試験（DIA3005 試験）におけるカナグリフロジン群の人年あたりの低血糖の事象発生率はプラセボ群よりも低く、カナグリフロジン単独療法における低血糖リスクは低いと考えられる。TA-7284-06 試験における SU グループを除く併用療法グループの人年あたりの事象発生率は単独療法グループの事象発生率と変わらない、又はわずかに高い程度であった。国内第 III 相試験で報告された低血糖の多くは軽度であり、高度な低血糖は発現しなかった。いずれの事象も食事やグルコースの摂取又は無処置で回復した。海外第 III 相試験では高度な低血糖の発現率はプラセボ群より低かった。第 III 相メトホルミン併用グリメピリド対照試験（DIA3009 試験）の結果から、カナグリフロジンの低血糖発現率は、グリメピリドと比較して有意に低いことが示された。

以上の結果から、SU 又はインスリン製剤併用時には他の血糖降下薬との併用時に比べ低血糖の発現率が高くなることが予想されることから、併用する場合には SU 又はインスリン製剤の減量を検討するよう添付文書にて注意喚起を行う。

(2) 外陰腔感染症

国内第 II 相及び第 III 相試験、海外第 III 相試験におけるカナグリフロジン群の外陰腔感染症（外陰部腔カンジダ症、外陰腔真菌感染、外陰部腔炎など）の発現率はプラセボ群と比べ高かった。国内臨床試験で発現した外陰腔感染症の有害事象の大部分は軽度で、中止に至った事象はほとんどなく、抗真菌薬又は抗菌薬により軽快又は回復した。また、繰り返し発現した被験者の割合は低かった。

カナグリフロジン投与により外陰腔感染症の発現率は高くなるが、投与を継続した状態でも抗真菌薬、抗菌薬投与により治療可能であり、慢性化や再発を繰り返す可能性は低いと考えられる。

(3) 男性生殖器感染症

国内第 II 相及び第 III 相試験において、男性生殖器感染症（亀頭炎、亀頭包皮質炎、カンジ

ダ性亀頭炎など)は、カナグリフロジン群では TA-7284-06 試験のみで発現した。カナグリフロジン群において、これらの発現率は低く、TA-7284-05 試験のプラセボ群の発現頻度と同程度であった。有害事象はすべて軽度であり、中止に至った事象はほとんどなく、重篤な事象はなかった。有害事象の大部分は抗真菌薬又は抗菌薬の投薬処置により回復した。一方、海外第 III 相試験における男性生殖器感染症の発現率はプラセボ群と比較して高かったが、程度は軽度又は中等度であり、中止に至った有害事象はほとんどなかった。大部分は抗真菌薬によって治療され回復し、繰り返し発現した被験者はわずかであった。

国内臨床試験において男性生殖器感染症の発現率の増加は認められていないが、海外臨床試験で見られたように発現率が増加する可能性がある。ただし、カナグリフロジン投与継続下で抗真菌薬、抗菌薬による治療が可能であり、慢性化や再発を繰り返す可能性は低いと考えられる。

(4) 尿路感染症

国内第 II 相及び第 III 相試験におけるカナグリフロジン群の尿路感染症発現率はプラセボ群と同程度であった。男性と比べ女性での発現率が高かったが、男女共に大部分の事象は軽度で、抗菌薬により治療され回復又は軽快し、繰り返し発現した被験者の割合は低かった。また、中止に至った事象はほとんどなく、重篤な事象はなかった。海外 DS1 の 100 mg 群における発現率はプラセボ群に比べやや高かったが、大部分は軽度又は中等度であり抗菌薬により治療可能であった。また、上部尿路感染症の発現率は 0.1%と低かった。中止に至った事象及び重篤な事象はほとんどなかった。海外 DS1 よりも平均年齢の高い海外 DS2 (中等度腎機能障害データセット) の 100 mg 群における人年あたりの事象発生率はプラセボ群及び海外 DS1 における事象発生率と同程度であった。大部分は軽度又は中等度であり、中止に至った事象、重篤な事象はほとんどなかった。

国内臨床試験では尿路感染症の明確な発現率の増加は認められなかったが、海外臨床試験で見られたように発現率が増加する可能性がある。ただし、カナグリフロジン投与継続下で抗菌薬の投与などにより治療可能であり、重篤化や慢性化又は再発を繰り返す可能性は低いと考えられる。

(5) 血液量減少

カナグリフロジンによる UGE の増加が浸透圧利尿に伴う血液量減少を引き起こす可能性がある。国内第 II 相及び第 III 相試験におけるヘモグロビン量、ヘマトクリット値、BUN、血清クレアチニンの上昇及び eGFR の低下は血液量減少によるものと考えられた。カナグリフロジン群の浸透圧利尿に関する有害事象(頻尿、口渇、多尿など)の発現率はプラセボ群と比較してやや高く、大部分は軽度であり重篤な事象はなかった。一方、カナグリフロジン群の血液量減少に関する有害事象の発現率は低く、プラセボ群と同程度であった。主な血液量減少に関する有害事象は体位性めまい、脱水、起立性低血圧で、大部分が軽度で中止に至った事象はほとんどなく、重篤なものはなかった。浸透圧利尿に関する有害事象の大部分は

投与早期（投与 4 週以内）に発現したが、血液量減少に関する有害事象は、100 mg 群では発現時期に特定の傾向は見られず、200 mg 群では特に体位性めまいが投与後の比較的早期に発現する傾向が見られた。カナグリフロジン群において、海外 DS3（全実薬又はプラセボ対照試験広範データセット）で報告された血液量減少に関する有害事象は全対照群と比較するとわずかに高く、用量依存性が認められた。大部分は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象の発現率は低かった。カナグリフロジンの投与を受けた被験者の多くは、血液量減少に関する有害事象が発現した場合においても中止に至った有害事象は少なく、投薬が継続可能であった。部分集団の解析から、カナグリフロジン 300 mg 投与では、年齢 75 歳以上の高齢者、ループ利尿薬併用時及び中等度以上の腎機能障害患者（eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満）は血液量減少に関する有害事象の重要なリスク因子であることが示された。100 mg 投与では、年齢 75 歳以上の高齢者、ループ利尿薬併用時及び中等度以上の腎機能障害患者（eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満）で血液量減少に関する有害事象の発現率が顕著に増加することはなかった。

以上の結果から、カナグリフロジン投与後に血液量減少に関する有害事象の発現が高くなる可能性が示唆された。カナグリフロジン投与中は観察を十分行い、体位性めまい、脱水、起立性低血圧などが認められた場合には患者の状態に応じて適切な処置を行うように添付文書において注意喚起を行う。

(6) CV イベント

動脈硬化性疾患の重要なリスク因子の一つに LDL-C が挙げられる。国内第 II 相及び第 III 相試験（国内統合解析 2）の 100 mg 群において LDL-C は投与 12 週をピークとして上昇したが、その後は低下し、投与 52 週後では投与前値まで回復した。海外第 III 相試験においても LDL-C は用量依存的に上昇した。non-HDL-C の上昇や一部試験で追加測定した Apo B の上昇が確認されたが、これらの上昇の程度は LDL-C の上昇と比較して小さかった。また、100 mg 投与時の総 LDL-C 粒子数の増加は大粒子 LDL-C によるものであり、小粒子 LDL-C 数には変化がなかった。カナグリフロジンによる LDL-C などのリスク因子の上昇に関しては、体重、収縮期血圧、HDL-C、中性脂肪、血糖値などの他のリスク因子に対する好ましい効果や CV イベントの発現状況も考慮して評価する必要がある。

カナグリフロジン群において、国内第 II 相及び第 III 相試験で報告された CV の有害事象発現率は低く、プラセボと同程度であった。

海外第 II 相及び第 III 相試験における CV メタアナリシスでは MACE プラス（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院）の全対照群に対するカナグリフロジン群の HR は 0.91（95%信頼区間：0.68～1.22）であった。

CV 既往あるいは高リスク患者を対象とした海外臨床試験（DIA3008 試験）を継続中であり、今後引き続き評価を行う予定である。

2.5.6.3 結論

カナグリフロジン 100 mg の 1 日 1 回投与は、新規作用機序である尿中グルコース排泄の促進により、運動療法や食事療法又は既存治療で血糖コントロール不良な 2 型糖尿病患者の空腹時血糖値、食後血糖値を共に低下させ、臨床的に意義のある HbA1c の低下を示した。また、膵 β 細胞機能の改善も示唆されたことから、糖毒性を軽減し、インスリン分泌不全を改善する可能性がある。更に、内臓脂肪の減少を伴う体重減少が認められたことから、インスリン抵抗性の改善も期待できる。これにより糖尿病の進展抑制、長期的な血糖コントロールを可能とし、その結果、糖尿病合併症の発症予防及び進展抑制に寄与できる薬剤と考えられる。

また、カナグリフロジン投与により体重減少、収縮期血圧低下、HDL-C 上昇、中性脂肪低下が認められていることから、カナグリフロジンは、動脈硬化性疾患の発症予防又は進展抑制に求められる血糖値、体重、血圧、脂質を包括的に管理できるプロファイルを有することが示された。LDL-C の一時的な上昇が認められたものの、CV イベントに関しては、海外第 II 相及び第 III 相試験における CV メタアナリシスにおいて、全対照群に対するカナグリフロジン群の CV イベント発生率 (MACE プラスによる評価) の HR は 0.91 (95%信頼区間: 0.68 ~ 1.22) であった。現在も CV 既往あるいは高リスク患者を対象とした海外臨床試験を継続中であり、引き続き評価を行う予定である。

カナグリフロジンに特徴的な副作用としては、生殖器感染症、尿路感染症及び血液量減少が見られたが、いずれもカナグリフロジンの投与中止が必要となる可能性は低く、生殖器感染症や尿路感染症は薬剤による治療が可能であることが示された。また、血糖降下薬で問題となる低血糖に関しては、カナグリフロジン投与時の RT_{G0-24h} は低血糖症状が起こる目安と考えられている 70 mg/dL を下回らず、血糖値が RT_G 以下の場合には尿中グルコースの排泄はほとんど起こらないこと、及びカナグリフロジンの単独療法における国内外の臨床試験結果から、カナグリフロジンの低血糖リスクは低いと考えられる。しかし、インスリンや SU のように血糖値に依存せずに血糖低下作用を示す薬剤との併用時には低血糖リスクに関する管理が必要と考えられることから、これら併用薬の減量を考慮するよう添付文書で注意喚起する予定である。

以上、カナグリフロジン 100 mg は、現在の 2 型糖尿病治療におけるアンメットメディカルニーズに応える良好なプロファイルを有する薬剤であり、幅広い患者層に対して有用性が期待できる新規の薬剤である。

2.5.7 参考文献

- [1] Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2013;1-13. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1517/17425255.2013.791282> [資料番号 : 5.4—1]
- [2] Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32(4):515-31. [資料番号 : 5.4—2]
- [3] 清野裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 門脇孝, 柏木厚典, 荒木栄一, 他. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 (国際標準化対応版). *糖尿病*. 2012;55:485-504. [資料番号 : 5.4—3]
- [4] Global burden [Internet]. International Diabetes Federation. 2011 [cited 2013 May 7]. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden> [資料番号 : 5.4—4]
- [5] 厚生労働省. 結果の概要, 第1部 糖尿病等の状況. 平成19年国民健康・栄養調査報告 [Internet]. 2010:44-55. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu09/dl/01-kekka-01.pdf> [資料番号 : 5.4—5]
- [6] Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 1990;13(6):610-30. [資料番号 : 5.4—6]
- [7] Yki-Järvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev*. 1992;13(3):415-31. [資料番号 : 5.4—7]
- [8] Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22. [資料番号 : 5.4—8]
- [9] Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama study. *Diabetes*. 1996;45(Suppl 3):S14-6. [資料番号 : 5.4—9]
- [10] 堀田饒, 中村二郎, 岩本安彦, 大野良之, 春日雅人, 吉川隆一, 他. アンケート調査による日本人糖尿病の死因 -1991~2000年の10年間. 18,385名での検討-. *糖尿病*. 2007;50:47-61. [資料番号 : 5.4—10]
- [11] 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 東京: 南江堂; 2010. [資料番号 : 5.4—11]
- [12] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89. [資料番号 : 5.4—12]
- [13] Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12. [資料番号 : 5.4—13]
- [14] Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22:920-4. [資料番号 : 5.4—14]
- [15] 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 東京: 文光堂; 2012. [資料番号 : 5.4—15]
- [16] 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2009. 東京: ライフサイエンス出版; 2009. [資料番号 : 5.4—16]
- [17] 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版. 東京: 杏林舎; 2012. [資料番号 : 5.4—17]
- [18] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25. [資料番号 : 5.4—18]
- [19] Li C, Ford ES, Tsai J, Zhao G, Balluz LS, Gidding SS. Serum non-high-density lipoprotein cholesterol concentration and risk of death from cardiovascular diseases among U.S. adults with

- diagnosed diabetes: the third national health and nutrition examination survey linked mortality study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2011 May 23;10:46. Available from: <http://www.cardiab.com/content/10/1/46> [資料番号 : 5.4—19]
- [20] Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest*. 1994;93(1):397-404. [資料番号 : 5.4—20]
- [21] Nomura S. Renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for new anti-diabetic agent. *Curr Top Med Chem*. 2010;10(4):411-8. [資料番号 : 5.4—21]
- [22] Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2873-82. [資料番号 : 5.4—22]
- [23] Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007;261:32-43. [資料番号 : 5.4—23]
- [24] Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27(2):136-42. [資料番号 : 5.4—24]
- [25] Nair S, Wilding JPH. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):34-42. [資料番号 : 5.4—25]
- [26] DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(1):5-14. [資料番号 : 5.4—26]
- [27] Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005;54(12):3427-34. [資料番号 : 5.4—27]
- [28] Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin on the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest*. 1951;30(2):125-9. [資料番号 : 5.4—28]
- [29] 金井好克. 開発中の次世代の治療薬 SGLT 阻害薬. *Mebio*. 2011;28(4):111-7. [資料番号 : 5.4—29]
- [30] Devineni D, Morrow L, Hompesch M, Skee D, Vandebosch A, Murphy J, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):539-45. [資料番号 : 5.4—30]
- [31] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53. [資料番号 : 5.4—31]
- [32] Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:103-17. [資料番号 : 5.4—32]
- [33] Bohannon NJV. Treatment of vulvovaginal candidiasis in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:451-6. [資料番号 : 5.4—33]
- [34] Lisboa C, Santos A, Dias C, Azevedo F, Pina-Vaz C, Rodrigues A. Candida balanitis: risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:820-6. [資料番号 : 5.4—34]
- [35] Chen SL, Jackson SL, Boyko EJ. Diabetes mellitus and urinary tract infection: epidemiology, pathogenesis and proposed studies in animal models. *J Urol*. 2009;182:S51-6. [資料番号 : 5.4—35]
- [36] Halprin KM, Ohkawara A, Adachi K. Glucose entry into the human epidermis: I. The concentration of glucose in the human epidermis. *J Invest Dermatol*. 1967;49:559-60. [資料番号 : 5.4—36]

- [37] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005;48:1292-9. [資料番号 : 5.4—37]
- [38] Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*. 2008;31(5):845-51. [資料番号 : 5.4—38]
- [39] Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1395-402. [資料番号 : 5.4—39]
- [40] Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone*. 2002;31:547-55. [資料番号 : 5.4—40]
- [41] Schwartz AV, Johnson KC, Kahn SE, Shepherd JA, Nevitt MC, Peters AL, et al. Effect of 1 year of an intentional weight loss intervention on bone mineral density in type 2 diabetes: results from the Look AHEAD randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2012;27:619-27. [資料番号 : 5.4—41]
- [42] Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Travison TG, Sambrook PN, Blyth FM, et al. The role of fat and lean mass in bone loss in older men: findings from the CHAMP study. *Bone*. 2011;49:1299-305. [資料番号 : 5.4—42]
- [43] Hinton PS, Rector RS, Linden MA, Warner SO, Dellsperger KC, Chockalingam A, et al. Weight-loss-associated changes in bone mineral density and bone turnover after partial weight regain with or without aerobic exercise in obese women. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:606-12. [資料番号 : 5.4—43]
- [44] Hyldstrup L, Andersen T, McNair P, Breum L, Transbøl I. Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight reduction. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;129:393-8. [資料番号 : 5.4—44]
- [45] Shapses SA, Von Thun NL, Heymsfield SB, Ricci TA, Ospina M, Pierson RN Jr, et al. Bone turnover and density in obese premenopausal women during moderate weight loss and calcium supplementation. *J Bone Miner Res*. 2001;16(7):1329-36. [資料番号 : 5.4—45]
- [46] Devine A, Dick IM, Dhaliwal SS, Naheed R, Beilby J, Prince RL. Prediction of incident osteoporotic fractures in elderly women using the free estradiol index. *Osteoporos Int*. 2005;16:216-21. [資料番号 : 5.4—46]
- [47] Gonnelli S, Caffarelli C, Tanzilli L, Merlotti D, Gennari L, Rossi S, et al. The association of body composition and sex hormones with quantitative ultrasound parameters at the calcaneus and phalanges in elderly women. *Calcif Tissue Int*. 2011;89(6):456-63. [資料番号 : 5.4—47]
- [48] Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SMF, Smit JH, de Ronde W, Lips P. The association of sex hormone levels with quantitative ultrasound, bone mineral density, bone turnover and osteoporotic fractures in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:295-303. [資料番号 : 5.4—48]
- [49] Scholl-Bürgi S, Santer R, Ehrich JHH. Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2394-6. [資料番号 : 5.4—49]
- [50] Francis J, Zhang J, Farhi A, Carey H, Geller DS. A novel SGLT2 mutation in a patient with autosomal recessive renal glucosuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2893-5. [資料番号 : 5.4—50]
- [51] Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*. 2011;91:733-94. [資料番号 : 5.4—51]
- [52] Talley NJ, Jones M, Nuyts G, Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1107-11. [資料番号 : 5.4—52]
- [53] Committees & Meeting Materials [Internet]. FDA briefing document. NDA 202293 Dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg. Sponsor: Bristol-Myers Squibb. Advisory Committee Meeting. July 19, 2011. Available from:

- <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm262994.pdf>. [資料番号 : 5.4—53]
- [54] Chen J, Williams S, Ho S, Loraine H, Hagan D, Whaley JM, et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members. *Diabetes Ther.* 2010;1(2):57-92. [資料番号 : 5.4—54]
- [55] Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med.* 2006;166:1871-7. [資料番号 : 5.4—55]
- [56] Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(18):2134-41. [資料番号 : 5.4—56]
- [57] Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, et al. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke.* 2010;41:203-9. [資料番号 : 5.4—57]
- [58] Balasse EO, Fery F. Ketone body production and disposal: effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab Rev.* 1989;5(3):247-70. [資料番号 : 5.4—58]
- [59] Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM, Buckley JD. Effects of a low carbohydrate weight loss diet on exercise capacity and tolerance in obese subjects. *Obesity.* 2009;17:1916-23. [資料番号 : 5.4—59]
- [60] Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2005;142:403-11. [資料番号 : 5.4—60]
- [61] McNally MA, Hartman AL. Ketone bodies in epilepsy. *J Neurochem.* 2012;121:28-35. [資料番号 : 5.4—61]
- [62] Oguni M, Inoue N, Takahata K, Koseki M. Is modified atkins diet therapy applicable for adults with intractable epilepsy patients? - A short trial in adult volunteers. *Epilepsy & Seizure.* 2011;4(1):7-14. [資料番号 : 5.4—62]
- [63] National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Very low-calorie diets. *JAMA.* 1993;270:967-74. [資料番号 : 5.4—63]
- [64] Delbridge E, Proietto J. State of the science: VLED (very low energy diet) for obesity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(Suppl):49-54. [資料番号 : 5.4—64]
- [65] Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Frederick DW, Pongratz RL, et al. SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic β -cell function. *Diabetes.* 2011;60:890-8. [資料番号 : 5.4—65]
- [66] Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pelleymounter MA. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. *Obesity.* 2012;20:1645-52. [資料番号 : 5.4—66]