カナグル錠® 100mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は田辺三菱製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません.

田辺三菱製薬株式会社

カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.2.1　品質に関する試験 5
1.5.2.2　非臨床試験 5
1.5.2.2.1　薬理試験 5
1.5.2.2.2　薬物動態試験 5
1.5.2.2.3　毒性試験 5
1.5.2.3　臨床試験 5
1.5.3　申請効能・効果及び用法・用量 5
1.5.4　参考文献 6

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）
db/db	BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	－
JRD 社	Janssen Research & Development, LLC	Janssen Research & Development 社
SGLT	Sodium Glucose co-transporter	ナトリウムーグルコース共輸送体

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

カナグリフロジン水和物は田辺三菱製薬株式会社にて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 阻害薬であり（図 1.5.1－1），本邦ではカナグル®錠として販売中である．カナグリフロジンは 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中に排泄する作用を有し，その結果，血糖降下作用を発揮する．その後の開発において，共同開発会社である Janssen Research & Development 社（以下，JRD 社）が実施した，2 型糖尿病及び心血管リスクの高い被験者を対象としたアウトカム試験（DIA3008 及び DIA4003）から成る CANVAS Program において，カナグリフロジンは腎臓保護作用のエビデンスを示した．更に，JRD 社はより腎機能が低下した患者を対象とした第 III 相試験として Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation 試験（以下，CREDENCE 試験）を実施し，カナグリフロジンの腎保護作用を確認した．本邦においては，独立行政法人医薬品医療機器総合機構との治験相談により，国内第 III 相試験を「[redacted]ことについて合意し，TA-7284-14 試験として実施した．

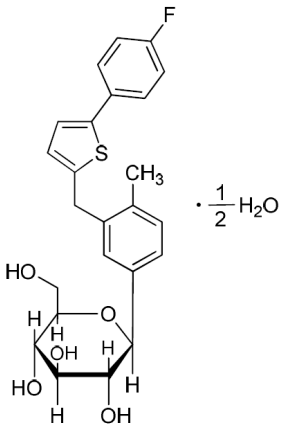


図 1.5.1－1　カナグリフロジン水和物の構造

1.5.2　開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.2－1 に示す．開発の経緯の詳細は，2.5.1 のとおりである．

試験項目	
薬理	腎糖再吸収阻害作用
	糖尿病性腎症に対する作用
薬物動態	分析法及びバリデーション
	その他の薬物動態試験
臨床試験	CREDENCE試験
	TA-7284-14試験



図 1.5.2－1　開発の経緯図

1.5.2.1　品質に関する試験

本承認事項一部変更承認申請（以下，本申請）において，新たな試験は実施していない．

1.5.2.2　非臨床試験

1.5.2.2.1　薬理試験

カナグリフロジンは 2 型糖尿病モデルでアルブミン尿を呈する db/db マウスへの経口投与において，SGLT2 を阻害することによる腎糖再吸収阻害作用及び血糖低下作用を示し，本モデルで観察された尿中アルブミン排泄量増加に対し抑制作用を示した．

1.5.2.2.2　薬物動態試験

1.5.2.2.1 項記載の薬理試験において，腎糖再吸収阻害作用，血糖低下作用，及び尿中アルブミン排泄増加に対する抑制作用を示した用量を db/db マウスに経口投与したときのカナグリフロジンの血漿中曝露量は臨床血漿中曝露量とほぼ同程度であった．

1.5.2.2.3　毒性試験

本申請において，新たな試験は実施していない．

1.5.2.3　臨床試験

本申請においては，国際共同治験である CREDENCE 試験（日本人集団：110 名を含む）及び国内第 III 相試験（以下，TA-7284-14 試験）の 2 試験を評価資料とした．なお，経緯及び結果の詳細は 2.5.4 及び 2.5.5 に記載のとおりである．

1.5.3　申請効能・効果及び用法・用量

以上の検討結果を踏まえ，以下の内容でカナグル®錠 100 mg の本申請を行うこととした（下線部：変更箇所）．なお，本申請において，用法・用量の変更は行わない．

＜効能又は効果（案）＞

○2 型糖尿病

○2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病

　ただし，末期腎不全又は透析施行中の患者を除く．

1.5.4　参考文献

該当なし

カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
1.6　外国における使用状況等に関する資料 4
1.6.1　外国における使用状況 4
1.6.2　米国添付文書 6
1.6.2.1　米国添付文書　原文 6
1.6.2.2　米国添付文書　和訳概要 54
1.6.3　EU 添付文書 72
1.6.3.3　EU 添付文書　原文 72
1.6.3.4　EU 添付文書　和訳概要 104
1.6.4　企業中核データシート（CCDS） 121

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）
CrCl	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
SGLT	Sodium Glucose co-transporter	ナトリウムーグルコース共輸送体
UGT	Uridine Diphosphate-Glucuronosyl Transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況

カナグリフロジンは，2013 年 3 月に米国，同年 11 月に EU，2014 年 7 月に本邦で承認され，2021 年 3 月現在，世界 80 ヶ国以上において 2 型糖尿病の効能・効果で承認されている．また，2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病に関する効能・効果については，2021 年 4 月現在，米国，欧州を含む海外 40 ヶ国以上で承認されている．カナグリフロジンの米国及び EU における承認内容概略を表 1.6－1 及び表 1.6－2 に示す．また最新の米国添付文書及び EU 添付文書の原文及び和訳概要を 1.6.2 及び 1.6.3 に示す．

表 1.6－1　米国における承認内容概略

承認国	米国
販売名	INVOKANA® (canagliflozin) tablets
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
許可年月日	2013 年 3 月 29 日（初回承認） 2020 年 8 月 18 日（最新の承認）
剤型・含量	＜剤型＞ フィルムコート錠 ＜含量＞ 1 錠中にカナグリフロジン 100 mg に相当するカナグリフロジン水和物を含有 1 錠中にカナグリフロジン 300 mg に相当するカナグリフロジン水和物を含有
効能・効果	INVOKANA はナトリウムーグルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害薬であり，以下の適応を有する： • 成人 2 型糖尿病患者における血糖コントロール改善のための食事療法及び運動療法の補助療法． • 心血管疾患と診断されている成人 2 型糖尿病患者における，主要心血管イベントの発現リスク抑制． • アルブミン尿を呈する糖尿病性腎症を合併する成人 2 型糖尿病患者における，以下のリスクの抑制：末期腎疾患，血清クレアチニン値の倍化，心血管死及び心不全による入院． 使用上の制限： • 1 型糖尿病患者には，INVOKANA を投与しないこと．INVOKANA により，1 型糖尿病患者では，糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが増大する可能性がある． • eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満である成人 2 型糖尿病患者には，血糖コントロールの改善を目的として INVOKANA を投与しないこと．
用法・用量	• 推奨開始用量として，100 mg を 1 日 1 回，一日の最初の食事の前に服用する． • 本剤 100 mg 1 日 1 回投与で忍容性が認められ，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上であって，かつ，血糖コントロールの改善が必要な場合には，300 mg 1 日 1 回に増量できる． • 投与開始前及び臨床的に必要な場合には，腎機能を評価する． • 腎機能障害患者では，用量調節が必要となる場合がある． • UGT 誘導剤と併用する場合には，用量を調節する．

表 1.6－2　EU における承認内容概略

承認地域	EU
販売名	Invokana 100 mg film-coated tablets Invokana 300 mg film-coated tablets
会社名	Janssen-Cilag International NV
許可年月日	2013 年 11 月 15 日（初回承認） 2020 年 6 月 26 日（最新の承認）
剤型・含量	＜剤型＞ フィルムコート錠 ＜含量＞ 1 錠中にカナグリフロジン 100 mg に相当するカナグリフロジン水和物を含有 1 錠中にカナグリフロジン 300 mg に相当するカナグリフロジン水和物を含有
効能・効果	Invokana は，食事療法及び運動療法の補助療法として，コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者の治療を適応とする． - メトホルミンが不耐性又は禁忌により不適切である場合には，単剤療法として - 他の糖尿病治療薬との併用療法として 併用療法，血糖コントロール及び心血管イベントに対する影響並びに対象集団に関する試験結果については，4.4 項，4.5 項及び 5.1 項を参照のこと．
用法・用量	＜用法＞ 経口投与 Invokana は 1 日 1 回経口で，望ましくは一日の最初の食事の前に服用する．本錠はかまずにそのまま飲み込むこと． 飲み忘れの場合には，思い出したらすぐに服薬する．しかし，1 日の間に 2 回服用してはならない． ＜用量＞ カナグリフロジンの推奨開始用量は，100 mg の 1 日 1 回投与である．カナグリフロジン 100 mg の 1 日 1 回投与を忍容する患者で，推算糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 以上，又は CrCl が 60 mL/min 以上であり，かつ，より厳格な血糖コントロールが必要な場合には，300 mg を 1 日 1 回経口投与してよい． 75 歳以上の患者，心血管系疾患のある患者又はその他の患者であって，開始時のカナグリフロジンによる利尿作用がリスク要因となる患者に対して用量を増加する場合には，慎重に行うこと．体液量減少を認める患者にあっては，カナグリフロジンの開始前に体液量減少を改善しておくことが望ましい． カナグリフロジンをインスリン製剤やインスリン分泌促進薬（スルホニルウレアなど）に対する追加療法に用いる場合には，低血糖のリスクを軽減するために，インスリン製剤やインスリン分泌促進薬の減量を検討すること．

1.6.2　米国添付文書

米国の最新（2020 年 8 月改訂）版 Prescribing Information の原文及び和訳概要を添付する.

1.6.2.1　米国添付文書　原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use INVOKANA® safely and effectively. See full prescribing information for INVOKANA.

INVOKANA (canagliflozin) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2013

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Boxed Warning, Lower Limb Amputation	Removed 08/2020
Indications and Usage (1)	08/2020
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3)	08/2020
Contraindications, Patients with severe renal impairment being treated for glycemic control (4)	Removed 08/2020
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)	08/2020
Warnings and Precautions, Increases in Low-Density Lipoprotein (5.11)	Removed 09/2019

----------INDICATIONS AND USAGE----------

INVOKANA is a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor indicated:

- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus (1)
- to reduce the risk of major adverse cardiovascular events in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease (1)
- to reduce the risk of end-stage kidney disease, doubling of serum creatinine, cardiovascular death, and hospitalization for heart failure in adults with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy with albuminuria (1).

Limitations of Use:

- INVOKANA is not recommended in patients with type 1 diabetes mellitus. It may increase the risk of diabetic ketoacidosis in these patients (1)
- INVOKANA is not recommended for use to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2 (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- The recommended starting dose is 100 mg once daily, taken before the first meal of the day (2.2)
- Dose can be increased to 300 mg once daily in patients tolerating INVOKANA 100 mg once daily who have an eGFR of 60 mL/min/1.73 m^2 or greater and require additional glycemic control (2.2)
- Assess renal function before initiating and as clinically indicated (2.1)
- Dose adjustment for patients with renal impairment may be required (2.2)
- Adjust dose when taken concomitantly with UGT inducer (2.3, 7.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 100 mg, 300 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- Serious hypersensitivity reaction to INVOKANA (4, 5.8)
- On dialysis (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Lower Limb Amputation: Consider factors that may increase the risk of amputation before initiating INVOKANA. Monitor patients for infection or ulcers of lower limb and discontinue if these occur (5.1)
- Volume Depletion: May result in acute kidney injury. Before initiating INVOKANA, assess and correct volume status in patients with renal impairment, elderly patients, or patients on loop diuretics. Monitor for signs and symptoms during therapy (5.2, 6.1)
- Ketoacidosis: Assess patients who present with signs and symptoms of metabolic acidosis for ketoacidosis, regardless of blood glucose level. If suspected, discontinue INVOKANA, evaluate and treat promptly. Before initiating INVOKANA, consider risk factors for ketoacidosis. Patients on INVOKANA may require monitoring and temporary discontinuation of therapy in clinical situations known to predispose to ketoacidosis (5.3)
- Urosepsis and pyelonephritis: Evaluate patients for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated (5.4)
- Hypoglycemia: Consider a lower dose of insulin or the insulin secretagogue to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with INVOKANA (5.5)
- Necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene): Serious, life-threatening cases have occurred in both females and males. Assess patients presenting with pain or tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, along with fever or malaise. If suspected, institute prompt treatment (5.6)
- Genital mycotic infections: Monitor and treat if indicated (5.7)
- Hypersensitivity reactions: Discontinue INVOKANA and monitor until signs and symptoms resolve (5.8)
- Bone fracture: Consider factors that contribute to fracture risk before initiating INVOKANA (5.9)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- Most common adverse reactions associated with INVOKANA (5% or greater incidence): female genital mycotic infections, urinary tract infection, and increased urination (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-526-7736 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------DRUG INTERACTIONS----------

- UGT inducers (e.g., rifampin): Canagliflozin exposure is reduced. Adjust canagliflozin dose (2.3, 7.1)
- Digoxin: Monitor digoxin levels (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Pregnancy: Advise females of the potential risk to a fetus especially during the second and third trimesters (8.1)
- Lactation: Not recommended when breastfeeding (8.2)
- Geriatrics: Higher incidence of adverse reactions related to reduced intravascular volume (5.2, 8.5)
- Renal impairment: Higher incidence of adverse reactions related to hypotension and renal function (2.3, 5.2, 8.6)
- Hepatic impairment: Not recommended with severe hepatic impairment (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 08/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Prior to Initiation of INVOKANA
2.2 Recommended Dosage
2.3 Concomitant Use with UDP-Glucuronosyl Transferase (UGT) Enzyme Inducers
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Lower Limb Amputation
5.2 Volume Depletion
5.3 Ketoacidosis
5.4 Urosepsis and Pyelonephritis
5.5 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues
5.6 Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)
5.7 Genital Mycotic Infections
5.8 Hypersensitivity Reactions
5.9 Bone Fracture
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Studies Experience

6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 UGT Enzyme Inducers
7.2 Digoxin
7.3 Positive Urine Glucose Test
7.4 Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Glycemic Control Trials in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus
14.2 Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease
14.3 Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Diabetic Nephropathy and Albuminuria
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

INVOKANA (canagliflozin) is indicated:

- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.
- to reduce the risk of major adverse cardiovascular events (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke) in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease (CVD).
- to reduce the risk of end-stage kidney disease (ESKD), doubling of serum creatinine, cardiovascular (CV) death, and hospitalization for heart failure in adults with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy with albuminuria greater than 300 mg/day.

Limitations of Use

INVOKANA is not recommended in patients with type 1 diabetes mellitus. It may increase the risk of diabetic ketoacidosis in these patients *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

INVOKANA is not recommended for use to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2. INVOKANA is likely to be ineffective in this setting based upon its mechanism of action.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Prior to Initiation of INVOKANA

Assess renal function before initiating INVOKANA and as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

In patients with volume depletion, correct this condition before initiating INVOKANA *[see Warnings and Precautions (5.2), Use in Specific Populations (8.5, 8.6)]*.

2.2 Recommended Dosage

See Table 1 for dosage recommendations based on estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Table 1: Recommended Dosage

estimated glomerular filtration rate eGFR (mL/min/1.73 m^2)	**Recommended Dosage**
eGFR 60 or greater	100 mg orally once daily, taken before the first meal of the day. Dose can be increased to 300 mg once daily for additional glycemic control.
eGFR 30 to less than 60	100 mg once daily.
eGFR less than 30	Initiation is not recommended, however patients with albuminuria greater than 300 mg/day may continue 100 mg once daily to reduce the risk of ESKD, doubling of serum creatinine, CV death, and hospitalization for heart failure *[see Indications and Usage (1), Use in Specific Populations (8.6)]*.
On dialysis	Contraindicated *[see Contraindications (4)]*.

2.3 Concomitant Use with UDP-Glucuronosyl Transferase (UGT) Enzyme Inducers

Patients with eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 or greater

If an inducer of UGTs (e.g., rifampin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) is co-administered with INVOKANA, increase the dose to 200 mg (taken as two 100 mg tablets) once daily in patients currently tolerating INVOKANA 100 mg. The dose may be increased to 300 mg once daily in patients currently tolerating INVOKANA 200 mg and who require additional glycemic control *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Patients with eGFR less than 60 mL/min/1.73 m^2

If an inducer of UGTs (e.g., rifampin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) is co-administered with INVOKANA, increase the dose to 200 mg (taken as two 100 mg tablets) once daily in patients currently tolerating INVOKANA 100 mg. Consider adding another antihyperglycemic agent in patients who require additional glycemic control.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- INVOKANA 100 mg tablets are yellow, capsule-shaped, tablets with “CFZ” on one side and “100” on the other side.
- INVOKANA 300 mg tablets are white, capsule-shaped, tablets with “CFZ” on one side and “300” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

- Serious hypersensitivity reaction to INVOKANA, such as anaphylaxis or angioedema *[see Warnings and Precautions (5.8) and Adverse Reactions (6.1, 6.2)]*.

- Patients on dialysis *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Lower Limb Amputation

An increased risk of lower limb amputations associated with INVOKANA use versus placebo was observed in CANVAS (5.9 vs 2.8 events per 1000 patient-years) and CANVAS-R (7.5 vs 4.2 events per 1000 patient-years), two randomized, placebo-controlled trials evaluating patients with type 2 diabetes who had either established cardiovascular disease or were at risk for cardiovascular disease. The risk of lower limb amputations was observed at both the 100 mg and 300 mg once daily dosage regimens. The amputation data for CANVAS and CANVAS-R are shown in Tables 3 and 4, respectively *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Amputations of the toe and midfoot (99 out of 140 patients with amputations receiving INVOKANA in the two trials) were the most frequent; however, amputations involving the leg, below and above the knee, were also observed (41 out of 140 patients with amputations receiving INVOKANA in the two trials). Some patients had multiple amputations, some involving both lower limbs.

Lower limb infections, gangrene, and diabetic foot ulcers were the most common precipitating medical events leading to the need for an amputation. The risk of amputation was highest in patients with a baseline history of prior amputation, peripheral vascular disease, and neuropathy.

Before initiating INVOKANA, consider factors in the patient history that may predispose to the need for amputations, such as a history of prior amputation, peripheral vascular disease, neuropathy and diabetic foot ulcers. Counsel patients about the importance of routine preventative foot care. Monitor patients receiving INVOKANA for signs and symptoms of infection (including osteomyelitis), new pain or tenderness, sores or ulcers involving the lower limbs, and discontinue INVOKANA if these complications occur.

5.2 Volume Depletion

INVOKANA can cause intravascular volume contraction which may sometimes manifest as symptomatic hypotension or acute transient changes in creatinine *[see Adverse Reactions (6.1)]*. There have been post-marketing reports of acute kidney injury which are likely related to volume depletion, some requiring hospitalizations and dialysis, in patients with type 2 diabetes mellitus receiving SGLT2 inhibitors, including INVOKANA. Patients with impaired renal function (eGFR less than 60 mL/min/1.73 m^2), elderly patients, or patients on loop diuretics may be at increased risk for volume depletion or hypotension. Before initiating INVOKANA in patients with one or more of these characteristics, assess and correct volume status. Monitor for signs and symptoms of volume depletion after initiating therapy.

5.3 Ketoacidosis

Reports of ketoacidosis, a serious life-threatening condition requiring urgent hospitalization have been identified in clinical trials and postmarketing surveillance in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus receiving sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, including INVOKANA. In placebo-controlled trials of patients with type 1 diabetes, the risk of ketoacidosis was increased in patients who received SGLT2 inhibitors compared to patients who received placebo. The risk of ketoacidosis may be greater with higher doses. Fatal cases of ketoacidosis have been reported in patients taking INVOKANA. INVOKANA is not indicated for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus *[see Indications and Usage (1)]*.

Patients treated with INVOKANA who present with signs and symptoms consistent with severe metabolic acidosis should be assessed for ketoacidosis regardless of presenting blood glucose levels, as ketoacidosis associated with INVOKANA may be present even if blood glucose levels are less than 250 mg/dL. If ketoacidosis is suspected, INVOKANA should be discontinued, patient should be evaluated, and prompt treatment should be instituted. Treatment of ketoacidosis may require insulin, fluid and carbohydrate replacement.

In many of the postmarketing reports, and particularly in patients with type 1 diabetes, the presence of ketoacidosis was not immediately recognized and institution of treatment was delayed because presenting blood glucose levels were below those typically expected for diabetic ketoacidosis (often less than 250 mg/dL). Signs and symptoms at presentation were consistent with dehydration and severe metabolic acidosis and included nausea, vomiting, abdominal pain, generalized malaise, and shortness of breath. In some but not all cases, factors predisposing to ketoacidosis such as insulin dose reduction, acute febrile illness, reduced caloric intake, surgery, pancreatic disorders suggesting insulin deficiency (e.g., type 1 diabetes, history of pancreatitis or pancreatic surgery), and alcohol abuse were identified.

Before initiating INVOKANA, consider factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis including pancreatic insulin deficiency from any cause, caloric restriction, and alcohol abuse.

For patients who undergo scheduled surgery, consider temporarily discontinuing INVOKANA for at least 3 days prior to surgery *[see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*.

Consider monitoring for ketoacidosis and temporarily discontinuing INVOKANA in other clinical situations known to predispose to ketoacidosis (e.g., prolonged fasting due to acute illness or post-surgery). Ensure risk factors for ketoacidosis are resolved prior to restarting INVOKANA.

Educate patients on the signs and symptoms of ketoacidosis and instruct patients to discontinue INVOKANA and seek medical attention immediately if signs and symptoms occur.

5.4 Urosepsis and Pyelonephritis

There have been postmarketing reports of serious urinary tract infections including urosepsis and pyelonephritis requiring hospitalization in patients receiving SGLT2 inhibitors, including INVOKANA. Treatment with SGLT2 inhibitors increases the risk for urinary tract infections. Evaluate patients for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated *[see Adverse Reactions (6)]*.

5.5 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues

Insulin and insulin secretagogues are known to cause hypoglycemia. INVOKANA may increase the risk of hypoglycemia when combined with insulin or an insulin secretagogue *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Therefore, a lower dose of insulin or insulin secretagogue may be required to minimize the risk of hypoglycemia when used in combination with INVOKANA.

5.6 Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)

Reports of necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene), a rare but serious and life-threatening necrotizing infection requiring urgent surgical intervention, have been identified in postmarketing surveillance in patients with diabetes mellitus receiving SGLT2 inhibitors, including INVOKANA. Cases have been reported in both females and males. Serious outcomes have included hospitalization, multiple surgeries, and death.

Patients treated with INVOKANA presenting with pain or tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, along with fever or malaise, should be assessed for necrotizing fasciitis. If suspected, start treatment immediately with broad-spectrum antibiotics and, if necessary, surgical debridement. Discontinue INVOKANA, closely monitor blood glucose levels, and provide appropriate alternative therapy for glycemic control.

5.7 Genital Mycotic Infections

INVOKANA increases the risk of genital mycotic infections. Patients with a history of genital mycotic infections and uncircumcised males were more likely to develop genital mycotic infections *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Monitor and treat appropriately.

5.8 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including angioedema and anaphylaxis, have been reported with INVOKANA. These reactions generally occurred within hours to days after initiating INVOKANA. If hypersensitivity reactions occur, discontinue use of INVOKANA; treat and

monitor until signs and symptoms resolve *[see Contraindications (4) and Adverse Reactions (6.1, 6.2)]*.

5.9 Bone Fracture

An increased risk of bone fracture, occurring as early as 12 weeks after treatment initiation, was observed in patients using INVOKANA in the CANVAS trial *[see Clinical Studies (14.2)]*. Consider factors that contribute to fracture risk prior to initiating INVOKANA *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following important adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Lower Limb Amputation *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Volume Depletion *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Ketoacidosis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Urosepsis and Pyelonephritis *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's gangrene) *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Genital Mycotic Infections *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Bone Fracture *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to the rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Pool of Placebo-Controlled Trials for Glycemic Control

The data in Table 2 is derived from four 26-week placebo-controlled trials where INVOKANA was used as monotherapy in one trial and as add-on therapy in three trials. These data reflect exposure of 1,667 patients to INVOKANA and a mean duration of exposure to INVOKANA of 24 weeks. Patients received INVOKANA 100 mg (N=833), INVOKANA 300 mg (N=834) or placebo (N=646) once daily. The mean age of the population was 56 years and 2% were older than 75 years of age. Fifty percent (50%) of the population was male and 72% were Caucasian, 12% were Asian, and 5% were Black or African American. At baseline the population had diabetes for an average of 7.3 years, had a mean HbA_{1C} of 8.0% and 20% had established

microvascular complications of diabetes. Baseline renal function was normal or mildly impaired (mean eGFR 88 mL/min/1.73 m^2).

Table 2 shows common adverse reactions associated with the use of INVOKANA. These adverse reactions were not present at baseline, occurred more commonly on INVOKANA than on placebo, and occurred in at least 2% of patients treated with either INVOKANA 100 mg or INVOKANA 300 mg.

Table 2: Adverse Reactions from Pool of Four 26−Week Placebo-Controlled Studies Reported in ≥ 2% of INVOKANA-Treated Patients*

Adverse Reaction	Placebo N=646	INVOKANA 100 mg N=833	INVOKANA 300 mg N=834
Urinary tract infections‡	3.8%	5.9%	4.4%
Increased urination§	0.7%	5.1%	4.6%
Thirst#	0.1%	2.8%	2.4%
Constipation	0.9%	1.8%	2.4%
Nausea	1.6%	2.1%	2.3%
	N=312	**N=425**	**N=430**
Female genital mycotic infections†	2.8%	10.6%	11.6%
Vulvovaginal pruritus	0.0%	1.6%	3.2%
	N=334	**N=408**	**N=404**
Male genital mycotic infections¶	0.7%	4.2%	3.8%

* The four placebo-controlled trials included one monotherapy trial and three add-on combination trials with metformin, metformin and sulfonylurea, or metformin and pioglitazone.

† Female genital mycotic infections include the following adverse reactions: Vulvovaginal candidiasis, Vulvovaginal mycotic infection, Vulvovaginitis, Vaginal infection, Vulvitis, and Genital infection fungal.

‡ Urinary tract infections include the following adverse reactions: Urinary tract infection, Cystitis, Kidney infection, and Urosepsis.

§ Increased urination includes the following adverse reactions: Polyuria, Pollakiuria, Urine output increased, Micturition urgency, and Nocturia.

¶ Male genital mycotic infections include the following adverse reactions: Balanitis or Balanoposthitis, Balanitis candida, and Genital infection fungal.

Thirst includes the following adverse reactions: Thirst, Dry mouth, and Polydipsia.

Note: Percentages were weighted by studies. Study weights were proportional to the harmonic mean of the three treatment sample sizes.

Abdominal pain was also more commonly reported in patients taking INVOKANA 100 mg (1.8%), 300 mg (1.7%) than in patients taking placebo (0.8%).

Placebo-Controlled Trial in Diabetic Nephropathy

The occurrence of adverse reactions for INVOKANA was evaluated in patients participating in CREDENCE, a study in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy with albuminuria > 300 mg/day *[see Clinical Studies (14.3)]*. These data reflect exposure of 2,201 patients to INVOKANA and a mean duration of exposure to INVOKANA of 137 weeks.

- The rate of lower limb amputations associated with the use of INVOKANA 100 mg relative to placebo was 12.3 vs 11.2 events per 1000 patient-years, respectively, with 2.6 years mean duration of follow-up.

- Incidence rates of adjudicated events of diabetic ketoacidosis (DKA) were 0.21 (0.5%, 12/2,200) and 0.03 (0.1%, 2/2,197) per 100 patient-years of follow-up with INVOKANA 100 mg and placebo, respectively.

- The incidence of hypotension was 2.8% and 1.5% on INVOKANA 100 mg and placebo, respectively.

Pool of Placebo- and Active-Controlled Trials for Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes

The occurrence of adverse reactions for INVOKANA was evaluated in patients participating in placebo- and active-controlled trials and in an integrated analysis of two cardiovascular trials, CANVAS and CANVAS-R.

The types and frequency of common adverse reactions observed in the pool of eight clinical trials (which reflect an exposure of 6,177 patients to INVOKANA) were consistent with those listed in Table 2. Percentages were weighted by studies. Study weights were proportional to the harmonic mean of the three treatment sample sizes. In this pool, INVOKANA was also associated with the adverse reactions of fatigue (1.8%, 2.2%, and 2.0% with comparator, INVOKANA 100 mg, and INVOKANA 300 mg, respectively) and loss of strength or energy (i.e., asthenia) (0.6%, 0.7%, and 1.1% with comparator, INVOKANA 100 mg, and INVOKANA 300 mg, respectively).

In the pool of eight clinical trials, the incidence rate of pancreatitis (acute or chronic) was 0.1%, 0.2%, and 0.1% receiving comparator, INVOKANA 100 mg, and INVOKANA 300 mg, respectively.

In the pool of eight clinical trials, hypersensitivity-related adverse reactions (including erythema, rash, pruritus, urticaria, and angioedema) occurred in 3.0%, 3.8%, and 4.2% of patients receiving comparator, INVOKANA 100 mg, and INVOKANA 300 mg, respectively. Five patients experienced serious adverse reactions of hypersensitivity with INVOKANA, which included 4 patients with urticaria and 1 patient with a diffuse rash and urticaria occurring within hours of exposure to INVOKANA. Among these patients, 2 patients discontinued INVOKANA. One patient with urticaria had recurrence when INVOKANA was re-initiated.

Photosensitivity-related adverse reactions (including photosensitivity reaction, polymorphic light eruption, and sunburn) occurred in 0.1%, 0.2%, and 0.2% of patients receiving comparator, INVOKANA 100 mg, and INVOKANA 300 mg, respectively.

Other adverse reactions occurring more frequently on INVOKANA than on comparator were:

Lower Limb Amputation

An increased risk of lower limb amputations associated with INVOKANA use versus placebo was observed in CANVAS (5.9 vs 2.8 events per 1000 patient-years) and CANVAS-R (7.5 vs 4.2 events per 1000 patient-years), two randomized, placebo-controlled trials evaluating patients with type 2 diabetes who had either established cardiovascular disease or were at risk for cardiovascular disease. Patients in CANVAS and CANVAS-R were followed for an average of 5.7 and 2.1 years, respectively *[see Clinical Studies (14.2)]*. The amputation data for CANVAS and CANVAS-R are shown in Tables 3 and 4, respectively.

Table 3: CANVAS Amputations

	Placebo N=1441	**INVOKANA 100 mg N=1445**	**INVOKANA 300 mg N=1441**	**INVOKANA (Pooled) N=2886**
Patients with an amputation, n (%)	22 (1.5)	50 (3.5)	45 (3.1)	95 (3.3)
Total amputations	33	83	79	162
Amputation incidence rate (per 1000 patient-years)	2.8	6.2	5.5	5.9
Hazard Ratio (95% CI)	--	2.24 (1.36, 3.69)	2.01 (1.20, 3.34)	2.12 (1.34, 3.38)

Note: Incidence is based on the number of patients with at least one amputation, and not the total number of amputation events. A patient's follow-up is calculated from Day 1 to the first amputation event date. Some patients had more than one amputation.

Table 4: CANVAS-R Amputations

	Placebo N=2903	**INVOKANA 100 mg (with up-titration to 300 mg) N=2904**
Patients with an amputation, n (%)	25 (0.9)	45 (1.5)
Total amputations	36	59
Amputation incidence rate (per 1000 patient-years)	4.2	7.5
Hazard Ratio (95% CI)	--	1.80 (1.10, 2.93)

Note: Incidence is based on the number of patients with at least one amputation, and not the total number of amputation events. A patient's follow-up is calculated from Day 1 to the first amputation event date. Some patients had more than one amputation.

Renal Cell Carcinoma

In the CANVAS trial (mean duration of follow-up of 5.7 years) *[see Clinical Studies (14.2)]*, the incidence of renal cell carcinoma was 0.15% (2/1331) and 0.29% (8/2716) for placebo and INVOKANA, respectively, excluding patients with less than 6 months of follow-up, less than 90 days of treatment, or a history of renal cell carcinoma. A causal relationship to INVOKANA could not be established due to the limited number of cases.

Volume Depletion-Related Adverse Reactions

INVOKANA results in an osmotic diuresis, which may lead to reductions in intravascular volume. In clinical trials for glycemic control, treatment with INVOKANA was associated with a dose-dependent increase in the incidence of volume depletion-related adverse reactions (e.g., hypotension, postural dizziness, orthostatic hypotension, syncope, and dehydration). An increased incidence was observed in patients on the 300 mg dose. The three factors associated with the largest increase in volume depletion-related adverse reactions in these trials were the use of loop diuretics, moderate renal impairment (eGFR 30 to less than 60 mL/min/1.73 m^2), and age 75 years and older (Table 5) *[see Use in Specific Populations (8.5 and 8.6)]*.

Table 5: Proportion of Patients With at Least One Volume Depletion-Related Adverse Reaction (Pooled Results from 8 Clinical Trials for Glycemic Control)

Baseline Characteristic	Comparator Group* %	INVOKANA 100 mg %	INVOKANA 300 mg %
Overall population	1.5%	2.3%	3.4%
75 years of age and older†	2.6%	4.9%	8.7%
eGFR less than 60 mL/min/1.73 m^{2}†	2.5%	4.7%	8.1%
Use of loop diuretic†	4.7%	3.2%	8.8%

* Includes placebo and active-comparator groups

† Patients could have more than 1 of the listed risk factors

Falls

In a pool of nine clinical trials with mean duration of exposure to INVOKANA of 85 weeks, the proportion of patients who experienced falls was 1.3%, 1.5%, and 2.1% with comparator, INVOKANA 100 mg, and INVOKANA 300 mg, respectively. The higher risk of falls for patients treated with INVOKANA was observed within the first few weeks of treatment.

Genital Mycotic Infections

In the pool of four placebo-controlled clinical trials for glycemic control, female genital mycotic infections (e.g., vulvovaginal mycotic infection, vulvovaginal candidiasis, and vulvovaginitis) occurred in 2.8%, 10.6%, and 11.6% of females treated with placebo, INVOKANA 100 mg, and INVOKANA 300 mg, respectively. Patients with a history of genital mycotic infections were more likely to develop genital mycotic infections on INVOKANA. Female patients who developed genital mycotic infections on INVOKANA were more likely to experience recurrence and require treatment with oral or topical antifungal agents and anti-microbial agents. In females, discontinuation due to genital mycotic infections occurred in 0% and 0.7% of patients treated with placebo and INVOKANA, respectively.

In the pool of four placebo-controlled clinical trials, male genital mycotic infections (e.g., candidal balanitis, balanoposthitis) occurred in 0.7%, 4.2%, and 3.8% of males treated with placebo, INVOKANA 100 mg, and INVOKANA 300 mg, respectively. Male genital mycotic

infections occurred more commonly in uncircumcised males and in males with a prior history of balanitis or balanoposthitis. Male patients who developed genital mycotic infections on INVOKANA were more likely to experience recurrent infections (22% on INVOKANA versus none on placebo), and require treatment with oral or topical antifungal agents and anti-microbial agents than patients on comparators. In males, discontinuations due to genital mycotic infections occurred in 0% and 0.5% of patients treated with placebo and INVOKANA, respectively.

In the pooled analysis of 8 randomized trials evaluating glycemic control, phimosis was reported in 0.3% of uncircumcised male patients treated with INVOKANA and 0.2% required circumcision to treat the phimosis.

Hypoglycemia

In all glycemic control trials, hypoglycemia was defined as any event regardless of symptoms, where biochemical hypoglycemia was documented (any glucose value below or equal to 70 mg/dL). Severe hypoglycemia was defined as an event consistent with hypoglycemia where the patient required the assistance of another person to recover, lost consciousness, or experienced a seizure (regardless of whether biochemical documentation of a low glucose value was obtained). In individual clinical trials of glycemic control *[see Clinical Studies (14.1)]*, episodes of hypoglycemia occurred at a higher rate when INVOKANA was co-administered with insulin or sulfonylureas (Table 6).

Table 6: Incidence of Hypoglycemia* in Randomized Clinical Studies of Glycemic Control

Monotherapy (26 weeks)	**Placebo (N=192)**	**INVOKANA 100 mg (N=195)**	**INVOKANA 300 mg (N=197)**
Overall [N (%)]	5 (2.6)	7 (3.6)	6 (3.0)
In Combination with Metformin (26 weeks)	**Placebo + Metformin (N=183)**	**INVOKANA 100 mg + Metformin (N=368)**	**INVOKANA 300 mg + Metformin (N=367)**
Overall [N (%)]	3 (1.6)	16 (4.3)	17 (4.6)
Severe [N (%)]†	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)
In Combination with Metformin (52 weeks)	**Glimepiride + Metformin (N=482)**	**INVOKANA 100 mg + Metformin (N=483)**	**INVOKANA 300 mg + Metformin (N=485)**
Overall [N (%)]	165 (34.2)	27 (5.6)	24 (4.9)
Severe [N (%)]†	15 (3.1)	2 (0.4)	3 (0.6)
In Combination with Sulfonylurea (18 weeks)	**Placebo + Sulfonylurea (N=69)**	**INVOKANA 100 mg + Sulfonylurea (N=74)**	**INVOKANA 300 mg + Sulfonylurea (N=72)**
Overall [N (%)]	4 (5.8)	3 (4.1)	9 (12.5)
In Combination with Metformin + Sulfonylurea (26 weeks)	**Placebo + Metformin + Sulfonylurea (N=156)**	**INVOKANA 100 mg + Metformin + Sulfonylurea (N=157)**	**INVOKANA 300 mg + Metformin + Sulfonylurea (N=156)**
Overall [N (%)]	24 (15.4)	43 (27.4)	47 (30.1)
Severe [N (%)]†	1 (0.6)	1 (0.6)	0
In Combination with	**Sitagliptin +**		**INVOKANA 300 mg +**

13

Metformin + Sulfonylurea (52 weeks)	**Metformin + Sulfonylurea (N=378)**		**Metformin + Sulfonylurea (N=377)**
Overall [N (%)]	154 (40.7)		163 (43.2)
Severe [N (%)][†]	13 (3.4)		15 (4.0)
In Combination with Metformin + Pioglitazone (26 weeks)	**Placebo + Metformin + Pioglitazone (N=115)**	**INVOKANA 100 mg + Metformin + Pioglitazone (N=113)**	**INVOKANA 300 mg + Metformin + Pioglitazone (N=114)**
Overall [N (%)]	3 (2.6)	3 (2.7)	6 (5.3)
In Combination with Insulin (18 weeks)	**Placebo (N=565)**	**INVOKANA 100 mg (N=566)**	**INVOKANA 300 mg (N=587)**
Overall [N (%)]	208 (36.8)	279 (49.3)	285 (48.6)
Severe [N (%)][†]	14 (2.5)	10 (1.8)	16 (2.7)

[*] Number of patients experiencing at least one event of hypoglycemia based on either biochemically documented episodes or severe hypoglycemic events in the intent-to-treat population

[†] Severe episodes of hypoglycemia were defined as those where the patient required the assistance of another person to recover, lost consciousness, or experienced a seizure (regardless of whether biochemical documentation of a low glucose value was obtained)

Bone Fracture

In the CANVAS trial *[see Clinical Studies (14.2)]*, the incidence rates of all adjudicated bone fracture were 1.09, 1.59, and 1.79 events per 100 patient-years of follow-up to placebo, INVOKANA 100 mg, and INVOKANA 300 mg, respectively. The fracture imbalance was observed within the first 26 weeks of therapy and remained through the end of the trial. Fractures were more likely to be low trauma (e.g., fall from no more than standing height), and affect the distal portion of upper and lower extremities.

Laboratory and Imaging Tests

Increases in Serum Creatinine and Decreases in eGFR

Initiation of INVOKANA causes an increase in serum creatinine and decrease in estimated GFR. In patients with moderate renal impairment, the increase in serum creatinine generally does not exceed 0.2 mg/dL, occurs within the first 6 weeks of starting therapy, and then stabilizes. Increases that do not fit this pattern should prompt further evaluation to exclude the possibility of acute kidney injury *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. The acute effect on eGFR reverses after treatment discontinuation suggesting acute hemodynamic changes may play a role in the renal function changes observed with INVOKANA.

Increases in Serum Potassium

In a pooled population of patients (N=723) in glycemic control trials with moderate renal impairment (eGFR 45 to less than 60 mL/min/1.73 m^2), increases in serum potassium to greater than 5.4 mEq/L and 15% above baseline occurred in 5.3%, 5.0%, and 8.8% of patients treated with placebo, INVOKANA 100 mg, and INVOKANA 300 mg, respectively. Severe elevations (greater than or equal to 6.5 mEq/L) occurred in 0.4% of patients treated with placebo, no

patients treated with INVOKANA 100 mg, and 1.3% of patients treated with INVOKANA 300 mg.

In these patients, increases in potassium were more commonly seen in those with elevated potassium at baseline. Among patients with moderate renal impairment, approximately 84% were taking medications that interfere with potassium excretion, such as potassium-sparing diuretics, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, and angiotensin-receptor blockers *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

In CREDENCE, no difference in serum potassium, no increase in adverse events of hyperkalemia, and no increase in absolute (> 6.5 mEq/L) or relative (> upper limit of normal and > 15% increase from baseline) increases in serum potassium were observed with INVOKANA 100 mg relative to placebo.

Increases in Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) and non-High-Density Lipoprotein Cholesterol (non-HDL-C)

In the pool of four glycemic control placebo-controlled trials, dose-related increases in LDL-C with INVOKANA were observed. Mean changes (percent changes) from baseline in LDL-C relative to placebo were 4.4 mg/dL (4.5%) and 8.2 mg/dL (8.0%) with INVOKANA 100 mg and INVOKANA 300 mg, respectively. The mean baseline LDL-C levels were 104 to 110 mg/dL across treatment groups.

Dose-related increases in non-HDL-C with INVOKANA were observed. Mean changes (percent changes) from baseline in non-HDL-C relative to placebo were 2.1 mg/dL (1.5%) and 5.1 mg/dL (3.6%) with INVOKANA 100 mg and 300 mg, respectively. The mean baseline non-HDL-C levels were 140 to 147 mg/dL across treatment groups.

Increases in Hemoglobin

In the pool of four placebo-controlled trials of glycemic control, mean changes (percent changes) from baseline in hemoglobin were -0.18 g/dL (-1.1%) with placebo, 0.47 g/dL (3.5%) with INVOKANA 100 mg, and 0.51 g/dL (3.8%) with INVOKANA 300 mg. The mean baseline hemoglobin value was approximately 14.1 g/dL across treatment groups. At the end of treatment, 0.8%, 4.0%, and 2.7% of patients treated with placebo, INVOKANA 100 mg, and INVOKANA 300 mg, respectively, had hemoglobin above the upper limit of normal.

Decreases in Bone Mineral Density

Bone mineral density (BMD) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry in a clinical trial of 714 older adults (mean age 64 years) *[see Clinical Studies (14.1)]*. At 2 years, patients randomized to INVOKANA 100 mg and INVOKANA 300 mg had placebo-corrected declines in BMD at the total hip of 0.9% and 1.2%, respectively, and at the lumbar spine of 0.3% and

0.7%, respectively. Additionally, placebo-adjusted BMD declines were 0.1% at the femoral neck for both INVOKANA doses and 0.4% at the distal forearm for patients randomized to INVOKANA 300 mg. The placebo-adjusted change at the distal forearm for patients randomized to INVOKANA 100 mg was 0%.

6.2 Postmarketing Experience

Additional adverse reactions have been identified during post-approval use of INVOKANA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Ketoacidosis

Acute Kidney Injury

Anaphylaxis, Angioedema

Urosepsis and Pyelonephritis

Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's gangrene)

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 UGT Enzyme Inducers

Co-administration of canagliflozin with rifampin, a nonselective inducer of several UGT enzymes, including UGT1A9, UGT2B4, decreased canagliflozin area under the curve (AUC) by 51%. This decrease in exposure to canagliflozin may decrease efficacy.

For patients with eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 or greater, if an inducer of UGTs (e.g., rifampin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) is co-administered with INVOKANA, increase the dose to 200 mg (taken as two 100 mg tablets) once daily in patients currently tolerating INVOKANA 100 mg. The dose may be increased to 300 mg once daily in patients currently tolerating INVOKANA 200 mg and who require additional glycemic control.

For patients with eGFR less than 60 mL/min/1.73 m^2, if an inducer of UGTs (e.g., rifampin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) is co-administered with INVOKANA, increase the dose to 200 mg (taken as two 100 mg tablets) once daily in patients currently tolerating INVOKANA 100 mg. Consider adding another antihyperglycemic agent in patients who require additional glycemic control *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Digoxin

There was an increase in the AUC and mean peak drug concentration (C_{max}) of digoxin (20% and 36%, respectively) when co-administered with INVOKANA 300 mg *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Patients taking INVOKANA with concomitant digoxin should be monitored appropriately.

7.3 Positive Urine Glucose Test

Monitoring glycemic control with urine glucose tests is not recommended in patients taking SGLT2 inhibitors as SGLT2 inhibitors increase urinary glucose excretion and will lead to positive urine glucose tests. Use alternative methods to monitor glycemic control.

7.4 Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay

Monitoring glycemic control with 1,5-AG assay is not recommended as measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycemic control in patients taking SGLT2 inhibitors. Use alternative methods to monitor glycemic control.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal data showing adverse renal effects, INVOKANA is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.

Limited data with INVOKANA in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy *[see Clinical Considerations]*.

In animal studies, adverse renal pelvic and tubule dilatations that were not reversible were observed in rats when canagliflozin was administered during a period of renal development corresponding to the late second and third trimesters of human pregnancy, at an exposure 0.5-times the 300 mg clinical dose, based on AUC.

The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA_{1C} >7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with a HbA_{1C} >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.

Animal Data

Canagliflozin dosed directly to juvenile rats from postnatal day (PND) 21 until PND 90 at doses of 4, 20, 65, or 100 mg/kg increased kidney weights and dose dependently increased the incidence and severity of renal pelvic and tubular dilatation at all doses tested. Exposure at the lowest dose was greater than or equal to 0.5-times the 300 mg clinical dose, based on AUC. These outcomes occurred with drug exposure during periods of renal development in rats that correspond to the late second and third trimester of human renal development. The renal pelvic dilatations observed in juvenile animals did not fully reverse within a 1-month recovery period.

In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, canagliflozin was administered for intervals coinciding with the first trimester period of organogenesis in humans. No developmental toxicities independent of maternal toxicity were observed when canagliflozin was administered at doses up to 100 mg/kg in pregnant rats and 160 mg/kg in pregnant rabbits during embryonic organogenesis or during a study in which maternal rats were dosed from gestation day (GD) 6 through PND 21, yielding exposures up to approximately 19-times the 300 mg clinical dose, based on AUC.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of INVOKANA in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Canagliflozin is present in the milk of lactating rats *[see Data]*. Since human kidney maturation occurs *in utero* and during the first 2 years of life when lactational exposure may occur, there may be risk to the developing human kidney.

Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, advise women that use of INVOKANA is not recommended while breastfeeding.

Data

Animal Data

Radiolabeled canagliflozin administered to lactating rats on day 13 post-partum was present at a milk/plasma ratio of 1.40, indicating that canagliflozin and its metabolites are transferred into

milk at a concentration comparable to that in plasma. Juvenile rats directly exposed to canagliflozin showed a risk to the developing kidney (renal pelvic and tubular dilatations) during maturation.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of INVOKANA in pediatric patients under 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

In 13 clinical trials of INVOKANA, 2,294 patients 65 years and older, and 351 patients 75 years and older were exposed to INVOKANA *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Patients 65 years and older had a higher incidence of adverse reactions related to reduced intravascular volume with INVOKANA (such as hypotension, postural dizziness, orthostatic hypotension, syncope, and dehydration), particularly with the 300 mg daily dose, compared to younger patients; a more prominent increase in the incidence was seen in patients who were 75 years and older *[see Dosage and Administration (2.1) and Adverse Reactions (6.1)]*. Smaller reductions in HbA_{1C} with INVOKANA relative to placebo were seen in older (65 years and older; -0.61% with INVOKANA 100 mg and -0.74% with INVOKANA 300 mg relative to placebo) compared to younger patients (-0.72% with INVOKANA 100 mg and -0.87% with INVOKANA 300 mg relative to placebo).

8.6 Renal Impairment

The efficacy and safety of INVOKANA for glycemic control were evaluated in a trial that included patients with moderate renal impairment (eGFR 30 to less than 50 mL/min/1.73 m^2) *[see Clinical Studies (14.1)]*. These patients had less overall glycemic efficacy, and patients treated with 300 mg per day had increases in serum potassium, which were transient and similar by the end of study. Patients with renal impairment using INVOKANA for glycemic control may also be more likely to experience hypotension and may be at higher risk for acute kidney injury *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Efficacy and safety studies with INVOKANA did not enroll patients with ESKD on dialysis or patients with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2. INVOKANA is contraindicated in patients with ESKD on dialysis *[see Contraindications (4) and Clinical Pharmacology (12.1)]*.

8.7 Hepatic Impairment

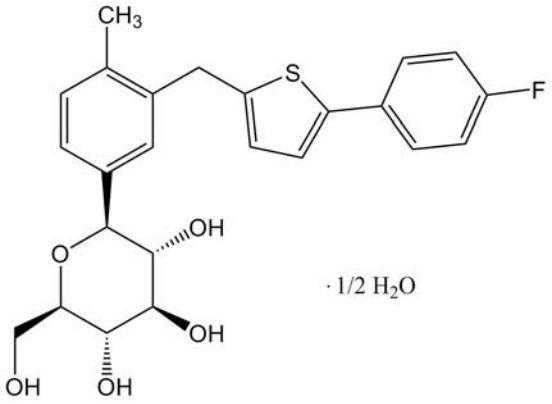
No dosage adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment. The use of INVOKANA has not been studied in patients with severe hepatic impairment and is therefore not recommended *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

In the event of an overdose, contact the Poison Control Center. It is also reasonable to employ the usual supportive measures, e.g., remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employ clinical monitoring, and institute supportive treatment as dictated by the patient's clinical status. Canagliflozin was negligibly removed during a 4-hour hemodialysis session. Canagliflozin is not expected to be dialyzable by peritoneal dialysis.

11 DESCRIPTION

INVOKANA® (canagliflozin) contains canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), the transporter responsible for reabsorbing the majority of glucose filtered by the kidney. Canagliflozin, the active ingredient of INVOKANA, is chemically known as (1*S*)-1,5-anhydro-1-[3-[[5-(4-fluorophenyl)-2-thienyl]methyl]-4-methylphenyl]-D-glucitol hemihydrate and its molecular formula and weight are $C_{24}H_{25}FO_5S \bullet 1/2\ H_2O$ and 453.53, respectively. The structural formula for canagliflozin is:



Canagliflozin is practically insoluble in aqueous media from pH 1.1 to 12.9.

INVOKANA is supplied as film-coated tablets for oral administration, containing 102 and 306 mg of canagliflozin in each tablet strength, corresponding to 100 mg and 300 mg of canagliflozin (anhydrous), respectively.

Inactive ingredients of the core tablet are croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, lactose anhydrous, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. The magnesium stearate is vegetable-sourced. The tablets are finished with a commercially available film-coating consisting of the following excipients: polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), titanium dioxide, macrogol/PEG, talc, and iron oxide yellow, E172 (100 mg tablet only).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), expressed in the proximal renal tubules, is responsible for the majority of the reabsorption of filtered glucose from the tubular lumen. Canagliflozin is an inhibitor of SGLT2. By inhibiting SGLT2, canagliflozin reduces reabsorption of filtered glucose and lowers the renal threshold for glucose (RT_G), and thereby increases urinary glucose excretion (UGE).

Canagliflozin increases the delivery of sodium to the distal tubule by blocking SGLT2-dependent glucose and sodium reabsorption. This is believed to increase tubuloglomerular feedback and reduce intraglomerular pressure.

12.2 Pharmacodynamics

Following single and multiple oral doses of canagliflozin in patients with type 2 diabetes, dose-dependent decreases in the renal threshold for glucose (RT_G) and increases in urinary glucose excretion were observed. From a starting RT_G value of approximately 240 mg/dL, canagliflozin at 100 mg and 300 mg once daily suppressed RT_G throughout the 24-hour period. Data from single oral doses of canagliflozin in healthy volunteers indicate that, on average, the elevation in urinary glucose excretion approaches baseline by about 3 days for doses up to 300 mg once daily. Maximal suppression of mean RT_G over the 24-hour period was seen with the 300 mg daily dose to approximately 70 to 90 mg/dL in patients with type 2 diabetes in Phase 1 trials. The reductions in RT_G led to increases in mean UGE of approximately 100 g/day in subjects with type 2 diabetes treated with either 100 mg or 300 mg of canagliflozin. In patients with type 2 diabetes given 100 to 300 mg once daily over a 16-day dosing period, reductions in RT_G and increases in urinary glucose excretion were observed over the dosing period. In this trial, plasma glucose declined in a dose-dependent fashion within the first day of dosing. In single-dose trials in healthy and type 2 diabetic subjects, treatment with canagliflozin 300 mg before a mixed-meal delayed intestinal glucose absorption and reduced postprandial glucose.

Cardiac Electrophysiology

In a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, 4-way crossover trial, 60 healthy subjects were administered a single oral dose of canagliflozin 300 mg, canagliflozin 1,200 mg (4 times the maximum recommended dose), moxifloxacin, and placebo. No meaningful changes in QTc interval were observed with either the recommended dose of 300 mg or the 1,200 mg dose.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of canagliflozin is similar in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. Following single-dose oral administration of 100 mg and 300 mg of INVOKANA, peak plasma concentrations (median T_{max}) of canagliflozin occurs within 1 to 2 hours post-dose. Plasma C_{max} and AUC of canagliflozin increased in a dose-proportional manner from 50 mg to 300 mg. The apparent terminal half-life ($t_{1/2}$) was 10.6 hours and 13.1 hours for the 100 mg and 300 mg doses, respectively. Steady-state was reached after 4 to 5 days of once-daily dosing with canagliflozin 100 mg to 300 mg. Canagliflozin does not exhibit time-dependent pharmacokinetics and accumulated in plasma up to 36% following multiple doses of 100 mg and 300 mg.

Absorption

The mean absolute oral bioavailability of canagliflozin is approximately 65%. Co-administration of a high-fat meal with canagliflozin had no effect on the pharmacokinetics of canagliflozin; therefore, INVOKANA may be taken with or without food. However, based on the potential to reduce postprandial plasma glucose excursions due to delayed intestinal glucose absorption, it is recommended that INVOKANA be taken before the first meal of the day *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Distribution

The mean steady-state volume of distribution of canagliflozin following a single intravenous infusion in healthy subjects was 83.5 L, suggesting extensive tissue distribution. Canagliflozin is extensively bound to proteins in plasma (99%), mainly to albumin. Protein binding is independent of canagliflozin plasma concentrations. Plasma protein binding is not meaningfully altered in patients with renal or hepatic impairment.

Metabolism

O-glucuronidation is the major metabolic elimination pathway for canagliflozin, which is mainly glucuronidated by UGT1A9 and UGT2B4 to two inactive *O*-glucuronide metabolites.

CYP3A4-mediated (oxidative) metabolism of canagliflozin is minimal (approximately 7%) in humans.

Excretion

Following administration of a single oral [^{14}C] canagliflozin dose to healthy subjects, 41.5%, 7.0%, and 3.2% of the administered radioactive dose was recovered in feces as canagliflozin, a hydroxylated metabolite, and an *O*-glucuronide metabolite, respectively. Enterohepatic circulation of canagliflozin was negligible.

Approximately 33% of the administered radioactive dose was excreted in urine, mainly as *O*-glucuronide metabolites (30.5%). Less than 1% of the dose was excreted as unchanged canagliflozin in urine. Renal clearance of canagliflozin 100 mg and 300 mg doses ranged from 1.30 to 1.55 mL/min.

Mean systemic clearance of canagliflozin was approximately 192 mL/min in healthy subjects following intravenous administration.

Specific Populations

Renal Impairment

A single-dose, open-label trial evaluated the pharmacokinetics of canagliflozin 200 mg in subjects with varying degrees of renal impairment (classified using the MDRD-eGFR formula) compared to healthy subjects.

Renal impairment did not affect the C_{max} of canagliflozin. Compared to healthy subjects (N=3; eGFR greater than or equal to 90 mL/min/1.73 m^2), plasma AUC of canagliflozin was increased by approximately 15%, 29%, and 53% in subjects with mild (N=10), moderate (N=9), and severe (N=10) renal impairment, respectively, (eGFR 60 to less than 90, 30 to less than 60, and 15 to less than 30 mL/min/1.73 m^2, respectively), but was similar for ESKD (N=8) subjects and healthy subjects.

Increases in canagliflozin AUC of this magnitude are not considered clinically relevant. The glucose lowering pharmacodynamic response to canagliflozin declines with increasing severity of renal impairment *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)]*.

Canagliflozin was negligibly removed by hemodialysis.

Hepatic Impairment

Relative to subjects with normal hepatic function, the geometric mean ratios for C_{max} and AUC_{∞} of canagliflozin were 107% and 110%, respectively, in subjects with Child-Pugh class A (mild hepatic impairment) and 96% and 111%, respectively, in subjects with Child-Pugh class B (moderate hepatic impairment) following administration of a single 300 mg dose of canagliflozin.

These differences are not considered to be clinically meaningful. There is no clinical experience in patients with Child-Pugh class C (severe) hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Pharmacokinetic Effects of Age, Body Mass Index (BMI)/Weight, Gender and Race

Based on the population PK analysis with data collected from 1526 subjects, age, body mass index (BMI)/weight, gender, and race do not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of canagliflozin *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Drug Interaction Studies

In Vitro Assessment of Drug Interactions

Canagliflozin did not induce CYP450 enzyme expression (3A4, 2C9, 2C19, 2B6, and 1A2) in cultured human hepatocytes. Canagliflozin did not inhibit the CYP450 isoenzymes (1A2, 2A6, 2C19, 2D6, or 2E1) and weakly inhibited CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, and CYP3A4 based on *in vitro* studies with human hepatic microsomes. Canagliflozin is a weak inhibitor of P-gp.

Canagliflozin is also a substrate of drug transporters P-glycoprotein (P-gp) and MRP2.

In Vivo Assessment of Drug Interactions

Table 7: Effect of Co−Administered Drugs on Systemic Exposures of Canagliflozin

Co-Administered Drug	**Dose of Co-Administered Drug***	**Dose of Canagliflozin***	**Geometric Mean Ratio (Ratio With/Without Co-Administered Drug) No Effect = 1.0**	
			AUC† (90% CI)	**C_{max} (90% CI)**
See *Drug Interactions (7.1)* for the clinical relevance of the following:				
Rifampin	600 mg QD for 8 days	300 mg	0.49 (0.44; 0.54)	0.72 (0.61; 0.84)
No dose adjustments of INVOKANA required for the following:				
Cyclosporine	400 mg	300 mg QD for 8 days	1.23 (1.19; 1.27)	1.01 (0.91; 1.11)
Ethinyl estradiol and levonorgestrel	0.03 mg ethinyl estradiol and 0.15 mg levonorgestrel	200 mg QD for 6 days	0.91 (0.88; 0.94)	0.92 (0.84; 0.99)
Hydrochlorothiazide	25 mg QD for 35 days	300 mg QD for 7 days	1.12 (1.08; 1.17)	1.15 (1.06; 1.25)
Metformin	2,000 mg	300 mg QD for 8 days	1.10 (1.05; 1.15)	1.05 (0.96; 1.16)
Probenecid	500 mg BID for 3 days	300 mg QD for 17 days	1.21 (1.16; 1.25)	1.13 (1.00; 1.28)

* Single dose unless otherwise noted

† AUC_{inf} for drugs given as a single dose and AUC_{24h} for drugs given as multiple doses

QD = once daily; BID = twice daily

Table 8: Effect of Canagliflozin on Systemic Exposure of Co-Administered Drugs

Co-Administered Drug	Dose of Co-Administered Drug*	Dose of Canagliflozin*	Geometric Mean Ratio (Ratio With/Without Co-Administered Drug) No Effect = 1.0		
				AUC† (90% CI)	C_{max} (90% CI)
See *Drug Interactions (7.2)* for the clinical relevance of the following:					
Digoxin	0.5 mg QD first day followed by 0.25 mg QD for 6 days	300 mg QD for 7 days	Digoxin	1.20 (1.12; 1.28)	1.36 (1.21; 1.53)
No dose adjustments of co-administered drug required for the following:					
Acetaminophen	1,000 mg	300 mg BID for 25 days	Acetaminophen	1.06‡ (0.98; 1.14)	1.00 (0.92; 1.09)
Ethinyl estradiol and levonorgestrel	0.03 mg ethinyl estradiol and 0.15 mg levonorgestrel	200 mg QD for 6 days	ethinyl estradiol	1.07 (0.99; 1.15)	1.22 (1.10; 1.35)
			Levonorgestrel	1.06 (1.00; 1.13)	1.22 (1.11; 1.35)
Glyburide	1.25 mg	200 mg QD for 6 days	Glyburide	1.02 (0.98; 1.07)	0.93 (0.85; 1.01)
			3-cis-hydroxy-glyburide	1.01 (0.96; 1.07)	0.99 (0.91; 1.08)
			4-trans-hydroxy-glyburide	1.03 (0.97; 1.09)	0.96 (0.88; 1.04)
Hydrochlorothiazide	25 mg QD for 35 days	300 mg QD for 7 days	Hydrochlorothiazide	0.99 (0.95; 1.04)	0.94 (0.87; 1.01)
Metformin	2,000 mg	300 mg QD for 8 days	Metformin	1.20 (1.08; 1.34)	1.06 (0.93; 1.20)
Simvastatin	40 mg	300 mg QD for 7 days	Simvastatin	1.12 (0.94; 1.33)	1.09 (0.91; 1.31)
			simvastatin acid	1.18 (1.03; 1.35)	1.26 (1.10; 1.45)
Warfarin	30 mg	300 mg QD for 12 days	(R)-warfarin	1.01 (0.96; 1.06)	1.03 (0.94; 1.13)
			(S)-warfarin	1.06 (1.00; 1.12)	1.01 (0.90; 1.13)
			INR	1.00 (0.98; 1.03)	1.05 (0.99; 1.12)

* Single dose unless otherwise noted

† AUC_{inf} for drugs given as a single dose and AUC_{24h} for drugs given as multiple doses

‡ $AUC_{0\text{-}12h}$

QD = once daily; BID = twice daily; INR = International Normalized Ratio

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity was evaluated in 2-year studies conducted in CD1 mice and Sprague-Dawley rats. Canagliflozin did not increase the incidence of tumors in mice dosed at 10, 30, or 100 mg/kg (less than or equal to 14 times exposure from a 300 mg clinical dose).

Testicular Leydig cell tumors, considered secondary to increased luteinizing hormone (LH), increased significantly in male rats at all doses tested (10, 30, and 100 mg/kg). In a 12-week clinical trial, LH did not increase in males treated with canagliflozin.

Renal tubular adenoma and carcinoma increased significantly in male and female rats dosed at 100 mg/kg, or approximately 12-times exposure from a 300 mg clinical dose. Also, adrenal pheochromocytoma increased significantly in males and numerically in females dosed at 100 mg/kg. Carbohydrate malabsorption associated with high doses of canagliflozin was considered a necessary proximal event in the emergence of renal and adrenal tumors in rats. Clinical trials have not demonstrated carbohydrate malabsorption in humans at canagliflozin doses of up to 2-times the recommended clinical dose of 300 mg.

Mutagenesis

Canagliflozin was not mutagenic with or without metabolic activation in the Ames assay. Canagliflozin was mutagenic in the *in vitro* mouse lymphoma assay with but not without metabolic activation. Canagliflozin was not mutagenic or clastogenic in an *in vivo* oral micronucleus assay in rats and an *in vivo* oral Comet assay in rats.

Impairment of Fertility

Canagliflozin had no effects on the ability of rats to mate and sire or maintain a litter up to the high dose of 100 mg/kg (approximately 14 times and 18 times the 300 mg clinical dose in males and females, respectively), although there were minor alterations in a number of reproductive parameters (decreased sperm velocity, increased number of abnormal sperm, slightly fewer corpora lutea, fewer implantation sites, and smaller litter sizes) at the highest dosage administered.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Glycemic Control Trials in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus

INVOKANA (canagliflozin) has been studied as monotherapy, in combination with metformin, sulfonylurea, metformin and sulfonylurea, metformin and sitagliptin, metformin and a thiazolidinedione (i.e., pioglitazone), and in combination with insulin (with or without other anti-hyperglycemic agents). The efficacy of INVOKANA was compared to a dipeptidyl

peptidase-4 (DPP-4) inhibitor (sitagliptin), both as add-on combination therapy with metformin and sulfonylurea, and a sulfonylurea (glimepiride), both as add-on combination therapy with metformin. INVOKANA was also evaluated in adults 55 to 80 years of age and patients with moderate renal impairment.

Monotherapy

A total of 584 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on diet and exercise participated in a 26-week double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of INVOKANA. The mean age was 55 years, 44% of patients were men, and the mean baseline eGFR was 87 mL/min/1.73 m^2. Patients taking other antihyperglycemic agents (N=281) discontinued the agent and underwent an 8-week washout followed by a 2-week, single-blind, placebo run-in period. Patients not taking oral antihyperglycemic agents (N=303) entered the 2-week, single-blind, placebo run-in period directly. After the placebo run-in period, patients were randomized to INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg, or placebo, administered once daily for 26 weeks.

At the end of treatment, INVOKANA 100 mg and 300 mg once daily resulted in a statistically significant improvement in HbA_{1C} ($p<0.001$ for both doses) compared to placebo. INVOKANA 100 mg and 300 mg once daily also resulted in a greater proportion of patients achieving an HbA_{1C} less than 7%, in significant reduction in fasting plasma glucose (FPG), in improved postprandial glucose (PPG), and in percent body weight reduction compared to placebo (see Table 9). Statistically significant ($p<0.001$ for both doses) mean changes from baseline in systolic blood pressure relative to placebo were -3.7 mmHg and -5.4 mmHg with INVOKANA 100 mg and 300 mg, respectively.

Table 9: Results from 26-Week Placebo-Controlled Clinical Study with INVOKANA as Monotherapy*

Efficacy Parameter	Placebo (N=192)	INVOKANA 100 mg (N=195)	INVOKANA 300 mg (N=197)
HbA_{1C} (%)			
Baseline (mean)	7.97	8.06	8.01
Change from baseline (adjusted mean)	0.14	-0.77	-1.03
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-0.91‡ (-1.09; -0.73)	-1.16‡ (-1.34; -0.99)
Percent of Patients Achieving HbA_{1C} < 7%	21	45‡	62‡
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)			
Baseline (mean)	166	172	173
Change from baseline (adjusted mean)	8	-27	-35
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-36‡ (-42; -29)	-43‡ (-50; -37)
2-hour Postprandial Glucose (mg/dL)			
Baseline (mean)	229	250	254
Change from baseline (adjusted mean)	5	-43	-59
Difference from placebo (adjusted mean) (95%		-48‡	-64‡

27

CI)†		(-59.1; -37.0)	(-75.0; -52.9)
Body Weight			
Baseline (mean) in kg	87.5	85.9	86.9
% change from baseline (adjusted mean)	-0.6	-2.8	-3.9
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-2.2‡ (-2.9; -1.6)	-3.3‡ (-4.0; -2.6)

* Intent-to-treat population using last observation in study prior to glycemic rescue therapy
† Least squares mean adjusted for baseline value and stratification factors
‡ $p<0.001$

Add-on Combination Therapy with Metformin

A total of 1,284 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy (greater than or equal to 2,000 mg/day, or at least 1,500 mg/day if higher dose not tolerated) participated in a 26-week, double-blind, placebo- and active-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of INVOKANA in combination with metformin. The mean age was 55 years, 47% of patients were men, and the mean baseline eGFR was 89 mL/min/1.73 m^2. Patients already on the required metformin dose (N=1009) were randomized after completing a 2-week, single-blind, placebo run-in period. Patients taking less than the required metformin dose or patients on metformin in combination with another antihyperglycemic agent (N=275) were switched to metformin monotherapy (at doses described above) for at least 8 weeks before entering the 2-week, single-blind, placebo run-in. After the placebo run-in period, patients were randomized to INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg, sitagliptin 100 mg, or placebo, administered once daily as add-on therapy to metformin.

At the end of treatment, INVOKANA 100 mg and 300 mg once daily resulted in a statistically significant improvement in HbA_{1C} ($p<0.001$ for both doses) compared to placebo when added to metformin. INVOKANA 100 mg and 300 mg once daily also resulted in a greater proportion of patients achieving an HbA_{1C} less than 7%, in significant reduction in fasting plasma glucose (FPG), in improved postprandial glucose (PPG), and in percent body weight reduction compared to placebo when added to metformin (see Table 10). Statistically significant ($p<0.001$ for both doses) mean changes from baseline in systolic blood pressure relative to placebo were -5.4 mmHg and -6.6 mmHg with INVOKANA 100 mg and 300 mg, respectively.

Table 10: Results from 26-Week Placebo-Controlled Clinical Study of INVOKANA in Combination with Metformin*

Efficacy Parameter	**Placebo + Metformin (N=183)**	**INVOKANA 100 mg + Metformin (N=368)**	**INVOKANA 300 mg + Metformin (N=367)**
HbA_{1C} (%)			
Baseline (mean)	7.96	7.94	7.95
Change from baseline (adjusted mean)	-0.17	-0.79	-0.94
Difference from placebo (adjusted mean) (95%		-0.62‡	-0.77‡

28

CI)†		(-0.76; -0.48)	(-0.91; -0.64)
Percent of patients achieving HbA_{1C} < 7%	30	46‡	58‡
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)			
Baseline (mean)	164	169	173
Change from baseline (adjusted mean)	2	-27	-38
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-30‡ (-36; -24)	-40‡ (-46; -34)
2-hour Postprandial Glucose (mg/dL)			
Baseline (mean)	249	258	262
Change from baseline (adjusted mean)	-10	-48	-57
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-38‡ (-49; -27)	-47‡ (-58; -36)
Body Weight			
Baseline (mean) in kg	86.7	88.7	85.4
% change from baseline (adjusted mean)	-1.2	-3.7	-4.2
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-2.5‡ (-3.1; -1.9)	-2.9‡ (-3.5; -2.3)

* Intent-to-treat population using last observation in study prior to glycemic rescue therapy
† Least squares mean adjusted for baseline value and stratification factors
‡ $p<0.001$

Initial Combination Therapy with Metformin

A total of 1,186 patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise participated in a 26-week double-blind, active-controlled, parallel-group, 5-arm, multicenter trial to evaluate the efficacy and safety of initial therapy with INVOKANA in combination with metformin XR. The median age was 56 years, 48% of patients were men, and the mean baseline eGFR was 87.6 mL/min/1.73 m^2. The median duration of diabetes was 1.6 years, and 72% of patients were treatment naïve. After completing a 2-week single-blind placebo run-in period, patients were randomly assigned for a double-blind treatment period of 26 weeks to 1 of 5 treatment groups (Table 11). The metformin XR dose was initiated at 500 mg/day for the first week of treatment and then increased to 1000 mg/day. Metformin XR or matching placebo was up-titrated every 2-3 weeks during the next 8 weeks of treatment to a maximum daily dose of 1500 to 2000 mg/day, as tolerated; about 90% of patients reached 2000 mg/day.

At the end of treatment, INVOKANA 100 mg and INVOKANA 300 mg in combination with metformin XR resulted in a statistically significant greater improvement in HbA_{1C} compared to their respective INVOKANA doses (100 mg and 300 mg) alone or metformin XR alone.

Table 11: Results from 26-Week Active-Controlled Clinical Study of INVOKANA Alone or INVOKANA as Initial Combination Therapy with Metformin*

Efficacy Parameter	Metformin XR (N=237)	INVOKANA 100 mg (N=237)	INVOKANA 300 mg (N=238)	INVOKANA 100 mg + Metformin XR (N=237)	INVOKANA 300 mg + Metformin XR (N=237)
HbA_{1C} (%)					
Baseline (mean)	8.81	8.78	8.77	8.83	8.90

29

Change from baseline (adjusted mean)¶	-1.30	-1.37	-1.42	-1.77	-1.78
Difference from canagliflozin 100 mg (adjusted mean) (95% CI)†				-0.40‡ (-0.59, -0.21)	
Difference from canagliflozin 300 mg (adjusted mean) (95% CI)†					-0.36‡ (-0.56, -0.17)
Difference from metformin XR (adjusted mean) (95% CI)†		-0.06‡‡ (-0.26, 0.13)	-0.11‡‡ (-0.31, 0.08)	-0.46‡ (-0.66, -0.27)	-0.48‡ (-0.67, -0.28)
Percent of patients achieving HbA_{1C} < 7%	38	34	39	47§§	51§§

* Intent-to-treat population
† Least squares mean adjusted for covariates including baseline value and stratification factor
‡ Adjusted p=0.001 for superiority
‡‡ Adjusted p=0.001 for non-inferiority
§§ Adjusted p<0.05
¶ There were 121 patients without week 26 efficacy data. Analyses addressing missing data gave consistent results with the results provided in this table.

INVOKANA Compared to Glimepiride, Both as Add-on Combination With Metformin

A total of 1,450 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy (greater than or equal to 2,000 mg/day, or at least 1,500 mg/day if higher dose not tolerated) participated in a 52-week, double-blind, active-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of INVOKANA in combination with metformin.

The mean age was 56 years, 52% of patients were men, and the mean baseline eGFR was 90 mL/min/1.73 m^2. Patients tolerating maximally required metformin dose (N=928) were randomized after completing a 2-week, single-blind, placebo run-in period. Other patients (N=522) were switched to metformin monotherapy (at doses described above) for at least 10 weeks, then completed a 2-week single-blind run-in period. After the 2-week run-in period, patients were randomized to INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg, or glimepiride (titration allowed throughout the 52-week trial to 6 or 8 mg), administered once daily as add-on therapy to metformin.

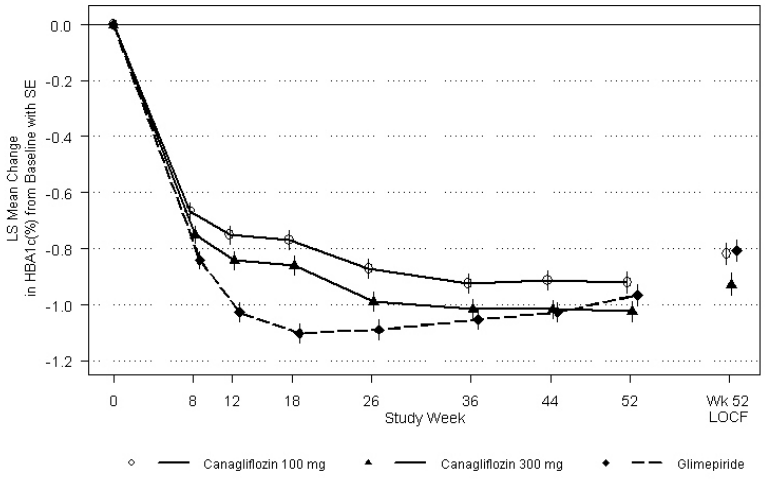
As shown in Table 12 and Figure 1, at the end of treatment, INVOKANA 100 mg provided similar reductions in HbA_{1C} from baseline compared to glimepiride when added to metformin therapy. INVOKANA 300 mg provided a greater reduction from baseline in HbA_{1C} compared to glimepiride, and the relative treatment difference was -0.12% (95% CI: −0.22; −0.02). As shown in Table 12, treatment with INVOKANA 100 mg and 300 mg daily provided greater improvements in percent body weight change, relative to glimepiride.

Table 12: Results from 52−Week Clinical Study Comparing INVOKANA to Glimepiride in Combination with Metformin*

Efficacy Parameter	INVOKANA 100 mg + Metformin (N=483)	INVOKANA 300 mg + Metformin (N=485)	Glimepiride (titrated) + Metformin (N=482)
HbA_{1C} (%)			
Baseline (mean)	7.78	7.79	7.83
Change from baseline (adjusted mean)	-0.82	-0.93	-0.81
Difference from glimepiride (adjusted mean) (95% CI)†	-0.01‡ (-0.11; 0.09)	-0.12‡ (-0.22; -0.02)	
Percent of patients achieving HbA_{1C} < 7%	54	60	56
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)			
Baseline (mean)	165	164	166
Change from baseline (adjusted mean)	-24	-28	-18
Difference from glimepiride (adjusted mean) (95% CI)†	-6 (-10; -2)	-9 (-13; -5)	
Body Weight			
Baseline (mean) in kg	86.8	86.6	86.6
% change from baseline (adjusted mean)	-4.2	-4.7	1.0
Difference from glimepiride (adjusted mean) (95% CI)†	-5.2§ (-5.7; -4.7)	-5.7§ (-6.2; -5.1)	

* Intent-to-treat population using last observation in study prior to glycemic rescue therapy
† Least squares mean adjusted for baseline value and stratification factors
‡ INVOKANA + metformin is considered non-inferior to glimepiride + metformin because the upper limit of this confidence interval is less than the pre-specified non-inferiority margin of < 0.3%.
§ p<0.001

Figure 1: Mean HbA_{1C} Change at Each Time Point (Completers) and at Week 52 Using Last Observation Carried Forward (mITT Population)



Add-on Combination Therapy with Sulfonylurea

A total of 127 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea monotherapy participated in an 18-week, double-blind, placebo-controlled sub-study to evaluate the efficacy

and safety of INVOKANA in combination with sulfonylurea. The mean age was 65 years, 57% of patients were men, and the mean baseline eGFR was 69 mL/min/1.73 m^2. Patients treated with sulfonylurea monotherapy on a stable protocol-specified dose (greater than or equal to 50% maximal dose) for at least 10 weeks completed a 2-week, single-blind, placebo run-in period. After the run-in period, patients with inadequate glycemic control were randomized to INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg, or placebo, administered once daily as add-on to sulfonylurea.

As shown in Table 13, at the end of treatment, INVOKANA 100 mg and 300 mg daily provided statistically significant ($p<0.001$ for both doses) improvements in HbA_{1C} relative to placebo when added to sulfonylurea. INVOKANA 300 mg once daily compared to placebo resulted in a greater proportion of patients achieving an HbA_{1C} less than 7%, (33% vs 5%), greater reductions in fasting plasma glucose (-36 mg/dL vs +12 mg/dL), and greater percent body weight reduction (-2.0% vs -0.2%).

Table 13: Results from 18-Week Placebo−Controlled Clinical Study of INVOKANA in Combination with Sulfonylurea*

Efficacy Parameter	Placebo + Sulfonylurea (N=45)	INVOKANA 100 mg + Sulfonylurea (N=42)	INVOKANA 300 mg + Sulfonylurea (N=40)
HbA_{1C} (%)			
Baseline (mean)	8.49	8.29	8.28
Change from baseline (adjusted mean)	0.04	-0.70	-0.79
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-0.74‡ (-1.15; -0.33)	-0.83‡ (-1.24; -0.41)

* Intent-to-treat population using last observation in study prior to glycemic rescue therapy
† Least squares mean adjusted for baseline value
‡ $p<0.001$

Add-on Combination Therapy with Metformin and Sulfonylurea

A total of 469 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on the combination of metformin (greater than or equal to 2,000 mg/day or at least 1,500 mg/day if higher dose not tolerated) and sulfonylurea (maximal or near-maximal effective dose) participated in a 26-week, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of INVOKANA in combination with metformin and sulfonylurea. The mean age was 57 years, 51% of patients were men, and the mean baseline eGFR was 89 mL/min/1.73 m^2. Patients already on the protocol-specified doses of metformin and sulfonylurea (N=372) entered a 2-week, single-blind, placebo run-in period. Other patients (N=97) were required to be on a stable protocol-specified dose of metformin and sulfonylurea for at least 8 weeks before entering the 2-week run-in period.

Following the run-in period, patients were randomized to INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg, or placebo, administered once daily as add-on to metformin and sulfonylurea.

At the end of treatment, INVOKANA 100 mg and 300 mg once daily resulted in a statistically significant improvement in HbA_{1C} ($p<0.001$ for both doses) compared to placebo when added to metformin and sulfonylurea. INVOKANA 100 mg and 300 mg once daily also resulted in a greater proportion of patients achieving an HbA_{1C} less than 7%, in a significant reduction in fasting plasma glucose (FPG), and in percent body weight reduction compared to placebo when added to metformin and sulfonylurea (see Table 14).

Table 14: Results from 26-Week Placebo-Controlled Clinical Study of INVOKANA in Combination with Metformin and Sulfonylurea*

Efficacy Parameter	Placebo + Metformin and Sulfonylurea (N=156)	INVOKANA 100 mg + Metformin and Sulfonylurea (N=157)	INVOKANA 300 mg + Metformin and Sulfonylurea (N=156)
HbA_{1C} (%)			
Baseline (mean)	8.12	8.13	8.13
Change from baseline (adjusted mean)	-0.13	-0.85	-1.06
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-0.71‡ (-0.90; -0.52)	-0.92‡ (-1.11; -0.73)
Percent of patients achieving A_{1C} < 7%	18	43‡	57‡
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)			
Baseline (mean)	170	173	168
Change from baseline (adjusted mean)	4	-18	-31
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-22‡ (-31; -13)	-35‡ (-44; -25)
Body Weight			
Baseline (mean) in kg	90.8	93.5	93.5
% change from baseline (adjusted mean)	-0.7	-2.1	-2.6
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-1.4‡ (-2.1; -0.7)	-2.0‡ (-2.7; -1.3)

* Intent-to-treat population using last observation in study prior to glycemic rescue therapy
† Least squares mean adjusted for baseline value and stratification factors
‡ $p<0.001$

Add-on Combination Therapy with Metformin and Sitagliptin

A total of 217 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on the combination of metformin (greater than or equal to 1,500 mg/day) and sitagliptin 100 mg/day (or equivalent fixed-dose combination) participated in a 26-week, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of INVOKANA in combination with metformin and sitagliptin. The mean age was 57 years, 58% of patients were men, 73% of patients were Caucasian, 15% were Asian, and 12% were Black or African-American. The mean baseline eGFR was 90 mL/min/1.73 m^2 and the mean baseline BMI was 32 kg/m^2. The mean duration of diabetes

was 10 years. Eligible patients entered a 2-week, single-blind, placebo run-in period and were subsequently randomized to INVOKANA 100 mg or placebo, administered once daily as add-on to metformin and sitagliptin. Patients with a baseline eGFR of 70 mL/min/1.73 m^2 or greater who were tolerating INVOKANA 100 mg and who required additional glycemic control (fasting finger stick 100 mg/dL or greater at least twice within 2 weeks) were up-titrated to INVOKANA 300 mg. While up-titration occurred as early as Week 4, most (90%) patients randomized to INVOKANA were up-titrated to INVOKANA 300 mg by 6 to 8 weeks.

At the end of 26 weeks, INVOKANA resulted in a statistically significant improvement in HbA_{1C} ($p<0.001$) compared to placebo when added to metformin and sitagliptin.

Table 15: Results from 26−Week Placebo-Controlled Clinical Study of INVOKANA in Combination with Metformin and Sitagliptin

Efficacy Parameter	Placebo + Metformin and Sitagliptin (N=108*)	INVOKANA + Metformin and Sitagliptin (N=109*)
HbA_{1C} (%)		
Baseline (mean)	8.40	8.50
Change from baseline (adjusted mean)	-0.03	-0.83
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)[†§]		-0.81[#] (-1.11; -0.51)
Percent of patients achieving HbA_{1C} < 7%[‡]	9	28
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)[¶]		
Baseline (mean)	180	185
Change from baseline (adjusted mean)	-3	-28
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)		-25[#] (-39; -11)

***** To preserve the integrity of randomization, all randomized patients were included in the analysis. The patient who was randomized once to each arm was analyzed on INVOKANA.

† Early treatment discontinuation before week 26, occurred in 11.0% and 24.1% of INVOKANA and placebo patients, respectively.

‡ Patients without week 26 efficacy data were considered as non-responders when estimating the proportion achieving $HbA_{1c} < 7\%$.

§ Estimated using a multiple imputation method modeling a "wash-out" of the treatment effect for patients having missing data who discontinued treatment. Missing data was imputed only at week 26 and analyzed using ANCOVA.

¶ Estimated using a multiple imputation method modeling a "wash-out" of the treatment effect for patients having missing data who discontinued treatment. A mixed model for repeated measures was used to analyze the imputed data.

# $p<0.001$

INVOKANA Compared to Sitagliptin, Both as Add-on Combination Therapy with Metformin and Sulfonylurea

A total of 755 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on the combination of metformin (greater than or equal to 2,000 mg/day or at least 1,500 mg/day if higher dose not

tolerated) and sulfonylurea (near-maximal or maximal effective dose) participated in a 52-week, double-blind, active-controlled trial to compare the efficacy and safety of INVOKANA 300 mg versus sitagliptin 100 mg in combination with metformin and sulfonylurea. The mean age was 57 years, 56% of patients were men, and the mean baseline eGFR was 88 mL/min/1.73 m^2. Patients already on protocol-specified doses of metformin and sulfonylurea (N=716) entered a 2-week single-blind, placebo run-in period. Other patients (N=39) were required to be on a stable protocol-specified dose of metformin and sulfonylurea for at least 8 weeks before entering the 2-week run-in period. Following the run-in period, patients were randomized to INVOKANA 300 mg or sitagliptin 100 mg as add-on to metformin and sulfonylurea.

As shown in Table 16 and Figure 2, at the end of treatment, INVOKANA 300 mg provided greater HbA_{1C} reduction compared to sitagliptin 100 mg when added to metformin and sulfonylurea ($p<0.05$). INVOKANA 300 mg resulted in a mean percent change in body weight from baseline of -2.5% compared to +0.3% with sitagliptin 100 mg. A mean change in systolic blood pressure from baseline of -5.06 mmHg was observed with INVOKANA 300 mg compared to +0.85 mmHg with sitagliptin 100 mg.

Table 16: Results from 52-Week Clinical Study Comparing INVOKANA to Sitagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea*

Efficacy Parameter	**INVOKANA 300 mg + Metformin and Sulfonylurea (N=377)**	**Sitagliptin 100 mg + Metformin and Sulfonylurea (N=378)**
HbA_{1C} (%)		
Baseline (mean)	8.12	8.13
Change from baseline (adjusted mean)	-1.03	-0.66
Difference from sitagliptin (adjusted mean) (95% CI)†	-0.37‡ (-0.50; -0.25)	
Percent of patients achieving HbA_{1C} < 7%	48	35
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)		
Baseline (mean)	170	164
Change from baseline (adjusted mean)	-30	-6
Difference from sitagliptin (adjusted mean) (95% CI)†	-24 (-30; -18)	
Body Weight		
Baseline (mean) in kg	87.6	89.6
% change from baseline (adjusted mean)	-2.5	0.3
Difference from sitagliptin (adjusted mean) (95% CI)†	-2.8§ (-3.3; -2.2)	

* Intent-to-treat population using last observation in study prior to glycemic rescue therapy

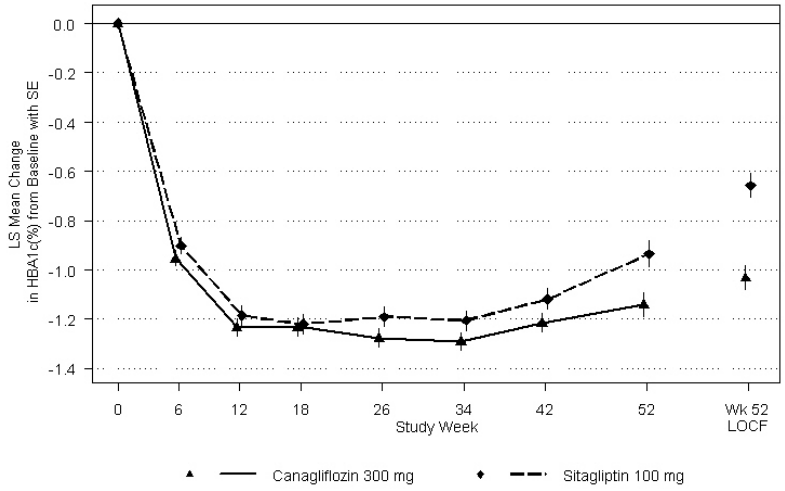
† Least squares mean adjusted for baseline value and stratification factors

‡ INVOKANA + metformin + sulfonylurea is considered non-inferior to sitagliptin + metformin + sulfonylurea because the upper limit of this confidence interval is less than the pre-specified non-inferiority margin of < 0.3%.

§ $p<0.001$

35

Figure 2: Mean HbA_{1C} Change at Each Time Point (Completers) and at Week 52 Using Last Observation Carried Forward (mITT Population)



Add-on Combination Therapy with Metformin and Pioglitazone

A total of 342 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on the combination of metformin (greater than or equal to 2,000 mg/day or at least 1,500 mg/day if higher dose not tolerated) and pioglitazone (30 or 45 mg/day) participated in a 26-week, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of INVOKANA in combination with metformin and pioglitazone. The mean age was 57 years, 63% of patients were men, and the mean baseline eGFR was 86 mL/min/1.73 m^2. Patients already on protocol-specified doses of metformin and pioglitazone (N=163) entered a 2-week, single-blind, placebo run-in period. Other patients (N=181) were required to be on stable protocol-specified doses of metformin and pioglitazone for at least 8 weeks before entering the 2-week run-in period. Following the run-in period, patients were randomized to INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg, or placebo, administered once daily as add-on to metformin and pioglitazone.

At the end of treatment, INVOKANA 100 mg and 300 mg once daily resulted in a statistically significant improvement in HbA_{1C} ($p<0.001$ for both doses) compared to placebo when added to metformin and pioglitazone. INVOKANA 100 mg and 300 mg once daily also resulted in a greater proportion of patients achieving an HbA_{1C} less than 7%, in significant reduction in fasting plasma glucose (FPG) and in percent body weight reduction compared to placebo when added to metformin and pioglitazone (see Table 17). Statistically significant ($p<0.05$ for both doses) mean changes from baseline in systolic blood pressure relative to placebo were -4.1 mmHg and -3.5 mmHg with INVOKANA 100 mg and 300 mg, respectively.

Table 17: Results from 26-Week Placebo-Controlled Clinical Study of INVOKANA in Combination with Metformin and Pioglitazone*

Efficacy Parameter	Placebo + Metformin and Pioglitazone (N=115)	INVOKANA 100 mg + Metformin and Pioglitazone (N=113)	INVOKANA 300 mg + Metformin and Pioglitazone (N=114)
HbA_{1C} (%)			
Baseline (mean)	8.00	7.99	7.84
Change from baseline (adjusted mean)	-0.26	-0.89	-1.03
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-0.62‡ (-0.81; -0.44)	-0.76‡ (-0.95; -0.58)
Percent of patients achieving HbA_{1C} < 7%	33	47‡	64‡
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)			
Baseline (mean)	164	169	164
Change from baseline (adjusted mean)	3	-27	-33
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-29‡ (-37; -22)	-36‡ (-43; -28)
Body Weight			
Baseline (mean) in kg	94.0	94.2	94.4
% change from baseline (adjusted mean)	-0.1	-2.8	-3.8
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-2.7‡ (-3.6; -1.8)	-3.7‡ (-4.6; -2.8)

* Intent-to-treat population using last observation in study prior to glycemic rescue therapy
† Least squares mean adjusted for baseline value and stratification factors
‡ $p<0.001$

Add-On Combination Therapy with Insulin (With or Without Other Antihyperglycemic Agents)

A total of 1,718 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin greater than or equal to 30 units/day or insulin in combination with other antihyperglycemic agents participated in an 18-week, double-blind, placebo-controlled substudy of a cardiovascular trial to evaluate the efficacy and safety of INVOKANA in combination with insulin. The mean age was 63 years, 66% of patients were men, and the mean baseline eGFR was 75 mL/min/1.73 m^2. Patients on basal, bolus, or basal/bolus insulin for at least 10 weeks entered a 2-week, single-blind, placebo run-in period. Approximately 70% of patients were on a background basal/bolus insulin regimen. After the run-in period, patients were randomized to INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg, or placebo, administered once daily as add-on to insulin. The mean daily insulin dose at baseline was 83 units, which was similar across treatment groups.

At the end of treatment, INVOKANA 100 mg and 300 mg once daily resulted in a statistically significant improvement in HbA_{1C} ($p<0.001$ for both doses) compared to placebo when added to insulin. INVOKANA 100 mg and 300 mg once daily also resulted in a greater proportion of patients achieving an HbA_{1C} less than 7%, in significant reductions in fasting plasma glucose (FPG), and in percent body weight reductions compared to placebo (see Table 18). Statistically

significant ($p<0.001$ for both doses) mean changes from baseline in systolic blood pressure relative to placebo were -2.6 mmHg and -4.4 mmHg with INVOKANA 100 mg and 300 mg, respectively.

Table 18: Results from 18-Week Placebo-Controlled Clinical Study of INVOKANA in Combination with Insulin ≥ 30 Units/Day (With or Without Other Oral Antihyperglycemic Agents)*

Efficacy Parameter	Placebo + Insulin (N=565)	INVOKANA 100 mg + Insulin (N=566)	INVOKANA 300 mg + Insulin (N=587)
HbA_{1C} (%)			
Baseline (mean)	8.20	8.33	8.27
Change from baseline (adjusted mean)	0.01	-0.63	-0.72
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)†		-0.65‡ (-0.73; -0.56)	-0.73‡ (-0.82; -0.65)
Percent of patients achieving HbA_{1C} < 7%	8	20‡	25‡
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)			
Baseline	169	170	168
Change from baseline (adjusted mean)	4	-19	-25
Difference from placebo (adjusted mean) (97.5% CI)†		-23‡ (-29; -16)	-29‡ (-35; -23)
Body Weight			
Baseline (mean) in kg	97.7	96.9	96.7
% change from baseline (adjusted mean)	0.1	-1.8	-2.3
Difference from placebo (adjusted mean) (97.5% CI)†		-1.9‡ (-2.2; -1.6)	-2.4‡ (-2.7; -2.1)

* Intent-to-treat population using last observation in study prior to glycemic rescue therapy
† Least squares mean adjusted for baseline value and stratification factors
‡ $p<0.001$

Study in Patients Ages 55 to 80

A total of 714 type 2 diabetes patients ages 55 to 80 years and inadequately controlled on current diabetes therapy (either diet and exercise alone or in combination with oral or parenteral agents) participated in a 26-week, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of INVOKANA in combination with current diabetes treatment. The mean age was 64 years, 55% of patients were men, and the mean baseline eGFR was 77 mL/min/1.73 m^2. Patients were randomized in a 1:1:1 ratio to the addition of INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg, or placebo, administered once daily. At the end of treatment, INVOKANA provided statistically significant improvements from baseline relative to placebo in HbA_{1C} ($p<0.001$ for both doses) of -0.57% (95% CI: -0.71%; -0.44%) for INVOKANA 100 mg and -0.70% (95% CI: -0.84%; -0.57%) for INVOKANA 300 mg. *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Glycemic Control in Patients with Moderate Renal Impairment

A total of 269 patients with type 2 diabetes and a baseline eGFR of 30 mL/min/1.73 m^2 to less than 50 mL/min/1.73 m^2 inadequately controlled on current diabetes therapy participated in a

38

26-week, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of INVOKANA in combination with current diabetes treatment (diet or antihyperglycemic agent therapy, with 95% of patients on insulin and/or sulfonylurea). The mean age was 68 years, 61% of patients were men, and the mean baseline eGFR was 39 mL/min/1.73 m^2. Patients were randomized in a 1:1:1 ratio to the addition of INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg, or placebo, administered once daily.

At the end of treatment, INVOKANA 100 mg and INVOKANA 300 mg daily provided greater reductions in HbA_{1C} relative to placebo (-0.30% [95% CI: -0.53%; -0.07%] and -0.40%, [95% CI: -0.64%; -0.17%], respectively) *[see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.1), Use in Specific Populations (8.6), and Clinical Studies (14.3)]*.

14.2 Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

The CANVAS and CANVAS-R trials were multicenter, multi-national, randomized, double-blind parallel group, with similar inclusion and exclusion criteria. Patients eligible for enrollment in both CANVAS and CANVAS-R trials were: 30 years of age or older and had established, stable, cardiovascular, cerebrovascular, peripheral artery disease (66% of the enrolled population) or were 50 years of age or older and had two or more other specified risk factors for cardiovascular disease (34% of the enrolled population).

The integrated analysis of the CANVAS and CANVAS-R trials compared the risk of Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) between canagliflozin and placebo when these were added to and used concomitantly with standard of care treatments for diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. The primary endpoint, MACE, was the time to first occurrence of a three-part composite outcome which included cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.

In CANVAS, patients were randomly assigned 1:1:1 to canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, or matching placebo. In CANVAS-R, patients were randomly assigned 1:1 to canagliflozin 100 mg or matching placebo, and titration to 300 mg was permitted at the investigator's discretion (based on tolerability and glycemic needs) after Week 13. Concomitant antidiabetic and atherosclerotic therapies could be adjusted, at the discretion of investigators, to ensure participants were treated according to the standard care for these diseases.

A total of 10,134 patients were treated (4,327 in CANVAS and 5,807 in CANVAS-R; total of 4,344 randomly assigned to placebo and 5,790 to canagliflozin) for a mean exposure duration of 149 weeks (223 weeks [4.3 years] in CANVAS and 94 weeks [1.8 years] in CANVAS-R).

Approximately 78% of the trial population was Caucasian, 13% was Asian, and 3% was Black. The mean age was 63 years and approximately 64% were male.

The mean HbA_{1C} at baseline was 8.2% and mean duration of diabetes was 13.5 years with 70% of patients having had diabetes for 10 years or more. Approximately 31%, 21% and 17% reported a past history of neuropathy, retinopathy and nephropathy, respectively, and the mean eGFR 76 mL/min/1.73 m^2. At baseline, patients were treated with one (19%) or more (80%) antidiabetic medications including metformin (77%), insulin (50%), and sulfonylurea (43%).

At baseline, the mean systolic blood pressure was 137 mmHg, the mean diastolic blood pressure was 78 mmHg, the mean LDL was 89 mg/dL, the mean HDL was 46 mg/dL, and the mean urinary albumin to creatinine ratio (UACR) was 115 mg/g. At baseline, approximately 80% of patients were treated with renin angiotensin system inhibitors, 53% with beta-blockers, 13% with loop diuretics, 36% with non-loop diuretics, 75% with statins, and 74% with antiplatelet agents (mostly aspirin). During the trial, investigators could modify anti-diabetic and cardiovascular therapies to achieve local standard of care treatment targets with respect to blood glucose, lipid, and blood pressure. More patients receiving canagliflozin compared to placebo initiated anti-thrombotics (5.2% vs 4.2%) and statins (5.8% vs 4.8%) during the trial.

For the primary analysis, a stratified Cox proportional hazards model was used to test for non-inferiority against a pre-specified risk margin of 1.3 for the hazard ratio of MACE.

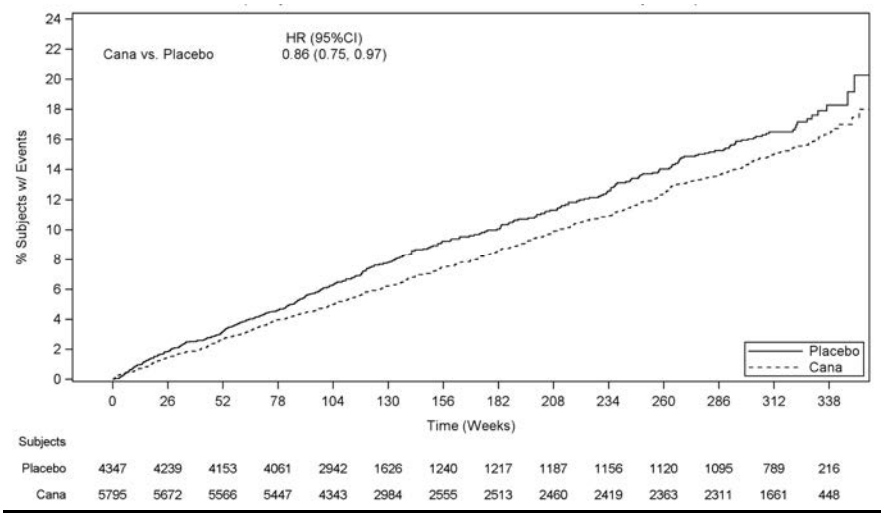
In the integrated analysis of CANVAS and CANVAS-R trials, canagliflozin reduced the risk of first occurrence of MACE. The estimated hazard ratio (95% CI) for time to first MACE was 0.86 (0.75, 0.97). Refer to Table 19. Vital status was obtained for 99.6% of patients across the trials. The Kaplan-Meier curve depicting time to first occurrence of MACE is shown in Figure 3.

Table 19: Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint, MACE, and its Components in the Integrated Analysis of CANVAS and CANVAS-R studies*

	Placebo N=4347(%)	Canagliflozin N=5795 (%)	Hazard ratio (95% C.I.)¶
Composite of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke (time to first occurrence)†, ‡, §,	426 (10.4)	585 (9.2)	0.86 (0.75, 0.97)
Non-fatal myocardial infarction‡, §	159 (3.9)	215 (3.4)	0.85 (0.69, 1.05)
Non-fatal Stroke‡, §	116 (2.8)	158 (2.5)	0.90 (0.71, 1.15)
Cardiovascular Death‡, §	185 (4.6)	268 (4.1)	0.87 (0.72, 1.06)

* Intent-To-Treat Analysis Set
† P-value for superiority (2-sided) = 0.0158
‡ Number and percentage of first events
§ Due to pooling of unequal randomization ratios, Cochran-Mantel-Haenszel weights were applied to calculate percentages
¶ Stratified Cox-proportional hazards model with treatment as a factor and stratified by study and by prior CV disease

Figure 3: Time to First Occurrence of MACE



14.3 Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Diabetic Nephropathy and Albuminuria

The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial (CREDENCE) was a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing canagliflozin with placebo in patients with type 2 diabetes mellitus, an eGFR ≥ 30 to < 90 mL/min/1.73 m^2 and albuminuria (urine albumin/creatinine > 300 to ≤ 5000 mg/g) who were receiving standard of care including a maximum-tolerated, labeled daily dose of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB).

41

Reference ID: 4658042

The primary objective of CREDENCE was to assess the efficacy of canagliflozin relative to placebo in reducing the composite endpoint of end stage kidney disease (ESKD), doubling of serum creatinine, and renal or CV death.

Patients were randomized to receive canagliflozin 100 mg (N=2,202) or placebo (N=2,199) and treatment was continued until the initiation of dialysis or renal transplantation.

The median follow-up duration for the 4,401 randomized subjects was 137 weeks. Vital status was obtained for 99.9% of subjects.

The population was 67% White, 20% Asian, and 5% Black; 32% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean age was 63 years and 66% were male.

At randomization, the mean HbA_{1c} was 8.3%, the median urine albumin/creatinine was 927 mg/g, the mean eGFR was 56.2 mL/min/1.73 m^2, 50% had prior CV disease, and 15% reported a history of heart failure. The most frequent antihyperglycemic agents (AHA) medications used at baseline were insulin (66%), biguanides (58%), and sulfonylureas (29%). Nearly all subjects (99.9%) were on ACEi or ARB at randomization, approximately 60% were taking an anti-thrombotic agent (including aspirin), and 69% were on a statin.

The primary composite endpoint in the CREDENCE study was the time to first occurrence of ESKD (defined as an eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2, initiation of chronic dialysis or renal transplant), doubling of serum creatinine, and renal or CV death. Canagliflozin 100 mg significantly reduced the risk of the primary composite endpoint based on a time-to-event analysis [HR: 0.70; 95% CI: 0.59, 0.82; p<0.0001] (see Figure 4). The treatment effect reflected a reduction in progression to ESKD, doubling of serum creatinine and cardiovascular death as shown in Table 20 and Figure 4. There were few renal deaths during the trial. Canagliflozin 100 mg also significantly reduced the risk of hospitalization for heart failure [HR: 0.61; 95% CI: 0.47 to 0.80; p<0.001].

42

Reference ID: 4658042

Table 20: Analysis of Primary Endpoint (including the Individual Components) and Secondary Endpoints from the CREDENCE Study

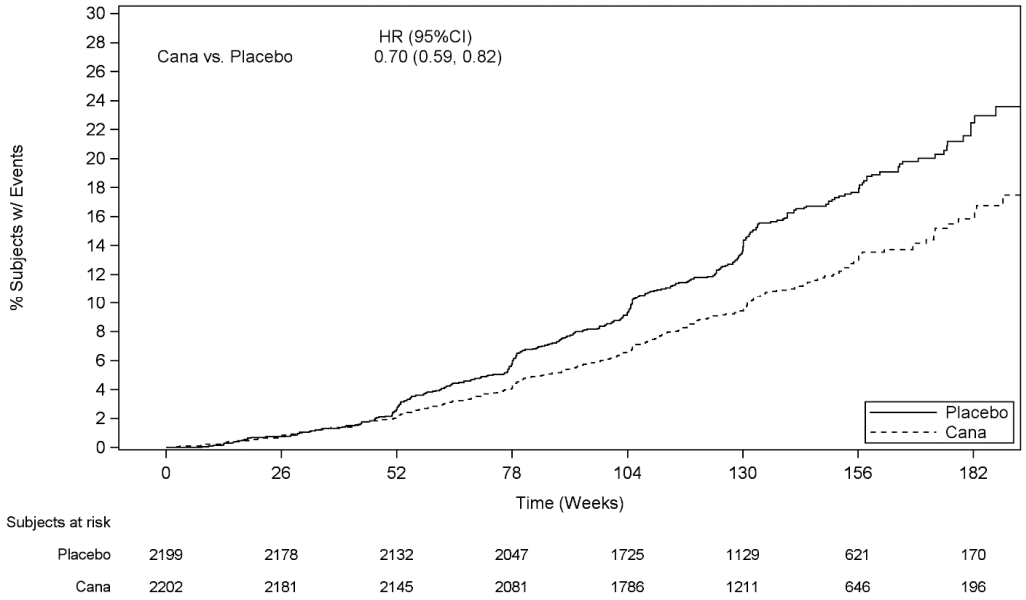
	Placebo		canagliflozin		
Endpoint	**N=2,199 (%)**	**Event Rate***	**N=2,202 (%)**	**Event Rate***	**HR† (95% CI)**
Primary Composite Endpoint (ESKD, doubling of serum creatinine, renal death, or CV death)	340 (15.5)	6.1	245 (11.1)	4.3	0.70 (0.59, 0.82) ‡
ESKD	165 (7.5)	2.9	116 (5.3)	2.0	0.68 (0.54, 0.86)
Doubling of serum creatinine	188 (8.5)	3.4	118 (5.4)	2.1	0.60 (0.48, 0.76)
Renal death	5 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0	
CV death	140 (6.4)	2.4	110 (5.0)	1.9	0.78 (0.61, 1.00)
CV death or hospitalization for heart failure	253 (11.5)	4.5	179 (8.1)	3.1	0.69 (0.57, 0.83) §
CV death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke	269 (12.2)	4.9	217 (9.9)	3.9	0.80 (0.67, 0.95) ¶
Non-fatal myocardial infarction	87 (4.0)	1.6	71 (3.2)	1.3	0.81 (0.59, 1.10)
Non-fatal stroke	66 (3.0)	1.2	53 (2.4)	0.9	0.80 (0.56, 1.15)
Hospitalization for heart failure	141 (6.4)	2.5	89 (4.0)	1.6	0.61 (0.47, 0.80) §
ESKD, doubling of serum creatinine or renal death	224 (10.2)	4.0	153 (6.9)	2.7	0.66 (0.53, 0.81) ‡

Intent-To-Treat Analysis Set (time to first occurrence)
The individual components do not represent a breakdown of the composite outcomes, but rather the total number of subjects experiencing an event during the course of the study.

* Event rate per 100 patient-years.
† Hazard ratio (canagliflozin compared to placebo), 95% CI and p-value are estimated using a stratified Cox proportional hazards model including treatment as the explanatory variable and stratified by screening eGFR (≥ 30 to < 45, ≥ 45 to < 60, ≥ 60 to < 90 mL/min/1.73 m^2). HR is not presented for renal death due to the small number of events in each group.
‡ P-value <0.0001
§ P-value <0.001
¶ P-value <0.02

The Kaplan-Meier curve (Figure 4) shows time to first occurrence of the primary composite endpoint of ESKD, doubling of serum creatinine, renal death, or CV death. The curves begin to separate by Week 52 and continue to diverge thereafter.

Figure 4: CREDENCE: Time to First Occurrence of the Primary Composite Endpoint



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

INVOKANA® (canagliflozin) tablets are available in the strengths and packages listed below:

100 mg tablets are yellow, capsule-shaped, film-coated tablets with "CFZ" on one side and "100" on the other side.

NDC 50458-140-30	Bottle of 30
NDC 50458-140-90	Bottle of 90
NDC 50458-140-50	Bottle of 500

300 mg tablets are white, capsule-shaped, film-coated tablets with "CFZ" on one side and "300" on the other side.

NDC 50458-141-30	Bottle of 30
NDC 50458-141-90	Bottle of 90
NDC 50458-141-50	Bottle of 500

Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Lower Limb Amputation

Inform patients that INVOKANA is associated with an increased risk of amputations. Counsel patients about the importance of routine preventative foot care. Instruct patients to monitor for

new pain or tenderness, sores or ulcers, or infections involving the leg or foot and to seek medical advice immediately if such signs or symptoms develop *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Volume Depletion

Inform patients that symptomatic hypotension may occur with INVOKANA and advise them to contact their doctor if they experience such symptoms *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Inform patients that dehydration may increase the risk for hypotension, and to have adequate fluid intake.

Ketoacidosis

Inform patients that ketoacidosis is a serious life-threatening condition and that cases of ketoacidosis have been reported during use of INVOKANA, sometimes associated with illness or surgery among other risk factors. Instruct patients to check ketones (when possible) if symptoms consistent with ketoacidosis occur even if blood glucose is not elevated. If symptoms of ketoacidosis (including nausea, vomiting, abdominal pain, tiredness, and labored breathing) occur, instruct patients to discontinue INVOKANA and seek medical attention immediately *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Serious Urinary Tract Infections

Inform patients of the potential for urinary tract infections, which may be serious. Provide them with information on the symptoms of urinary tract infections. Advise them to seek medical advice if such symptoms occur *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)

Inform patients that necrotizing infections of the perineum (Fournier's gangrene) have occurred with INVOKANA. Counsel patients to promptly seek medical attention if they develop pain or tenderness, redness, or swelling of the genitals or the area from the genitals back to the rectum, along with a fever above 100.4°F or malaise *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Genital Mycotic Infections in Females (e.g., Vulvovaginitis)

Inform female patients that vaginal yeast infection may occur and provide them with information on the signs and symptoms of vaginal yeast infection. Advise them of treatment options and when to seek medical advice *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Genital Mycotic Infections in Males (e.g., Balanitis or Balanoposthitis)

Inform male patients that yeast infection of penis (e.g., balanitis or balanoposthitis) may occur, especially in uncircumcised males and patients with prior history. Provide them with information on the signs and symptoms of balanitis and balanoposthitis (rash or redness of the glans or

foreskin of the penis). Advise them of treatment options and when to seek medical advice *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that serious hypersensitivity reactions, such as urticaria, rash, anaphylaxis, and angioedema, have been reported with INVOKANA. Advise patients to report immediately any signs or symptoms suggesting allergic reaction, and to discontinue drug until they have consulted prescribing physicians *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Bone Fracture

Inform patients that bone fractures have been reported in patients taking INVOKANA. Provide them with information on factors that may contribute to fracture risk *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Pregnancy

Advise pregnant women, and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus with treatment with INVOKANA *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Instruct females of reproductive potential to report pregnancies to their physicians as soon as possible.

Lactation

Advise women that breastfeeding is not recommended during treatment with INVOKANA *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Laboratory Tests

Inform patients that due to its mechanism of action, patients taking INVOKANA will test positive for glucose in their urine *[see Drug Interactions (7.3)]*.

Missed Dose

If a dose is missed, advise patients to take it as soon as it is remembered unless it is almost time for the next dose, in which case patients should skip the missed dose and take the medicine at the next regularly scheduled time. Advise patients not to take two doses of INVOKANA at the same time.

Active ingredient made in Belgium

Manufactured for:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

Licensed from Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

© 2013 - 2019 Janssen Pharmaceutical Companies

1.6.2.2　米国添付文書　和訳概要

添付文書概要

以下の概要は，INVOKANA®を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報を含むものではない．INVOKANA の添付文書全文を参照のこと．

経口投与用 INVOKANA（カナグリフロジン）錠
米国初回承認年：2013

----------最近の主要な改正箇所----------

枠囲み警告，下肢切断	2020 年 8 月に削除
効能・効果（1）	2020 年 8 月
用法・用量（2.1，2.2，2.3）	2020 年 8 月
禁忌，血糖コントロール治療が行われている高度腎機能障害患者（4）	2020 年 8 月に削除
警告及び使用上の注意（5.1，5.2，5.3）	2020 年 8 月
警告及び使用上の注意：低密度リポ蛋白の増加（5.11）	2019 年 9 月に削除

----------効能・効果----------

INVOKANA は，ナトリウム-グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害薬であり，以下の適応を有する：

- 成人 2 型糖尿病患者における血糖コントロール改善のための食事療法及び運動療法の補助療法（1）
- 心血管疾患と診断されている成人 2 型糖尿病患者における主要心血管イベントの発現リスク抑制（1）
- アルブミン尿を呈する糖尿病性腎症を合併する成人 2 型糖尿病患者における以下のリスクの抑制：末期腎疾患，血清クレアチニン値の倍化，心血管死及び心不全による入院（1）．

使用上の制限：

- 1 型糖尿病患者には，INVOKANA を投与しないこと．INVOKANA により，1 型糖尿病患者では，糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが増大する可能性がある（1）．
- eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満である成人 2 型糖尿病患者には，血糖コントロールの改善を目的として INVOKANA を投与しないこと（1）．

----------用法・用量----------

- 推奨開始用量として，100 mg を 1 日 1 回，一日の最初の食事の前に服用する（2.2）．
- INVOKANA 100 mg1 日 1 回投与で忍容性が認められ，eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以上であって，かつ，血糖コントロールの改善が必要な場合には，300 mg1 日 1 回に増量できる（2.2）．
- 投与開始前及び臨床的に必要な場合には，腎機能を評価する（2.1）．
- 腎機能障害患者では，用量調節が必要となる場合がある（2.2）．
- UGT 誘導剤と併用する場合には，用量を調節する（2.3，7.1）．

----------剤形及び含量----------

錠剤：100 mg，300 mg （3）

----------禁忌----------

- INVOKANA に対する重篤な過敏症反応を示す患者（4，5.8）
- 透析施行中の患者（4）

----------警告及び使用上の注意----------

- 下肢切断：INVOKANA の投与を開始する前に，下肢切断のリスクが増大するおそれのある因子を考慮すること．下肢の感染症又は潰瘍に関して，観察を行い，発現した場合には中止すること（5.1）．
- 体液量減少：急性腎障害を引き起こすことがある．腎機能障害患者，高齢患者及びループ利尿薬服用中の患者には，INVOKANA の投与を開始する前に，体液量の状態について評価を行い，是正すること．治療中には，徴候及び症状を観察すること（5.2，6.1）．
- ケトアシドーシス：代謝性アシドーシスの徴候及び症状が認められる患者には，血糖値にかかわらず，ケトアシドーシスの有無について評価すること．ケトアシドーシスが疑われる場合には，速やかに INVOKANA の投与を中止し，診察治療を行うこと．INVOKANA の投与を開始する前に，ケトアシドーシスのリスク因子について検討すること．ケトアシドーシスの素因であることが判明している臨床状態にある場合には，INVOKANA 服用中の患者に対して，経過観察及び一時的な治療中止が必要となることがある（5.3）．
- 尿路性敗血症及び腎盂腎炎：尿路感染の徴候及び症状について評価し，必要があれば，速やかに治療を行うこと（5.4）．
  低血糖：インスリン製剤又はインスリン分泌促進薬を INVOKANA と併用する場合には，低血糖のリスクを抑制するため，インスリン製剤又はインスリン分泌促進薬の減量を検討すること（5.5）．
  会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）：男女共に，生命に関わる重篤な症例が発生している．発熱や倦怠感と共に，性器又は会陰部の疼痛あるいは圧痛，紅斑や腫脹が患者に認められる場合，本症状の可能性について評価を行うこと．本症状が疑われる場合には，速やかに治療を開始すること（5.6）．
- 真菌性性器感染：経過観察を行い，必要に応じて，治療を行うこと（5.7）．
- 過敏症反応：徴候及び症状が消失するまで，INVOKANA の投与を中止し，経過観察を行うこと（5.8）．
- 骨折：INVOKANA を開始する前に，骨折リスクに寄与する因子について，検討すること（5.9）．

----------副作用----------

- INVOKANA に伴う主な副作用（発現率 5%以上）は，真菌性女性器感染，尿路感染及び尿量増加（6.1）であった．

「副作用の疑い」報告を行う場合には，Janssen Pharmaceuticals, Inc.（電話番号：1-800-526-7736），又は，FDA（電話番号：1-800-FDA-1088 あるいは ***www.fda.gov/medwatch***）に連絡すること．

----------薬物相互作用----------

- UGT 誘導剤（リファンピンなど）：カナグリフロジン曝露が低下する．カナグリフロジン用量を調整する（2.3，7.1）．
- ジゴキシン：ジゴキシン濃度をモニタリングする（7.2）．

----------特定の集団における使用----------

- 妊婦：女性患者には，胎児に対して潜在的なリスクがあること，特に妊娠第 2 及び第 3 三半期にリスクが高いことについて，周知する（8.1）．
- 授乳婦：授乳時には，INVOKANA を服用しない（8.2）．
- 高齢患者：血管内容量の減少に関連した副作用の発現率が上昇（5.2，8.5）．
- 腎機能障害：低血圧及び腎機能に関連した副作用の発現率が上昇（2.3，5.2，8.6）．
- 肝機能障害：高度肝機能障害患者には，INVOKANA を投与しない（8.7）．

患者指導情報及び「患者向け医薬品ガイド」については 17 項を参照のこと．

改訂年月日：2020 年 8 月

添付文書全文：目次*

1　効能・効果
2　用法・用量
2.1　INVOKANA の使用開始前に
2.2　推奨用量
2.3　UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）酵素誘導剤との併用
3　剤型及び含量
4　禁忌
5　警告及び使用上の注意
5.1　下肢切断
5.2　体液量減少
5.3　ケトアシドーシス
5.4　尿路性敗血症及び腎盂腎炎
5.5　インスリン製剤及びインスリン分泌促進薬との併用による低血糖
5.6　会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）
5.7　真菌性性器感染
5.8　過敏症反応
5.9　骨折
6　副作用
6.1　臨床試験
6.2　市販後の使用経験
7　薬物相互作用
7.1　UGT 酵素誘導剤
7.2　ジゴキシン
7.3　尿ブドウ糖試験陽性
7.4　1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）検査に対する干渉作用
8　特定の患者集団における使用
8.1　妊婦
8.2　授乳婦
8.4　小児
8.5　高齢者
8.6　腎機能障害患者
8.7　肝機能障害患者
10　過量投与
11　性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
13　非臨床毒性
13.1　がん原性，変異原性，受胎能障害
14　臨床試験
14.1　成人 2 型糖尿病患者を対象とした血糖コントロール試験
14.2　動脈硬化性心血管疾患を合併した 2 型糖尿病患者における心血管アウトカム試験
14.3　糖尿病性腎症及びアルブミン尿を伴う患者における腎及び心血管アウトカム試験
16　包装/保管及び取扱い
17　患者指導情報

*添付文書全文に記載されていない主項目や副項目は省略.

添付文書全文

1　効能・効果

INVOKANA（カナグリフロジン）は，以下の適応を有する:

- 成人 2 型糖尿病患者における血糖コントロール改善のための食事療法及び運動療法の補助療法.

- 心血管疾患（CVD）と診断されている成人 2 型糖尿病患者における，主要心血管イベント（心血管死，非致死的心筋梗塞及び非致死的脳卒中）の発現リスク抑制.

- 300 mg/日を超えるアルブミン尿を呈する糖尿病性腎症を合併する成人 2 型糖尿病患者における，以下のリスクの抑制：末期腎疾患（ESKD），血清クレアチニン値の倍化，心血管（CV）死及び心不全による入院.

使用上の制限

1 型糖尿病患者には投与しないこと．1 型糖尿病患者は，INVOKANA により，糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが増大する可能性がある［*「警告及び使用上の注意」 (5.2）参照*］.

eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の成人 2 型糖尿病患者に対し，血糖コントロールの改善を目的として INVOKANA を投与しないこと．INVOKANA の作用機序に鑑みて，このような使用法は，効果が期待できない.

2　用法・用量

2.1　INVOKANA の投与開始前に

INVOKANA の投与を開始する前，及び，臨床的に必要と判断される場合には，腎機能を評価すること［*「警告及び使用上の注意」 (5.2）参照*］.

体液量減少が認められる患者に対しては，INVOKANA の投与を開始する前に，この状態を是正すること［*「警告及び使用上の注意」 (5.2），「特定の集団における使用」 (8.5，8.6）参照*］.

2.2　推奨用量

推定糸球体濾過量（eGFR）に応じた推奨用量については，表 1 を参照のこと.

表 1. 推奨用量

推定糸球体濾過量 eGFR (mL/min/1.73 mm^2)	**推奨用量**
eGFR60 以上	1 日 1 回 100 mg を一日の最初の食事前に服用する．血糖コントロールを改善するために，1 日 1 回 300 mg まで増量してよい.
eGFR30 以上 60 未満	100 mg を 1 日 1 回.
eGFR30 未満	投与の開始は推奨されないが，アルブミン尿が 300 mg/日を超える患者は，ESKD，血清クレアチニン値の倍化，CV 死及び心不全による入院のリスクを抑制するために，100 mg を *1 日 1* 回継続してもよい［*「効能・効果」 (1），「特定の集団における使用」 (8.6）参照*］.
透析施行中の患者	禁忌［*「禁忌」 (4）参照*］.

2.3 UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）誘導剤との併用

eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以上の患者

UGT を誘導する薬剤（リファンピン，フェニトイン，フェノバルビタール，リトナビルなど）と INVOKANA を併用する場合，現在 INVOKANA 100 mg に忍容性がある患者に対しては，1 日 1 回 200 mg に増量する（100 mg 錠を 2 錠服用）．なお，現在 INVOKANA 200 mg に忍容性があり，更に血糖コントロールの改善が必要な場合には，1 日 1 回 300 mg まで増量することができる *［「薬物相互作用」（7.1）参照］*．

eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者

UGT を誘導する薬剤（リファンピン，フェニトイン，フェノバルビタール，リトナビル等）と INVOKANA を併用する場合には，現在 INVOKANA 100 mg に忍容性がある患者に対しては，1 日 1 回 200 mg に増量する（100 mg 錠を 2 錠服用）．更に血糖コントロールが必要な患者には，別の血糖降下薬を追加することを検討する．

3 剤型及び含量

- INVOKANA 100 mg 錠は，長楕円形をした黄色の錠剤で，片面に「CFZ」，他面には「100」と印字がある．

- INVOKANA 300 mg 錠は，長楕円形をした白色の錠剤で，片面に「CFZ」，他面に「300」と印字がある．

4 禁忌

アナフィラキシーや血管浮腫など INVOKANA の成分に対して重篤な過敏症反応の既往がある患者 *［「警告及び使用上の注意」（5.8），「副作用」（6.1，6.2）参照］*．

- 透析施行中の患者　*［「特定の集団における使用」（8.6）を参照］*．

5 警告及び注意事項

5.1 下肢切断

INVOKANA 投与により，プラセボと比較して下肢切断リスクの上昇することが，CANVAS 試験（1000 人年あたり 5.9 件対 2.8 件）及び CANVAS-R 試験（1000 人年あたり 7.5 件対 4.2 件）において認められている．これらの 2 試験は，心血管疾患と診断された，又は，心血管疾患リスクがある 2 型糖尿病患者を対象とした無作為化プラセボ対照試験である．下肢切断のリスクは，100 mg 及び 300 mg の 1 日 1 回投与レジメンの両方で認められた．CANVAS 試験及び CANVAS-R 試験における切断データについて，それぞれ，表 3 及び表 4 に示す *［「副作用」（6.1）参照］*．

最も頻度が高かったのは，足趾及び中足部の切断であった（2 試験で INVOKANA が投与され，切断術を受けた患者 140 例のうち 99 例）が，膝下部及び膝上部の下肢切断例も認められた（2 試験で INVOKANA を投与され，切断術を受けた患者 140 例のうち 41 例）．患者の中には，複数回の切断術が行われた例もあり，両下肢を切断した例もあった．

下肢感染，壊疽及び糖尿病性足部潰瘍は，切断術が必要となる最も一般的な誘発事象であった．

切断のリスクは，ベースライン時に切断術の既往があり，かつ，末梢血管疾患及び神経障害を有する患者で最も高かった．

INVOKANA の投与を開始する前には，過去の切断歴，末梢血管疾患，神経障害，糖尿病性足部潰瘍など，切断術の素因となりうる患者の病歴について，検討する．患者に対して，日常の予防的フットケアが重要であることを十分に説明しておくこと．下肢に関する感染症（骨髄炎を含む）の徴候及び症状，新たな疼痛や圧痛，びらんや潰瘍がないか観察し，これらの合併症が発現した場合には，INVOKANA の投与を中止すること．

5.2　体液量減少

INVOKANA は，血管内容量の減少を引き起こすことがあり，その結果として，症候性低血圧や一過性のクレアチニン値の急激な変化が起こることがある*［「副作用」（6.1）参照］*．市販後報告により，INVOKANA を始めとする SGLT2 阻害薬が処方された 2 型糖尿病患者において，体液量減少に関連すると考えられる急性腎障害が報告されており，中には，入院や透析が必要となる事例もあった．腎機能障害患者（eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満），高齢患者，又はループ利尿薬を服用している患者では，体液量減少や低血圧のリスクが上昇するおそれがある．これらの特性を一以上有する患者に INVOKANA の投与を開始する前には，事前に体液量の状態を評価し，是正しておくこと．治療開始後には，体液量減少に関連した徴候及び症状の有無について，観察する．

5.3　ケトアシドーシス

INVOKANA を含む，ナトリウム-グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害薬を投与されている 1 型及び 2 型糖尿病患者における臨床試験及び製造販売後調査において，ケトアシドーシスが報告されている．ケトアシドーシスは，生命に関わる重篤な状態であり，緊急入院を要する．1 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照試験において，SGLT2 阻害薬が投与された群では，プラセボ群と比較して，ケトアシドーシスのリスクが増大していた．ケトアシドーシスのリスクは，投与量が多いほど，高くなる場合がある．INVOKANA を服用した患者において，ケトアシドーシスにより死亡に至った症例が報告されている．INVOKANA は，1 型糖尿病患者を適応としない*［「効能・効果」（1）参照］*．

INVOKANA が投与された患者において，重度の代謝性アシドーシスに符合する徴候及び症状を呈した場合には，血糖値にかかわらず，ケトアシドーシスの有無を確認すること．血糖値が 250 mg/dL 未満であっても，INVOKANA に関連して，ケトアシドーシスが発現する可能性がある．ケトアシドーシスが疑われる場合には，INVOKANA を中止し，患者の診察を行い，速やかに治療を行うこと．ケトアシドーシスの治療には，インスリン，輸液及び炭水化物の補充を必要とする場合がある．

多くの市販後報告では，特に 1 型糖尿病患者において，血糖値が糖尿病性ケトアシドーシスで通常考えられるレベル（多くは 250 mg/dL 未満）を下回っていたことから，ケトアシドーシスが直ちには認識されず，治療の遅れにつながっている．受診時の徴候及び症状は，脱水及び重度の代謝性アシドーシスと一致しており，悪心，嘔吐，腹痛，全身倦怠感及び息切れなどが認められて

いる．全症例ではないものの，一部の症例では，ケトアシドーシスの発症素因が特定されており，具体的には，インスリン投与量の減量，急性熱性疾患，カロリー摂取量の減少，手術，インスリン欠乏を示唆する膵疾患（1 型糖尿病や膵炎又は膵手術の既往など），アルコール乱用などがあった．

INVOKANA の投与を開始する前には，膵インスリン分泌低下（原因不問），カロリー制限やアルコール乱用など，患者の病歴に，ケトアシドーシスの発症素因となるものがないか，検討する．

手術を予定している患者に対しては，手術前少なくとも 3 日間，INVOKANA の投与を一時的に中止することを検討する*［「臨床薬理」（12.2，12.3）参照］*．

ケトアシドーシスの発症素因となることが知られている他の臨床状況にある患者においては（急性疾患による長期の絶食や術後など），ケトアシドーシスに関する観察を行うと共に，INVOKANA を一時的に中止することを検討する．INVOKANA の再投与を開始する前には，ケトアシドーシスのリスク因子が解消していることを確認する．

ケトアシドーシスの徴候及び症状について患者教育を行い，症状があらわれた場合には直ちに INVOKANA の服用を中止し，医師の診療を受けるよう患者を指導すること．

5.4　尿路性敗血症及び腎盂腎炎

INVOKANA を始めとして，SGLT2 阻害薬が投与されている患者において，入院を要する尿路性敗血症や腎盂腎炎等，重篤な尿路感染が市販後報告されている．SGLT2 阻害薬による治療によって，尿路感染のリスクが増大する．尿路感染の徴候や症状について診察し，必要があれば，速やかに治療を行うこと*［「副作用」（6）参照］*．

5.5　インスリン製剤及びインスリン分泌促進薬との併用による低血糖

インスリン製剤及びインスリン分泌促進薬は，低血糖の原因となることが知られている．インスリン製剤又はインスリン分泌促進薬と INVOKANA を併用することにより，低血糖の発現リスクが増加するおそれがある*［「副作用」（6.1）参照］*．したがって，INVOKANA と併用する場合には，低血糖の発現リスクを最小限に抑えるため，インスリン製剤やインスリン分泌促進薬の減量が必要となる場合がある．

5.6　会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）

INVOKANA を始めとして，SGLT2 阻害薬が投与されている糖尿病患者を対象とした市販後調査において，会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）が報告されている．この疾病は，頻度は稀ではあるものの，生命に関わる重篤な壊死性感染症であって，緊急の外科的介入が必要となる．症例は男女ともに報告されている．重篤な転帰としては，入院，複数回の手術及び死亡が認められている．

INVOKANA の投与が行われている患者が発熱や倦怠感と共に，陰部又は会陰部の疼痛又は圧痛，紅斑や腫脹を訴える場合には，壊死性筋膜炎の有無を確認すること．疑われる場合には，直ちに広域抗菌薬による治療を開始し，必要に応じて外科的デブリードマンを行う．INVOKANA の投与を中止し，血糖値を入念にモニタリングすると共に，適切な代替療法により，血糖コントロールを行うこと．

5.7　真菌性性器感染

INVOKANA により，真菌性性器感染のリスクが増大する．真菌性性器感染の既往歴のある患者及び割礼を受けていない男性患者では，真菌性性器感染が発現する可能性が増大している*[副作用（6.1）参照]*．観察及び治療を適切に実施する．

5.8　過敏症反応

INVOKANA に関連して，血管浮腫，アナフィラキシー等の過敏症反応が報告されている．これらの反応は，一般に INVOKANA 開始後数時間から数日以内に発現している．過敏症反応が発現した場合には，INVOKANA の投与を中止し，徴候及び症状が消失するまで治療及び観察を行うこと*［「禁忌」（4）及び「副作用」（6.1，6.2）参照］*．

5.9　骨折

CANVAS 試験において，INVOKANA が投与された患者に，早ければ投与開始 12 週後に，骨折のリスク増加が認められている*［「臨床試験」（14.2）参照］*．INVOKANA の投与を開始する前に，骨折のリスク因子を考慮すること*［「副作用」（6.1）参照］*．

6　副作用

本添付文書では，以下の重要な副作用について，下記その他の箇所で解説している．

- 下肢切断*［「警告及び使用上の注意」（5.1）参照］*
- 体液量減少*［「警告及び使用上の注意」（5.2）参照］*
- ケトアシドーシス［「警告及び使用上の注意」（5.3）参照］
- 尿路性敗血症及び腎盂腎炎*［「警告及び使用上の注意」（5.4）参照］*
- インスリン製剤及びインスリン分泌促進薬との併用による低血糖*［「警告及び使用上の注意」（5.5）参照］*
- 会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）*［「警告及び使用上の注意」（5.6）参照］*
- 真菌性性器感染*［「警告及び使用上の注意」（5.7）参照］*
- 過敏症反応*［「警告及び使用上の注意」（5.8）参照］*
- 骨折*［「警告及び使用上の注意」（5.9）参照］*

6.1　臨床試験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため，ある医薬品の臨床試験で認められた副作用の発現率は，他の医薬品の臨床試験の発現率と直接比較することはできず，また，臨床現場における発現率を反映していない可能性がある．

<u>血糖コントロールを目的としたプラセボ対照試験の統合</u>

表 2 に示すデータは，26 週間プラセボ対照試験 4 試験から得られたものであるが，そのうちの 1 試験では，INVOKANA を単独療法として投与し，他の 3 試験では，追加療法として投与している．これらのデータは，1667 例の患者における INVOKANA 曝露を反映したものであり，平均曝

露期間は，24 週間であった．被験者には，INVOKANA 100 mg（833 例），INVOKANA 300 mg（834 例）又はプラセボ（646 例）が 1 日 1 回投与された．被験者集団の平均年齢は，56 歳であり，2%が 75 歳超であった．被験者集団の 50%が男性で，72%が白人，12%がアジア人，5%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった．ベースライン時，この集団の平均糖尿病罹患期間は，7.3 年であり，平均 HbA_{1C} は 8.0%で，20%が糖尿病による微小血管性の合併症を有していた．ベースライン時の腎機能は，正常又は軽度障害であった（平均 eGFR：88 mL/分/1.73m^2）．

表 2 に，INVOKANA に伴う主な副作用を示す．ここに示した副作用は，ベースライン時には認められず，プラセボ群と比較して INVOKANA 群で多く発現し，かつ，INVOKANA 100 mg 群又は INVOKANA 300 mg 群のいずれかの被験者の 2%以上に発現したものである．

表 2. INVOKANA が投与された患者の 2%以上に発現した副作用：26 週間プラセボ対照試験 4 試験の統合データ*

副作用	プラセボ N=646	INVOKANA 100 mg N=833	INVOKANA 300 mg N=834
尿路感染‡	3.8%	5.9%	4.4%
尿量増加§	0.7%	5.1%	4.6%
口渇#	0.1%	2.8%	2.4%
便秘	0.9%	1.8%	2.4%
悪心	1.6%	2.1%	2.3%
	N=312	**N=425**	**N=430**
真菌性女性器感染†	2.8%	10.6%	11.6%
外陰腟そう痒症	0.0%	1.6%	3.2%
	N=334	**N=408**	**N=404**
真菌性男性器感染¶	0.7%	4.2%	3.8%

* 4 件のプラセボ対照試験の内訳は，1 件の単剤療法試験の他，メトホルミン，メトホルミン及びスルホニルウレア，又は，メトホルミン及びピオグリタゾンとの併用による併用療法試験 3 試験であった．
† 真菌性女性器感染には，以下の副作用が含まれる：外陰腟カンジダ症，外陰腟真菌感染，外陰腟炎，腟感染，外陰部炎及び真菌性性器感染．
‡ 尿路感染には，以下の副作用が含まれる：尿路感染，膀胱炎，腎感染及び尿路性敗血症．
§ 尿量増加には，以下の副作用が含まれる：多尿，頻尿，尿量増加，尿意切迫及び夜間頻尿．
¶ 真菌性男性器感染には，以下の副作用が含まれる：亀頭炎又は亀頭包皮炎，カンジダ性亀頭炎及び真菌性性器感染．
# 口渇には，以下の副作用が含まれる：口渇，口内乾燥，多飲症．
註）発現頻度には，試験に応じた重み付けが行われている．重み付けは，3 治療群の調和平均に比例して行った．

また，腹痛がプラセボ群（0.8%）よりも INVOKANA 100 mg 群（1.8%）及び 300 mg 群（1.7%）で多く報告された．

<u>糖尿病性腎症患者を対象としたプラセボ対照試験</u>

CREDENCE 試験は，300 mg/日超のアルブミン尿を呈する糖尿病性腎症を合併する 2 型糖尿病患者を対象とした試験であり，この試験における INVOKANA による副作用の発現状況について，評価した *［「臨床試験」（14.3）参照］*．この試験データは，INVOKANA に曝露した 2201 例に基づくものであり，INVOKANA の平均曝露期間は，137 週間であった．

- 下肢切断の発現頻度は，INVOKANA 100 mg 群とプラセボ群で，1000 人年あたり，それぞれ 12.3 件及び 11.2 件であり，平均追跡期間は 2.6 年であった．

- 糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）と判定されたイベントの発現頻度は，INVOKANA 100 mg 群及びプラセボ群で，100 人年あたり，それぞれ 0.21 件（0.5%，12/2200）及び 0.03 件（0.1%，2/2197）であった.
- 低血圧の発現頻度は，INVOKANA 100 mg 群で 2.8%，プラセボ群で 1.5%であった.

<u>血糖コントロールと心血管アウトカムを評価するプラセボ対照試験及び実薬対照試験の統合</u>

INVOKANA による副作用の発現状況については，プラセボ対照試験及び実薬対照試験に参加した患者を対象として評価が行われた他，心血管系アウトカムについて検討した CANVAS 試験及び CANVAS-R 試験の 2 試験の統合解析により，評価が行われた.

8 試験の統合データにおいて認められた主な副作用の種類及び頻度は，表 2 のとおりである（6177 例が INVOKANA に曝露）．発現頻度には，試験に応じた重み付けが行われている．重み付けは，3 治療群の調和平均に比例して行った．この統合解析において，INVOKANA と関連性がある副作用として，疲労（対照薬群，INVOKANA 100 mg 群及び INVOKANA 300 mg 群で，それぞれ，1.8%，2.2%及び 2.0%）及び体力喪失又は活力喪失（すなわち，無力症）（対照薬群，INVOKANA 100 mg 群及び INVOKANA 300 mg 群で，それぞれ，0.6%，0.7%及び 1.1%）も認められている.

8 試験の統合データにおいて，膵炎（急性又は慢性）の発現率は，対照薬群，INVOKANA 100 mg 群及び INVOKANA 300 mg 群で，それぞれ，0.1%，0.2%及び 0.1%であった.

8 試験の統合データにおいて，過敏症に関連する副作用（紅斑，発疹，そう痒，蕁麻疹及び血管浮腫を含む）は，対照薬群，INVOKANA 100 mg 群及び INVOKANA 300 mg 群で，それぞれ，3.0%，3.8%及び 4.2%に認められた．INVOKANA に伴う重篤な過敏症の副作用が 5 例に認められ，そのうち 4 例には，蕁麻疹が発現し，1 例には，INVOKANA 投与後数時間以内にびまん性の発疹及び蕁麻疹が発現している．5 例のうち 2 例は，INVOKANA の投与を中止した．蕁麻疹が発現した 1 例では，INVOKANA を再開した際に，再発が認められている.

光線過敏症に関連する副作用（光線過敏症反応，多形日光疹及び日光皮膚炎を含む）は，対照薬群，INVOKANA 100 mg 群及び 300 mg 群で，それぞれ，0.1%，0.2%及び 0.2%に認められた.

その他，対照薬と比較して INVOKANA で発現頻度が高かった副作用について，以下に記す.

<u>下肢切断</u>

プラセボ投与と比較し，INVOKANA 投与による下肢切断リスクの増加が，CANVAS 試験（1000 人年あたり 5.9 件対 2.8 件）及び CANVAS-R 試験（1000 人年あたり 7.5 件対 4.2 件）において認められた．これらの試験は，心血管疾患と診断されている，又は，心血管疾患リスクがある 2 型糖尿病患者を対象とした無作為化プラセボ対照試験である．CANVAS 試験及び CANVAS-R 試験における患者の追跡期間は，それぞれ平均 5.7 年及び 2.1 年であった *［「臨床試験」（14.2）参照］*．CANVAS 試験及び CANVAS-R 試験における下肢切断データについて，それぞれ，表 3 及び表 4 に示す.

表 3. CANVAS 試験における下肢切断例

	プラセボ N=1441	INVOKANAINVOKANA 100 mg N=1445	INVOKANAINVOKANA 300 mg N=1441	INVOKANAINVOKANA （統合）N=2886
切断例数（%）	22（1.5）	50（3.5）	45（3.1）	95（3.3）
全切断件数	33	83	79	162
切断発現率（1000 人年あたり）	2.8	6.2	5.5	5.9
ハザード比（95%信頼区間）	--	2.24（1.36,3.69）	2.01（1.20,3.34）	2.12（1.34,3.38）

註）発現率は，切断が 1 回以上行われた患者数に基づくものであって，切断イベントの総数に基づくものではない．被験者の追跡調査期間は，第 1 日目から最初の切断事象発現日までとした．患者の中には，複数回の切断術が行われた患者もいた．

表 4. CANVAS-R 試験における下肢切断例

	プラセボ N=2903	INVOKANAINVOKANA 100 mg （300 mg への増量あり）N=2904
切断例数（%）	25（0.9）	45（1.5）
全切断件数	36	59
切断発現率（1000 人年あたり）	4.2	7.5
ハザード比（95%信頼区間）	--	1.80（1.10,2.93）

註）発現率は，切断が 1 回以上行われた患者数に基づくものであって，切断イベントの総数に基づくものではない．被験者の追跡調査期間は，第 1 日目から最初の切断事象発現日までとした．患者の中には，複数回の切断術が行われた患者もいた．

<u>腎細胞がん</u>

CANVAS 試験（平均追跡期間 5.7 年）において，INVOKANA 及びプラセボ群における腎細胞がん発現率は，それぞれ，0.15%（2/1331）及び 0.29%（8/2716）であった *［「臨床試験」（14.2）参照］*．この発現率は，追跡期間 6 カ月未満，投与期間 90 日未満及び腎細胞がんの既往歴がある患者を除いたものである．症例数が限られているため，INVOKANA との因果関係は，確立されていない．

<u>体液量減少に関連した副作用</u>

INVOKANA には，浸透圧利尿作用があることから，血管内容量が減少することがある．血糖コントロールを目的とした臨床試験において，INVOKANA の投与により，体液量減少に関連した副作用が用量依存的に増加した（低血圧，体位性めまい，起立性低血圧，失神，脱水など）．300 mg 投与群で発現率の増加が認められた．これらの試験において，体液量減少に関連した副作用の発現頻度が最も増加した 3 因子は，ループ利尿薬の使用，中等度の腎機能障害（eGFR：30～60 mL/min/1.73m^2 未満），及び，年齢 75 歳以上であった（表 5） *［「特定の集団における使用」（8.5 及び 8.6）参照］*．

表 5. 体液量減少に関連した有害事象が 1 回以上発現した患者の割合（血糖コントロールを目的とした臨床試験 8 試験統合成績）

ベースライン特性	対照群* %	INVOKANA 100 mg %	INVOKANA 300 mg %
全体集団	1.5%	2.3%	3.4%
75 歳以上†	2.6%	4.9%	8.7%
eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満†	2.5%	4.7%	8.1%
ループ利尿薬の使用†	4.7%	3.2%	8.8%

*プラセボ群及び実薬対照群を含む.
†患者には，表示したリスク因子のうち，複数の因子が併存する場合がある.

転倒

臨床試験 9 試験の統合解析（INVOKANA の平均投与期間：85 週間）では，転倒が起こった患者の割合は，対照薬群，INVOKANA 100 mg 群及び INVOKANA 300 mg 群で，それぞれ 1.3%，1.5%及び 2.1%であった．INVOKANA による治療が行われた患者では，治療開始後数週間以内に，転倒のリスクが上昇している.

真菌性性器感染

血糖コントロールを目的としたプラセボ対照試験 4 試験について統合解析を行った結果，プラセボ群，INVOKANA 100 mg 群及び INVOKANA 300 mg 群の女性患者のうち，それぞれ 2.8%，10.6%及び 11.6%に，真菌性女性器感染（外陰膣真菌感染，外陰膣カンジダ症，外陰膣炎など）が認められた．真菌性性器感染の既往がある患者では，INVOKANA により，真菌性性器感染を発症する可能性が高かった．INVOKANA 投与に伴い真菌性性器感染が発現した女性患者では，再発する可能性が高く，経口又は局所抗真菌薬及び抗菌薬による治療を必要とした．女性では，真菌性性器感染による投与中止例が，プラセボ群 0%，INVOKANA 投与群の 0.7%に認められた.

プラセボ対照試験 4 試験の統合解析において，真菌性男性器感染（カンジダ性亀頭炎，亀頭包皮炎など）は，プラセボ群，INVOKANA 100 mg 群及び INVOKANA 300 mg 群男性患者のそれぞれ 0.7%，4.2%及び 3.8%に認められた．真菌性男性器感染は，亀頭が露出していない男性及び亀頭炎又は亀頭包皮炎の既往がある男性に多く発生した．INVOKANA に伴い真菌性性器感染を発症した男性患者は，対照群の患者と比較して，反復性感染が現れる可能性が高く（INVOKANA 群 22%対プラセボ群 0%），経口又は局所抗真菌薬及び抗菌薬による治療を必要とした．男性では，真菌性性器感染よる中止例が，プラセボ群の 0%，INVOKANA 投与群の 0.5%に認められた.

血糖コントロールについて評価した無作為化試験 8 試験の統合解析では，INVOKANA 群の割礼を受けていない男性患者の 0.3%において，包茎が報告されており，0.2%が包茎手術による治療を必要とした.

低血糖

血糖コントロールを目的とした全試験において，低血糖は，生化学的低血糖（血糖値が 70 mg/dL 以下）が認められたあらゆる事象として定義され，症状の有無には無関係とされた．重度の低血糖とは，低血糖を呈する事象であって，患者が回復のために他者の介助を必要とした場合，意識を失った場合，又は，発作を経験した場合に該当すると定義された（低血糖値を示す生化学的記録の有無には無関係）．血糖コントロールを目的とした個々の臨床試験において［「臨床試験」*（14.1）*参照］，INVOKANA をインスリン製剤又はスルホニルウレアと併用した場合に，低血糖の発現割合が増加した（表 6）.

表 6. 血糖コントロールを目的とした無作為化臨床試験における低血糖*の発現状況

単剤療法（26 週間）	プラセボ（N=192）	INVOKANA 100 mg（N=195）	INVOKANA 300 mg（N=197）
全体[例数（%）]	5（2.6）	7（3.6）	6（3.0）
メトフォルミンとの併用（26 週間）	プラセボ+メトホルミン（N=183）	INVOKANA 100 mg + メトホルミン（N=368）	INVOKANA 300 mg + メトホルミン（N=367）
全体[例数（%）]	3（1.6）	16（4.3）	17（4.6）
重度 [例数（%）]†	0（0）	1（0.3）	1（0.3）
メトフォルミンとの併用（52 週間）	グリメピリド + メトホルミン（N=482）	INVOKANA 100 mg + メトホルミン（N=483）	INVOKANA 300 mg + メトホルミン（N=485）
全体[例数（%）]	165（34.2）	27（5.6）	24（4.9）
重度 [例数（%）]†	15（3.1）	2（0.4）	3（0.6）
スルホニルウレアとの併用（18 週間）	プラセボ+ スルホニルウレア（N=69）	INVOKANA 100 mg + スルホニルウレア（N=74）	INVOKANA 300 mg + スルホニルウレア（N=72）
全体 [例数（%）]	4（5.8）	3（4.1）	9（12.5）
メトホルミン+スルホニルウレアとの併用（26 週間）	プラセボ+メトホルミン+スルホニルウレア（N=156）	INVOKANA 100 mg + メトホルミン+スルホニルウレア（N=157）	INVOKANA 300 mg + メトホルミン+スルホニルウレア（N=156）
全体 [例数（%）]	24（15.4）	43（27.4）	47（30.1）
重度 [例数（%）]†	1（0.6）	1（0.6）	0
メトホルミン + スルホニルウレアとの併用（52 週間）	シタグリプチン + メトホルミン + スルホニルウレア（N=378）		INVOKANA 300 mg + メトホルミン + スルホニルウレア（N=377）
全体 [例数（%）]	154（40.7）		163（43.2）
重度 [例数（%）] †	13（3.4）		15（4.0）
メトホルミン + ピオグリタゾンとの併用（26 週間）	プラセボ + メトホルミン + ピオグリタゾン（N=115）	INVOKANA 100 mg + メトホルミン + ピオグリタゾン（N=113）	INVOKANA 300 mg + メトホルミン + ピオグリタゾン（N=114）
全体 [例数（%）]	3（2.6）	3（2.7）	6（5.3）
インスリンとの併用（18 週間）	プラセボ（N=565）	INVOKANA 100 mg（N=566）	INVOKANA 300 mg（N=587）
全体 [例数（%）]	208（36.8）	279（49.3）	285（48.6）
重度 [例数（%）]†	14（2.5）	10（1.8）	16（2.7）

*intent-to-treat 集団において，生化学的に低血糖状態が確認された場合，又は，重度の低血糖事象発現のいずれかによって，低血糖事象が 1 回以上認められた患者数.
†重度の低血糖とは，患者が回復のために他者の介助を必要とした場合，意識を失った場合，又は，発作を経験した場合に該当すると定義された（低血糖値を示す生化学的記録の有無には無関係）.

骨折

CANVAS 試験において［「臨床試験」 *(14.2)* 参照］，骨折と判定された全症例の発現率は，プラセボ群，INVOKANA 100 mg 群及び INVOKANA 300 mg 群で，追跡期間 100 人年あたり，それぞれ 1.09 件，1.59 件及び 1.79 件であった．骨折発現率の不均衡は，治療開始後 26 週間以内に観察され，試験終了まで持続した．骨折は，低外傷性である場合が多く（例えば，身長より低い位置からの転倒），上肢及び下肢の遠位部に傷害が生じることが多かった.

臨床検査及び画像検査

血清クレアチニン値の上昇及び eGFR の低下

INVOKANA の投与開始により，血清クレアチニン値の上昇及び eGFR の低下が認められる．中等度腎機能障害患者では，血清クレアチニン値の上昇は，一般に 0.2 mg/dL を超えず，治療開始後 6 週間以内に発現し，その後安定する．クレアチニンの上昇状況がこのパターンに該当しない場合には，急性腎障害の可能性が排除できないことから，更に検査が必要となる［*「臨床薬理」（12.1）参照*］．eGFR に対する急性の影響は，投与中止後に回復することから，INVOKANA により認められた腎機能の変化には，血行動態の急性変化が関与している可能性が考えられる．

血清カリウム増加

中等度腎機能障害患者（eGFR：45～60 mL/min/1.73m^{2}未満）を対象とした血糖コントロール試験の統合集団（723 例）において，プラセボ群 5.3%，INVOKANA 100 mg 群 5.0%，INVOKANA 300 mg 群 8.8%で，血清カリウム値が 5.4 mEq/L を超え，かつ，ベースライン値を 15%以上上回る上昇が認められた．重度の上昇（6.5 mEq/L 以上）は，プラセボ群では 0.4%，INVOKANA 100 mg 群では認められず，INVOKANA 300 mg 群では 1.3%に認められた．

これらの患者のうち，ベースライン時にカリウム値が上昇していた患者では，カリウム値の上昇の頻度が高かった．中等度腎機能障害患者の約 84%は，カリウム保持性利尿薬，アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬など，カリウム排泄を阻害する薬剤を服用していた［*「特定の集団における使用」（8.6）参照*］．

CREDENCE 試験では，INVOKANA 100 mg 群とプラセボ群とを比較した場合に，血清カリウム値に差は認められず，高カリウム血症の有害事象の発現増加もなく，血清カリウムの絶対的増加（6.5 mEq/L 超）又は相対的増加（正常値上限超かつベースラインから 15%超の増加）も認められなかった．

低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）及び非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C）の増加

血糖コントロールを目的としたプラセボ対照試験 4 試験の統合解析により，INVOKANA により，LDL-C が用量依存的に増加することが示された．INVOKANA 100 mg 群及び INVOKANA 300 mg 群における LDL-C のベースラインからの平均変化量（変化率）は，プラセボ群に対して，それぞれ，4.4 mg/dL（4.5%）及び 8.2 mg/dL（8.0%）であった．ベースライン時の平均 LDL-C 値は，全治療群で，104～110 mg/dL であった．

INVOKANA 投与により，non-HDL-C が用量依存的に増加することが認められた．INVOKANA 100 mg 群及び INVOKANA 300 mg 群における non-HDL-C のベースラインからの平均変化量（率）は，プラセボ群に対して，それぞれ，2.1 mg/dL（1.5%）及び 5.1 mg/dL（3.6%）であった．ベースライン時の平均 non-HDL-C 値は，全治療群で 140～147 mg/dL であった．

ヘモグロビンの増加

血糖コントロールを目的としたプラセボ対照試験 4 試験の統合解析結果では，ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量（変化率）は，プラセボ群で-0.18 g/dL（-1.1%），INVOKANA 100 mg 群で 0.47 g/dL（3.5%），INVOKANA 300 mg 群で 0.51 g/dL（3.8%）であった．全治療群におけるベースライン時の平均ヘモグロビン値は，約 14.1 g/dL であった．治療終了時に，プラセボ，

INVOKANA 100 mg 及び INVOKANA 300 mg の投与が行われた患者のうち，それぞれ，0.8%，4.0%及び 2.7%で，ヘモグロビンが正常値上限を超えていた．

骨密度の低下

高齢者 714 例（平均年齢 64 歳）を対象とした臨床試験において，二重エネルギーX 線吸収測定法により，骨密度（BMD）を測定した*［「臨床試験」（14.1）参照］*．INVOKANA 100 mg 群及び INVOKANA 300 mg 群に割り付けられた患者では，プラセボで補正した 2 年後の BMD 低下率は，全股関節で，それぞれ，0.9%及び 1.2%，腰椎で，それぞれ，0.3%及び 0.7%であった．さらに，プラセボで補正した BMD 低下率は，大腿骨頸部では，両用量群で 0.1%，また，前腕遠位部では，INVOKANA 300 mg 群で 0.4%であった．プラセボで補正した前腕遠位部の変化率は，INVOKANA 100 mg 群に割り付けられた患者では，0%であった．

6.2 市販後の使用経験

INVOKANA 承認後の使用に伴って，新たな副作用が認められている．これらの作用は，規模が不明な集団から自発的に報告されるため，その頻度を確実な方法で推定したり，薬物暴露との因果関係を確立することは，一般に不可能である．

ケトアシドーシス

急性腎障害

アナフィラキシー，血管性浮腫

尿路性敗血症及び腎盂腎炎

会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）

7 薬物相互作用

7.1 UGT 酵素誘導剤

UGT1A9 や UGT2B4 など数種類の UGT 酵素を非選択的に誘導するリファンピンと INVOKANA を併用投与すると，カナグリフロジンの血中濃度曲線下面積（AUC）が 51%減少した．このようなカナグリフロジン曝露量の低下によって，有効性が低下する場合がある．

eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以上の患者に対して，UGT の誘導剤（リファンピン，フェニトイン，フェノバルビタール，リトナビルなど）と INVOKANA を併用する場合には，現在 INVOKANA 100 mg に忍容性があるならば，1 日 1 回 200 mg（100 mg 錠を 2 錠服用）に増量する．なお，INVOKANA 200 mg に忍容性が認められ，更に血糖コントロールの改善が必要な場合には，1 日 1 回 300 mg まで増量可能である．

eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者に対して，UGT の誘導剤（リファンピシン，フェニトイン，フェノバルビタール，リトナビルなど）と INVOKANA を併用する場合には，INVOKANA 100 mg に忍容性があるならば，1 日 1 回 200 mg（100 mg 錠を 2 錠服用）に増量する．更に血糖コントロールの改善が必要な場合には，他の血糖降下薬を追加することを検討する*［「用法・用量」（2.3）及び「臨床薬理」（12.3）参照］*．

7.2　ジゴキシン

INVOKANA 300 mg との併用により，ジゴキシンの AUC 及び平均最高血中濃度（C_{max}）は，それぞれ 20%及び 36%上昇した*［「臨床薬理」（12.3）参照］*．ジゴキシンと併用する場合には，経過観察を適切に行うこと．

7.3　尿ブドウ糖試験陽性

SGLT2 阻害薬を服用している患者においては，尿ブドウ糖試験による血糖コントロールのモニタリングを推奨しない．SGLT2 阻害薬により，尿中グルコース排泄量が増加し，尿ブドウ糖検査が陽性を示すためである．別の方法を用いて，血糖コントロールをモニタリングすること．

7.4　1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）検査に対する干渉作用

1,5-AG の測定値は，SGLT2 阻害薬を服用している患者の血糖コントロールを評価する方法としては，信頼性が低いため，1,5-AG 検査による血糖コントロールのモニタリングは推奨しない．別の方法により，血糖コントロールをモニタリングすること．

8　特定の集団における使用

8.1　妊婦

<u>リスクの概要</u>

腎臓への有害作用を示す動物データがあることから，妊娠第 2 及び第 3 三半期において，INVOKANA を投与しないこと．

INVOKANA を使用した妊婦に関するデータは限定的であるため，INVOKANA による重大な先天性欠損症や流産のリスクは，明らかではない．妊娠中に糖尿病のコントロールが不良である場合，母体及び胎児にリスクが生じる*［「臨床的検討」参照］*．

動物実験では，ヒトの妊娠第 2 三半期後期から第 3 三半期に相当する腎臓発達期のラットに対して，AUC 換算で，臨床用量 300 mg の 0.5 倍の曝露量でカナグリフロジンを投与したところ，非可逆性の有害な拡張が腎盂及び尿細管に認められた．

妊娠前糖尿病を合併した妊娠女性で，HbA_{1C}>7 の場合には，重大な先天性欠損症の推定背景リスクは 6%～10%であり，HbA_{1C}>10 の場合には，20%～25%と高いとの報告がある．この集団における流産の推定背景リスクは，不明である．米国の一般集団では，臨床的に妊娠が確認された妊婦における重大な先天性欠損症及び流産の推定背景リスクは，それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である．

<u>臨床的検討</u>

疾患に関連した母体・胚／胎児リスク

妊娠期に糖尿病のコントロールが不良である場合，母親の糖尿病性ケトアシドーシス，妊娠高血圧腎症，自然流産，早産及び分娩合併症のリスクが増大する．母体の糖尿病がコントロール不良である場合，胎児において，重大な先天性欠損症，死産や巨大児に関連した罹患リスクが増大する．

動物データ

幼若ラットに対して，生後 21 日から生後 90 日までの期間，4，20，65，100 mg/kg 用量のカナグリフロジンを直接投与したところ，腎臓重量の増加，並びに腎盂及び尿細管拡張の発現頻度及び重症度の用量依存的上昇が全用量で認められた．最低用量での曝露量は，AUC 換算で，臨床用量 300 mg の 0.5 倍以上であった．ラット腎臓発達期におけるこれらの結果は，ヒトの第 2 三半期後期から第 3 三半期における腎臓発達に相当する薬物暴露により生じたものである．幼若動物で認められた腎盂拡張は，1 ヵ月間の回復期間内に完全には改善しなかった．

ラット及びウサギを対象とした胚・胎児発生に関する試験において，ヒトの第 1 三半期に相当する器官形成期に，カナグリフロジンが投与された．胚の器官形成期に，妊娠ラットには最高 100 mg/kg，妊娠ウサギには最高 160 mg/kg の用量で，カナグリフロジンを投与したが，母体毒性とは独立した発生毒性は認められなかった．又，ラット母獣に対して，妊娠第 6 日目から分娩後第 21 日目まで，AUC 換算で，臨床用量 300 mg の約 19 倍の曝露量で INVOKANA を投与した場合でも，同様の結果が示された．

8.2　授乳婦

<u>リスクの概要</u>

INVOKANA のヒトの乳汁への移行，母乳児に対する作用及び乳汁産生に及ぼす影響について，情報は得られていない．カナグリフロジンは，授乳ラットの乳汁中に認められている*［「データ」参照］*．ヒトの腎臓は，子宮内及び生後 2 年間で発達成熟するが，生後の 2 年間には授乳に伴う曝露が起こりうることから，腎臓の発達にリスクが及ぶ可能性がある．

母乳児には，重篤な副作用が生じるおそれがあるので，授乳中は使用しないように指導すること．

<u>*データ*</u>

動物データ

授乳ラットに対して，分娩後第 13 日目に放射性標識カナグリフロジンを投与したところ，乳汁/血漿比が 1.40 であったことから，カナグリフロジン及びその代謝物は，血漿中と同程度の濃度で乳汁中に移行することが示された．カナグリフロジンに直接曝露した幼若ラットでは，成熟の過程で腎臓の発達に対するリスクが認められた（腎盂及び尿細管の拡張）．

8.4　小児

18 歳未満の小児患者における INVOKANA の安全性及び有効性は確立していない．

8.5　高齢者

INVOKANA の臨床試験 13 試験において，65 歳以上の患者 2294 例及び 75 歳以上の患者 351 例に INVOKANA が投与された*［「臨床試験」（14.1）参照］*．

血管内容量減少に関連した INVOKANA による副作用（低血圧，体位性めまい，起立性低血圧，失神及び脱水など）の発現率は，65 歳以上の患者の方が非高齢患者よりも高く，特に，300 mg/日投与群でその傾向が明らかであった．75 歳以上の患者では，更に顕著な上昇が認められた

［「用法・用量」（2.1）及び「副作用」（6.1）参照］．プラセボ群と比較して，INVOKANA 群における HbA_{1C} 値の低下は，高齢患者の方が，非高齢者よりも小さく，65 歳以上では，プラセボ群に対して，INVOKANA 100 mg 群で-0.61%，INVOKANA 300 mg 群で-0.74%であったが，非高齢者では，プラセボ群と比較して，INVOKANA 100 mg 群で-0.72%，INVOKANA 300 mg 群で-0.87%であった．

8.6　腎機能障害患者

中等度腎機能障害患者（eGFR：30～50 mL/min/1.73m^2 未満）を対象とした試験により，血糖コントロールに関する有効性及び安全性が検討された*［「臨床試験」（14.1）参照］*．これらの患者では，血糖降下作用が全般的に弱く，300 mg/日の投与が行われた患者では，血清カリウム値が上昇したが，この上昇は一過性であって，試験終了時までに同程度となった．また，腎機能障害患者が，血糖コントロールを目的として INVOKANA を服用した場合に，非腎機能障害者と比較して，低血圧となる可能性が高く，かつ，急性腎障害が発現するリスクが高いと考えられる*［「警告及び使用上の注意」（5.2）参照］*．

なお，INVOKANA の有効性及び安全性試験において，透析施行中の ESKD 患者及び eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者は，組み入れられていない．透析施行中の ESKD 患者には投与しないこと*［「禁忌」（4）及び「臨床薬理」（12.1）参照］*．

8.7　肝機能障害患者

軽度又は中等度の肝機能障害患者では，用量調節を必要としない．高度肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていないため，INVOKANA の投与を推奨しない*［「臨床薬理」（12.3）参照］*．

10　過量投与

過量投与が行われた場合には，中毒センターに連絡すること．また，例えば，未吸収の物質を消化管から除去し，臨床的モニタリングを行い，患者の臨床状態に応じて対症療法を開始するなど，通常の対症療法を実施することが妥当である．カナグリフロジンは，4 時間の血液透析により，ほとんど除去されない．カナグリフロジンが腹膜透析により除去されることは，想定されていない．

1.6.3　EU 添付文書

EU の最新（2021 年 1 月改訂）版 Summary of Product Characteristics の原文及び和訳概要を添付する.

1.6.3.3　EU 添付文書　原文

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Invokana 100 mg film-coated tablets
Invokana 300 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Invokana 100 mg film-coated tablets

Each tablet contains canagliflozin hemihydrate, equivalent to 100 mg canagliflozin.

Excipient(s) with known effect
Each tablet contains 39.2 mg lactose.

Invokana 300 mg film-coated tablets

Each tablet contains canagliflozin hemihydrate, equivalent to 300 mg canagliflozin.

Excipient(s) with known effect
Each tablet contains 117.78 mg lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Invokana 100 mg film-coated tablets

The tablet is yellow, capsule-shaped, approximately 11 mm in length, immediate-release and film-coated, with “CFZ” on one side and “100” on the other side.

Invokana 300 mg film-coated tablets

The tablet is white, capsule-shaped, approximately 17 mm in length, immediate-release and film-coated, with “CFZ” on one side and “300” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Invokana is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise:

- as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications
- in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes.

For study results with respect to combination of therapies, effects on glycaemic control, cardiovascular and renal events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended starting dose of canagliflozin is 100 mg once daily. In patients tolerating canagliflozin 100 mg once daily who have an estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 or CrCl ≥ 60 mL/min and need tighter glycaemic control, the dose can be increased to 300 mg once daily (see section 4.4). For dose adjustment recommendations according to eGFR refer to table 1.

Care should be taken when increasing the dose in patients ≥ 75 years of age, patients with known cardiovascular disease, or other patients for whom the initial canagliflozin-induced diuresis poses a risk (see section 4.4). In patients with evidence of volume depletion, correcting this condition prior to initiation of canagliflozin is recommended (see section 4.4).

When canagliflozin is used as add-on therapy with insulin or an insulin secretagogue (e.g., sulphonylurea), a lower dose of insulin or the insulin secretagogue may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.5 and 4.8).

Special populations

Elderly (≥ 65 years old)
Renal function and risk of volume depletion should be taken into account (see section 4.4).

Renal impairment
For treatment of diabetic kidney disease as add on to standard of care (eg ACE-inhibitors or ARBs), a dose of 100 mg canagliflozin once daily should be used (see table 1). Because the glycaemic lowering efficacy of canagliflozin is reduced in patients with moderate renal impairment and likely absent in patients with severe renal impairment, if further glycaemic control is needed, the addition of other anti-hyperglycaemic agents should be considered. For dose adjustment recommendations according to eGFR refer to table 1.

Table 1: Dose adjustment recommendations[a]

eGFR (mL/min/1.73 m^2) or CrCl (mL/min)	**Total daily dose of canagliflozin**
≥ 60	Initiate with 100 mg. In patients tolerating 100 mg and requiring additional glycaemic control, the dose can be increased to 300 mg.
45 to < 60[b]	Initiate with 100 mg. Continue 100 mg for patients already taking Invokana.
30 to < 45[b, c]	Initiate with 100 mg. Continue 100 mg for patients already taking Invokana.
< 30[b, c]	Continue 100 mg for patients already taking Invokana[d]. Invokana should not be initiated.

[a] See sections 4.4, 4.8, 5.1, and 5.2.
[b] If further glycaemic control is needed, the addition of other anti hyperglycaemic agents should be considered
[c] With urinary albumin/creatinine ratio > 300 mg/g
[d] Continue dosing until dialysis or renal transplantation.

Hepatic impairment
For patients with mild or moderate hepatic impairment, no dose adjustment is required.

Canagliflozin has not been studied in patients with severe hepatic impairment and is not recommended for use in these patients (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of canagliflozin in children under 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Method of administration

For oral use
Invokana should be taken orally once a day, preferably before the first meal of the day. Tablets should be swallowed whole.

If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers; however, a double dose should not be taken on the same day.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Renal impairment

The efficacy of canagliflozin for glycaemic control is dependent on renal function, and efficacy is reduced in patients who have moderate renal impairment and likely absent in patients with severe renal impairment (see section 4.2).

In patients with an eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 or CrCl < 60 mL/min, a higher incidence of adverse reactions associated with volume depletion (e.g., postural dizziness, orthostatic hypotension, hypotension) was reported, particularly with the 300 mg dose. In addition, in such patients more events of elevated potassium and greater increases in serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN) were reported (see section 4.8).

Therefore, the canagliflozin dose should be limited to 100 mg once daily in patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 or CrCl < 60 mL/min (see section 4.2).

Regardless of pretreatment eGFR, patients on canagliflozin experienced an initial fall in eGFR that thereafter attenuated over time (see sections 4.8 and 5.1).

Monitoring of renal function is recommended as follows:
- Prior to initiation of canagliflozin and at least annually, thereafter (see sections 4.2, 4.8, 5.1, and 5.2)
- Prior to initiation of concomitant medicinal products that may reduce renal function and periodically thereafter.

Use in patients at risk for adverse reactions related to volume depletion

Due to its mechanism of action, canagliflozin, by increasing urinary glucose excretion (UGE) induces an osmotic diuresis, which may reduce intravascular volume and decrease blood pressure (see section 5.1). In controlled clinical studies of canagliflozin, increases in adverse reactions related to volume depletion (e.g., postural dizziness, orthostatic hypotension, or hypotension) were seen more commonly with the 300 mg dose and occurred most frequently in the first three months (see section 4.8).

Caution should be exercised in patients for whom a canagliflozin-induced drop in blood pressure could pose a risk, such as patients with known cardiovascular disease, patients with an

eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2, patients on anti-hypertensive therapy with a history of hypotension, patients on diuretics, or elderly patients (≥ 65 years of age) (see sections 4.2 and 4.8).

Due to volume depletion, generally small mean decreases in eGFR were seen within the first 6 weeks of treatment initiation with canagliflozin. In patients susceptible to greater reductions in intravascular volume as described above, larger decreases in eGFR (> 30%) were sometimes seen, which subsequently improved, and infrequently required interruption of treatment with canagliflozin (see section 4.8).

Patients should be advised to report symptoms of volume depletion. Canagliflozin is not recommended for use in patients receiving loop diuretics (see section 4.5) or who are volume depleted, e.g., due to acute illness (such as gastrointestinal illness).

For patients receiving canagliflozin, in case of intercurrent conditions that may lead to volume depletion (such as a gastrointestinal illness), careful monitoring of volume status (e.g., physical examination, blood pressure measurements, laboratory tests including renal function tests), and serum electrolytes is recommended. Temporary interruption of treatment with canagliflozin may be considered for patients who develop volume depletion while on canagliflozin therapy until the condition is corrected. If interrupted, consideration should be given to more frequent glucose monitoring.

Diabetic ketoacidosis

Rare cases of diabetic ketoacidosis (DKA), including life-threatening and fatal cases, have been reported in patients treated with SGLT2 inhibitors, including canagliflozin. In a number of cases, the presentation of the condition was atypical with only moderately increased blood glucose values, below 14 mmol/L (250 mg/dL). It is not known if DKA is more likely to occur with higher doses of canagliflozin. Risk of DKA appears to be higher in patients with moderately to severely decreased renal function who require insulin.

The risk of diabetic ketoacidosis must be considered in the event of non-specific symptoms such as nausea, vomiting, anorexia, abdominal pain, excessive thirst, difficulty breathing, confusion, unusual fatigue or sleepiness. Patients should be assessed for ketoacidosis immediately if these symptoms occur, regardless of blood glucose level.

In patients where DKA is suspected or diagnosed, treatment with canagliflozin should be discontinued immediately.

Treatment should be interrupted in patients who are hospitalised for major surgical procedures or acute serious medical illnesses. Monitoring of ketones is recommended in these patients. Measurement of blood ketone levels is preferred to urine. Treatment with canagliflozin may be restarted when the ketone values are normal and the patient's condition has stabilised.

Before initiating canagliflozin, factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis should be considered.

Patients who may be at higher risk of DKA include patients with a low beta-cell function reserve (e.g., type 2 diabetes patients with low C-peptide or latent autoimmune diabetes in adults (LADA) or patients with a history of pancreatitis), patients with conditions that lead to restricted food intake or severe dehydration, patients for whom insulin doses are reduced and patients with increased insulin requirements due to acute medical illness, surgery or alcohol abuse. SGLT2 inhibitors should be used with caution in these patients.

Restarting SGLT2 inhibitor treatment in patients with previous DKA while on SGLT2 inhibitor treatment is not recommended unless another clear precipitating factor is identified and resolved.

The safety and efficacy of canagliflozin in patients with type 1 diabetes have not been established and canagliflozin should not be used for treatment of patients with type 1 diabetes. Limited data from clinical studies suggest that DKA occurs with common frequency when patients with type 1 diabetes are treated with SGLT2 inhibitors.

Lower limb amputations

In long-term clinical studies of canagliflozin in patients with type 2 diabetes with established cardiovascular disease (CVD) or at least 2 risk factors for CVD, Invokana was associated with an increased risk of lower limb amputation versus placebo (0.63 vs 0.34 events per 100 patient-years, respectively), and this increase occurred primarily in the toe and midfoot (see section 4.8). In a long-term clinical study in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease, no difference in lower limb amputation risk was observed in patients treated with canagliflozin 100 mg relative to placebo. In this study precautionary measures as outlined below were applied. As an underlying mechanism has not been established, risk factors, apart from general risk factors, for amputation are unknown.

Before initiating Invokana, consider factors in the patient history that may increase the risk for amputation. As precautionary measures, consideration should be given to carefully monitoring patients with a higher risk for amputation events and counselling patients about the importance of routine preventative foot care and maintaining adequate hydration. Consideration may also be given to stopping treatment with Invokana in patients who develop events which may precede amputation such as lower-extremity skin ulcer, infection, osteomyelitis or gangrene.

Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier’s gangrene)

Post-marketing cases of necrotising fasciitis of the perineum, (also known as Fournier's gangrene), have been reported in female and male patients taking SGLT2 inhibitors. This is a rare but serious and potentially life-threatening event that requires urgent surgical intervention and antibiotic treatment.

Patients should be advised to seek medical attention if they experience a combination of symptoms of pain, tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, with fever or malaise. Be aware that either uro-genital infection or perineal abscess may precede necrotising fasciitis. If Fournier's gangrene is suspected, Invokana should be discontinued and prompt treatment (including antibiotics and surgical debridement) should be instituted.

Elevated haematocrit

Haematocrit increase was observed with canagliflozin treatment (see section 4.8); therefore, careful monitoring in patients with already elevated haematocrit is warranted.

Elderly (≥ 65 years old)

Elderly patients may be at a greater risk for volume depletion, are more likely to be treated with diuretics, and to have impaired renal function. In patients ≥ 75 years of age, a higher incidence of adverse reactions associated with volume depletion (e.g., postural dizziness, orthostatic hypotension, hypotension) was reported. In addition, in such patients greater decreases in eGFR were reported (see sections 4.2 and 4.8).

Genital mycotic infections

Consistent with the mechanism of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibition with increased UGE, vulvovaginal candidiasis in females and balanitis or balanoposthitis in males were reported in clinical studies with canagliflozin (see section 4.8). Male and female patients with a history of genital mycotic infections were more likely to develop an infection. Balanitis or balanoposthitis occurred primarily in uncircumcised male patients which in some instances resulted in phimosis and/or circumcision. The majority of genital mycotic infections were treated with topical antifungal

treatments, either prescribed by a healthcare professional or self-treated while continuing therapy with Invokana.

Urinary tract infections

Post-marketing cases of complicated urinary tract infections including pyelonephritis and urosepsis have been reported in patients treated with canagliflozin, frequently leading to treatment interruption. Temporary interruption of canagliflozin should be considered in patients with complicated urinary tract infections.

Cardiac failure

Experience in New York Heart Association (NYHA) class III is limited, and there is no experience in clinical studies with canagliflozin in NYHA class IV.

Urine laboratory assessments

Due to its mechanism of action, patients taking canagliflozin will test positive for glucose in their urine.

Lactose intolerance

The tablets contain lactose.
Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Diuretics

Canagliflozin may add to the effect of diuretics and may increase the risk of dehydration and hypotension (see section 4.4).

Insulin and insulin secretagogues

Insulin and insulin secretagogues, such as sulphonylureas, can cause hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of insulin or an insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with canagliflozin (see sections 4.2 and 4.8).

Pharmacokinetic interactions

Effects of other medicinal products on canagliflozin

The metabolism of canagliflozin is primarily via glucuronide conjugation mediated by UDP glucuronosyl transferase 1A9 (UGT1A9) and 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin is transported by P-glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

Enzyme inducers (such as St. John's wort [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturates, phenytoin, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) may give rise to decreased exposure of canagliflozin. Following co-administration of canagliflozin with rifampicin (an inducer of various active transporters

and medicinal product-metabolising enzymes), 51% and 28% decreases in canagliflozin systemic exposure (AUC) and peak concentration (C_{max}) were observed. These decreases in exposure to canagliflozin may decrease efficacy.

If a combined inducer of these UGT enzymes and transport proteins must be co-administered with canagliflozin, monitoring of glycaemic control to assess response to canagliflozin is appropriate. If an inducer of these UGT enzymes must be co-administered with canagliflozin, increasing the dose to 300 mg once daily may be considered if patients are currently tolerating canagliflozin 100 mg once daily, have an eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 or CrCl ≥ 60 mL/min, and require additional glycaemic control. In patients with an eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 to < 60 mL/min/1.73 m^2 or CrCl 45 mL/min to < 60 mL/min taking canagliflozin 100 mg who are receiving concurrent therapy with a UGT enzyme inducer and who require additional glycaemic control, other glucose-lowering therapies should be considered (see sections 4.2 and 4.4).

Cholestyramine may potentially reduce canagliflozin exposure. Dosing of canagliflozin should occur at least 1 hour before or 4-6 hours after administration of a bile acid sequestrant to minimise possible interference with their absorption.

Interaction studies suggest that the pharmacokinetics of canagliflozin are not altered by metformin, hydrochlorothiazide, oral contraceptives (ethinyl estradiol and levonorgestrol), ciclosporin, and/or probenecid.

Effects of canagliflozin on other medicinal products

Digoxin
The combination of canagliflozin 300 mg once daily for 7 days with a single dose of digoxin 0.5 mg followed by 0.25 mg daily for 6 days resulted in a 20% increase in AUC and a 36% increase in C_{max} of digoxin, probably due to inhibition of P-gp. Canagliflozin has been observed to inhibit P-gp *in vitro*. Patients taking digoxin or other cardiac glycosides (e.g., digitoxin) should be monitored appropriately.

Dabigatran
The effect of concomitant administration of canagliflozin (a weak P-gp inhibitor) on dabigatran etexilate (a P-gp substrate) has not been studied. As dabigatran concentrations may be increased in the presence of canagliflozin, monitoring (looking for signs of bleeding or anaemia) should be exercised when dabigatran is combined with canagliflozin.

Simvastatin
The combination of canagliflozin 300 mg once daily for 6 days with a single dose of simvastatin (CYP3A4 substrate) 40 mg resulted in a 12% increase in AUC and a 9% increase in C_{max} of simvastatin and an 18% increase in AUC and a 26% increase in C_{max} of simvastatin acid. The increases in simvastatin and simvastatin acid exposures are not considered clinically relevant.

Inhibition of BCRP by canagliflozin cannot be excluded at an intestinal level and increased exposure may therefore occur for medicinal products transported by BCRP, e.g. certain statins like rosuvastatin and some anti-cancer medicinal products.

In interaction studies, canagliflozin at steady-state had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of metformin, oral contraceptives (ethinyl estradiol and levonorgestrol), glibenclamide, paracetamol, hydrochlorothiazide, or warfarin.

Medicinal product/Laboratory test interference

1,5-AG assay

Increases in urinary glucose excretion with Invokana can falsely lower 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) levels and make measurements of 1,5-AG unreliable in assessing glycaemic control. Therefore,

1,5-AG assays should not be used for assessment of glycaemic control in patients on canagliflozin. For further detail, it may be advisable to contact the specific manufacturer of the 1,5-AG assay.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of canagliflozin in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Canagliflozin should not be used during pregnancy. When pregnancy is detected, treatment with canagliflozin should be discontinued.

Breast-feeding

It is unknown whether canagliflozin and/or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of canagliflozin/metabolites in milk, as well as pharmacologically mediated effects in breast-feeding offspring and juvenile rats exposed to canagliflozin (see section 5.3). A risk to newborns/infants cannot be excluded. Canagliflozin should not be used during breast-feeding.

Fertility

The effect of canagliflozin on fertility in humans has not been studied. No effects on fertility were observed in animal studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Canagliflozin has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia when canagliflozin is used as add-on therapy with insulin or an insulin secretagogue, and to the elevated risk of adverse reactions related to volume depletion, such as postural dizziness (see sections 4.2, 4.4 and 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of canagliflozin was evaluated in 22,645 patients with type 2 diabetes, including 13,278 patients treated with canagliflozin and 9,367 patients treated with comparator in 15 double-blind, controlled phase 3 and phase 4 clinical studies. A total of 10,134 patients were treated in two dedicated cardiovascular studies for a mean exposure duration of 149 weeks (223 weeks in CANVAS and 94 weeks in CANVAS-R), and 8,114 patients were treated in 12 double blind, controlled phase 3 and phase 4 clinical studies, for a mean exposure duration of 49 weeks. In a dedicated renal outcomes study, a total of 4,397 patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease had a mean exposure duration of 115 weeks.

The primary assessment of safety and tolerability was conducted in a pooled analysis (n = 2,313) of four 26-week placebo-controlled clinical studies (monotherapy and add-on therapy with metformin, metformin and a sulphonylurea, and metformin and pioglitazone). The most commonly reported adverse reactions during treatment were hypoglycaemia in combination with insulin or a sulphonylurea, vulvovaginal candidiasis, urinary tract infection, and polyuria or pollakiuria (i.e., urinary frequency). Adverse reactions leading to discontinuation of ≥ 0.5% of all canagliflozin-treated patients in these studies were vulvovaginal candidiasis (0.7% of female patients) and balanitis or balanoposthitis (0.5% of male patients). Additional safety analyses (including long-term data) from data across the entire canagliflozin programme (placebo- and active-controlled studies) were conducted to assess reported adverse reactions in order to identify adverse reactions (table 2) (see sections 4.2 and 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions in table 2 are based on the pooled analysis of the placebo- and active-controlled studies described above. Adverse reactions reported from world-wide postmarketing use of canagliflozin are also included in this tabulation. Adverse reactions listed below are classified according to frequency and system organ class. Frequency categories are defined according to the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2: Tabulated list of adverse reactions (MedDRA) from placebo-[e] and active-controlled studies[e] and from postmarketing experience

System organ class Frequency	**Adverse reaction**
Infections and infestations	
very common	Vulvovaginal candidiasis[b, j]
common	Balanitis or balanoposthitis[b, k], Urinary tract infection[c] (pyelonephritis and urosepsis have been reported postmarketing)
not known	Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene)[d]
Immune system disorders	
rare	Anaphylactic reaction
Metabolism and nutrition disorders	
very common	Hypoglycaemia in combination with insulin or sulphonylurea[c]
uncommon	Dehydration[a]
rare	Diabetic ketoacidosis[b]
Nervous system disorders	
uncommon	Dizziness postural[a], Syncope[a]
Vascular disorders	
uncommon	Hypotension[a], Orthostatic hypotension[a]
Gastrointestinal disorders	
common	Constipation, Thirst[f], Nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	
uncommon	Photosensitivity, Rash[g], Urticaria
rare	Angioedema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
uncommon	Bone fracture[h]
Renal and urinary disorders	
common	Polyuria or Pollakiuria[i]
uncommon	Renal failure (mainly in the context of volume depletion)
Investigations	
common	Dyslipidemia[l], Haematocrit increased[b, m]
uncommon	Blood creatinine increased[b, n], Blood urea increased[b, o], Blood potassium increased[b, p], Blood phosphate increased[q]

Surgical and medical procedures	
uncommon	Lower limb amputations (mainly of the toe and midfoot) especially in patients at high risk for heart disease[b]

[a] Related to volume depletion; see section 4.4 and description of adverse reaction (AR) below.

[b] See section 4.4 and description of AR below.

[c] See description of AR below.

[d] See section 4.4.

[e] Safety data profiles from individual pivotal studies (including studies in moderately renally impaired patients; older patients [≥ 55 years of age to ≤ 80 years of age]; patients with increased CV- and renal-risk) were generally consistent with the adverse reactions identified in this table.

[f] Thirst includes the terms thirst, dry mouth, and polydipsia.

[g] Rash includes the terms rash erythematous, rash generalised, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, and rash vesicular.

[h] Related to bone fracture; see description of AR below.

[i] Polyuria or pollakiuria includes the terms polyuria, pollakiuria, micturition urgency, nocturia, and urine output increased.

[j] Vulvovaginal candidiasis includes the terms vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal mycotic infection, vulvovaginitis, vaginal infection, vulvitis, and genital infection fungal.

[k] Balanitis or balanoposthitis includes the terms balanitis, balanoposthitis, balanitis candida, and genital infection fungal.

[l] Mean percent increases from baseline for canagliflozin 100 mg and 300 mg *versus* placebo, respectively, were total cholesterol 3.4% and 5.2% *versus* 0.9%; HDL-cholesterol 9.4% and 10.3% *versus* 4.0%; LDL-cholesterol 5.7% and 9.3% *versus* 1.3%; non-HDL-cholesterol 2.2% and 4.4% *versus* 0.7%; triglycerides 2.4% and 0.0% *versus* 7.6%.

[m] Mean changes from baseline in haematocrit were 2.4% and 2.5% for canagliflozin 100 mg and 300 mg, respectively, compared to 0.0% for placebo.

[n] Mean percent changes from baseline in creatinine were 2.8% and 4.0% for canagliflozin 100 mg and 300 mg, respectively, compared to 1.5% for placebo.

[o] Mean percent changes from baseline in blood urea nitrogen were 17.1% and 18.0% for canagliflozin 100 mg and 300 mg, respectively, compared to 2.7% for placebo.

[p] Mean percent changes from baseline in blood potassium were 0.5% and 1.0% for canagliflozin 100 mg and 300 mg, respectively, compared to 0.6% for placebo.

[q] Mean percent changes from baseline in serum phosphate were 3.6% and 5.1% for canagliflozin 100 mg and 300 mg, compared to 1.5% for placebo.

Description of selected adverse reactions

Diabetic ketoacidosis

In a long-term renal outcomes study in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease, incidence rates of adjudicated events of diabetic ketoacidosis (DKA) were 0.21 (0.5%, 12/2,200) and 0.03 (0.1%, 2/2,197) per 100 patient-years of follow-up with canagliflozin 100 mg and placebo, respectively; of the 14 patients with DKA, 8 (7 on canagliflozin 100 mg and 1 on placebo) had a pretreatment eGFR of 30 to < 45 mL/min/1.73 m^2 (see section 4.4).

Lower limb amputation

In patients with type 2 diabetes who had established cardiovascular disease or at least two risk factors for cardiovascular disease, canagliflozin was associated with an increased risk of lower limb amputation as observed in the Integrated CANVAS Program comprised of CANVAS and CANVAS-R, two large, long-term, randomised, placebo-controlled trials evaluating 10,134 patients. The imbalance occurred as early as the first 26 weeks of therapy. Patients in CANVAS and CANVAS-R were followed for an average of 5.7 and 2.1 years, respectively. Regardless of treatment with canagliflozin or placebo, the risk of amputation was highest in patients with a baseline history of prior amputation, peripheral vascular disease, and neuropathy. The risk of lower limb amputation was not dose-dependent. The amputation results for the Integrated CANVAS Program are shown in table 3.

There was no difference in risk of lower limb amputations associated with the use of canagliflozin 100 mg relative to placebo (1.2 vs 1.1 events per 100 patient-years, respectively [HR: 1.11; 95% CI 0.79, 1.56]) in CREDENCE, a long-term renal outcomes study of 4,397 patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease (see section 4.4). In other type 2 diabetes studies with canagliflozin, which enrolled a general diabetic population of 8,114 patients, no difference in lower limb amputation risk was observed relative to control.

Table 3: Integrated analysis of amputations in CANVAS AND CANVAS-R

	Placebo N = 4344	**canagliflozin N = 5790**
Total number of subjects with events, n (%)	47 (1.1)	140 (2.4)
Incidence rate (per 100 patient-years)	0.34	0.63
HR (95% CI) vs. placebo		1.97 (1.41, 2.75)
Minor Amputation, n (%)*	34/47 (72.3)	99/140 (70.7)
Major Amputation, n (%)†	13/47 (27.7)	41/140 (29.3)

Note: Incidence is based on the number of patients with at least one amputation, and not the total number of amputation events. A patient's follow-up is calculated from Day 1 to the first amputation event date. Some patients had more than one amputation. The percentage of minor and major amputations is based on the highest level amputation for each patient.

* Toe and midfoot

† Ankle, below knee and above knee

Of the subjects, within the CANVAS Program, who had an amputation, the toe and midfoot were the most frequent sites (71%) in both treatment groups (table 3). Multiple amputations (some involving both lower limbs) were observed infrequently and in similar proportions in both treatment groups.

Lower limb infections, diabetic foot ulcers, peripheral arterial disease, and gangrene, were the most common medical events associated with the need for an amputation in both treatment groups (see section 4.4).

Adverse reactions related to volume depletion

In the pooled analysis of the four 26-week, placebo-controlled studies, the incidence of all adverse reactions related to volume depletion (e.g., postural dizziness, orthostatic hypotension, hypotension, dehydration, and syncope) was 1.2% for canagliflozin 100 mg, 1.3% for canagliflozin 300 mg, and 1.1% for placebo. The incidence with canagliflozin treatment in the two active-controlled studies was similar to comparators.

In one of the dedicated long-term cardiovascular studies (CANVAS), where patients were generally older with a higher rate of diabetes complications, the incidence rates of adverse reactions related to volume depletion were 2.3 with canagliflozin 100 mg, 2.9 with canagliflozin 300 mg, and 1.9 with placebo, events per 100 patient-years.

To assess risk factors for these adverse reactions, a larger pooled analysis (N = 12,441) of patients from 13 controlled phase 3 and phase 4 studies including both doses of canagliflozin was conducted. In this pooled analysis, patients on loop diuretics, patients with a baseline eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 to < 60 mL/min/1.73 m^2, and patients ≥ 75 years of age had generally higher incidences of these adverse reactions. For patients on loop diuretics, the incidence rates were 5.0 on canagliflozin 100 mg and 5.7 on canagliflozin 300 mg compared to 4.1 events per 100 patient-years of exposure in the control group. For patients with a baseline eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 to < 60 mL/min/1.73 m^2, the incidence rates were 5.2 on canagliflozin 100 mg and 5.4 on canagliflozin 300 mg compared to 3.1 events per 100 patient-years of exposure in the control group. In patients ≥ 75 years of age, the incidence rates were 5.3 on canagliflozin 100 mg and 6.1 on canagliflozin 300 mg compared to 2.4 events per 100 patient-years of exposure in the control group (see sections 4.2 and 4.4).

In a long-term renal outcomes study in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease, incidence rate of events related to volume depletion was 2.84 and 2.35 events per 100 patient-years for canagliflozin 100 mg and placebo, respectively. The incidence rate was observed to increase with

decreasing eGFR. In subjects with eGFR 30 to <45 mL/min/1.73 m^2, the incidence rate of volume depletion was higher in the canagliflozin group (4.91 events per 100 patient-years) compared to the placebo group (2.60 events per 100 patient-years); however, in the subgroups eGFR ≥45 to <60 and eGFR 60 to <90 mL/min/1.73 m^2, the between-group incidence rate was similar.

In the dedicated cardiovascular study and the larger pooled analysis, as well as in a dedicated renal outcomes study, discontinuations due to adverse reactions related to volume depletion and serious adverse reactions related to volume depletion were not increased with canagliflozin.

Hypoglycaemia in add-on therapy with insulin or insulin secretagogues

The frequency of hypoglycaemia was low (approximately 4%) among treatment groups, including placebo, when used as monotherapy or as an add-on to metformin. When canagliflozin was added to insulin therapy, hypoglycaemia was observed in 49.3%, 48.2%, and 36.8% of patients treated with canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, and placebo, respectively, and severe hypoglycaemia occurred in 1.8%, 2.7%, and 2.5% of patients treated with canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, and placebo, respectively. When canagliflozin was added to a sulphonylurea therapy, hypoglycaemia was observed in 4.1%, 12.5%, and 5.8% of patients treated with canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, and placebo, respectively (see sections 4.2 and 4.5).

Genital mycotic infections

Vulvovaginal candidiasis (including vulvovaginitis and vulvovaginal mycotic infection) was reported in 10.4% and 11.4% of female patients treated with canagliflozin 100 mg and canagliflozin 300 mg, respectively, compared to 3.2% in placebo-treated female patients. Most reports of vulvovaginal candidiasis occurred during the first four months of treatment with canagliflozin. Among female patients taking canagliflozin, 2.3% experienced more than one infection. Overall, 0.7% of all female patients discontinued canagliflozin due to vulvovaginal candidiasis (see section 4.4). In the CANVAS Program, median duration of the infection was longer in the canagliflozin group compared to the placebo group.

Candidal balanitis or balanoposthitis occurred in male patients at a rate of 2.98 and 0.79 events per 100 patient-years on canagliflozin and placebo, respectively. Among male patients taking canagliflozin, 2.4% had more than one infection. Discontinuation of canagliflozin by male patients due to candidal balanitis or balanoposthitis occurred at a rate of 0.37 events per 100 patient-years. Phimosis was reported at a rate of 0.39 and 0.07 events per 100 patient-years on canagliflozin and placebo, respectively. Circumcision was performed at rates of 0.31 and 0.09 events per 100 patient-years on canagliflozin and placebo, respectively (see section 4.4).

Urinary tract infections

In clinical studies, urinary tract infections were more frequently reported for canagliflozin 100 mg and 300 mg (5.9% *versus* 4.3%, respectively) compared to 4.0% with placebo. Most infections were mild to moderate with no increase in the occurrence of serious adverse reactions. In these studies, subjects responded to standard treatments while continuing canagliflozin treatment.

However, post-marketing cases of complicated urinary tract infections including pyelonephritis and urosepsis have been reported in patients treated with canagliflozin, frequently leading to treatment interruption.

Bone fracture

In a cardiovascular study (CANVAS) of 4,327 treated subjects with established or at least two risk factors for cardiovascular disease, the incidence rates of all adjudicated bone fracture were 1.6, 1.8, and 1.1 per 100 patient-years of follow-up to canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, and placebo, respectively, with the fracture imbalance initially occurring within the first 26 weeks of therapy.

In two other long-term studies and in studies conducted in the general diabetes population, no difference in fracture risk was observed with canagliflozin relative to control. In a second cardiovascular study (CANVAS-R) of 5,807 treated subjects with established or at least two risk factors for cardiovascular disease, the incidence rates of all adjudicated bone fracture were 1.1 and 1.3 events per 100 patient-years of follow-up to canagliflozin and placebo, respectively.

In a long-term renal outcomes study of 4,397 treated subjects with type 2 diabetes and diabetic kidney disease, the incidence rates of all adjudicated bone fracture were 1.2 events per 100 patient-years of follow-up for both canagliflozin 100 mg and placebo. In other type 2 diabetes studies with canagliflozin, which enrolled a general diabetes population of 7,729 patients and where bone fractures were adjudicated, the incidence rates of all adjudicated bone fracture were 1.2 and 1.1 per 100 patient-years of follow-up to canagliflozin and control, respectively. After 104 weeks of treatment, canagliflozin did not adversely affect bone mineral density.

Special populations

Elderly (≥ 65 years old)
In a pooled analysis of 13 placebo-controlled and active-controlled studies, the safety profile of canagliflozin in elderly patients was generally consistent with younger patients. Patients ≥ 75 years of age had a higher incidence of adverse reactions related to volume depletion (such as postural dizziness, orthostatic hypotension, hypotension) with incidence rates of 5.3, 6.1, and 2.4 events per 100 patient-years of exposure for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, and in the control group, respectively. Decreases in eGFR (-3.4 and -4.7 mL/min/1.73 m^2) were reported with canagliflozin 100 mg and canagliflozin 300 mg, respectively, compared to the control group (-4.2 mL/min/1.73 m^2). Mean baseline eGFR was 62.5, 64.7, and 63.5 mL/min/1.73 m^2 for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, and the control group, respectively (see sections 4.2 and 4.4).

Renal impairment in patients with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus
Patients with a baseline eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 had a higher incidence of adverse reactions associated with volume depletion (e.g., postural dizziness, orthostatic hypotension, hypotension) with incidence rates of 5.3, 5.1, and 3.1 events per 100 patient-years of exposure for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, and placebo, respectively (see sections 4.2 and 4.4).

The overall incidence rate of elevated serum potassium was higher in patients with moderate renal impairment with incidence rates of 4.9, 6.1, and 5.4 events per 100 patient-years of exposure for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, and placebo, respectively. In general, elevations were transient and did not require specific treatment.

In patients with moderate renal impairment, increases in serum creatinine of 9.2 μmol/L and BUN of approximately 1.0 mmol/L were observed with both doses of canagliflozin.

The incidence rates for larger decreases in eGFR (> 30%) at any time during treatment were 7.3, 8.1, and 6.5 events per 100 patient-years of exposure for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, and placebo, respectively. At the last post-baseline value, incidence rates of such decreases were 3.3 for patients treated with canagliflozin 100 mg, 2.7 for canagliflozin 300 mg, and 3.7 events per 100 patient-years of exposure for placebo (see section 4.4).

Patients treated with canagliflozin regardless of baseline eGFR experienced an initial fall in mean eGFR. Thereafter, eGFR was maintained or gradually increased during continued treatment. Mean eGFR returned to baseline after treatment discontinuation suggesting that haemodynamic changes may play a role in these renal function changes.

Renal impairment in patients with diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus
In a long-term renal outcomes study in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease, the incidence of renal-related events occurred frequently in both groups but less frequent in the

canagliflozin group (5.71 events per 100 patient-years) compared with the placebo group (7.91 events per 100 patient-years). Serious and severe renal-related events were also lower in the canagliflozin group *versus* placebo. The incidence rates of renal-related events were lower with canagliflozin relative to placebo across all three eGFR strata; the highest incidence rate of renal-related events was seen in the eGFR 30 to <45 mL/min/1.73 m^2 stratum (9.47 vs 12.80 events per 100 patient-years for canagliflozin versus placebo, respectively).

In the long-term renal outcomes study, no difference in serum potassium, no increase in adverse events of hyperkalaemia, and no absolute (> 6.5 mEq/L) or relative (> upper limit of normal and > 15% increase from baseline) increases in serum potassium were observed with canagliflozin 100 mg relative to placebo.

In general, there were no imbalances between treatment groups observed for abnormalities of phosphate, overall or in either eGFR category (45 to < 60 or 30 to < 45 mL/min/1.73 m^2 [CrCl 45 to < 60 or 30 to < 45 mL/min]).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Single doses up to 1,600 mg of canagliflozin in healthy subjects and canagliflozin 300 mg twice daily for 12 weeks in patients with type 2 diabetes were generally well-tolerated.

Therapy

In the event of an overdose, it is reasonable to employ the usual supportive measures, e.g., remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employ clinical monitoring, and institute clinical measures if required. Canagliflozin was negligibly removed during a 4-hour haemodialysis session. Canagliflozin is not expected to be dialysable by peritoneal dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, blood glucose lowering drugs, excluding insulins. ATC code: A10BK02.

Mechanism of action

The SGLT2 transporter, expressed in the proximal renal tubules, is responsible for the majority of the reabsorption of filtered glucose from the tubular lumen. Patients with diabetes have been shown to have elevated renal glucose reabsorption which may contribute to persistent elevated blood glucose concentrations. Canagliflozin is an orally-active inhibitor of SGLT2. By inhibiting SGLT2, canagliflozin reduces reabsorption of filtered glucose and lowers the renal threshold for glucose (RT_G), and thereby increases UGE, lowering elevated plasma glucose concentrations by this insulin-independent mechanism in patients with type 2 diabetes. The increased UGE with SGLT2 inhibition also translates to an osmotic diuresis, with the diuretic effect leading to a reduction in systolic blood pressure; the increase in UGE results in a loss of calories and therefore a reduction in body weight, as has been demonstrated in studies of patients with type 2 diabetes.

Canagliflozin's action to increase UGE directly lowering plasma glucose is independent of insulin. Improvement in homeostasis model assessment for beta-cell function (HOMA beta-cell) and improved beta-cell insulin secretion response to a mixed-meal challenge has been observed in clinical studies with canagliflozin.

In phase 3 studies, pre-meal administration of canagliflozin 300 mg provided a greater reduction in postprandial glucose excursion than observed with the 100 mg dose. This effect at the 300 mg dose of canagliflozin may, in part, be due to local inhibition of intestinal SGLT1 (an important intestinal glucose transporter) related to transient high concentrations of canagliflozin in the intestinal lumen prior to medicinal product absorption (canagliflozin is a low potency inhibitor of the SGLT1 transporter). Studies have shown no glucose malabsorption with canagliflozin.

Canagliflozin increases the delivery of sodium to the distal tubule by blocking SGLT2-dependent glucose and sodium reabsorption thereby increasing tubuloglomerular feedback, which is associated with a reduction in intraglomerular pressure and a decrease in hyperfiltration in preclinical models of diabetes and clinical studies.

Pharmacodynamic effects

Following single and multiple oral doses of canagliflozin to patients with type 2 diabetes, dose-dependent decreases in RT_G and increases in UGE were observed. From a starting value of RT_G of approximately 13 mmol/L, maximal suppression of 24-hour mean RT_G was seen with the 300 mg daily dose to approximately 4 mmol/L to 5 mmol/L in patients with type 2 diabetes in phase 1 studies, suggesting a low risk for treatment-induced hypoglycaemia. The reductions in RT_G led to increased UGE in subjects with type 2 diabetes treated with either 100 mg or 300 mg of canagliflozin ranging from 77 g/day to 119 g/day across the phase 1 studies; the UGE observed translates to a loss of 308 kcal/day to 476 kcal/day. The reductions in RT_G and increases in UGE were sustained over a 26-week dosing period in patients with type 2 diabetes. Moderate increases (generally < 400 mL to 500 mL) in daily urine volume were seen that attenuated over several days of dosing. Urinary uric acid excretion was transiently increased by canagliflozin (increased by 19% compared to baseline on day 1 and then attenuating to 6% on day 2 and 1% on day 13). This was accompanied by a sustained reduction in serum uric acid concentration of approximately 20%.

In a single-dose study in patients with type 2 diabetes, treatment with 300 mg before a mixed meal delayed intestinal glucose absorption and reduced postprandial glucose through both a renal and a non-renal mechanism.

Clinical efficacy and safety

Improvement in glycaemic control and reduction of cardiovascular and renal morbidity and mortality are integral parts of the treatment of type 2 diabetes.

Glycaemic efficacy and safety
A total of 10,501 patients with type 2 diabetes participated in ten double-blind, controlled clinical efficacy and safety studies conducted to evaluate the effects of Invokana on glycaemic control. The racial distribution was 72% White, 16% Asian, 5% Black, and 8% other groups. 17% of patients were Hispanic. 58% of patients were male. Patients had an overall mean age of 59.5 years (range 21 years to 96 years), with 3,135 patients ≥ 65 years of age and 513 patients ≥ 75 years of age. 58% of patients had a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m^2. In the clinical development programme, 1,085 patients with a baseline eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 to < 60 mL/min/1.73 m^2 were evaluated.

Placebo-controlled studies

Canagliflozin was studied as monotherapy, dual therapy with metformin, dual therapy with a sulphonylurea, triple therapy with metformin and a sulphonylurea, triple therapy with metformin and pioglitazone, and as an add-on therapy with insulin (table 4). In general, canagliflozin produced clinically and statistically significant ($p < 0.001$) results relative to placebo in glycaemic control,

including HbA_{1c}, the percentage of patients achieving $HbA_{1c} < 7\%$, change from baseline fasting plasma glucose (FPG), and 2-hour postprandial glucose (PPG). In addition, reductions in body weight and systolic blood pressure relative to placebo were observed.

Furthermore, canagliflozin was studied as triple therapy with metformin and sitagliptin and dosed with a titration regimen, using a starting dose of 100 mg and titrated to 300 mg as early as week 6 in patients requiring additional glycaemic control who had appropriate eGFR and were tolerating canagliflozin 100 mg (table 4). Canagliflozin dosed with a titration regimen produced clinically and statistically significant ($p < 0.001$) results relative to placebo in glycaemic control, including HbA_{1c} and change from baseline fasting plasma glucose (FPG), and a statistically significant ($p < 0.01$) improvement in the percentage of patients achieving $HbA_{1c} < 7\%$. In addition, reductions in body weight and systolic blood pressure relative to placebo were observed.

Table 4: Efficacy results from placebo-controlled clinical studies[a]

Monotherapy (26 weeks)			
	Canagliflozin		
	100 mg (N = 195)	**300 mg (N = 197)**	**Placebo (N = 192)**
HbA_{1c} (%)			
Baseline (mean)	8.06	8.01	7.97
Change from baseline (adjusted mean)	-0.77	-1.03	0.14
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-0.91[b] (-1.09; -0.73)	-1.16[b] (-1.34; -0.98)	N/A[c]
Patients (%) achieving $HbA_{1c} < 7\%$	44.5[b]	62.4[b]	20.6
Body weight			
Baseline (mean) in kg	85.9	86.9	87.5
% change from baseline (adjusted mean)	-2.8	-3.9	-0.6
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-2.2[b] (-2.9; -1.6)	-3.3[b] (-4.0; -2.6)	N/A[c]
Dual therapy with metformin (26 weeks)			
	Canagliflozin + metformin		**Placebo + metformin (N = 183)**
	100 mg (N = 368)	**300 mg (N = 367)**	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (mean)	7.94	7.95	7.96
Change from baseline (adjusted mean)	-0.79	-0.94	-0.17
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-0.62[b] (-0.76; -0.48)	-0.77[b] (-0.91; -0.64)	N/A[c]
Patients (%) achieving $HbA_{1c} < 7\%$	45.5[b]	57.8[b]	29.8
Body weight			
Baseline (mean) in kg	88.7	85.4	86.7
% change from baseline (adjusted mean)	-3.7	-4.2	-1.2
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-2.5[b] (-3.1; -1.9)	-2.9[b] (-3.5; -2.3)	N/A[c]
Triple therapy with metformin and sulphonylurea (26 weeks)			
	Canagliflozin + metformin and sulphonylurea		**Placebo + metformin and sulphonylurea (N = 156)**
	100 mg (N = 157)	**300 mg (N = 156)**	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (mean)	8.13	8.13	8.12

Change from baseline (adjusted mean)	-0.85	-1.06	-0.13
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-0.71[b] (-0.90; -0.52)	-0.92[b] (-1.11; -0.73)	N/A[c]
Patients (%) achieving HbA_{1c} < 7%	43.2[b]	56.6[b]	18.0
Body weight			
Baseline (mean) in kg	93.5	93.5	90.8
% change from baseline (adjusted mean)	-2.1	-2.6	-0.7
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-1.4[b] (-2.1; -0.7)	-2.0[b] (-2.7; -1.3)	N/A[c]
Add-on therapy with insulin[d] (18 weeks)			
	Canagliflozin + insulin		**Placebo + insulin (N = 565)**
	100 mg (N = 566)	**300 mg (N = 587)**	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (mean)	8.33	8.27	8.20
Change from baseline (adjusted mean)	-0.63	-0.72	0.01
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-0.65[b] (-0.73; -0.56)	-0.73[b] (-0.82; -0.65)	N/A[c]
Patients (%) achieving HbA_{1c} < 7%	19.8[b]	24.7[b]	7.7
Body weight			
Baseline (mean) in kg	96.9	96.7	97.7
% change from baseline (adjusted mean)	-1.8	-2.3	0.1
Difference from placebo (adjusted mean) (97.5% CI)	-1.9[b] (-2.2; -1.5)	-2.4[b] (-2.8; -2.0)	N/A[c]
Triple therapy with metformin and sitagliptin[e] (26 weeks)			
	Canagliflozin + metformin and sitagliptin[g] (N = 107)		**Placebo + metformin and sitagliptin (N = 106)**
HbA_{1c} (%)			
Baseline (mean)	8.53		8.38
Change from baseline (adjusted mean)	-0.91		-0.01
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-0.89[b] (-1.19; -0.59)		
Patients (%) achieving HbA_{1c} < 7%	32[f]		12
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)			
Baseline (mean)	186		180
Change from baseline (adjusted mean)	-30		-3
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-27[b] (-40; -14)		
Body Weight			
Baseline (mean) in kg	93.8		89.9
% change from baseline (adjusted mean)	-3.4		-1.6
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-1.8[b] (-2.7; -0.9)		

[a] Intent-to-treat population using last observation in study prior to glycaemic rescue therapy.

[b] $p < 0.001$ compared to placebo.

[c] Not applicable.

[d] Canagliflozin as add-on therapy to insulin (with or without other glucose-lowering medicinal products).

[e] Canagliflozin 100 mg uptitrated to 300 mg

[f] $p < 0.01$ compared to placebo

[g] 90.7% of subjects in the canagliflozin group uptitrated to 300 mg

In addition to the studies presented above, glycaemic efficacy results observed in an 18-week dual therapy sub-study with a sulphonylurea and a 26-week triple therapy study with metformin and pioglitazone were generally comparable with those observed in other studies.

Active-controlled studies

Canagliflozin was compared to glimepiride as dual therapy with metformin and compared to sitagliptin as triple therapy with metformin and a sulphonylurea (table 5). Canagliflozin 100 mg as dual therapy with metformin produced similar reductions in HbA_{1c} from baseline and 300 mg produced superior ($p < 0.05$) reductions in HbA_{1c} compared to glimepiride, thus demonstrating non-inferiority. A lower proportion of patients treated with canagliflozin 100 mg (5.6%) and canagliflozin 300 mg (4.9%) experienced at least one episode/event of hypoglycaemia over 52 weeks of treatment compared to the group treated with glimepiride (34.2%). In a study comparing canagliflozin 300 mg to sitagliptin 100 mg in triple therapy with metformin and a sulphonylurea, canagliflozin demonstrated non-inferior ($p < 0.05$) and superior ($p < 0.05$) reduction in HbA_{1c} relative to sitagliptin. The incidence of hypoglycaemia episodes/events with canagliflozin 300 mg and sitagliptin 100 mg was 40.7% and 43.2%, respectively. Significant improvements in body weight and reductions in systolic blood pressure compared to both glimepiride and sitagliptin were also observed.

Table 5: Efficacy results from active-controlled clinical studies[a]

Compared to glimepiride as dual therapy with metformin (52 weeks)			
	Canagliflozin + metformin		**Glimepiride (titrated) + metformin (N = 482)**
	100 mg (N = 483)	**300 mg (N = 485)**	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (mean)	7.78	7.79	7.83
Change from baseline (adjusted mean)	-0.82	-0.93	-0.81
Difference from glimepiride (adjusted mean) (95% CI)	-0.01[b] (−0.11; 0.09)	-0.12[b] (−0.22; −0.02)	N/A[c]
Patients (%) achieving $HbA_{1c} < 7\%$	53.6	60.1	55.8
Body weight			
Baseline (mean) in kg	86.8	86.6	86.6
% change from baseline (adjusted mean)	-4.2	-4.7	1.0
Difference from glimepiride (adjusted mean) (95% CI)	-5.2[b] (−5.7; −4.7)	-5.7[b] (−6.2; −5.1)	N/A[c]
Compared to sitagliptin as triple therapy with metformin and sulphonylurea (52 weeks)			
	Canagliflozin 300 mg + metformin and sulphonylurea (N = 377)		**Sitagliptin 100 mg + metformin and sulphonylurea (N = 378)**
HbA_{1c} (%)			
Baseline (mean)	8.12		8.13
Change from baseline (adjusted mean)	-1.03		-0.66
Difference from sitagliptin (adjusted mean) (95% CI)	-0.37[b] (-0.50; -0.25)		N/A[c]
Patients (%) achieving $HbA_{1c} < 7\%$	47.6		35.3

Body weight		
Baseline (mean) in kg	87.6	89.6
% change from baseline (adjusted mean)	-2.5	0.3
Difference from sitagliptin (adjusted mean) (95% CI)	-2.8[d] (-3.3; -2.2)	N/A[c]

[a] Intent-to-treat population using last observation in study prior to glycaemic rescue therapy.

[b] $p < 0.05$.

[c] Not applicable.

[d] $p < 0.001$.

Canagliflozin as initial combination therapy with metformin

Canagliflozin was evaluated in combination with metformin as initial combination therapy in patients with type 2 diabetes failing diet and exercise. Canagliflozin 100 mg and canagliflozin 300 mg in combination with metformin XR resulted in a statistically significant greater improvement in HbA_{1C} compared to their respective canagliflozin doses (100 mg and 300 mg) alone or metformin XR alone (table 6).

Table 6: Results from 26-week active-controlled clinical study of canagliflozin as initial combination therapy with metformin*

Efficacy Parameter	**Metformin XR (N = 237)**	**Canagliflozin 100 mg (N = 237)**	**Canagliflozin 300 mg (N = 238)**	**Canagliflozin 100 mg + Metformin XR (N = 237)**	**Canagliflozin 300 mg + Metformin XR (N = 237)**
HbA_{1c} (%)					
Baseline (mean)	8.81	8.78	8.77	8.83	8.90
Change from baseline (adjusted mean)	-1.30	-1.37	-1.42	-1.77	-1.78
Difference from canagliflozin 100 mg (adjusted mean) (95% CI) †				-0.40‡ (-0.59, -0.21)	
Difference from canagliflozin 300 mg (adjusted mean) (95% CI) †					-0.36‡ (-0.56, -0.17)
Difference from metformin XR (adjusted mean) (95% CI) †		-0.06‡ (-0.26, 0.13)	-0.11‡ (-0.31, 0.08)	-0.46‡ (-0.66, -0.27)	-0.48‡ (-0.67, -0.28)
Percent of patients achieving HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50§§	57§§
Body Weight					
Baseline (mean) in kg	92.1	90.3	93.0	88.3	91.5
% change from baseline (adjusted mean)	-2.1	-3.0	-3.9	-3.5	-4.2

Difference from metformin XR (adjusted mean) (95% CI)†		-0.9§§ (-1.6, -0.2)	-1.8§ (-2.6, -1.1)	-1.4‡ (-2.1, -0.6)	-2.1‡ (-2.9, -1.4)

* Intent-to-treat population

† Least squares mean adjusted for covariates including baseline value and stratification factor

‡ Adjusted p = 0.001

§ Adjusted p < 0.01

§§ Adjusted p < 0.05

Special populations

In three studies conducted in special populations (older patients, patients with an eGFR of 30 mL/min/1.73 m^2 to < 50 mL/min/1.73 m^2 and patients with or at high risk for cardiovascular disease), canagliflozin was added to patients' current stable diabetes treatments (diet, monotherapy, or combination therapy).

Elderly
A total of 714 patients ≥ 55 years of age to ≤ 80 years of age (227 patients 65 years of age to < 75 years of age and 46 patients 75 years of age to ≤ 80 years of age) with inadequate glycaemic control on current diabetes treatment (glucose-lowering medicinal products and/or diet and exercise) participated in a double-blind, placebo-controlled study over 26 weeks. Statistically significant (p < 0.001) changes from baseline HbA_{1c} relative to placebo of -0.57% and -0.70% were observed for 100 mg and 300 mg, respectively (see sections 4.2 and 4.8).

Patients with eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 to < 60 mL/min/1.73 m^2
In a pooled analysis of patients (N = 721) with a baseline eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 to < 60 mL/min/1.73 m^2, canagliflozin provided clinically meaningful reduction in HbA_{1c} compared to placebo, with -0.47% for canagliflozin 100 mg and -0.52% for canagliflozin 300 mg. Patients with a baseline eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 to < 60 mL/min/1.73 m^2 treated with canagliflozin 100 mg and 300 mg exhibited mean improvements in percent change in body weight relative to placebo of -1.8% and -2.0%, respectively.

The majority of patients with a baseline eGFR 45 mL/min/1.73 m^2 to < 60 mL/min/1.73 m^2 were on insulin and/or a sulphonylurea (85% [614/721]). Consistent with the expected increase of hypoglycaemia when a medicinal product not associated with hypoglycaemia is added to insulin and/or sulphonylurea, an increase in hypoglycaemia episodes/events was seen when canagliflozin was added to insulin and/or a sulphonylurea (see section 4.8).

Fasting plasma glucose

In four placebo-controlled studies, treatment with canagliflozin as monotherapy or add-on therapy with one or two oral glucose-lowering medicinal products resulted in mean changes from baseline relative to placebo in FPG of -1.2 mmol/L to -1.9 mmol/L for canagliflozin 100 mg and -1.9 mmol/L to -2.4 mmol/L for canagliflozin 300 mg, respectively. These reductions were sustained over the treatment period and near maximal after the first day of treatment.

Postprandial glucose

Using a mixed-meal challenge, canagliflozin as monotherapy or add-on therapy with one or two oral glucose-lowering medicinal products reduced postprandial glucose (PPG) from baseline relative to placebo by -1.5 mmol/L to -2.7 mmol/L for canagliflozin 100 mg and -2.1 mmol/L to -3.5 mmol/L for 300 mg, respectively, due to reductions in the pre-meal glucose concentration and reduced postprandial glucose excursions.

Body weight

Canagliflozin 100 mg and 300 mg as monotherapy and as dual or triple add-on therapy resulted in statistically significant reductions in the percentage of body weight at 26 weeks relative to placebo. In two 52-week active-controlled studies comparing canagliflozin to glimepiride and sitagliptin, sustained and statistically significant mean reductions in the percentage of body weight for canagliflozin as add-on therapy to metformin were -4.2% and -4.7% for canagliflozin 100 mg and 300 mg, respectively, compared to the combination of glimepiride and metformin (1.0%) and -2.5% for canagliflozin 300 mg in combination with metformin and a sulphonylurea compared to sitagliptin in combination with metformin and a sulphonylurea (0.3%).

A subset of patients (N = 208) from the active-controlled dual therapy study with metformin who underwent dual energy X-ray densitometry (DXA) and abdominal computed tomography (CT) scans for evaluation of body composition demonstrated that approximately two-thirds of the weight loss with canagliflozin was due to loss of fat mass with similar amounts of visceral and abdominal subcutaneous fat being lost. Two hundred eleven (211) patients from the clinical study in older patients participated in a body composition substudy using DXA body composition analysis. This demonstrated that approximately two-thirds of the weight loss associated with canagliflozin was due to loss of fat mass relative to placebo. There were no meaningful changes in bone density in trabecular and cortical regions.

Blood pressure

In placebo-controlled studies, treatment with canagliflozin 100 mg and 300 mg resulted in mean reductions in systolic blood pressure of -3.9 mmHg and -5.3 mmHg, respectively, compared to placebo (-0.1 mmHg) and a smaller effect on diastolic blood pressure with mean changes for canagliflozin 100 mg and 300 mg of -2.1 mmHg and -2.5 mmHg, respectively, compared to placebo (-0.3 mmHg). There was no notable change in heart rate.

Patients with baseline HbA_{1c} > 10% to ≤ 12%

A substudy of patients with baseline HbA_{1c} > 10% to ≤ 12% with canagliflozin as monotherapy resulted in reductions from baseline in HbA_{1c} (not placebo-adjusted) of -2.13% and -2.56% for canagliflozin 100 mg and 300 mg, respectively.

Cardiovascular outcomes in the CANVAS Program

The effect of canagliflozin on cardiovascular events in adults with type 2 diabetes who had established cardiovascular (CV) disease or were at risk for CVD (two or more CV risk factors), was evaluated in the CANVAS Program (integrated analysis of the CANVAS and the CANVAS-R study). These studies were multi-centre, multi-national, randomised, double-blind, parallel group, with similar inclusion and exclusion criteria and patient populations. The CANVAS Program compared the risk of experiencing a Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) defined as the composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke, between canagliflozin and placebo on a background of standard of care treatments for diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease.

In CANVAS, subjects were randomly assigned 1:1:1 to canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, or matching placebo. In CANVAS-R, subjects were randomly assigned 1:1 to canagliflozin 100 mg or matching placebo, and titration to 300 mg was permitted (based on tolerability and glycaemic needs) after Week 13. Concomitant antidiabetic and atherosclerotic therapies could be adjusted, according to the standard care for these diseases.

A total of 10,134 patients were treated (4,327 in CANVAS and 5,807 in CANVAS-R; total of 4,344 randomly assigned to placebo and 5,790 to canagliflozin) for a mean exposure duration of 149 weeks (223 weeks in CANVAS and 94 weeks in CANVAS-R). Vital status was obtained for 99.6% of subjects across the studies. The mean age was 63 years and 64% were male. Sixty-six percent of

subjects had a history of established cardiovascular disease, with 56% having a history of coronary disease, 19% with cerebrovascular disease, and 21% with peripheral vascular disease; 14% had a history of heart failure.

The mean HbA_{1c} at baseline was 8.2% and mean duration of diabetes was 13.5 years.

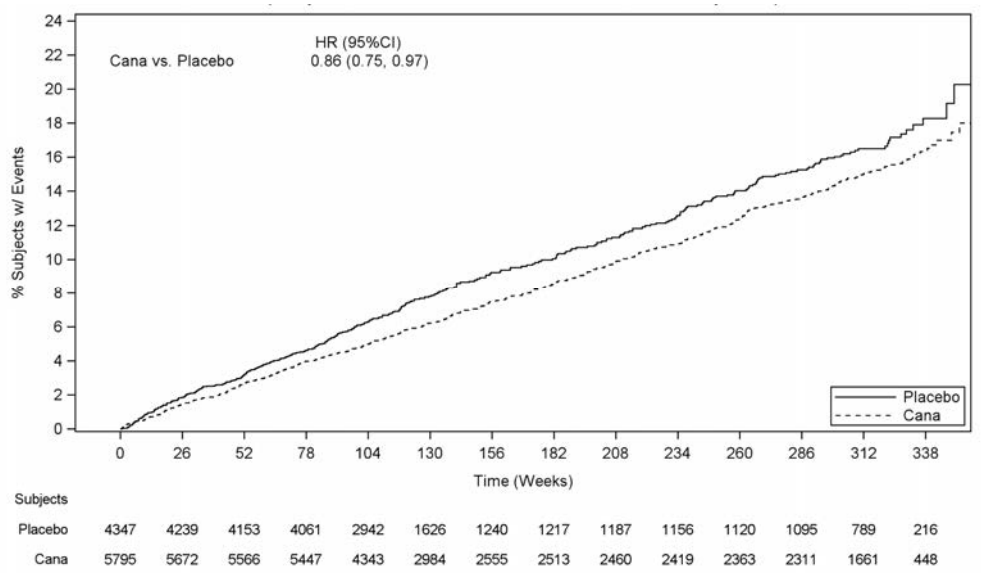
Baseline renal function was normal or mildly impaired in 80% of patients and moderately impaired in 20% of patients (mean eGFR 77 mL/min/1.73 m^2). At baseline, patients were treated with one or more antidiabetic medicinal product including metformin (77%), insulin (50%), and sulfonylurea (43%).

The primary endpoint in the CANVAS Program was the time to first occurrence of a MACE. Secondary endpoints within a sequential conditional hypothesis testing were all-cause mortality and cardiovascular mortality.

Patients in the pooled canagliflozin groups (pooled analysis of canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, and canagliflozin up-titrated from 100 mg to 300 mg) had a lower rate of MACE as compared to placebo: 2.69 *versus* 3.15 patients per 100 patient-years (HR of the pooled analysis: 0.86; 95% CI (0.75, 0.97).

Based on the Kaplan-Meier plot for the first occurrence of MACE, shown below, the reduction in MACE in the canagliflozin group was observed as early as Week 26 and was maintained throughout the remainder of the study (see Figure 1).

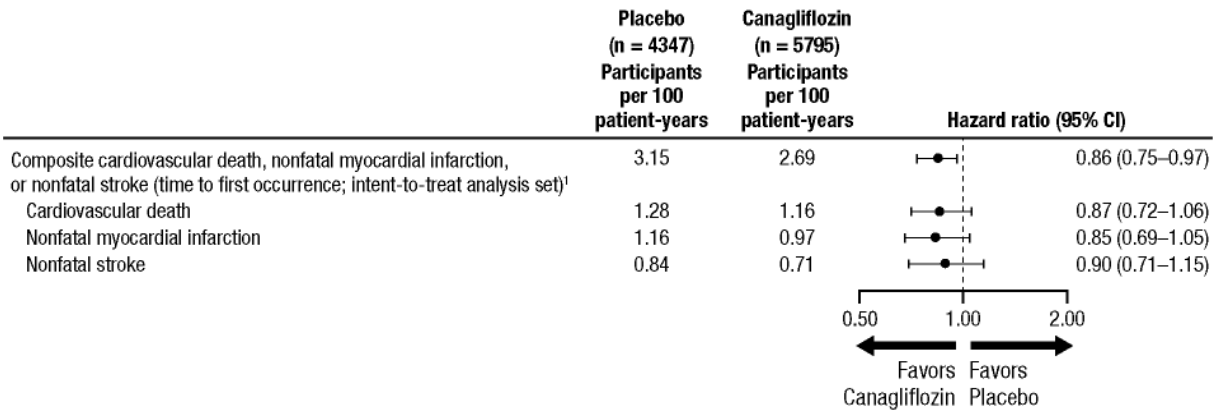
Figure 1: Time to first occurrence of MACE



There were 2,011 patients with eGFR 30 to < 60 mL/min/1.73 m^2. The MACE findings in this subgroup were consistent with the overall findings.

Each MACE component positively contributed to the overall composite, as shown in Figure 2. Results for the 100 mg and 300 mg canagliflozin doses were consistent with results for the combined dose groups.

Figure 2: Treatment effect for the primary composite endpoint and its components



[1] P value for superiority (2-sided) = 0.0158.

All-cause mortality in the CANVAS Program

In the combined canagliflozin group, the HR for all-cause mortality versus placebo was 0.87; 95% CI (0.74, 1.01).

Heart failure requiring hospitalization in the CANVAS Program

Canagliflozin reduced the risk for heart failure requiring hospitalization compared to placebo (HR: 0.67; 95% CI (0.52, 0.87)).

Renal endpoints in the CANVAS Program

For time to first adjudicated nephropathy event (doubling of serum creatinine, need for renal-replacement therapy, and renal death), the HR was 0.53 (95% CI: 0.33, 0.84) for canagliflozin (0.15 events per 100 patient-years) versus placebo (0.28 events per 100 patient-years). In addition, canagliflozin reduced progression of albuminuria 25.8% versus placebo 29.2% (HR: 0.73; 95% CI: 0.67, 0.79) in patients with baseline normo- or micro-albuminuria.

Renal outcomes in the CREDENCE study

The effect of canagliflozin 100 mg on renal events in adults with type 2 diabetes and diabetic kidney disease (DKD) with estimated glomerular filtration rate (eGFR) 30 to < 90 mL/min/1.73 m^2 and albuminuria (> 300 to 5000 mg/g of creatinine), was evaluated in the Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial (CREDENCE). This was a multi-centre, multi-national, randomised, double-blind, event-driven, placebo-controlled, parallel-group study. The CREDENCE study compared the risk of experiencing DKD defined as the composite of end-stage kidney disease, doubling of serum creatinine, and renal or cardiovascular death, between canagliflozin 100 mg and placebo on a background of standard of care treatments for DKD, including angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB). Canagliflozin 300 mg was not investigated in this study.

In CREDENCE, subjects were randomly assigned 1:1 to canagliflozin 100 mg or placebo, stratified by screening eGFR 30 to <45, 45 to <60, 60 to <90 mL/min/1.73 m^2. Treatment with canagliflozin 100 mg was continued in patients until the initiation of dialysis or in the event of renal transplantation.

A total of 4,397 subjects were treated and exposed for a mean of 115 weeks. The mean age was 63 years and 66% were male.

The mean baseline HbA_{1c} was 8.3% and baseline median urine albumin/creatinine was 927 mg/g. The most frequent antihyperglycaemic agents (AHA) used at baseline were insulin (65.5%), biguanides (57.8%), and sulfonylureas (28.8%). Nearly all subjects (99.9%) were on ACEi or ARB at

randomisation. About 92% of the subjects were on cardiovascular therapies (not including ACEi/ARBs) at baseline, with approximately 60% taking an anti-thrombotic agent (including acetylsalicylic acid) and 69% on statins.

The mean baseline eGFR was 56.2 mL/min/1.73 m^2 and approximately 60% of the population had a baseline eGFR of < 60 mL/min/1.73 m^2. The proportion of subjects with prior CV disease was 50.4%; 14.8% had a history of heart failure.

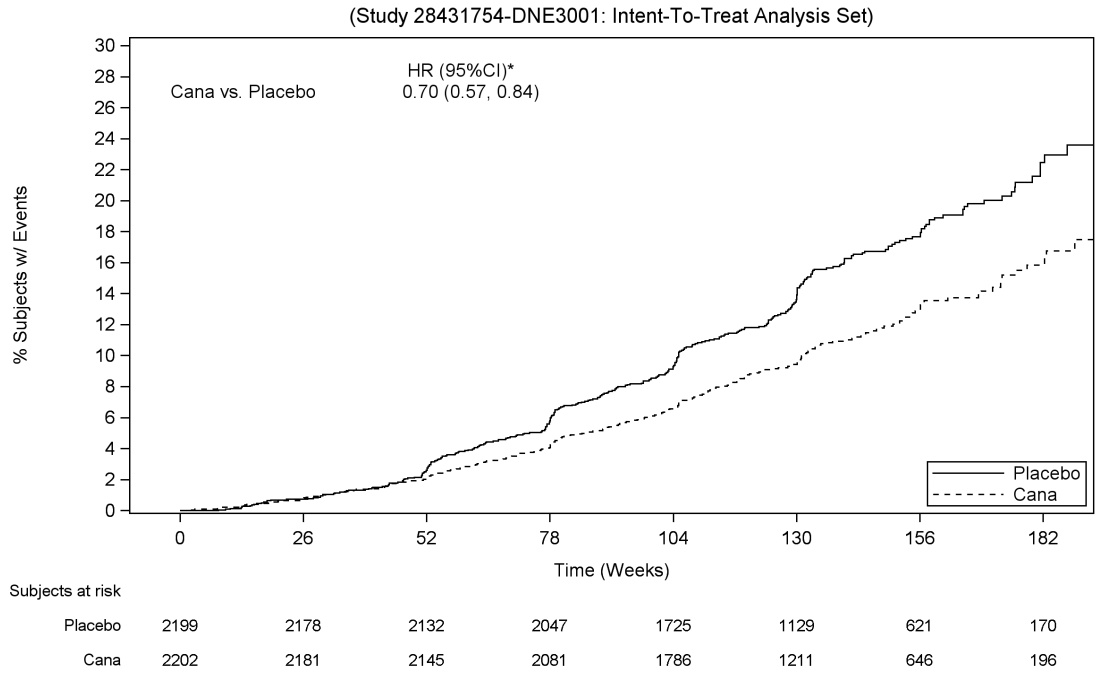
The primary composite endpoint in the CREDENCE study was the time to first occurrence of ESKD (defined as an eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2, initiation of chronic dialysis or renal transplant), doubling of serum creatinine, and renal or CV death.

Canagliflozin 100 mg significantly reduced the risk of first occurrence of the primary composite endpoint of ESKD, doubling of serum creatinine, and renal or CV death [p<0.0001; HR: 0.70; 95% CI: 0.57, 0.84] (see Figure 4). Treatment effect was consistent across subgroups, including all three eGFR strata and subjects with or without a history of CV disease.

Based on the Kaplan-Meier plot for the time to first occurrence of the primary composite endpoint shown below, the treatment effect was evident beginning from Week 52 with canagliflozin 100 mg and was maintained through the end of study (see Figure 3).

Canagliflozin 100 mg significantly reduced the risk of cardiovascular secondary endpoints, as shown in Figure 4.

Figure 3: CREDENCE: Time to first occurrence of the primary composite endpoint



* 95% RCI (Repeated Confidence Interval) for the primary endpoint with family-wise type I error-rate controlled at a 2-sided significance level of 0.05.

Figure 4: Treatment effect for the primary composite endpoint and its components and secondary endpoints

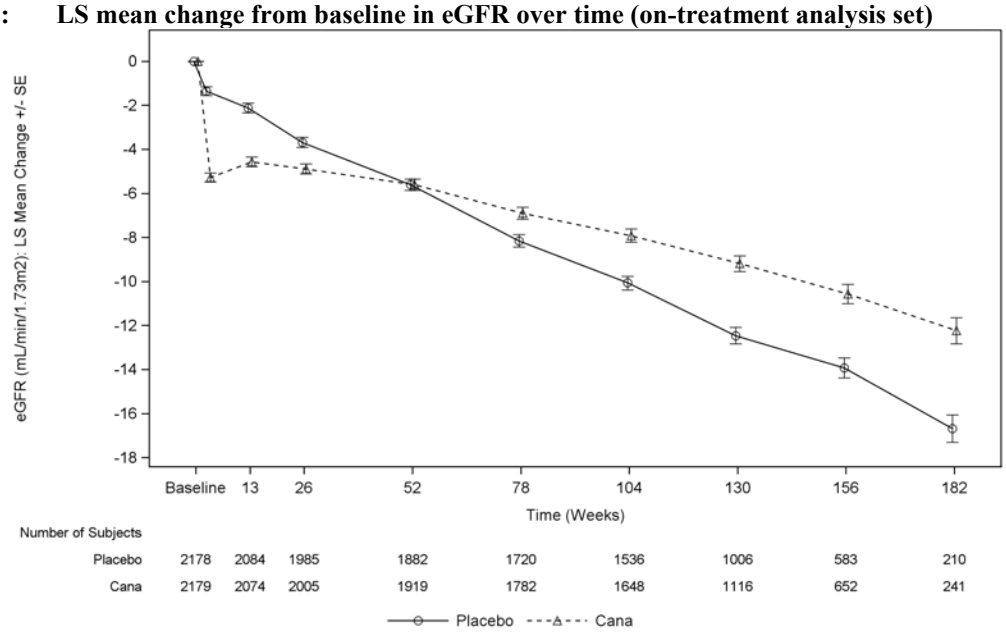
Endpoint	Placebo n/N (%)	Placebo Event rate per 100 patient-years	Canagliflozin n/N (%)	Canagliflozin Event rate per 100 patient-years	Hazard ratio (95% CI)	*P* value
Primary composite endpoint	340/2199 (15.5)	6.12	245/2202 (11.1)	4.32	0.70 (0.57, 0.84)*	<0.0001
ESKD	165/2199 (7.5)	2.94	116/2202 (5.3)	2.04	0.68 (0.54, 0.86)	0.0015
Doubling of serum creatinine	188/2199 (8.5)	3.38	118/2202 (5.4)	2.07	0.60 (0.48, 0.76)	<0.0001
Renal death	5/2199 (0.2)	0.09	2/2202 (0.1)	0.03	–	–
CV death†	140/2199 (6.4)	2.44	110/2202 (5.0)	1.90	0.78 (0.61, 1.00)	NS
Composite of CV death/HHF	253/2199 (11.5)	4.54	179/2202 (8.1)	3.15	0.69 (0.57, 0.83)	0.0001
CV death, nonfatal MI, and nonfatal stroke	269/2199 (12.2)	4.87	217/2202 (9.9)	3.87	0.80 (0.67, 0.95)	0.0121
HHF	141/2199 (6.4)	2.53	89/2202 (4.0)	1.57	0.61 (0.47, 0.80)	0.0003
Composite of doubling of serum creatinine, ESKD, and renal death	224/2199 (10.2)	4.04	153/2202 (6.9)	2.70	0.66 (0.53, 0.81)	<0.0001
CV death†	140/2199 (6.4)	2.44	110/2202 (5.0)	1.90	0.78 (0.61, 1.00)	NS
All-cause mortality	201/2199 (9.1)	3.50	168/2202 (7.6)	2.90	0.83 (0.68, 1.02)	NS
Composite of CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, HHF, and hospitalization for unstable angina	361/2199 (16.4)	6.69	273/2202 (12.4)	4.94	0.74 (0.63, 0.86)	NS



CI, confidence interval; ESKD, end-stage kidney disease; CV, cardiovascular; NS, not significant; HHF, hospitalization for heart failure; MI, myocardial infarction.
*95% RCI (repeated confidence interval) for the primary endpoint with family-wise type I error-rate controlled at a 2-sided significance level of 0.05.
Testing of the primary and the secondary efficacy endpoints was performed using a 2-sided alpha level of 0.022 and 0.038, respectively.
†CV death is being presented as both a component of the primary composite endpoint and a secondary endpoint which underwent formal hypothesis testing.

As shown in Figure 5, the eGFR in placebo-treated patients demonstrated a progressive linear decline over time; in contrast, the canagliflozin group showed an acute decrease at Week 3, followed by an attenuated decline over time; after Week 52, the LS mean decrease in eGFR was smaller in the canagliflozin group than in the placebo group, and the treatment effect was maintained through the end of treatment.

Figure 5: LS mean change from baseline in eGFR over time (on-treatment analysis set)



In CREDENCE, the incidence rate for renal-related adverse events was lower in the canagliflozin 100 mg group compared with the placebo group (5.71 and 7.91 per 100 patient-years in canagliflozin 100 mg and placebo, respectively).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with canagliflozin in one or more subsets of the paediatric population in type 2 diabetes (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of canagliflozin are essentially similar in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. After single-dose oral administration of 100 mg and 300 mg in healthy subjects, canagliflozin was rapidly absorbed, with peak plasma concentrations (median T_{max}) occurring 1 hour to 2 hours post-dose. Plasma C_{max} and AUC of canagliflozin increased in a dose-proportional manner from 50 mg to 300 mg. The apparent terminal half-life ($t_{1/2}$) (expressed as mean ± standard deviation) was 10.6 ± 2.13 hours and 13.1 ± 3.28 hours for the 100 mg and 300 mg doses, respectively. Steady-state was reached after 4 days to 5 days of once-daily dosing with canagliflozin 100 mg to 300 mg. Canagliflozin does not exhibit time-dependent pharmacokinetics, and accumulated in plasma up to 36% following multiple doses of 100 mg and 300 mg.

Absorption

The mean absolute oral bioavailability of canagliflozin is approximately 65%. Co-administration of a high-fat meal with canagliflozin had no effect on the pharmacokinetics of canagliflozin; therefore, Invokana may be taken with or without food. However, based on the potential to reduce postprandial plasma glucose excursions due to delayed intestinal glucose absorption, it is recommended that Invokana be taken before the first meal of the day (see sections 4.2 and 5.1).

Distribution

The mean steady-state volume of distribution of canagliflozin following a single intravenous infusion in healthy subjects was 83.5 litres, suggesting extensive tissue distribution. Canagliflozin is extensively bound to proteins in plasma (99%), mainly to albumin. Protein binding is independent of canagliflozin plasma concentrations. Plasma protein binding is not meaningfully altered in patients with renal or hepatic impairment.

Biotransformation

O-glucuronidation is the major metabolic elimination pathway for canagliflozin, which is mainly glucuronidated by UGT1A9 and UGT2B4 to two inactive *O*-glucuronide metabolites. CYP3A4-mediated (oxidative) metabolism of canagliflozin is minimal (approximately 7%) in humans.

In *in vitro* studies, canagliflozin neither inhibited cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, or CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nor induced CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 at higher than therapeutic concentrations. No clinically relevant effect on CYP3A4 was observed *in vivo* (see section 4.5).

Elimination

Following administration of a single oral [^{14}C]canagliflozin dose to healthy subjects, 41.5%, 7.0%, and 3.2% of the administered radioactive dose was recovered in faeces as canagliflozin, a hydroxylated metabolite, and an *O*-glucuronide metabolite, respectively. Enterohepatic circulation of canagliflozin was negligible.

Approximately 33% of the administered radioactive dose was excreted in urine, mainly as *O*-glucuronide metabolites (30.5%). Less than 1% of the dose was excreted as unchanged canagliflozin in urine. Renal clearance of canagliflozin 100 mg and 300 mg doses ranged from 1.30 mL/min to 1.55 mL/min.

Canagliflozin is a low-clearance substance, with a mean systemic clearance of approximately 192 mL/min in healthy subjects following intravenous administration.

Special populations

Renal impairment
A single-dose, open-label study evaluated the pharmacokinetics of canagliflozin 200 mg in subjects with varying degrees of renal impairment (classified using CrCl based on the Cockroft-Gault equation) compared to healthy subjects. The study included 8 subjects with normal renal function (CrCl ≥ 80 mL/min), 8 subjects with mild renal impairment (CrCl 50 mL/min to < 80 mL/min), 8 subjects with moderate renal impairment (CrCl 30 mL/min to < 50 mL/min), and 8 subjects with severe renal impairment (CrCl < 30 mL/min) as well as 8 subjects with ESKD on haemodialysis.

The C_{max} of canagliflozin was moderately increased by 13%, 29%, and 29% in subjects with mild, moderate, and severe renal failure, respectively, but not in subjects on haemodialysis. Compared to healthy subjects, plasma AUC of canagliflozin was increased by approximately 17%, 63%, and 50% in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, but was similar for ESKD subjects and healthy subjects.

Canagliflozin was negligibly removed by haemodialysis.

Hepatic impairment
Relative to subjects with normal hepatic function, the geometric mean ratios for C_{max} and AUC_{∞} of canagliflozin were 107% and 110%, respectively, in subjects with Child-Pugh class A (mild hepatic impairment) and 96% and 111%, respectively, in subjects with Child-Pugh class B (moderate) hepatic impairment following administration of a single 300 mg dose of canagliflozin.

These differences are not considered to be clinically meaningful. There is no clinical experience in patients with Child-Pugh class C (severe) hepatic impairment.

Elderly (≥ 65 years old)
Age had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of canagliflozin based on a population pharmacokinetic analysis (see sections 4.2, 4.4, and 4.8).

Paediatric population

A paediatric phase 1 study examined the pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin in children and adolescents ≥ 10 to < 18 years of age with type 2 diabetes mellitus. The observed pharmacokinetic and pharmacodynamic responses were consistent with those found in adult subjects.

Other special populations

Pharmacogenetics
Both UGT1A9 and UGT2B4 are subject to genetic polymorphism. In a pooled analysis of clinical data, increases in canagliflozin AUC of 26% were observed in UGT1A9*1/*3 carriers and 18% in UGT2B4*2/*2 carriers. These increases in canagliflozin exposure are not expected to be clinically relevant. The effect of being homozygote (UGT1A9*3/*3, frequency < 0.1%) is probably more marked, but has not been investigated.

Gender, race/ethnicity, or body mass index had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of canagliflozin based on a population pharmacokinetic analysis.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, and genotoxicity.

Canagliflozin showed no effects on fertility and early embryonic development in the rat at exposures up to 19 times the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD).

In an embryo-foetal development study in rats, ossification delays of metatarsal bones were observed at systemic exposures 73 times and 19 times higher than the clinical exposures at the 100 mg and 300 mg doses. It is unknown whether ossification delays can be attributed to effects of canagliflozin on calcium homeostasis observed in adult rats. Ossification delays were also observed for the combination of canagliflozin and metformin, which were more prominent than for metformin alone at canagliflozin exposures 43 times and 12 times higher than clinical exposures at 100 mg and 300 mg doses.

In a pre- and postnatal development study, canagliflozin administered to female rats from gestation day 6 to lactation day 20 resulted in decreased body weights in male and female offspring at maternally toxic doses > 30 mg/kg/day (exposures ≥ 5.9 times the human exposure to canagliflozin at the MHRD). Maternal toxicity was limited to decreased body weight gain.

A study in juvenile rats administered canagliflozin from day 1 through day 90 postnatal did not show increased sensitivity compared to effects observed in adults rats. However, dilatation of the renal pelvis was noticed with a No Observed Effect Level (NOEL) at exposures 2.4 times and 0.6 times the clinical exposures at 100 mg and 300 mg doses, respectively, and did not fully reverse within the approximately 1-month recovery period. Persistent renal findings in juvenile rats can most likely be attributed to reduced ability of the developing rat kidney to handle canagliflozin-increased urine volumes, as functional maturation of the rat kidney continues through 6 weeks of age.

Canagliflozin did not increase the incidence of tumours in male and female mice in a 2-year study at doses of 10, 30, and 100 mg/kg. The highest dose of 100 mg/kg provided up to 14 times the clinical dose of 300 mg based on AUC exposure. Canagliflozin increased the incidence of testicular Leydig cell tumours in male rats at all doses tested (10, 30, and 100 mg/kg); the lowest dose of 10 mg/kg is approximately 1.5 times the clinical dose of 300 mg based on AUC exposure. The higher doses of canagliflozin (100 mg/kg) in male and female rats increased the incidence of pheochromocytomas and renal tubular tumours. Based on AUC exposure, the NOEL of 30 mg/kg/day for pheochromocytomas and renal tubular tumours is approximately 4.5 times the exposure at the daily clinical dose of 300 mg. Based on preclinical and clinical mechanistic studies, Leydig cell tumours, renal tubule tumours, and pheochromocytomas are considered to be rat-specific. Canagliflozin-induced renal tubule tumours and pheochromocytomas in rats appear to be caused by carbohydrate malabsorption as a consequence of intestinal SGLT1 inhibitory activity of canagliflozin in the gut of rats; mechanistic clinical studies have not demonstrated carbohydrate malabsorption in humans at canagliflozin doses of up to 2-times the maximum recommended clinical dose. The Leydig cell tumours are associated with an increase in luteinizing hormone (LH), which is a known mechanism of Leydig cell tumour formation in rats. In a 12-week clinical study, unstimulated LH did not increase in male patients treated with canagliflozin.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Lactose
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Film-coating

Invokana 100 mg film-coated tablets

Poly(vinyl alcohol)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc
Iron oxide yellow (E172)

Invokana 300 mg film-coated tablets

Poly(vinyl alcohol)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Polyvinyl chloride/Aluminium (PVC/Alu) perforated unit dose blister.
Pack sizes of 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, and 100 x 1 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Invokana 100 mg film-coated tablets

EU/1/13/884/001 (10 film-coated tablets)
EU/1/13/884/002 (30 film-coated tablets)
EU/1/13/884/003 (90 film-coated tablets)

EU/1/13/884/004 (100 film-coated tablets)

Invokana 300 mg film-coated tablets

EU/1/13/884/005 (10 film-coated tablets)
EU/1/13/884/006 (30 film-coated tablets)
EU/1/13/884/007 (90 film-coated tablets)
EU/1/13/884/008 (100 film-coated tablets)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 November 2013
Date of latest renewal: 26 July 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1.6.3.4　EU 添付文書　和訳概要

別添 I

製品特性概要

1. 医薬品名

Invokana 100 mg フィルムコート錠
Invokana 300 mg フィルムコート錠

2. 組成・成分

Invokana 100 mg フィルムコート錠

1 錠中に，カナグリフロジンとして 100 mg のカナグリフロジン水和物を含む.

作用既知の添加剤
1 錠中に，ラクトース 39.2 mg を含む.

Invokana 300 mg フィルムコート錠
1 錠中に，カナグリフロジンとして 300 mg のカナグリフロジン水和物を含む.

作用既知の添加剤
1 錠中に，ラクトース 117.78 mg を含む.

添加剤の詳細については，6.1 項を参照のこと.

3. 製剤の性状

フィルムコート錠（錠剤）

Invokana 100 mg フィルムコート錠

長さが約 11 mm，黄色の長楕円形即放性フィルムコート錠剤で，片面には「CFZ」，他面には「100」の印字がある.

Invokana 300 mg フィルムコート錠

長さが約 17 mm，白色の長楕円形即放性フィルムコート錠剤で，片面には「CFZ」，他面には「300」の印字がある.

4. 臨床特性

4.1 効能又は効果

Invokana は，食事療法及び運動療法の補助療法として，コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者の治療を適応とする.

- メトホルミンが不耐性又は禁忌により不適切である場合に，単剤療法として
- 他の糖尿病治療薬との併用療法として

併用療法，血糖コントロール，並びに心血管及び腎イベントに対する影響並びに対象集団に関する試験結果については，4.4 項，4.5 項及び 5.1 項を参照のこと.

4.2 用法・用量

用量
カナグリフロジンの推奨開始用量は，100 mg の 1 日 1 回投与である．カナグリフロジン 100

mg の 1 日 1 回投与を忍容する患者であって，推算糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 以上，又は CrCl が 60 mL/min 以上であり，かつ，より厳格な血糖コントロールが必要な場合には，300 mg を 1 日 1 回投与してよい（4.4 項参照）．eGFR による推奨用量調節については，表 1 を参照のこと．

75 歳以上の患者，心血管系疾患のある患者又はその他の患者であって，開始時のカナグリフロジンによる利尿作用がリスク要因となる患者に対して用量を増加する場合には，慎重に行うこと（4.4 項参照）．体液量減少を認める患者にあっては，カナグリフロジンの開始前に体液量減少を改善しておくことが望ましい（4.4 項参照）．

カナグリフロジンをインスリン製剤やインスリン分泌促進薬（スルホニルウレアなど）に対する追加療法に用いる場合には，低血糖のリスクを軽減するために，インスリン製剤やインスリン分泌促進薬の減量を検討すること（4.5 項及び 4.8 項参照）．

特定の患者集団

高齢者（65 歳以上）
腎機能及び体液量減少のリスクを考慮すること（4.4 項参照）．

腎機能障害患者
標準治療［アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARBs）など］に追加された糖尿病性腎臓病の治療には，カナグリフロジン 100 mg 1 日 1 回投与を用いること（表 1 参照）．中等度腎機能障害患者ではカナグリフロジンの血糖降下作用が減弱し，高度腎機能障害患者では血糖降下作用が期待できないことから，更なる血糖コントロールが必要な場合には，他の血糖降下薬の追加を考慮すること．eGFR による推奨用量調節については，表 1 を参照のこと．

表 1. 用量調節に関する推奨事項 [a]

eGFR (mL/min/1.73 m^2) 又は CrCl (mL/min)	カナグリフロジンの 1 日総投与量
60 以上	100 mg で開始する． なお，100 mg に忍容性があり，さらに血糖コントロールが必要な場合には 300 mg に増量できる。
45 以上 60 未満 [b]	100 mg で開始する． Invokana を既に服用している患者には 100 mg を継続する．
30 以上 45 未満 [b,c]	100 mg で開始する． Invokana を既に服用している患者には 100 mg を継続する．
30 未満 [b,c]	Invokana を既に服用している患者には 100 mg を継続する [d]． Invokana の投与を開始しないこと．

a 4.4 項，4.8 項，5.1 項及び 5.2 項参照．
b 更なる血糖コントロールが必要な場合は，他の血糖降下薬の追加を考慮すること．
c 尿中アルブミン/クレアチニン比が 300 mg/g を超える患者
d 透析又は腎移植まで投与を継続する．

肝機能障害患者
軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者には，用量調節は不要である．

高度肝機能障害患者については，対象とした臨床試験を実施していないため，カナグリフロジンを使用することを推奨しない（5.2 項参照）．

小児患者
18 歳未満の小児患者におけるカナグリフロジンの安全性や有効性は確立していない．データ

が得られていない.

用法
経口投与
Invokana は 1 日 1 回経口で，望ましくは一日の最初の食事の前に服用する．本錠はかまずにそのまま飲み込むこと.

飲み忘れの場合には，思い出したらすぐに服薬する．しかし，1 日の間に 2 回服用してはならない.

4.3 禁忌

- 有効成分及び 6.1 項に示す添加剤のいずれかに過敏症のある患者

4.4 警告及び使用上の注意

腎機能障害患者

カナグリフロジンの血糖コントロールに対する有効性は腎機能に依存しており，中等度腎機能障害患者では有効性が低下し，高度腎機能障害患者では効果が期待できない（4.2 項参照）.

eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満又は CrCl が 60 mL/min 未満の患者では，体液量減少に伴って，副作用（体位性めまい，起立性低血圧，低血圧など）の発現頻度が高くなることが特に 300 mg 投与で報告されている．また，このような患者においては，血清カリウム増加の発現頻度亢進や，血清クレアチニン及び血中尿素窒素（BUN）のより大きな増加が報告されている（4.8 項参照）.

それゆえ，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満又は CrCl が 60 mL/min 未満の患者においては，カナグリフロジン用量を 100 mg 1 日 1 回に限定すること（4.2 項参照）.

治療前の eGFR にかかわらず，カナグリフロジン投与患者は eGFR の初期低下を経験し，その後は経過とともに低下の程度が減弱した（4.8 項及び 5.1 項参照）.

腎機能のモニタリングは以下のように実施することが推奨される：
– カナグリフロジンの開始前，及び開始後は年 1 回以上実施（4.2 項，4.8 項，5.1 項及び 5.2 項参照）.
– 腎機能低下のおそれがある併用薬の開始前，及び併用開始後は定期的に実施.

体液量減少に関連した副作用が発現するおそれがある患者に対する使用

カナグリフロジンは，その作用機序である尿中グルコース排泄を促進することにより，浸透圧利尿を起こす．そのため，血管内容量が低下して血圧低下につながることがある（5.1 項参照）．カナグリフロジンの比較対照試験では，体液量減少に伴う副作用（体位性めまい，起立性低血圧，低血圧など）の増加は 300 mg 用量群でより多く認められ，投与開始後最初の 3 ヶ月間に最も高頻度で発現した（4.8 項参照）.

カナグリフロジンの投与に伴って血圧低下のリスクがある患者においては，注意すること．そのような患者として，心血管系疾患患者，eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者，高血圧治療中の低血圧の既往がある患者，利尿薬服用中の患者や高齢患者（65 歳以上）が挙げられる（4.2 項及び 4.8 項参照）.

カナグリフロジンの投与開始から 6 週間以内に，体液量減少による eGFR の平均値の若干低下が概して認められた．上述のように，血管内容量がより低下しやすい患者においては，eGFR

が大幅な低下（>30%）が時に認められた．しかしながら，このような低下はその後改善しており，カナグリフロジンの治療中断を要した例はまれであった（4.8 項参照）．

体液量減少による症状が現れた場合には医師に報告するよう，患者を指導すること．ループ利用薬を服用中の患者（4.5 項参照）や急性疾患など（消化器疾患など）によって体液量が減少している患者には，カナグリフロジンの使用を推奨しない．

カナグリフロジンを服用している患者であって，体液量減少につながる症状を併発している場合には（消化器疾患など），体液量を慎重にモニタリングすると共に（理学的検査，血圧測定，腎機能を含む臨床検査など），血清電解質についても，慎重にモニタリングすることが推奨される．カナグリフロジンによる治療中の患者が体液量減少を起こした場合には，減少状態が回復するまで，治療の中断を検討する．中断した場合には，血糖値のモニタリング頻度を高めることを検討する必要がある．

糖尿病性ケトアシドーシス

カナグリフロジンを始めとする SGLT2 阻害剤が投与された患者において，まれに糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）が報告されており，その中には，生命に関わる事例や死亡例も含まれている．多くの症例では，中等度の血糖値上昇が確認されたのみで（14 mmol/L，250 mg/dL 以下），典型的な症状が認められなかった．カナグリフロジンの用量上昇に伴って DKA が起こりやすくなるか否かについては，不明である．DKA のリスクは，インスリンを必要とする中等度から高度の腎機能低下患者でより高いようである．

悪心，嘔吐，食欲減退，腹痛，過度な口渇，呼吸困難，意識障害，異常な倦怠感や眠気など，非特異的な症状が発現した場合には，糖尿病性ケトアシドーシスの可能性を考慮する．このような症状が発現した場合には，血糖値に関わらず，直ちにケトアシドーシスの検査を行う．

DKA が疑われる患者や DKA と診断された患者においては，カナグリフロジンの治療を直ちに中止すること．

大きな手術や重篤な急性疾患により入院した患者に対しては，治療を中断する．このような患者の場合には，ケトン体のモニタリングを推奨する．尿中ケトン体よりも，血中ケトン体の測定が望ましい．ケトン体値が正常であって，患者の容体が安定した場合には，カナグリフロジンの治療を再開してよい．

カナグリフロジンの治療を開始するに当たっては，ケトアシドーシスにつながる可能性がある患者の病歴を考慮すること．

DKA のリスクが高い患者としては，β 細胞予備能が低い患者（例えば，2 型糖尿病患者であって，C ペプチド低値又は成人潜在性自己免疫性糖尿病［LADA］を有する場合や，膵炎の既往がある患者），食物摂取の制限又は重度の脱水につながる症状がある患者，インスリン用量を減量した患者の他，急性疾患，手術又はアルコール乱用によりインスリン要求量が増加している患者が含まれる．このような患者に関しては，SGLT2 阻害剤を慎重に使用すること．

SGLT2 阻害剤を使用中に DKA が発現した患者については，他の明白な増悪因子を特定し，対処するまでは，SGLT2 阻害剤を再開するべきではない．

1 型糖尿病患者におけるカナグリフロジンの安全性及び有効性は確立していないため，1 型糖尿病患者の治療にカナグリフロジンを使用すべきでない．限定的な臨床試験データからは，1 型糖尿病患者に対して SGLT2 阻害剤を投与した場合，高頻度で DKA が発現することが示唆されている．

下肢切断

2 型糖尿病患者であって，心血管系疾患と診断されている患者又は 2 つ以上の心血管系疾患リスク因子を有する患者を対象としたカナグリフロジン長期臨床試験において，Invokana 群ではプラセボ群と比較して，下肢切断のリスクが増加し（それぞれ 100 人年あたり 0.63 及び 0.34），この増加は主に足趾及び中足部で認められた（4.8 項参照）．2 型糖尿病及び糖尿病性腎臓病を有する患者を対象とした長期投与試験において，カナグリフロジン 100 mg 群はプラセボ群と比較して下肢切断リスクに差は認められなかった．本試験では以下に示す予防措置を講じた．切断につながる原因機序が判明していないことから，下肢切断のリスク因子は，一般的なリスク因子を除き，不明である．

Invokana を開始する前には，患者の病歴の中で下肢切断リスクを増加するおそれがある要因を考慮すること．予防策として，下肢切断リスクが高い患者に対しては注意深い経過観察，並びに予防的なフットケア及び適切な水分補給の重要性に関するカウンセリングを行うことを考慮すること．また，下肢の皮膚潰瘍，感染，骨髄炎，壊疽など，切断の前触れとなる事象が発現した患者においては，Invokana 治療の中止を検討することもある．

会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）

SGLT2 阻害剤を服用している男性及び女性患者において，会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽とも呼ぶ）が発現した症例が，市販後に報告されている．稀であるものの，生命に関わるおそれがある重篤な事象であることから，早急な外科的介入及び抗生剤治療を必要とする．

発熱又は倦怠感とともに，陰部又は会陰部の疼痛，圧痛，紅斑又は腫脹の症状が併発する場合には，医師の診察を受けるように指導する．壊死性筋膜炎に先行して，泌尿生殖器感染や会陰部膿瘍が起こる場合があるので，注意が必要である．フルニエ壊疽を疑う場合，Invokana を中止し，直ちに治療（抗生剤投与や外科的デブリードマンを含む）を行うこと．

ヘマトクリット増加

カナグリフロジン治療に伴って，ヘマトクリット増加が観察されている（4.8 項参照）．そのため，既にヘマトクリット値が上昇している患者においては，慎重なモニタリングが求められる．

高齢者（65 歳以上）

高齢患者では，体液量減少が起こるリスクや利尿剤治療が行われる可能性の他，腎機能障害を有する可能性が高い．75 歳以上の患者においては，体液量減少に関連した副作用の発現頻度が高いことが報告されている（体位性めまい，起立性低血圧，低血圧など）．また，このような患者では，eGFR が大きく低下することが報告されている（4.2 項及び 4.8 項参照）．

真菌性性器感染

ナトリウム-グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害の作用機序により，尿中グルコース排泄量が増加するが，その結果，女性患者では外陰膣カンジダ症，男性患者では亀頭炎や亀頭包皮炎が発現することが，カナグリフロジンの臨床試験で報告されている（4.8 項参照）．真菌性性器感染の既往がある男性及び女性患者では，感染が起りやすかった．亀頭炎や亀頭包皮炎は，主に割礼を行っていない男性患者に発現し，時には，包茎や包茎手術につながることがあった．真菌性性器感染には，大半の場合，局所抗真菌剤による治療が行われており，Invokana の治療を継続しつつ，医師による処方又は自己治療が行われている．

尿路感染

市販後において，カナグリフロジン投与患者で，腎盂腎炎及び尿路性敗血症を含む尿路感染を合併し，高頻度で投与中断に至る症例が報告されている．尿路感染を合併した患者ではカナグリフロジンの一時的中断を考慮すること．

心不全

カナグリフロジンの臨床試験において，ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 III の患者に対する臨床経験は限定的であり，NYHA 心機能分類 IV の心不全のある患者に投与した経験は皆無である．

尿検査

Invokana の作用機序により，カナグリフロジンを服用している患者では，尿中グルコースが検査で陽性を示す．

ラクトース不耐症

本剤には，ラクトースを含有する．
ガラクトース不耐症，全ラクターゼ欠乏症，グルコース・ガラクトース吸収不全症の遺伝的障害がある患者は，Invokana を服用してはならない．

ナトリウム

本剤は 1 錠中に 1 mmol（23 mg）未満のナトリウムを含有する．つまり，基本的に“ナトリウムフリー”である．

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬力学的相互作用

利尿剤

カナグリフロジンは，利尿剤の作用を増強し，脱水や低血圧のリスクを増大させる可能性がある（4.4 項参照）．

インスリン製剤及びインスリン分泌促進薬

インスリン製剤及びスルホニルウレアなどのインスリン分泌促進薬により，低血糖が起こることがある．それゆえ，インスリン製剤やインスリン分泌促進薬をカナグリフロジンと併用する場合には，低血糖リスクを抑制するために，減量が必要となることがある（4.2 項及び 4.8 項参照）．

薬物動態学的相互作用

他の医薬品がカナグリフロジンに及ぼす影響

カナグリフロジンは，主として，UDP グルクロン酸転移酵素 1A9（UGT1A9）及び 2B4（UGT2B4）を介したグルクロン酸抱合により代謝される．カナグリフロジンは，P-糖蛋白質（P-gp）及び乳がん耐性蛋白質（BCRP）により輸送される．

酵素誘導物質（セント・ジョーンズ・ワート［セイヨウオトギリソウ］，リファンピシン，バルビツール酸塩類，フェニトイン，カルバマゼピン，リトナビル，エファビレンツなど）は，カナグリフロジンの曝露量を低減することがある．カナグリフロジンをリファンピシン（種々の能動輸送体及び薬剤代謝酵素の誘導物質）と併用投与すると，カナグリフロジンの全身暴露量（AUC）及び最大血中濃度（C_{max}）が，それぞれ 51%及び 28%減少することが認められている．カナグリフロジンに対する曝露が低下することにより，有効性の低下につながりうる．

上記の UGT 酵素及び輸送蛋白質を両方誘導する物質とカナグリフロジンとを併用する必要がある場合には，カナグリフロジンの作用を評価するために血糖コントロールをモニタリングすることが適切である．上記の UGT 酵素を誘導する物質をカナグリフロジンと併用する必要がある場合，患者がカナグリフロジン 100 mg1 日 1 回を忍容しており，eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以上又は CrCl が 60 mL/min 以上であって，かつ，血糖コントロールを強化する必要があるならば，300 mg1 日 1 回に増量することを検討できる．eGFR が 45 mL/min/1.73m^2～60 mL/min/1.73m^2 未満，又は，CrCl が 45 mL/min～60 mL/min 未満で，カナグリフロジン 100 mg と共に UGT 酵素誘導物質を併用しており，かつ，血糖コントロールの強化が必要な患者においては，他の血糖降下療法を検討すること（4.2 項及び 4.4 項参照）．

コレスチラミンは，カナグリフロジンの曝露を低減する可能性がある．カナグリフロジンの投与は，最低でも，胆汁酸捕捉剤の投与 1 時間前，又は，4～6 時間後に行い，吸収を妨げないようにすること．

薬物相互作用試験により，カナグリフロジンの薬物動態は，メトホルミン，ヒドロクロロチアジド，経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストロール），シクロスポリンやプロベネシドによる影響を受けないことが示されている．

カナグリフロジンが他の医薬品に及ぼす影響

ジゴキシン
カナグリフロジン 300 mg 1 日 1 回を 7 日間投与する際に，ジゴキシン 0.5 mg を第 1 日目，残りの 6 日間は 0.25 mg/日を併用投与すると，ジゴキシンの AUC が 20%，C_{max} が 36%増加した．この上昇は，P-gp の阻害によるものと考えられる．*In vitro* 試験により，カナグリフロジンが P-gp を阻害することが，確認されている．ジゴキシンその他の強心配糖体（ジギトキシンなど）を服用している患者にあっては，モニタリングを適切にすること．

ダビガトラン
カナグリフロジン（弱い P-gp 阻害剤）をダビガトランエテキシラート（P-gp の基質）と併用した場合に，Invokana がダビガトランに及ぼす作用については，ke 検討されていない．カナグリフロジンの存在下では，ダビガトラン濃度が上昇する可能性があることから，併用する場合には，モニタリング（出血や貧血の徴候の確認）を行うこと．

シンバスタチン
カナグリフロジン 300 mg 1 日 1 回を 6 日間投与する際に，シンバスタチン（CYP3A4 の基質）40 mg の単回用量を併用投与すると，シンバスタチンの AUC が 12%，C_{max} が 9%，また，シンバスタチン酸の AUC が 18%，C_{max} が 26%上昇した．このようなシンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露上昇は，臨床的に意義があるとは考えられていない．

カナグリフロジンが腸管レベルで BCRP を阻害する可能性は，排除できない．それゆえ，BCRP が輸送する医薬品では，曝露が上昇する可能性がある．例として，ロスバスタチンなど一部のスタチン類や一部の抗がん剤が挙げられる．

薬物相互作用試験により，定常状態のカナグリフロジンは，メトホルミン，経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストロール），グリベンクラミド，パラセタモール，ヒドロクロロチアジドやワルファリンの薬物動態に臨床的意義のある影響を及ぼさないことが示されている．

医薬品試験・臨床検査に対する干渉作用

1,5-AG 検査

Invokana によって尿中グルコース排泄量が上昇し，1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）濃度が実際よりも低値を示すことから，1,5-AG 検査は，血糖コントロールの指標としての信頼性を欠く．それゆえ，カナグリフロジンが投与されている患者においては，血糖コントロールを評価する目的で，1,5-AG 検査を用いてはならない．詳細については，1,5-AG 検査法の製造業者と連絡を取られたい．

4.6　受胎能，妊娠及び授乳

妊娠

妊娠女性がカナグリフロジンを使用した事例関するデータはない．動物実験では，生殖毒性が認められている（5.3 項参照）．

カナグリフロジンは，妊娠期間中は使用しないこと．妊娠が判明した場合には，カナグリフロジンによる治療を中止すること．

授乳

カナグリフロジン又はその代謝物が母乳中に分泌されるか否かは不明である．動物の薬力学・毒性試験データからは，カナグリフロジン又はその代謝物が乳汁中に分泌されることが報告されている他，カナグリフロジンに曝露した哺育仔及び幼若ラットにおいて，薬理作用を介した影響が認められている（5.3 項参照）．新生児や幼児に対するリスクは排除できない．カナグリフロジンは，授乳期間中使用しないこと．

受胎能
ヒトの受胎能に対するカナグリフロジンの影響については，検討されていない．動物実験では，受胎能に対する影響は認められていない（5.3 項参照）．

4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

運転及び機械操作能力に対するカナグリフロジンの影響は，皆無又は軽微である．しかしながら，インスリン製剤やインスリン分泌促進薬にカナグリフロジンを追加した場合に，低血糖のリスクがあることや，体液量減少に関連した副作用のリスク（体位性めまいなど）が増加することに注意すべきである（4.2 項，4.4 項及び 4.8 項参照）．

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

カナグリフロジンの安全性について，第 3 相二重盲検比較試験及び第 4 相臨床試験計 15 試験により，医薬品の投与が行われた 2 型糖尿病患者 22,645 例において評価した．内訳は，13,278 例の患者にカナグリフロジンが投与され，9,367 例の患者に対照薬が投与された．合計 10,134 例の患者は，心血管系疾患に特化した 2 つの試験で治療が行われ，治験薬の平均曝露期間は

149 週間であった（CANVAS 試験では 223 週間，CANVAS-R 試験では 94 週間）．また，8114 例の患者は，第 3 相二重盲検比較試験及び第 4 相臨床試験の計 12 試験で治療が行われ，治験薬の平均曝露期間は 49 週間であった．腎アウトカムに特化した試験では，2 型糖尿病及び糖尿病性腎臓病を有する合計 4,397 例の患者は，治験薬の平均曝露期間は 115 週間であった．

安全性及び忍容性の主要評価は，26 週間プラセボ対照臨床試験 4 試験の統合解析（n=2313）により行った（単剤療法の他，メトホルミン，メトホルミン及びスルホニルウレア，並びに，メトホルミン及びピオグリタゾンに対する追加療法）．治療中に発現した頻度が高い副作用は，インスリン又はスルホニルウレアとの併用による低血糖，外陰部膣カンジダ症，尿路感染及び多尿又は頻尿であった．これらの臨床試験において，カナグリフロジンが投与された患者の 0.5%以上で発現し，治療中止に至った副作用は，外陰部膣カンジダ症（女性患者の 0.7%），亀頭炎又は亀頭包皮炎（男性患者の 0.5%）であった．報告された副作用を検討し，副作用を特定するために，カナグリフロジンの全試験（プラセボ対照試験及び実薬対照試験）のデータについて，追加の安全性解析を実施した（長期データを含む）（表 2）（4.2 項及び 4.4 項参照）．

副作用一覧表

表 2 の副作用は，上記のプラセボ対照試験及び実薬対照試験の統合解析に基づくものである．この表には，市販後に全世界で報告されたカナグリフロジンの副作用が含まれる．以下に示す副作用は，発現頻度及び器官別大分類により分類されている．頻度区分は，以下のように定めた：極めて高頻度（1/10 以上），高頻度（1/100 以上 1/10 未満），低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満），まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満），極めてまれ（1/10,000 未満），頻度不明（入手データから頻度推定不能）．

表 2. プラセボ対照試験 [c]，実薬対照試験 e 及び市販後の使用経験により報告された副作用の一覧表（MedDRA）

器官別大分類 頻度	**副作用**
感染症および寄生虫症	
極めて高頻度	外陰部膣カンジダ症 [b,j]
高頻度	亀頭炎又は亀頭包皮炎 [b,k]，尿路感染 [c]（市販後に腎盂腎炎及び尿路性敗血症の報告あり）
頻度不明	会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）[d]
免疫系障害	
まれ	アナフィラキシー反応
代謝および栄養障害	
極めて高頻度	インスリン製剤又はスルホニルウレアとの併用による低血糖 [c]
低頻度	脱水 [a]
まれ	糖尿病性ケトアシドーシス [b]
神経系障害	
低頻度	体位性めまい [a]，失神 [a]
血管障害	
低頻度	低血圧 [a]，起立性低血圧 [a]
胃腸障害	
高頻度	便秘，口渇 [f]，悪心

皮膚および皮下組織障害	
低頻度	光線過敏症，発疹[g]，蕁麻疹
まれ	血管浮腫
筋骨格系および結合組織障害	
低頻度	骨折[h]
腎および尿路障害	
高頻度	多尿又は頻尿[i]
低頻度	腎不全（主に体液量減少に関連するもの）
臨床検査	
高頻度	脂質異常症[l]，ヘマトクリット増加[b, m]
低頻度	血中クレアチニン増加[b, n]，血中尿素増加[b, o]，血中カリウム増加[b, p]，血中リン酸塩増加[q]
外科および内科処置	
低頻度	下肢切断（主に足趾及び中足部，心臓病リスクの高い患者に好発）[b]

a　体液量減少に関連（4.4 項及び下記の副作用に関する記載参照）.
b　4.4 項及び下記の副作用に関する記載参照.
c　下記の副作用に関する記載参照.
d　セクション 4.4 参照.
e　個々の中枢的試験（中等度腎機能障害患者，高齢者［55 歳以上 80 歳以下］，高心血管系リスク及び高腎リスク患者を含む）における安全性プロファイルは，本表に示す副作用と概ね一致している.
f　口渇には，口渇，口内乾燥，多飲症を含む.
g　発疹には，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，膿疱性皮疹及び小水疱性皮疹を含む.
h　骨折に関連するもの．下記の副作用に関する記載参照.
i　多尿又は頻尿には，多尿，頻尿，尿意切迫，夜間頻尿及び尿量増加が含まれる.
j　外陰部膣カンジダ症には，外陰部膣カンジダ症，外陰膣真菌感染，外陰膣炎，膣感染，外陰部炎及び真菌性性器感染が含まれる.
k　亀頭炎又は亀頭包皮炎には，亀頭炎，亀頭包皮炎，カンジダ性亀頭炎及び真菌性性器感染が含まれる.
l　ベースライン時からの平均増加率は，カナグリフロジン 100 mg 群及びカナグリフロジン 300 mg 群に対してプラセボ群で，それぞれ総コレステロールが 3.4%及び 5.2%に対して 0.9%，HDL コレステロールが 9.4%及び 10.3%に対して 4.0%，LDL コレステロールが 5.7%及び 9.3%に対して 1.3%，非 HDL コレステロールが 2.2%及び 4.4%に対して 0.7%，トリグリセリドが 2.4%及び 0.0%に対して 7.6%であった.
m　ヘマトクリット値のベースラインからの平均変化量は，カナグリフロジン 100 mg 及びカナグリフロジン 300 mg 群で，それぞれ 2.4%及び 2.5%であったのに対して，プラセボ群では 0.0%であった.
n　クレアチニンのベースラインからの平均変化率は，カナグリフロジン 100 mg 群及びカナグリフロジン 300 mg 群で，それぞれ 2.8%及び 4.0%であったのに対して，プラセボ群では 1.5%であった.
o　血中尿素窒素のベースライン時からの平均変化率は，カナグリフロジン 100 mg 群及びカナグリフロジン 300 mg 群で，それぞれ 17.1%及び 18.0%であったのに対して，プラセボ群では 2.7%であった.
p　血中カリウムのベースライン時からの平均変化率は，カナグリフロジン 100 mg 群及びカナグリフロジン 300 mg 群で，それぞれ 0.5%及び 1.0%であったのに対して，プラセボ群では 0.6%であった.
q　血清リン酸値のベースライン時からの平均変化率は，カナグリフロジン 100 mg 群及びカナグリフロジン 300 mg 群では，それぞれ 3.6%及び 5.1%であったのに対し，プラセボ群では 1.5%であった.

特定の副作用に関する記載

糖尿病性ケトアシドーシス

2 型糖尿病及び糖尿病性腎臓病を有する患者を対象とした長期腎アウトカム試験において，糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）と判定された有害事象の 100 人年あたりの発現率は，カナグ

リフロジン 100 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.21（0.5%，12/2,200 例）及び 0.03（0.1%、2/2,197 例）であった；DKA が認められた 14 例のうち 8 例（カナグリフロジン 100 mg 群 7 例，プラセボ群 1 例）の投与前 eGFR は 30 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満であった（4.4 項参照）．

下肢切断

心血管系疾患と診断された 2 型糖尿病患者又は心血管系疾患のリスク因子を 2 つ以上有する 2 型糖尿病患者において，下肢切断リスクの増加は，カナグリフロジン投与と関連していた．この結果は，CANVAS 試験及び CANVAS-R 試験からなる CANVAS 統合プログラムで認められたところであり，これらの 2 試験は，10,134 例の患者を対象とした大規模な長期無作為化プラセボ対照試験である．このようなリスクの差は，治療開始から 26 週間内の早期に認められた．CANVAS 試験及び CANVAS-R 試験の患者に対して，それぞれ，平均で 5.7 年及び 2.1 年間追跡を行った．治療がカナグリフロジンによるものであるか，あるいはプラセボによるものであるかとは無関係に，ベースライン時に切断術の既往，末梢血管疾患及び神経障害を有する患者では，切断リスクが最も高かった．下肢切断のリスクは，用量に依存しなかった．CANVAS 統合プログラムにおける切断結果について，表 3 に示す．

2 型糖尿病及び糖尿病性腎臓病を有する患者 4,397 例を対象とした長期腎アウトカム試験である CREDENCE 試験では，カナグリフロジン 100 mg の使用に伴う下肢切断のリスクに，プラセボとの差は認められなかった（100 人年あたりの事象発現率はそれぞれ 1.2 件対 1.1 件［ハザード比：1.11；95%信頼区間 0.79, 1.56］）（4.4 項参照）．2 型糖尿病患者にカナグリフロジンを投与した他の臨床試験では，一般的な糖尿病患者 8,114 例が組み込まれたが，対照群と比較して，下肢切断リスクに差は認められなかった．

表 3.　CANVAS 試験及び CANVAS-R 試験における切断に関する統合解析

	プラセボ群 N=4344	**カナグリフロジン群 N=5790**
発現例数，n (%)	47 (1.1)	140 (2.4)
発現率 (/100 人年)	0.34	0.63
プラセボに対するハザード比 (95%CI)		1.97 (1.41, 2.75)
小切断例数，n (%)*	34/47 (72.3)	99/140 (70.7)
大切断例数，n (%)†	13/47 (27.7)	41/140 (29.3)

註）発現率は，切断が 1 回以上行われた患者数に基づくものであって，切断イベントの総数に基づくものではない．被験者の追跡調査期間は，第 1 日目から最初の切断事象発現日までとした．患者の中には，複数回の切断術が行われた患者もいた．小切断及び大切断の割合は，各患者における切断レベルが最も高い事例に基づいて算出した．

* 足趾及び中足部

† 足関節，膝下及び膝上

CANVAS プログラムで切断術が行われた被験者において，両治療群共に，足趾及び中足部が最も頻度の高い切断部位（71%）であった（表 3）．複数回の切断術（一部は両下肢を含む）は，まれにしか認められず，割合は，両治療群で同程度であった．
下肢感染症，糖尿病性足部潰瘍，末梢動脈疾患及び壊疽は，両治療群において，切断の必要性と最も関連した医学的事象であった（4.4 項参照）．

体液量減少に関連する副作用

26 週間プラセボ対照試験 4 試験の統合解析結果では，体液量減少に関連するすべての副作用（体位性めまい，起立性低血圧，低血圧，脱水，失神など）の発現率は，カナグリフロジン 100 mg 群で 1.2%，カナグリフロジン 300 mg 群で 1.3%，プラセボ群で 1.1%であった．実薬対照試験 2 試験においては，カナグリフロジン治療に伴う発現率は，対照薬と同程度であった．

心血管系疾患に特化した長期臨床試験において（CANVAS 試験），患者は一般に高齢であって，糖尿病合併症の発生率が高かったが，体液量減少に関連した副作用の 100 人年あたりの発現率は，カナグリフロジン 100 mg 群で 2.3 件，カナグリフロジン 300 mg 群で 2.9 件，プラセボ群で 1.9 件であった．

これらの副作用の危険因子を評価するために，カナグリフロジンの両用量を含む，第 3 相対照比較試験及び第 4 相試験 13 試験の患者を対象として，より大規模な統合解析を行った（N=12,441）．この統合解析の結果から，ループ利尿薬を服用している患者，ベースライン eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者及び 75 歳以上の患者において，これらの副作用の発現割合が概ね高いことが示された．ループ利尿薬を服用している患者の場合，100 人年あたりの発現率は，カナグリフロジン 100 mg 群で 5.0 件，カナグリフロジン 300 mg 群で 5.7 件であったのに対して，対照群では 4.1 件であった．ベースライン eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者では，100 人年あたりの発現率は，カナグリフロジン 100 mg 群で 5.2 件，カナグリフロジン 300 mg 群で 5.4 件であったのに対して，対照群では 3.1 件であった．75 歳以上の患者における 100 人年あたりの発現率は，カナグリフロジン 100 mg 群で 5.3 件，カナグリフロジン 300 mg 群で 6.1 件であったのに対し，対照群では 2.4 件であった（4.2 項及び 4.4 項参照）．

2 型糖尿病及び糖尿病性腎臓病を有する患者を対象とした長期腎アウトカム試験において，体液量減少に関連する有害事象の発現率は，カナグリフロジン 100 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 100 人年あたり 2.84 件及び 2.35 件であった．発現率は eGFR の低下とともに増加することが認められた．eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者では，体液量減少の有害事象発現率は，プラセボ群（100 人年あたり 2.60 件）と比較してカナグリフロジン群（100 人年あたり 4.91 件）で高かったが，eGFR が 45 以上 60 未満及び 60 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満の部分集団では，発現率は同程度であった．

心血管系疾患に特化した臨床試験及びより大規模な統合解析，並びに腎アウトカムに特化した臨床試験において，体液量減少に関連した副作用による投薬中止及び体液量減少に関連した重篤な副作用の頻度は，カナグリフロジンにより増加しなかった．

インスリン製剤又はインスリン分泌促進薬との併用による低血糖

低血糖の発現頻度は，カナグリフロジンを単独療法で，又は，メトホルミンへの追加療法として投与した場合，プラセボ群を含めて，いずれの投与群でも低かった（約 4%）．インスリン治療にカナグリフロジンを追加した場合，低血糖は，カナグリフロジン 100 mg，カナグリフロジン 300 mg 及びプラセボを投与した患者で，それぞれ 49.3%，48.2%及び 36.8%に認められ，重度の低血糖は，カナグリフロジン 100 mg，カナグリフロジン 300 mg 及びプラセボを投与した患者で，それぞれ 1.8%，2.7%及び 2.5%に認められた．スルホニルウレア療法にカナグリフロジンを追加した場合，低血糖はカナグリフロジン 100 mg，カナグリフロジン 300 mg 及びプラセボを投与された患者のそれぞれ 4.1%，12.5%及び 5.8%に認められた（4.2 項及び 4.5 項参照）．

真菌性性器感染

外陰部腟カンジダ症（外陰腟炎及び外陰腟真菌感染を含む）は，カナグリフロジン 100 mg 及びカナグリフロジン 300 mg を投与された女性患者のそれぞれ 10.4%及び 11.4%で報告されたのに対し，プラセボを投与された女性患者では 3.2%であった．外陰部腟カンジダ症の報告の大半は，カナグリフロジン投与開始後最初の 4 ヵ月間に発生していた．カナグリフロジンを服用している女性患者のうち，2.3%が 2 回以上の感染を経験していた．全体では，全女性患者の 0.7%が外陰部腟カンジダ症のためにカナグリフロジンを中止した（4.4 項参照）．CANVAS プログラムでは，感染期間の中央値は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも長かった．

カンジダ性亀頭炎又は亀頭包皮炎は，男性患者に認められ，その 100 人年あたりの発現頻度は，カナグリフロジン群で 2.98 件，プラセボ群で 0.79 件であった．カナグリフロジンを服用していた男性患者のうち，2.4%は，複数回感染している．カンジダ性亀頭炎又は亀頭包皮炎により，男性患者がカナグリフロジンを中止した割合は，100 人年あたり 0.37 件であった．
包茎の発現頻度は，カナグリフロジン群及びプラセボ群で，それぞれ 100 人年あたり 0.39 件及び 0.07 件であった．包皮環状切除術は，カナグリフロジン群及びプラセボ群で，それぞれ 100 人年あたり 0.31 件及び 0.09 件の割合で実施された（4.4 項参照）．

尿路感染

臨床試験において，尿路感染の発現率は，プラセボ群で 4.0%であったのに対して，カナグリフロジン 100 mg 群及びカナグリフロジン 300 mg 群ではより高頻度に報告された（それぞれ，5.9%対 4.3%）．ほとんどの感染症は軽度から中等度であり，重篤な副作用の発現増加は認められなかった．これらの試験では，カナグリフロジン治療を継続しつつ，標準治療が奏功した．

しかしながら，市販後において，カナグリフロジン投与患者で，腎盂腎炎及び尿路性敗血症を含む尿路感染を合併し，高頻度で投与中断に至る症例が報告されている．

骨折

心血管系疾患と診断された被験者又は 2 つ以上の心血管系疾患リスク因子を有する被験者 4,327 例を対象とした心血管系に対する試験（CANVAS）において，追跡期間中に骨折と判定された全事例の発現頻度は，カナグリフロジン 100 mg 群，カナグリフロジン 300 mg 群及びプラセボ群で，100 人年あたりそれぞれ 1.6 件，1.8 件及び 1.1 件であり，治療開始後 26 週間以内に骨折の不均衡な頻発が認められた．

他の 2 つの長期試験及び一般的な糖尿病患者集団を対象とした試験では，カナグリフロジンで認められた骨折リスクに対照群との差は認められなかった．2 つめの心血管系に対する試験（CANVAS-R）では，心血管系疾患と診断された被験者及び 2 つ以上の心血管系疾患リスク因子を有する被験者 5,807 例を対象としたが，追跡期間中に骨折と判定された全事例の発現頻度は，カナグリフロジン群及びプラセボ群で，100 人年あたりそれぞれ 1.1 件及び 1.3 件であった．

2 型糖尿病及び糖尿病性腎臓病を罹患し，治験薬の投与を受けた被験者 4,397 例を対象とした長期腎アウトカム試験では，骨折と判定された全事象の発現率は，カナグリフロジン 100 mg 群とプラセボ群のいずれも 100 人年あたり 1.2 件であった．別のカナグリフロジンを投与した 2 型糖尿病に対する試験では，一般的な糖尿病患者 7,729 例が組み込まれ，骨折が判定されたが，追跡期間中に骨折と判定された全事象の発現率は，カナグリフロジン群及び対照群で，100 人年あたりそれぞれ 1.2 件及び 1.1 件であった．104 週間のカナグリフロジン治療により，骨密度に対する有害な影響は見られなかった．

特定の患者集団

高齢者（65 歳以上）
プラセボ対照試験及び実薬対照試験 13 試験の統合解析結果からは，高齢患者におけるカナグリフロジンの安全性プロファイルは，若年患者と概ね一致していた．75 歳以上の患者では，体液量減少に関連した副作用（体位性めまい，起立性低血圧，低血圧など）の発現頻度が高く，カナグリフロジン 100 mg 群，カナグリフロジン 300 mg 群及び対照群における発現率は，100 人年あたりそれぞれ 5.3 件，6.1 及び 2.4 件であった．カナグリフロジン 100 mg 群及びカナグリフロジン 300 mg 群において eGFR の低下が報告されており（それぞれ，-3.4 及び-4.7 mL/min/1.73m^2），対照群では-4.2 mL/min/1.73m^2 であった．ベースライン時の平均 eGFR は，

カナグリフロジン 100 mg 群，カナグリフロジン 300 mg 群及び対照群で，それぞれ 62.5，64.7 及び 63.5 mL/min/1.73m^2 であった（4.2 項及び 4.4 項参照）．

コントロール不十分な 2 型糖尿病患者における腎機能障害
ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者では，体液量減少に関連する副作用（体位性めまい，起立性低血圧，低血圧など）の発現頻度が高く，カナグリフロジン 100 mg 群，カナグリフロジン 300 mg 群及びプラセボ群では，100 人年あたりそれぞれ 5.3 件，5.1 件及び 3.1 件であった（4.2 項及び 4.4 項参照）．

血清カリウム値上昇の全発現頻度は，中等度腎機能障害患者でより高く，カナグリフロジン 100 mg 群，カナグリフロジン 300 mg 群及びプラセボ群における 100 人年あたりの頻度は，それぞれ，4.9 件，6.1 件及び 5.4 件であった．一般的に，上昇は一過性で，特別な治療を必要としなかった．

中等度腎機能障害患者では，いずれの用量のカナグリフロジン群でも，血清クレアチニン値は 9.2μmol/L，BUN は約 1.0 mmol/L 上昇した．治療中のいずれかの時点で eGFR が大幅に（30%超）低下した事例の発現率は，カナグリフロジン 100 mg 群，カナグリフロジン 300 mg 群及びプラセボ群で，曝露 100 人年あたりそれぞれ 7.3 件，8.1 件及び 6.5 件であった．治療開始後の最終測定において，このような低下が認められた割合は，100 人年あたり，カナグリフロジン 100 mg 群で 3.3 件，カナグリフロジン 300 mg 群で 2.7 件，プラセボ群で 3.7 件であった（4.4 項参照）．

カナグリフロジンによる治療が行われた患者では，ベースライン時の eGFR にかかわらず，治療開始後初期に平均 eGFR が低下した．その後，治療継続に伴って，eGFR は維持，又は，徐々に上昇した．平均 eGFR は，治療中止後にベースライン値に回復したことから，血行動態の変化が腎機能の変化に関与している可能性が考えられた．

2 型糖尿病の糖尿病性腎臓病患者における腎機能障害
2 型糖尿病及び糖尿病性腎臓病を有する患者を対象とした長期腎アウトカム試験では，腎関連有害事象の発現率は両群で高かったが，カナグリフロジン群（100 人年あたり 5.71 件）の方がプラセボ群（100 人年あたり 7.91 件）よりも低かった．重篤及び重度の腎関連有害事象も，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも少なかった．腎関連有害事象の発現率は，3 つの eGFR 層すべてにおいて，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも低かった；腎関連事象の発現率が最も高かったのは eGFR 30 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満の層であった（カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 100 人年あたり 9.47 件及び 12.80 件）．

長期腎アウトカム試験では，カナグリフロジン群では，プラセボ群と比較して，血清カリウムに差は認められず，高カリウム血症の有害事象の増加も認められず，血清カリウムの絶対的（6.5 mEq/L 超）又は相対的（基準値上限を超え，かつベースラインから 15%超の増加）な増加のいずれも認められなかった．

全般的に，血中リン酸値の異常は，全体的にも，いずれの eGFR カテゴリー（45 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満又は 30 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満［CrCl 45 以上 60 mL/min 未満又は 30 以上 45 mL/min 未満］）において，投与群間の不均衡は認められなかった．

副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である．そのような報告によって，医薬品のベネフィット／リスクバランスについて，継続的に追跡することが可能となる．医療従事者は，別添 V に記載された国の報告制度に従い，副作用の疑いの報告を行うことが求められている．

4.9 過量投与

健常被験者に対して最大 1600 mg のカナグリフロジンを単回投与した場合，並びに 2 型糖尿病患者に対してカナグリフロジン 300 mg を 1 日 2 回 12 週間投与した場合，忍容性は概して良好であった.

治療

過量投与が起こった場合には，通常の対症療法を行うこと，例えば，吸収されなかった物質を消化管から除去すること，臨床的モニタリングを行うことの他，必要に応じて臨床的な処置を行うこと等が妥当である．カナグリフロジンは，4 時間の血液透析ではほとんど除去されなかった．カナグリフロジンの腹膜透析による除去は期待されていない.

1.6.4　企業中核データシート（CCDS）

企業中核データシート（CCDS）を次ページ以降に添付する.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

COMPANY CORE DATA SHEET

Canagliflozin

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

124～177ページは削除

カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

田辺三菱製薬株式会社

1

1.7　同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として，本邦で市販されている主な SGLT2 阻害剤の中から下記を選定した．

販売名	カナグル錠 100mg	フォシーガ錠 5mg, 10mg
一般名	カナグリフロジン水和物	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
会社名	田辺三菱製薬株式会社	アストラゼネカ株式会社
効能又は効果	○2 型糖尿病 ○2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし，末期腎不全又は透析施行中の患者を除く．	○2 型糖尿病 ○1 型糖尿病 ○慢性心不全 ただし，慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る． ○慢性腎臓病 ただし，末期腎不全又は透析施行中の患者を除く．
添付文書改訂日	2021 年 8 月改訂	2021 年 8 月改訂（第 3 版，効能変更）
備考	－	－

**2021年8月改訂（第3版、効能変更）
*2020年11月改訂

日本標準商品分類番号
873969, 87219, 873999

選択的SGLT2阻害剤
ダパグリフロジンプロピレングリコール錠

フォシーガ®錠5mg
フォシーガ®錠10mg
forxiga 5mg・10mg tablets

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
承認番号	22600AMX00528	22600AMX00529
販売開始	2014年5月	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者［輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］

* **2.3** 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［糖尿病を有する患者ではインスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
有効成分	1錠中 ダパグリフロジン 5mg （ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として6.15mg）	1錠中 ダパグリフロジン 10mg （ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として12.3mg）
添加剤	結晶セルロース、無水乳糖、クロスポビドン、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名		フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
剤形		淡黄色～黄色の円形のフィルムコーティング錠	淡黄色～黄色の菱形のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径/長径	7.1mm	10.9mm
	短径	－	7.9mm
	厚さ	3.2mm	4.0mm
重量		130mg	260mg
識別コード		1427	1428

**4. 効能又は効果

〇2型糖尿病
〇1型糖尿病
〇慢性心不全
ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
〇慢性腎臓病
ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉

*5.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖降下作用が期待できないため、投与しないこと。［8.2、9.2.1参照］

*5.2 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.2、9.2.2、16.6.1、17.1.1参照］

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

〈1型糖尿病〉

5.4 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

〈慢性心不全〉

*5.5 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本薬の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。

*5.6 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.3参照］

〈慢性腎臓病〉

**5.7 eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。［8.2、9.2.1参照］

**5.8 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。［17.1.4参照］

**6. 用法及び用量

〈2型糖尿病〉

通常、成人にはダパグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。

〈1型糖尿病〉

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。

〈慢性心不全、慢性腎臓病〉

通常、成人にはダパグリフロジンとして10mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈1型糖尿病〉

7.1 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。［8.6、11.1.4参照］

7.2 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量の減量は20%以内とすることが推奨された[1]。［8.6、11.1.1、11.1.4、17.1.2参照］

〈慢性心不全、慢性腎臓病〉

**7.3 1型糖尿病を合併する患者では、糖尿病治療に精通した医師あるいはその指導のもとで、適切な対応が行える管理下で5mg1日1回から投与を開始すること。また、経過を十分に観察しながらインスリン量を調整した後、10mg1日1回に増量すること。5mg1日1回

では慢性心不全及び慢性腎臓病に対する有効性は確認されていない。[7.1、7.2、8.6、9.1.4、11.1.4参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.3、11.1.1参照]

***8.2** 本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者では経過を十分に観察し、特に重度の腎機能障害患者に本剤を投与する際には、腎機能障害の悪化に注意すること。糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。[5.1、5.2、5.7、9.2.1、9.2.2、17.1.1参照]

***8.3** 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので観察を十分に行い、適度な水分補給を行うよう指導すること。特に体液量減少を起こしやすい患者(高齢者、腎機能障害のある患者、利尿剤併用患者等)においては、脱水や糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。[9.1.1、9.2.2、9.8、10.2、11.1.3、11.1.4参照]

***8.4** 糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用する場合は、本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。

8.5 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。[9.1.2、11.1.2参照]

8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。[7.1、7.2、11.1.4参照]

8.6.1 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.6.2 特に、1型糖尿病の患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

***8.6.3** 患者に対し、以下の点を指導すること。

- ケトアシドーシスの症状(悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)。
- ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
- 血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現のリスクが高いことも説明すること。

8.7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

***9.1.1** 脱水を起こしやすい患者(血糖コントロールが極めて不良の糖尿病患者、高齢者、利尿剤併用患者等)

本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。[8.3、10.2、11.1.3参照]

9.1.2 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.5、11.1.2参照]

9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態[8.1、11.1.1参照]

- 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全を有する患者
- 栄養不良状態
- 飢餓状態
- 不規則な食事摂取
- 食事摂取量の不足又は衰弱状態の患者
- 激しい筋肉運動を行う患者
- 過度のアルコール摂取者

****9.1.4** 1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者

ケトアシドーシスを起こすおそれがある。1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、8.6参照]

9.2 腎機能障害患者

****9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者**

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉

血糖コントロール改善を目的として投与しないこと。本剤の血糖降下作用が期待できない。

〈慢性心不全〉

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤では腎機能低下に伴う血中濃度の上昇が報告されている。本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。また、eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満あるいは末期腎不全の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性腎臓病〉

eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

[5.1、5.7、8.2、16.6.1参照]

***9.2.2 中等度の腎機能障害患者**

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の糖排泄効果は腎機能に依存するため、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m^{2}未満に低下した患者では、本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.2、8.2、8.3、16.6.1参照]

*9.3 肝機能障害患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

*9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験(ラット)において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後21日～90日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがある。[8.3、11.1.3参照]

10. 相互作用

本剤は主として、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬　等 [11.1.1、11.1.4参照]	低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤の減量を検討すること。 ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。	血糖降下作用が相加的に増強するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤　等	併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン　等	併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等 [8.3、9.1.1、11.1.3、16.7.2参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

***11.1.1 低血糖**(頻度不明)

低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[7.2、8.1、8.9、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4参照]

11.1.2 腎盂腎炎(0.1%未満)、**外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)**(頻度不明)、**敗血症**(0.1%未満)

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがある。[8.5、9.1.2参照]

11.1.3 脱水(頻度不明)

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。[8.3、9.1.1、9.8、10.2参照]

***11.1.4 ケトアシドーシス**(頻度不明)

血糖値が高値でなくとも、ケトアシドーシス(糖尿病ケトアシドーシスを含む)があらわれることがある。特に1型糖尿病患者において多く認められている。[7.1、7.2、8.3、8.6、10.2、17.1.1-17.1.4参照]

**11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	性器感染(膣カンジダ症等)	尿路感染(膀胱炎等)		
血液				ヘマトクリット増加
* 代謝及び栄養障害		体液量減少[注)]	ケトーシス、食欲減退、多飲症	
消化器		便秘、口渇	下痢、腹痛、悪心、嘔吐	
筋・骨格系			背部痛、筋痙縮	
皮膚			発疹	
腎臓		頻尿、尿量増加	腎機能障害、排尿困難	
精神神経系			頭痛、振戦、めまい	
眼			眼乾燥	
生殖器		陰部そう痒症	外陰腟不快感	
循環器			高血圧、低血圧	
その他			倦怠感、無力症、体重減少、異常感	

2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験〔第IIb相(D1692C00005試験)、第III相(D1692C00006試験)及び長期投与試験(D1692C00012試験)〕の結果と1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(MB102229試験及びMB102230試験)及び国内第III相長期投与試験(D1695C00001試験Part B)の合算により算出した。

注)2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験〔第IIb相(D1692C00005試験)、第III相(D1692C00006試験)及び長期投与試験(D1692C00012試験)〕の結果と、1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(MB102229試験及びMB102230試験)及び国内第III相長期投与試験(D1695C00001試験Part B)、慢性心不全患者を対象とした国際共同第III相試験(D1699C00001試験)、慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第III相試験(D169AC00001試験)の合算により算出した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

2型糖尿病患者における国内外の臨床試験の併合解析において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

発癌性あるいは変異原性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血漿中濃度

16.1.1 単回投与[2)]

健康成人男性6例に本剤2.5[注)]及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、ダパグリフロジンの血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、消失半減期は約8～12時間であった。

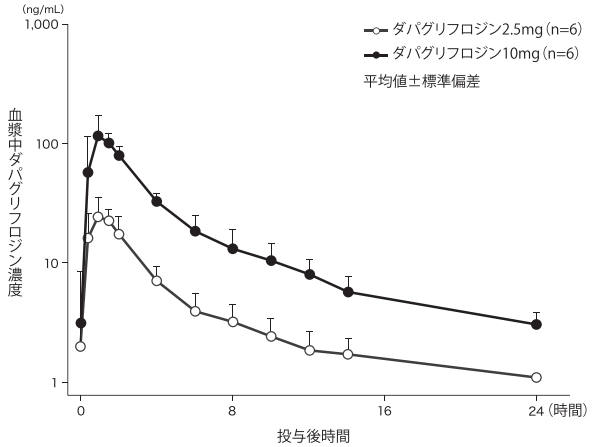


図1　健康成人男性に本剤単回経口投与時の
血漿中ダパグリフロジン濃度推移(平均±標準偏差、n=6)

表1　単回経口投与時のダパグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量(mg)	C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}(h)[b]	AUC_{inf}[a] (ng・h/mL)	$t_{1/2}$(h)[c]
2.5	29(14)	1.00(1.00, 2.00)	103(30)	8.1(4.78)
10	124(34)	1.25(1.00, 1.50)	489(19)	12.1(7.79)

a 幾何平均値(変動係数)、b 中央値(最小値, 最大値)、c 算術平均値(標準偏差)

16.1.2 反復投与

2型糖尿病患者9例に本剤2.5[注)]及び10mgを1日1回14日間反復経口投与したとき、投与14日目における空腹時投与後のC_{max}は48及び191ng/mL、AUC_{τ}は157及び727ng・h/mLであり、累積係数は1.28及び1.21であった[2)]。1型糖尿病患者10例に本剤5及び10mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、投与7日目における空腹時投与後のC_{max}は69及び162ng/mL、AUC_{τ}は322及び670ng・h/mLであった[3)]。

16.1.3 食事の影響

健康成人29例に本剤10mgを空腹時又は高脂肪高カロリー食摂取後(食後)に投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ0.550(0.499, 0.606)及び0.973(0.943, 1.004)であった。食後投与のt_{max}の中央値は、空腹時投与と比べ1.25時間遅延した(外国人データ)[4)]。

16.2 吸収

健康成人男性7例に本剤10mgを空腹時に経口投与し、その1時間後に[^{14}C]ダパグリフロジン80μgを1分間かけて静脈内投与したとき、バイオアベイラビリティは78%であった(外国人データ)[5)]。

16.3 分布

In vitro におけるダパグリフロジン(0.5及び5μg/mL)の血漿蛋白結合率(平衡透析法)は約91%であった[6)]。健康被験者、腎機能正常患者及び腎機能障害患者に本剤50mg[注)]を投与、健康被験者及び肝機能障害者に本剤10mgを投与したとき、血漿蛋白結合率(平衡透析法)は健康被験者では約92%、腎機能正常患者、腎機能障害患者及び肝機能障害者では約91%～95%であった(外国人データ)[7),8)]。

16.4 代謝

本剤の主代謝物は3-*O*-グルクロン酸抱合体であり、肝臓及び腎臓でUGT1A9により代謝を受ける[9)]。外国人健康成人男性に[^{14}C]ダパグリフロジン50mg[注)]を単回経口投与したとき、血漿中には3-*O*-グルクロン酸抱合体(血漿中総放射能の約42%)、未変化体(約39%)、2-*O*-グルクロン酸抱合体(約5%)及びベンジル水酸化体(約4%)が検出され、尿中には主に3-*O*-グルクロン酸抱合体(投与量の約61%)が認められた(外国人データ)[10)]。

In vitro において、ダパグリフロジンはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5を誘導しなかった。ダパグリフロジンはUGT1A1に対して弱い阻害作用を示した(IC_{50}>50μM)[11)]。[10参照]

16.5 排泄

外国人健康成人男性に50mgの[^{14}C]ダパグリフロジンを投与したとき、総放射能の75%が尿中に、21%が糞中に排泄された。糞中からは投与量の約15%が未変化体として排泄された(外国人データ)[12)]。健康成人男性6例に本剤2.5[注)]及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体として投与量の1.0%及び1.1%が投与120時間後までに尿中排泄された[2)]。2型糖尿病患者9例に本剤2.5[注)]及び10mgを1日1回14日間反復投与したとき、未変化体として投与量の1.7%及び1.9%が投与24時間後までに尿中排泄された[2)]。

In vitro において、ダパグリフロジンは有機アニオントランスポーター(OAT3)及び有機アニオントランスポーターポリペプチド(OATP1B1及びOATP1B3)に対して弱い阻害作用を示した(IC_{50}値はそれぞれ33μM、69μM、8μM)。ダパグリフロジンはP-糖蛋白の弱い基質となるが、P-糖蛋白を阻害しなかった[13)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

健康成人及び2型糖尿病患者に本剤50mg[注)]を単回投与したとき、腎機能が正常な被験者(健康成人(8例)及びCLcr>80mL/minである2型糖尿病患者(12例))に対する、軽度腎機能障害患者(50<CLcr≦80mL/minである2型糖尿病患者(8例))、中等度腎機能障害患者(30≦CLcr≦50mL/minである2型糖尿病患者(8例))及び重度腎機能障害患者(CLcr<30mL/minであり透析を受けていない2型糖尿病患者(4例))のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.142(1.052, 1.239)及び1.278(1.189, 1.374)、1.256(1.091, 1.445)及び1.523(1.346, 1.724)並びに1.355(1.123, 1.633)及び1.753(1.486, 2.068)であった(外国人データ)[7),14)]。

2型糖尿病患者に本剤20mg[注)]を1日1回7日間反復投与したとき、定常状態における24時間の尿糖排泄量は、腎機能が正常である2型糖尿病患者では85g/日、軽度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では52g/日、中等度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では18g/日、重度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では11g/日であった(外国人データ)[12)]。[5.2、9.2.2参照]

16.6.2 肝機能障害

健康成人及び肝機能障害者に本剤10mgを単回投与したとき、健康成人(6例)に対する軽度(Child-Pugh分類でA(6例))、中等度(Child-Pugh分類でB(6例))及び重度(Child-Pugh分類でC(6例))の肝機能障害者におけるダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.882(0.598, 1.301)及び1.033(0.765, 1.396)、1.122(0.761, 1.654)及び1.359(1.007, 1.836)並びに1.395(0.946, 2.056)及び1.669(1.236, 2.255)であった(外国人データ)[8),15)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 糖尿病用薬

ピオグリタゾン[16),17)]、シタグリプチン[16)]、グリメピリド[16)]、メトホルミン[16)]との併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。

ボグリボース[18)]との併用により、ダパグリフロジンの薬物動態は影響を受けなかった。

16.7.2 利尿薬

ヒドロクロロチアジド[19)]、ブメタニド[20)]との併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 その他の薬剤

(1) バルサルタン[21),22)]、シンバスタチン[21),22)]

併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。

(2) リファンピシン[23)]、メフェナム酸[23)]

併用により、ダパグリフロジンの薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。

(3) ワルファリン[22)]、ジゴキシン[22)]

併用により、ダパグリフロジンはこれらの薬剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった(外国人データ)。

注)本剤の承認用量は5～10mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 2型糖尿病患者を対象とした試験

∗(1) 国内臨床試験

国内の臨床試験において、本剤5mg又は10mgを1日1回投与した1012例中172例(17.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例(3.6%)、口渇18例(1.8%)、性器感染17例(1.7%)、尿路感染17例(1.7%)等であった。(初回承認時)

・用量反応試験(単独療法、D1692C00005試験)[24)]

本剤1、2.5、5及び10mgの12週間投与により、HbA1cはプラセボに比べて有意に低下した(本剤の承認された用量は1日1回5又は10mg)。HbA1cのプラセボ(54例)との差[平均値±標準誤差]は、5mg群(58例)で-0.74±0.10%、10mg群(52例)で-0.80±0.10%であった。低血糖の有害事象発現割合は、プラセボ群で1.9%(1例/54例)、5mg群で0%(0例/58例)、10mg群で1.9%(1例/52例)であり、重度の低血糖は認められなかった。

・プラセボ対照二重盲検比較試験(単独療法、D1692C00006試験)[25),26)]

本剤5及び10mgの24週間投与によりHbA1c変化量の結果は以下のとおりであり、プラセボに比べて有意に低下した。また、体重のプラセボとの差[平均値±標準誤差]は、5及び10mg群でそれぞれ-1.29±0.35kg及び-1.38±0.35kgであった。低血糖の有害事象発現割合は、プラセボ群で0%(0例/87例)、5mg群で0%(0例/86例)、10mg群で2.3%(2例/88例)であり、重度の低血糖は認められなかった。

表1　プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注1)](SE)	プラセボとの差(SE)	ベースライン値からの変化量[注1)](SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=87)	7.50(0.63)	-0.06(0.06)	−	5.8(2.17)	−
本剤5mg(n=86)	7.50(0.72)	-0.41(0.06)	-0.35※(0.09)	-8.6(2.19)	-14.4※(2.90)
本剤10mg(n=88)	7.46(0.61)	-0.45(0.06)	-0.39※(0.09)	-13.7(2.15)	-19.5※(2.89)

※p<0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差

注1)調整済み平均変化量

腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表2　腎機能別(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注2)](SE)	プラセボとの差(SE)
eGFR 60以上90mL/min/1.73m^{2}未満			
プラセボ(n=57)	7.59(0.63)	-0.01(0.07)	−
本剤5mg(n=61)	7.52(0.79)	-0.37(0.07)	-0.37(0.10)
本剤10mg(n=61)	7.43(0.58)	-0.50(0.07)	-0.49(0.10)
eGFR 45以上60mL/min/1.73m^{2}未満			
プラセボ(n=24)	7.34(0.62)	-0.10(0.11)	−
本剤5mg(n=23)	7.44(0.53)	-0.46(0.12)	-0.37(0.16)

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注2](SE)	プラセボとの差(SE)
本剤10mg(n=24)	7.55(0.70)	-0.31(0.11)	-0.21(0.16)

SD：標準偏差、SE：標準誤差

eGFR 90mL/min/1.73m²以上については例数が少ないため(プラセボ5例、本剤5mg2例、本剤10mg2例)、本表には含めなかった。

注2)調整済み平均変化量

・非盲検長期投与試験(単独及び他の糖尿病用薬との併用療法、D1692C00012試験)[27),28)]

本剤5mg(10mgへの増量を含む)の単独及び併用療法によるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。また、単独療法群における52週時のベースライン値からの空腹時血糖変化量[平均値±標準偏差]は、-14.3±21.4mg/dL、体重変化量[平均値±標準偏差]は、2.58±2.29kgであった。低血糖の有害事象発現割合は、単独療法群2.4%(6例/249例)、スルホニルウレア剤併用群6.6%(8例/122例)、DPP-4阻害剤併用群3.2%(2例/62例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群0%(0例/61例)、ビグアナイド系薬剤併用群2.8%(2例/71例)、チアゾリジン系薬剤併用群1.6%(1例/64例)、速効型インスリン分泌促進剤併用群6.1%(3例/49例)、GLP-1受容体作動薬併用群6.0%(3例/50例)であった。重度の低血糖は認められなかった。

表3　非盲検長期投与試験(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量(SD)
本剤単独療法群(n=249)	7.53(0.76)	-0.66(0.71)
スルホニルウレア剤併用群(n=122)	8.02(0.84)	-0.65(0.70)
DPP-4阻害剤併用群(n=62)	7.80(0.91)	-0.60(0.57)
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群(n=61)	7.59(0.73)	-0.81(0.67)
ビグアナイド系薬剤併用群(n=69)	7.63(0.85)	-0.63(0.69)
チアゾリジン系薬剤併用群(n=64)	7.94(0.92)	-0.86(0.76)
速効型インスリン分泌促進剤併用群(n=49)	7.49(0.73)	-0.76(0.65)
GLP-1受容体作動薬併用群(n=50)	8.11(0.92)	-0.49(0.80)

SD：標準偏差

本剤単独療法群の腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表4　腎機能別(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量(SD)
eGFR 90mL/min/1.73m²以上		
本剤単独療法群(n=13)	7.68(0.68)	-0.86(0.78)
eGFR 60以上90mL/min/1.73m²未満		
本剤単独療法群(n=175)	7.61(0.78)	-0.73(0.63)
eGFR 45以上60mL/min/1.73m²未満		
本剤単独療法群(n=61)	7.28(0.67)	-0.43(0.85)

SD：標準偏差

(2) 海外臨床試験

・外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(単独療法、MB102029試験)[29),30)]

外国人の中等度腎機能障害患者(eGFRが30以上60mL/min/1.73m²未満)におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表5　プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注3](SE)	プラセボとの差(SE)
全体			
プラセボ(n=82)	8.53(1.29)	-0.32(0.17)	−
本剤5mg(n=83)	8.30(1.04)	-0.41(0.17)	-0.08(0.14)
本剤10mg(n=82)	8.22(0.97)	-0.44(0.17)	-0.11(0.15)
eGFR30以上45mL/min/1.73m²未満			
プラセボ(n=33)	8.23(1.20)	-0.52(0.28)	−
本剤5mg(n=41)	8.49(1.16)	-0.47(0.27)	0.05(0.21)
本剤10mg(n=45)	8.12(1.00)	-0.45(0.25)	0.07(0.21)
eGFR45以上60mL/min/1.73m²未満			
プラセボ(n=40)	8.78(1.32)	-0.11(0.23)	−
本剤5mg(n=35)	8.13(0.93)	-0.47(0.25)	-0.37(0.23)
本剤10mg(n=32)	8.25(0.89)	-0.44(0.25)	-0.33(0.24)

SD：標準偏差、SE：標準誤差

注3)調整済み平均変化量

また、eGFRが45以上60mL/min/1.73m²未満の中等度腎機能障害患者における投与開始24週後の本剤5及び10mg群の調整済み平均変化量のプラセボとの差(平均値±標準誤差)は、空腹時血糖でそれぞれ-24.8±12.4mg/dL及び-24.4±12.7mg/dL、体重でそれぞれ-1.9±0.7kg及び-2.3±0.7kgであった。

[5.2、8.2、11.1.1、11.1.4参照]

∗17.1.2 1型糖尿病患者を対象とした試験

プラセボ対照二重盲検比較試験及び国内第III相長期投与試験において、本剤5mg又は10mgを1日1回投与した1265例(日本人247例を含む)中406例(32.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、性器感染116例(9.2%)、頻尿76例(6.0%)、尿路感染56例(4.4%)、口渇43例(3.4%)、尿量増加41例(3.2%)等であった。(1型糖尿病の効能・効果追加承認時)

(1) 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(インスリン製剤への併用補助療法、MB102230試験)[31),32)]

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者(プラセボ群272例(うち日本人58例)、本剤5mg群271例(うち日本人55例)、本剤10mg群270例(うち日本人41例))を対象に、プラセボ、本剤5mg又は10mgを1日1回52週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治験薬の初回投与後に総インスリン1日投与量を最大20%減量することが推奨された。結果は以下のとおりであった。

低血糖の有害事象発現割合は、プラセボ群87.1%(237例/272例)、本剤5mg群85.2%(231例/271例)、本剤10mg群86.7%(234例/270例)であり、重度の低血糖は、プラセボ群8.5%(23例/272例)、本剤5mg群8.9%(24例/271例)、本剤10mg群9.6%(26例/270例)であった。

糖尿病ケトアシドーシス[注4)]の発現割合は、プラセボ群0.4%(1例/272例)、本剤5mg群4.1%(11例/271例)、本剤10mg群3.7%(10例/270例)であった。

注4)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

表6　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)			インスリンの1日投与量(IU)の変化率(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注5)](SE)	プラセボとの差(SE)	ベースライン値からの変化率[注6)](SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=272)	8.40(0.63)	0.03(0.05)	−	2.29(1.39)	−
本剤5mg(n=271)	8.45(0.69)	-0.34(0.05)	-0.37※(0.06)	-8.73(1.22)	-10.8※(1.53)
本剤10mg(n=270)	8.39(0.67)	-0.39(0.05)	-0.42※(0.06)	-9.05(1.23)	-11.1※(1.53)

※p<0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差

注5)調整済み平均変化量

注6)調整済み平均変化率

表7　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン値からの変化量[注7)](SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=272)	0.09(0.05)	−
本剤5mg(n=271)	-0.11(0.05)	-0.20(0.07)
本剤10mg(n=270)	-0.16(0.05)	-0.25(0.07)

SE：標準誤差

注7)調整済み平均変化量

(2) 非盲検長期投与試験(インスリン製剤への併用補助療法、D1695C00001試験Part B)[33)]

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者(本剤5mg群76例、本剤10mg群75例)を対象に、本剤5mg又は10mgを1日1回52週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治験薬の初回投与後に総インスリン1日投与量を最大20%減量することが推奨された。52週時のベースライン値からのHbA1c調整済み平均変化量[平均値±標準誤差]は、本剤5mg群-0.33%±0.09%、本剤10mg群-0.36%±0.09%であった。

低血糖の有害事象発現割合は本剤5mg群98.7%(75例/76例)、本剤10mg群100%(75例/75例)であり、重度の低血糖は、本剤5mg群2.6%(2例/76例)、本剤10mg群6.7%(5例/75例)であった。

糖尿病ケトアシドーシス[注8)]の発現割合は、本剤5mg群2.6%(2例/76例)、本剤10mg群1.3%(1例/75例)であった。[7.2、11.1.1、11.1.4参照]

注8)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

***17.1.3 慢性心不全患者を対象とした試験**

(1) 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(D1699C00001試験)[34)]

NYHA心機能分類がII～IV度、左室駆出率(LVEF)が40%以下、eGFRが30mL/min/1.73m^{2}以上、かつACE阻害薬、ARB又はサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、β遮断薬及びMRA等を用いた標準治療により適切に治療されている慢性心不全患者を無作為割付けした(本剤10mg群2373例(うち日本人164例)、プラセボ群2371例(うち日本人179例))。なお、2型糖尿病合併患者[注9)]は本剤10mg群1075例(うち日本人73例)、プラセボ群1064例(うち日本人77例)、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群1298例(うち日本人91例)、プラセボ群1307例(うち日本人102例)であった。本剤10mgを1日1回最長28カ月(中央値18カ月)間投与したときの心血管死又は心不全イベント(心不全による入院又は心不全による緊急受診)の発現割合は以下のとおりであった。

注9)診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者、又は、スクリーニング時と無作為割付け時の2回のHbA1cの値がいずれも6.5%以上である患者

表8　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

	本剤10mg (n=2373)	プラセボ (n=2371)	ハザード比[a] [95%信頼区間]	p値[a,b]
心血管死又は心不全イベント (心不全による入院又は緊急受診)	386例 (11.6/100人・年)	502例 (15.6/100人・年)	0.74 [0.65, 0.85]	p<0.0001

a：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無で層別し、投与群、心不全による入院歴を因子としたCox比例ハザードモデルにより推定した。

b：最終解析の有意水準は、中間解析の実施を考慮して両側0.04992とされた。

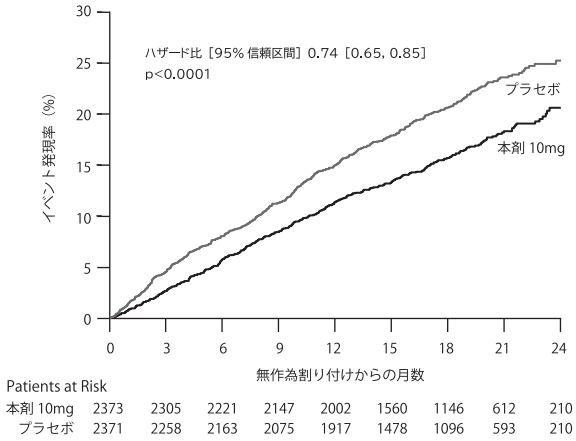


図1　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した2368例(うち日本人163例)及びプラセボを投与した2368例(うち日本人179例)中、注目すべき有害事象は、体液量減少[注10)]が本剤10mg群170例(7.2%)及びプラセボ群153例(6.5%)、糖尿病ケトアシドーシス[注11)]が本剤10mg群3例(0.1%)及びプラセボ群0例、重度の低血糖が本剤10mg群4例(0.2%)及びプラセボ群4例(0.2%)であった。なお、本試験では、有効性の潜在的なエンドポイントイベント、重篤な有害事象、治験薬の減量中断又は投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を収集し、このいずれにも該当しない非重篤な有害事象は収集しなかった。(慢性心不全の効能・効果追加承認時)

注10)有害事象「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「循環虚脱」「血液量減少性ショック」等

注11)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

****17.1.4 慢性腎臓病患者を対象とした試験**

(1) 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(D169AC00001試験)[35)]

eGFRが25～75mL/min/1.73m^2、UACRが200～5000mg/gCr、かつACE阻害薬又はARBを服用している慢性腎臓病患者[注12)]を無作為割付けした(本剤10mg群2152例(うち日本人128例)、プラセボ群2152例(うち日本人116例))。なお、2型糖尿病合併患者[注13)]は本剤10mg群1455例(うち日本人67例)、プラセボ群1451例(うち日本人66例)、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群697例(うち日本人61例)、プラセボ群701例(うち日本人50例)であった。本剤10mgを1日1回最長39.2カ月(中央値28.5カ月)間投与したときの複合エンドポイント(eGFRの50%以上の持続的な低下、ESKDへの進展[注14)]、腎臓死又は心血管死)の初回イベントの発現状況は以下のとおりであった。なお、本剤投与中にeGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合も本剤投与を継続可とし、さらに透析が必要となった場合でも本剤投与は継続可とした。

注12)1型糖尿病、常染色体優性又は常染色体劣性多発嚢胞腎、ループス腎炎並びにANCA関連血管炎が認められたCKD患者は本試験の対象から除外された

注13)診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者、又は、スクリーニング時と無作為割付け時の2回のHbA1cの値がいずれも6.5%以上である患者

注14)eGFRの15mL/min/1.73m^{2}未満の持続、慢性透析療法又は腎臓移植

表9　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

	本剤10mg (n=2152)	プラセボ (n=2152)	ハザード比※ [95%信頼区間]	p値※
複合エンドポイント	4.6/100人・年 (197例：eGFRの50%以上の持続的な低下59例、ESKDへの進展83例、腎臓死0例、心血管死55例)	7.5/100人・年 (312例：eGFRの50%以上の持続的な低下133例、ESKDへの進展108例、腎臓死2例、心血管死69例)	0.61 [0.51, 0.72]	p<0.0001

※：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無及びUACRで層別し、投与群を因子とし、eGFRで調整したCox比例ハザードモデルにより算出した。

eGFR：推算糸球体濾過量、ESKD：末期腎不全、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

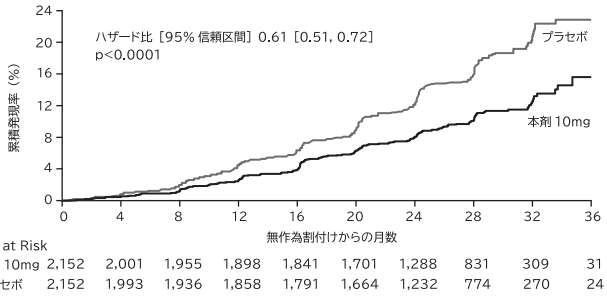


図2　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した2149例(うち日本人128例)及びプラセボを投与した2149例(うち日本人116例)中、注目すべき有害事象は、体液量減少[注15)]が本剤10mg群120例(5.6%)及びプラセボ群84例(3.9%)、糖尿病ケトアシドーシス[注16)]が本剤10mg群0例及びプラセボ群2例(0.1%)、重度の低血糖が本剤10mg群14例(0.7%)及びプラセボ群28例(1.3%)であった。なお、本試験では、有効性の潜在的なエンドポイントイベント、重篤な有害事象、治験薬の減量中断又は投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を収集し、このいずれにも該当しない非重篤な有害事象は収集しなかった。(慢性腎臓病の効能・効果追加申請時)

注15)有害事象「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「血液量減少性ショック」「尿流量減少」「尿量減少」

注16)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実又は可能性高いと判定された有害事象

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験(DPP-4阻害薬との併用を含むインスリン製剤との併用療法、D1692C00013試験)[36),37)]

eGFRが45mL/min/1.73m^{2}以上の2型糖尿病患者を対象とし、インスリン製剤[持効型、中間型、混合型、速効型及び超速効型のいずれか2剤まで、0.2単位/kg/日以上かつ15単位/日以上]の単独又はDPP-4阻害薬との併用療法に加え、本剤5mg併用16週間投与におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。低血糖の有害事象発現割合は、16週間の二重盲検投与期では本剤併用群19.5%(24例/123例)、プラセボ併用群23.3%(14例/60例)であった。

表10　インスリン製剤との併用療法試験(16週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注17)](SE)	プラセボとの差 (SE)
プラセボ併用群 (n=60)	8.49(0.925)	0.05(0.0904)	-0.60※(0.1053)
本剤併用群 (n=122)	8.26(0.792)	-0.55(0.0638)	

※p<0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差

注17)調整済み平均変化量

16週間の二重盲検期に本剤併用群に割り付けられ、36週間の非盲検期に移行し、本剤を52週間継続投与(本剤10mgへの増量を含む)した症例において、HbA1c(NGSP値)の変化量(標準偏差)は、-0.74(0.746)%(122例)であった。低血糖の有害事象発現割合は52週間本剤併用投与群で35.0%(43例/123例)であり、重度の低血糖は認められなかった。

18. 薬効薬理

****18.1 作用機序**

ナトリウム・グルコース共輸送体(SGLT)2は、腎尿細管に特異的に発現しており、近位尿細管でグルコースを再吸収する役割を担う主要な輸送体である[38)]。ダパグリフロジンは、SGLT2の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である[39)]。ダパグリフロジンは、腎におけるグルコースの再吸収を抑制し、尿中グルコース排泄を促進することにより、空腹時及び食後の血糖コントロールを改善する。

ダパグリフロジンの慢性心不全に対する薬理作用には、SGLT2阻害による浸透圧性利尿作用及び血行力学的作用に加えて、心筋線維化への二次的作用が関連している可能性がある[40)]。また、NLRP3依存性インフラマソームの活性化に対するダパグリフロジンの抑制作用が、心室への有益な作用を

もたらす機序の一部である可能性が示された[41]。
ダパグリフロジンの慢性腎臓病に対する薬理作用には、SGLT2阻害により、遠位尿細管に到達するナトリウム量が増加し、尿細管糸球体フィードバックが増強されることで糸球体内圧が低下することが関連している可能性がある[42]。また、上記の作用が浸透圧利尿による、体液過剰の補正、血圧低下、前負荷及び後負荷の軽減等の血行動態の改善作用と組み合わさって、腎灌流を改善することが関連している可能性がある[43]。

18.2 SGLT2に対する阻害作用

In vitro 試験で、ダパグリフロジンは、ヒトSGLT2を選択的に阻害し(K_i値：0.55nM)、その選択性はSGLT1(K_i値：810nM)との比較で約1400倍高かった[39]。SGLT1は、腎尿細管のほか、腸内に存在してグルコース吸収に関与する主要な輸送体である[44]。

18.3 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖低下作用

遺伝的糖尿病モデルのZDFラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験で、尿中グルコース排泄量の増加と共に血漿中グルコース濃度の低下が認められた[45]。また、ZDFラットにダパグリフロジンを15日間反復経口投与した試験では、投与15日目の絶食下での尿中グルコース排泄量は用量依存的に増加し、投与8日目及び投与14日目にそれぞれ絶食下及び摂餌下での血漿中グルコース濃度は用量依存的に低下した[46]。
ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験では、投与後5時間まで血中グルコース濃度が用量反応的に低下した[47]。
日本人2型糖尿病患者を対象とした第I相反復投与試験において、ダパグリフロジン10mgを投与したとき、投与1及び14日目の投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量は増加し、投与13日目のOGTT後の血糖値の$AUC_{0\text{-}4h}$が低下した[2]。
日本人1型糖尿病患者を対象とした第I相反復投与試験において、ダパグリフロジン10mgを投与したとき、投与7日目の投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量は増加した[3]。

*18.4 心保護作用

ダパグリフロジンは、前糖尿病性及び糖尿病性心不全モデルマウスにおいて心機能パラメータ(左室駆出率、左室内径短縮率等)を改善した[41),48)]。また、糖尿病性心不全モデルマウスで心筋細胞の線維化及びアポトーシスを抑制し[41]、心室リモデリングに有効であることが示唆された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物(Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate)(JAN)

化学名

(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol mono-(2*S*)-propane-1,2-diolate monohydrate

分子式

$C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$

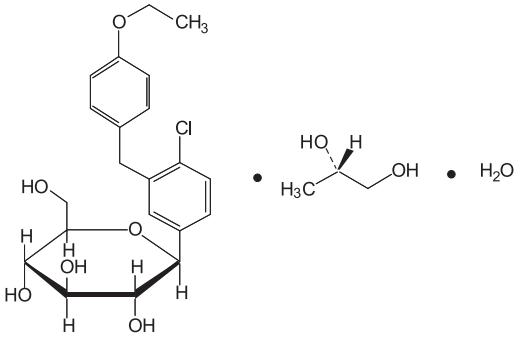
分子量

502.98

性状

本品は白色～微黄白色の粉末である。*N,N*-ジメチルアセトアミド、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

化学構造式



分配係数

2.45(pH7.4、1-オクタノール／水)

20. 取扱い上の注意

瓶又はPTPシートから取り出した後は、高温・高湿を避けること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈フォシーガ錠5mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]
140錠[14錠(PTP)×10]
500錠[10錠(PTP)×50]
500錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]
〈フォシーガ錠10mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]
140錠[14錠(PTP)×10]

**23. 主要文献

1)Henry RR, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Jun;19(6):814-821. doi: 10.1111/dom.12882
2)Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011 Apr;13(4):357-65. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01359.x
3)社内資料(日本人1型糖尿病患者における薬物動態, 2017)
4)社内資料(生物学的同等性と食事の影響, 2010)
5)Boulton DW, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013 Mar;75(3):763-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04391.x
6)社内資料(蛋白結合率測定試験, 2010)
7)Kasichayanula S, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013 Sep;76(3):432-44. doi: 10.1111/bcp.12056
8)Kasichayanula S, et al. Clin Ther. 2011 Nov;33(11):1798-808. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.011
9)社内資料(腎、肝、小腸ミクロソームによるグルクロン酸抱合, 2009)
10)社内資料(*In vivo* 代謝, 2008)
11)社内資料(CYPの誘導及び阻害並びにUGT1A1の阻害, 2011)
12)社内資料(糞尿中排泄率, 2006)
13)社内資料(トランスポーターへの影響, 2011)
14)社内資料(腎機能障害患者における薬物動態, 2010)
15)社内資料(肝機能障害患者における薬物動態, 2009)
16)Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011 Jan;13(1):47-54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01314.x
17)社内資料(ピオグリタゾンとの薬物相互作用, 2008)
18)Imamura A, et al. Diabetes Ther. 2013 Jun;4(1):41-9. doi: 10.1007/s13300-012-0016-5
19)社内資料(ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用, 2007)
20)Wilcox CS. J Am Heart Assoc. 2018;7(4):e007046. DOI: 10.1161/JAHA.117.007046
21)社内資料(バルサルタン及びシンバスタチンとの薬物相互作用, 2010)
22)Kasichayanula S, et al. Adv Ther. 2012 Feb;29(2):163-77. doi: 10.1007/s12325-011-0098-x
23)Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2013 Mar;15(3):280-3. doi: 10.1111/dom.12024
24)Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2013 May;15(5):432-40. doi: 10.1111/dom.12047
25)社内資料(単独療法プラセボ対照比較試験, 2012)
26)Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2014 Nov;16(11):1102-10. doi: 10.1111/dom.12325
27)社内資料(単独又は併用療法による非盲検長期投与試験, 2013)
28)Kaku K, et al. Diabetes Ther. 2014 Dec;5(2):415-33. doi: 10.1007/s13300-014-0086-7
29)社内資料(外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2010)
30)Kohan DE, et al. Kidney Int. 2014 Apr;85(4):962-71. doi: 10.1038/ki.2013.356
31)Mathieu C, et al. Diabetes Care. 2018 Sep;41(9):1938-46. doi: 10.2337/dc18-0623
32)社内資料(1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2018)
33)社内資料(1型糖尿病患者を対象とした非盲検長期投与試験, 2017)
34)McMurray JJV, et al. N Engl J Med. 2019 Nov;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
35)Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
36)Araki E, et al. J Diabetes Investig. 2016 Jul;7(4):555-64. doi: 10.1111/jdi.12453
37)Araki E, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Apr;19(4):562-570. doi: 10.1111/dom.12853
38)Kanai Y, et al. J Clin Invest. 1994 Jan;93(1):397-404. doi: 10.1172/JCI116972
39)社内資料(SGLT2及びSGLT1に対するK_i値及び選択性, 2011)
40)Verma S, et al. Diabetologia. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7
41)社内資料(糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)
42)Cherney DZI, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7):582-593. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30162-5
43)Cherney DZ. et al. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 19;74(20):2511-2524. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.022
44)Wright EM, et al. J Intern Med. 2007 Jan;261(1):32-43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x

45)社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
46)社内資料(糖尿病モデルラットに反復投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
47)社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の血中グルコース濃度, 2003)
48)社内資料(前糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話　0120-626-190
https://www.ono.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

26.2 販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

Ⓡ:アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2015

AstraZeneca

カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

田辺三菱製薬株式会社

1

目次

略語・略号一覧 3
1.8　添付文書（案） 4
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能又は効果（案） 4
1.8.1.2　設定根拠 4
1.8.1.2.1　作用機序 4
1.8.1.2.2　臨床成績 4
1.8.1.3　まとめ 5
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.4　用法及び用量（案） 5
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 7
1.8.4　添付文書（案） 13

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）
ACEi	Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ACR	Albumin-to-Creatinine Ratio	アルブミン／クレアチニン比
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
CI	Confidence Interval	信頼区間
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation	-
CV	Cardiovascular	心血管
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
ESKD	End-Stage Kidney Disease	末期腎臓病
JRD 社	Janssen Research & Development, LLC	Janssen Research & Development 社
RAS	Renin-Angiotensin- System	レニンーアンジオテンシン系
SGLT	Sodium Glucose co-transporter	ナトリウムーグルコース共輸送体
TGF	Tubuloglomerular feedback	尿細管糸球体フィードバック

3

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）

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

（下線部：変更箇所）

1.8.1.2　設定根拠

1.8.1.2.1　作用機序

カナグリフロジンは，ナトリウムーグルコース共輸送体（以下，SGLT）2 依存性のグルコースとナトリウムの再吸収を遮断することにより遠位尿細管へのグルコースとナトリウムの流入量を増加させ，これにより緻密斑を活性化して尿細管糸球体フィードバック（以下，TGF）を増大させる．更に遠位尿細管へのナトリウム流入量の増加により TGF に関連して輸入細動脈の収縮が増強される結果，糸球体内圧の低下によって過剰濾過が是正され，腎臓保護作用を示すと考えられる．SGLT2 阻害薬の作用は，輸出細動脈の拡張を介して作用するレニンーアンジオテンシン系（以下，RAS）阻害薬とは異なる機序であることから，RAS 阻害薬の腎臓保護作用を補完すると考えられる．なお，SGLT2 阻害薬の腎臓保護作用は，個々のネフロンのレベルで発生し，血糖コントロール（機能性ネフロンの集積作用）とは無関係であると推定されるため，カナグリフロジンを初めとする SGLT2 阻害薬は，血糖値改善作用が腎機能低下により減弱している腎機能障害の患者においても，腎臓保護作用が期待できる．

1.8.1.2.2　臨床成績

本承認事項一部変更申請は，国際共同治験である CREDENCE 試験（日本人集団：110 名を含む）及び国内第 III 相試験（以下，TA-7284-14 試験）の 2 試験の結果に基づくものである．

CREDENCE 試験は，最大承認用量のアンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下，ACEi）又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下，ARB）による標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の慢性腎臓病（以下，CKD）及び顕性アルブミン尿を伴う患者を対象とした国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した．CREDENCE 試験の目的は，カナグリフロジンがプラセボと比較して，血清クレアチニンの倍化，ESKD，腎死，及び心血管（以下，CV）死の複合評価項目（主要評価項目）への進行を抑制する効果があるか否かを評価することであり，CKD を合併（60%の被験者がスクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満）し，顕性アルブミン尿を呈した 2 型糖尿病被験者における主要評価項目のリスクをプラセボと比較して統計学的に有意に 30%減少させた．この効果は，スクリーニング時 eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の部分集団を含む多くの部分集団において，一貫して認められた．

TA-7284-14 試験は，最大承認用量の ACEi 又は ARB による標準治療を受けている 2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）の患者を対象にカナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回 104 週間投与した際の有効性及び安全性を評価した多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施し，CREDENCE 試験との類似性を評価することを目的とした．TA-7284-14 試験の主要評価項目は「eGFR 30% decline 発生割合（治療期終了時の eGFR が観察期開始日及び治療期開始日の平均値と比較して 30%以上低下した被験者の割合)」とし，治療期 104 週後の eGFR 30% decline 発生割合の群間差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値は 11.3%（95%CI：-9.1～31.8）であった．CREDENCE 試験の全集団における 104 週後の eGFR 30% decline 発生割合の群間差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値は 5.9%（95%CI : 0.5～11.2）であり，両試験とも 0 を上回ったことから両試験の類似性が示された．

また，CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験の部分集団解析において，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層でもカナグリフロジン群で一貫して有効性が認められ，新たな安全性上の懸念は認められなかった．更に，JRD 社が実施した 2 つの大規模 CV アウトカム試験（DIA3008 試験及び DIA4003 試験）を統合した CANVAS Program の eGFR 層別解析から得られた長期安全性及び有効性データからも，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層における有効性，安全性が認められている．

1.8.1.3　まとめ

Pivotal 試験である CREDENCE 試験は「標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の慢性腎臓病及び顕性アルブミン尿を伴う患者」を対象としている．また TA-7284-14 試験は「標準治療を受けている 2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）患者」を対象としている．両試験では慢性腎臓病を伴う糖尿病患者に対して，一般的に腎生検が実施されていない医療実態を考慮し，被験者の選択基準に腎生検を設定していない．したがって，CKD の原因を特定することは困難であり，複数の要因の関与も考えられることから，両試験の被験者集団は，「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」と表すことが適切と考える．今回，CREDENCE 試験の結果から，当該被験者集団において，カナグリフロジンの有効性及び安全性が示された．また，CREDENCE 試験との類似性を評価するという目的から，TA-7284-14 試験においても主な選択基準及び除外基準は CREDENCE 試験と同様の基準としており，それらの基準で組み入れられた被験者集団において，CREDENCE 試験との類似性が示された．なお，カナグリフロジンは末期腎不全への進展を抑制することを目的に投与されることを踏まえると，末期腎不全又は透析施行中の患者は投与対象として適さないことから，効能・効果においてこれらの患者は除外することが適切と考える．

以上のことから，本剤の効能又は効果（案）を「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病　ただし，末期腎不全又は透析施行中の患者を除く．」と設定した．

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

現行のとおり.

1.8.2.2　設定根拠

カナグリフロジンの既承認用量 100 mg 1 日 1 回投与時の安全性は，2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験成績及び実臨床における使用経験を通じて確認されている. 過去の複数の臨床試験成績より，糖尿病及び腎症を有する被験者の尿中 ACR の低下は心血管イベント及び腎イベントの低減と関連することが報告されていることから，JRD 社は CREDENCE 試験におけるカナグリフロジンの用量選択にあたり，有効性については，CANVAS 試験（DIA3008 試験）における尿中 ACR の低下を根拠とした．CANVAS 試験の被験者のうち顕性アルブミン尿が認められた被験者において，カナグリフロジン 100 mg 及び 300 mg は投与 52 週後において尿中 ACR を有意に低下させたが，投与 52 週後時点のベースラインからの尿中 ACR の変化率の中央値は 100 mg 群と 300 mg 群とで同程度であり，用量相関性は認められなかった．安全性については，複数の試験の併合集団及び CANVAS 試験における安全性検討結果において，中止に至った有害事象及びいくつかの注目すべき有害事象の発現割合はカナグリフロジン 100 mg 群の方が 300 mg 群よりも低値を示した.

以上の点を踏まえ，CREDENCE 試験では，安全性が担保され，有効性が期待できる用量として 100 mg 1 日 1 回投与が選択された．CREDENCE 試験の結果，以下の結論が得られた．(1) 主要評価項目及び副次評価項目においてカナグリフロジン 100 mg はプラセボに対して，腎イベントリスク及び心血管イベントリスクを低減させた．(2) CREDENCE 試験の安全性所見は，カナグリフロジンの既知のプロファイルと一致しており，CREDENCE 試験においてカナグリフロジンの新規副作用は特定されなかった.

一方，国内第 III 相試験（TA-7284-14 試験）においても，本試験の目的が CREDENCE 試験との類似性の評価であること，CREDENCE 試験で設定された用量 100 mg は国内における既承認効能・効果の 2 型糖尿病と同一であることから，用法・用量はカナグリフロジン 100 mg 1 日 1 回投与に設定された．更に，2 型糖尿病患者を対象に実施した国内外の薬物動態試験成績から，日本人と外国人でカナグリフロジンの薬物動態は類似しているため，CREDENCE 試験で設定された用法・用量と同一とすることは適切と考えられた．その結果，TA-7284-14 試験の有効性評価及び安全性評価において，CREDENCE 試験との類似性が示された.

以上のように，CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験において，カナグリフロジン 100 mg 1 日 1 回投与により，主要評価項目及び副次評価項目における有効性，並びに忍容性が示されたことから，2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者における本剤の推奨用法・用量を 100 mg 1 日 1 回投与とすることは妥当と考えた.

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本申請に伴う変更点については，追加箇所は下線，削除箇所は取り消し線にて示した．

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） **2.1** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 **2.2** 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者［輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］ **2.3** 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］	現行のとおり
5. 効能又は効果に関連する注意 ＜2 型糖尿病＞ **5.1** 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与をしないこと。 **5.2** 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の~~効果~~血糖低下作用が期待できないため、投与しないこと。［8.5、8.6、9.2.1、16.6.1 参照］ **5.3** 中等度腎機能障害患者では本剤の~~効果~~血糖低下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.5、8.6、9.2.2、16.6.1、17.1.1-17.1.3 参照］ **5.4** 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った~~うえ~~上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。 ＜2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病＞ **5.5** eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、新規に投与しないこと。また、本剤投与中に eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。［8.5、9.2.1 参照］ **5.6** 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。［17.1.4、17.1.5 参照］	5　効能追加に伴い，効能ごとに注意事項を明確化した． 5.2，5.3　効能追加に伴い，2 型糖尿病に対する効果を明確化した． 5.5　臨床試験成績において，eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の集団で本剤の新たな安全性の懸念は示されず，有効性が全体集団と同様の結果であったことを踏まえ、eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満となった場合，必要性を慎重に判断して投与継続することを注意喚起することとした．また、臨床試験の対象集団に含まれておらず当該集団の試験成績が限られていることから，eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者へ新規に投与を開始しないこととした． 5.6　適応患者に対する注意喚起を記載した．
8. 重要な基本的注意 **8.1** 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.2、11.1.1 参照］ **8.2** 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。［9.1.3、9.2.1、9.2.2、9.8.2、10.2、11.1.2 参照］ **8.3** 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染	

7

及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。[9.1.4、11.1.4 参照] **8.4** 血糖コントロールの改善を目的として使用する場合は、本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3 ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。 **8.5** 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、~~継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討~~腎機能障害の悪化に注意すること。[5.2、5.3、5.5、9.2.1、9.2.2 参照] **8.6** 血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。[5.2、5.3、9.2.1、9.2.2 参照] **8.~~6~~7** 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。 ・悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。 ・特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。 ・患者に対し、以下の点を指導すること。 ・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。 ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。 ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。 [11.1.3 参照] **8.~~7~~8** 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。 **8.~~8~~9** 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。 **8.~~9~~10** 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1 参照]	8.4　効能追加に伴い，2 型糖尿病に対する使用目的を明確化した. 8.5，8.6　効能共通の注意喚起と 2 型糖尿病における血糖コントロールの改善を目的した場合の注意喚起を分けて記載した.
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 心不全（NYHA 心機能分類Ⅳ）のある患者** 使用経験がなく、安全性が確立していない。 **9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態** ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 ・激しい筋肉運動	

8

・過度のアルコール摂取者 ［8.1、11.1.1 参照］ **9.1.3 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）** 本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。 ［8.2、10.2、11.1.2 参照］ **9.1.4 尿路感染、性器感染のある患者** 症状を悪化させるおそれがある。［8.3、11.1.4 参照］ **9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者** ＜2 型糖尿病＞ 血糖コントロール改善を目的に投与しないこと。本剤の効果血糖低下作用が期待できない。［5.2、8.2、8.5、8.6、16.6.1 参照］ ＜2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病＞ eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満の患者では新規に投与しないこと。また、本剤投与中に eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。［5.5、8.5、16.6.1 参照］ **9.2.2 中等度腎機能障害患者** ＜2 型糖尿病＞ 投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果血糖低下作用が十分に得られない可能性がある。［5.3、8.2、8.5、8.6、16.6.1、17.1.1-17.1.3 参照］ **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 高度肝機能障害患者** これらの患者（Child-Pugh 分類で合計スコア 9 超）を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］ **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されており、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。 **9.6 授乳婦** 授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されており、哺育期間中に出生児の体重増加抑制や幼若動物の腎盂の拡張、尿細管の拡張が認められている。 **9.7 小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 **9.8 高齢者** 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 **9.8.1** 一般に生理機能が低下していることが多い。 **9.8.2** 脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。 ［8.2、11.1.2 参照］	9.2　効能追加に伴い，効能ごとに注意事項を明確化した． 9.2.1　高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者において，2 型糖尿病を合併している場合に血糖コントロール改善を目的に投与しないことを明確化した．また，2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療を目的とする場合には，本剤投与中に eGFR が低下することがあり腎機能障害の悪化につながるおそれがあることから，必要性を慎重に判断して投与継続することを注意喚起することとした．また、eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者については，臨床試験の対象集団に含まれておらず当該集団の試験成績が限られていることから，新規には投与を開始しないこととした． 9.2.2　効能追加に伴い，2 型糖尿病に対する効果を明確化した．
10. 相互作用 本剤は、主として UGT1A9 及び UGT2B4 により代謝される。本剤は P-糖蛋白質の基質であり、弱い阻害作用を有する。［16.4.2、16.5.2 参照］ **10.2 併用注意（併用に注意すること）**	現行のとおり

9

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等 ［11.1.1 参照］	低血糖症状が起こるおそれがある。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
ジゴキシン ［16.7.2 参照］	本剤 300mg との併用によりジゴキシンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 36%及び 20%上昇したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤の P-糖蛋白質阻害作用による。
リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等 ［16.7.1 参照］	リファンピシンとの併用により本剤の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 28%及び 51%低下したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤の代謝酵素である UGT1A9 及び UGT2B4 をこれらの薬剤が誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等 ［8.2、9.1.3、11.1.2 参照］	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（4.8~~2.7～14.1~~%）

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行い、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。［8.1、8.~~9~~10、9.1.2、10.2、17.1.1、17.1.2、17.2.1、17.2.2 参照］

11.1.2 脱水（0.1%）

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現

最新の安全性情報に基づき記載した．頻度については，2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病患者を対象とした国内及び海外臨床試験成績を追加して算出した．

10

した例が報告されている。[8.2、9.1.3、9.8.2、10.2参照]

11.1.3 ケトアシドーシス（~~頻度不明~~0.1%）

ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。[8.~~6~~7参照]

11.1.4 腎盂腎炎（0.1%）、**外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）**（頻度不明）、**敗血症**（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	尿路感染	カンジダ性亀頭炎、膀胱炎、腟感染、外陰部腟カンジダ症、真菌性性器感染、外陰腟真菌感染	細菌尿、蜂巣炎、結膜炎、性器カンジダ症、口腔カンジダ症、歯周炎、肺炎、股部白癬、外陰部炎、外陰腟炎、カンジダ感染	
血液およびリンパ系障害		赤血球増加症	貧血、白血球増加症	
代謝および栄養障害	無症候性低血糖	高カリウム血症、高尿酸血症、ケトーシス、食欲減退	水分過負荷、痛風、高血糖、低ナトリウム血症、血液量減少症、代謝性アシドーシス、多飲症	
神経系障害		浮動性めまい、体位性めまい、頭痛	脳血管発作、糖尿病性ニューロパチー、労作性めまい、味覚異常、末梢性ニューロパチー	失神
眼障害			糖尿病網膜症、網膜症	
耳および迷路障害		回転性めまい	耳鳴、突発性難聴	
心臓障害			狭心症、不安定狭心症、心房細動、うっ血性心不全、冠動脈疾患、動悸、頻脈、心室性期外収縮、急性冠動脈症候群	
血管障害		低血圧、起立性低血圧	高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難	咳嗽	
胃腸障害	便秘	腹部膨満、腹痛、下痢、口内乾燥、胃炎、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐	腹部不快感、上腹部痛、慢性胃炎、嚥下障害、痔核、過敏性腸症候群	
肝胆道系障害			肝機能異常	
皮膚および皮下組織障害		湿疹、そう痒症、発疹、皮膚潰瘍、蕁麻疹、中毒性皮疹	接触皮膚炎、薬疹、全身性皮疹、皮膚病変、全身性そう痒症、糖尿病性足病変	
筋骨格系および結		筋痙縮	背部痛、筋力低下	

11.2　頻度の表記区分及び発現部位の表記の整備を行い，それぞれ「0.1%未満」の区分を新設し，MedDRA-SOCの分類を用いた記載に変更した.

11

合組織障害				
腎および尿路障害	頻尿	排尿困難、緊張性膀胱、尿意切迫、夜間頻尿、多尿、糖尿病性腎症、腎機能障害、慢性腎臓病、急性腎障害、末期腎疾患	腎結石症、中毒性ネフロパシー、蛋白尿、尿失禁	
生殖系および乳房障害		亀頭包皮炎、陰部そう痒症、外陰腟そう痒症	良性前立腺肥大症、腟分泌物、勃起不全	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、空腹、倦怠感、末梢性浮腫、口渇	無力症、胸部不快感、悪寒、注射部位内出血	
臨床検査	血中ケトン体増加	血中クレアチニン増加、血中尿素増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、糸球体濾過率減少、尿中血陽性、体重減少、尿中ケトン体陽性、尿量増加	血中重炭酸塩減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、ヘマトクリット増加、赤血球数増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、肝酵素上昇	
傷害、中毒および処置合併症			転倒、上腕骨骨折	

	~~1%以上~~	~~0.1～1%未満~~	~~頻度不明~~
~~精神・神経系~~		~~浮動性めまい、体位性めまい、頭痛~~	~~失神~~
~~消化器~~	~~便秘、口渇~~	~~歯周炎、腹部膨満、上腹部痛、下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、悪心~~	
~~循環器~~		~~頻脈、心室性期外収縮、起立性低血圧、低血圧~~	~~低血圧~~
~~血液~~		~~白血球増加症、赤血球増加症~~	
~~泌尿器~~	~~膀胱炎、頻尿~~	~~尿路感染、緊張性膀胱、夜間頻尿、多尿~~	
~~皮膚~~		~~接触性皮膚炎、湿疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹、中毒性皮疹~~	
~~眼~~		~~結膜炎~~	
~~耳~~		~~回転性めまい、突発性難聴~~	
~~生殖器~~	~~外陰部腟カンジダ症~~	~~性器カンジダ症、腟感染、外陰部炎、亀頭炎、亀頭包皮炎、良性前立腺肥大症、陰部そう痒症、外陰腟そう痒症~~	
~~代謝異常~~	~~ケトーシス、無症候性低血糖~~		
~~臨床検査~~	~~血中ケトン体増加~~	~~血中クレアチニン増加、血中カリウム増加、ヘマトクリット増加、尿中血陽性、赤血球数増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿量増加~~	
~~全身症状~~		~~無力症、胸部不快感、空腹、倦怠感~~	

12

~~筋骨格系~~		~~背部痛~~		
~~その他~~		~~体重減少~~		

12. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。	現行のとおり
13. 過量投与 **13.1 処置** 末期腎不全患者では、4 時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかったとの報告がある。［16.6.1 参照］	現行のとおり
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	現行のとおり
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 海外で行われた脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する、血糖コントロール不良な 2 型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験において、カナグリフロジンとして 100 又は 300mg を 1 日 1 回投与された患者では、プラセボを投与された患者よりも、下肢切断の発現頻度が有意に高かった（ハザード比：1.97、95%信頼区間 1.41-2.75）との報告がある。本剤の承認用量は 100mg/日である。 国内及び海外で行われた 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした大規模臨床試験において、カナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回投与された患者での下肢切断の発現頻度のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1.11（95%信頼区間 0.79-1.56）であった。 **15.2 非臨床試験に基づく情報** 雌雄ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（10、30 及び 100mg/kg/日）において、10mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。 ラットに本剤 10mg/kg/日（雄）又は 100mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{0-24h}）は、最大臨床推奨用量（1 日 1 回 100mg）の約 6 倍又は約 84 倍であった。	15.1 に記載した海外臨床試験において，プラセボを投与された患者よりカナグリフロジンを投与された患者での下肢切断の発現頻度が有意に高かったため，その後実施された臨床試験においても，下肢切断の発現頻度についてプラセボを投与された患者との比較を行い，結果を追記した.

13

1.8.4　添付文書（案）

添付文書（案）は次ページ以降に示した.

14

202●年●月改訂(第●版)

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
873969

貯　　法:室温保存
有効期間:3年
規制区分:処方箋医薬品[注)]

SGLT2阻害剤
カナグリフロジン水和物錠

カナグル®錠 100mg

CANAGLU® Tablets

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00744
販売開始	2014年9月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者［輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］

2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

性状・剤形	うすい黄色・フィルムコーティング錠
外形	 直径（mm）：7.6 厚さ（mm）：3.4 重量（mg）：144.3

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

＜2型糖尿病＞

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

5.2 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖低下作用が期待できないため、投与しないこと。［8.5、8.6、9.2.1、16.6.1参照］

5.3 中等度腎機能障害患者では本剤の血糖低下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.5、8.6、9.2.2、16.6.1、17.1.1-17.1.3参照］

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

＜2型糖尿病を合併する慢性腎臓病＞

5.5 eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、新規に投与しないこと。また、本剤投与中にeGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。［8.5、9.2.1参照］

5.6 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。［17.1.4、17.1.5参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはカナグリフロジンとして100mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.2、11.1.1参照］

8.2 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。［9.1.3、9.2.1、9.2.2、9.8.2、10.2、11.1.2参照］

8.3 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。［9.1.4、11.1.4参照］

8.4 血糖コントロールの改善を目的として使用する場合は、本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。

8.5 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、腎機能障害の悪化に注意すること。［5.2、5.3、5.5、9.2.1、9.2.2参照］

8.6 血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。［5.2、5.3、9.2.1、9.2.2参照］

8.7 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。

- 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。
- 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
- 患者に対し、以下の点を指導すること。
  - ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
  - ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
  - 血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しう

ること。
［11.1.3参照］

8.8 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.9 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.10 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。［11.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全（NYHA心機能分類Ⅳ）のある患者

使用経験がなく、安全性が確立していない。

9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者
［8.1、11.1.1参照］

9.1.3 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）

本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。［8.2、10.2、11.1.2参照］

9.1.4 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。［8.3、11.1.4参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者

＜2型糖尿病＞

血糖コントロール改善を目的に投与しないこと。本剤の血糖低下作用が期待できない。［5.2、8.2、8.5、8.6、16.6.1参照］

＜2型糖尿病を合併する慢性腎臓病＞

eGFRが30mL/min/1.73㎡未満の患者では新規に投与しないこと。また、本剤投与中にeGFRが30mL/min/1.73㎡未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。［5.5、8.5、16.6.1参照］

9.2.2 中等度腎機能障害患者

＜2型糖尿病＞

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の血糖低下作用が十分に得られない可能性がある。［5.3、8.2、8.5、8.6、16.6.1、17.1.1-17.1.3参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度肝機能障害患者

これらの患者（Child-Pugh分類で合計スコア9超）を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されており、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されており、哺育期間中に出生児の体重増加抑制や幼若動物の腎盂の拡張、尿細管の拡張が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

9.8.1 一般に生理機能が低下していることが多い。

9.8.2 脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。
［8.2、11.1.2参照］

10. 相互作用

本剤は、主としてUGT1A9及びUGT2B4により代謝される。本剤はP-糖蛋白質の基質であり、弱い阻害作用を有する。［16.4.2、16.5.2参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤等 ［11.1.1参照］	低血糖症状が起こるおそれがある。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
ジゴキシン ［16.7.2参照］	本剤300mgとの併用によりジゴキシンのC_{max}及びAUCがそれぞれ36%及び20%上昇したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤のP-糖蛋白質阻害作用による。
リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等 ［16.7.1参照］	リファンピシンとの併用により本剤のC_{max}及びAUCがそれぞれ28%及び51%低下したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤の代謝酵素であるUGT1A9及びUGT2B4をこれらの薬剤が誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等 ［8.2、9.1.3、11.1.2参照］	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（4.8%）

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

11.1.2 脱水（0.1%）

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

11.1.3 ケトアシドーシス（0.1%）

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

11.1.4 腎盂腎炎（0.1%）、**外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）**（頻度不明）、**敗血症**（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

13.1 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で行われた脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する、血糖コントロール不良な2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験において、カナグリフロジンとして100又は300mgを1日1回投与された患者では、プラセボを投与された患者よりも、下肢切断の発現頻度が有意に高かった（ハザード比：1.97、95%信頼区間1.41-2.75）との報告がある[1)]。本剤の承認用量は100mg/日である。

国内及び海外で行われた2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした大規模臨床試験において、カナグリフロジンとして100mgを1日1回投与された患者での下肢切断の発現頻度のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1.11（95%信頼区間0.79-1.56）であった[2)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

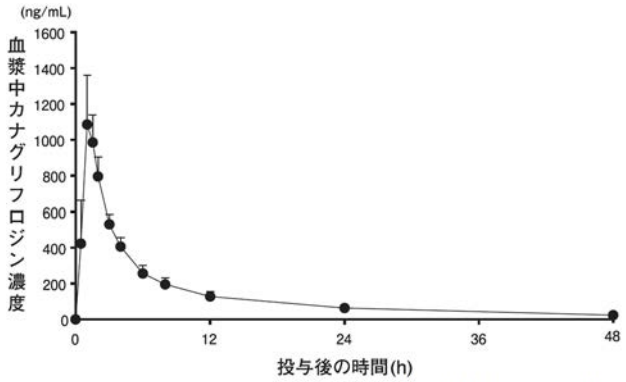
雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験（10、30及び100mg/kg/日）において、10mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットに本剤10mg/kg/日（雄）又は100mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{0-24h}）は、最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約6倍又は約84倍であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

2型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100mgを食事10分前に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである[3)]。



（平均値＋標準偏差、n＝12）

Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
1126 (228)	6561 (1305)	1.0 (1.0-1.5)	10.2 (1.9)

n＝12、平均値(標準偏差)、tmaxは中央値(最小値-最大値)

16.1.2 反復投与

2型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100mgを1日1回14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与開始後4日目までに定常状態に達するものと考えられた[3]。

Cmax (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
1136 (330)	6635 (1367)	1.0 (1.0-1.5)	11.8 (3.2)

n＝12、平均値(標準偏差)、tmaxは中央値(最小値-最大値)

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人（9例）に、カナグリフロジンとして300mgを単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約65%であった[4]（外国人のデータ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人に、カナグリフロジンとして200mgを空腹時又は食事10分後（食後投与）に単回経口投与したときのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（食後/空腹時）とその90%信頼区間は、0.843［0.790, 0.900］及び0.977［0.945, 1.011］であった。空腹時と比較して、カナグリフロジンのt_{max}の中央値は食後投与で約1.0時間延長した[5]。

	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	tmax (h)
空腹時	2026 (458)	15316 (3135)	2.0 (1.0-5.0)
食後	1740 (435)	15140 (3572)	3.0 (1.5-5.0)

n＝22～24、平均値(標準偏差)、tmaxは中央値(最小値-最大値)

16.3 分布

カナグリフロジンのヒト血漿蛋白結合率は約98%であった[6]（in vitro、限外ろ過法）。

16.4 代謝

16.4.1 健康成人（外国人、6例）に、［^{14}C］標識カナグリフロジン192mgを単回経口投与したとき、投与後24時間までの血漿中総放射能に占める未変化体及び代謝物の割合は、カナグリフロジン（45.4～98.7%）、グルクロン酸抱合代謝物M5（1.9～29.6%）及びM7（16.0～28.8%）及び酸化代謝物M9（2.42～3.70%）であった[7]。

16.4.2 ヒトにおけるカナグリフロジンのグルクロン酸抱合代謝には、主にUGT1A9及びUGT2B4が、酸化代謝には主にCYP3A4、次いでCYP2D6が関与した。CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4に対して弱い阻害作用を示したが（IC_{50}値：16、75、80及び27 μmol/L）、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6及びCYP2E1に対して阻害作用を示さなかった。また、いずれのCYP分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さず、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19を誘導しなかった。UGT1A1及びUGT1A6に対して弱い阻害作用を示したが（IC_{50}値：91及び50 μmol/L）、UGT1A4、UGT1A9及びUGT2B7に対して阻害作用を示さなかった[8]（in vitro）。［10.参照］

16.5 排泄

16.5.1 健康成人（外国人、6例）に、［^{14}C］標識カナグリフロジン192mgを単回経口投与したとき、投与後168時間までに、投与された放射能の32.5%が尿中に、60.4%が糞中に排泄された。投与後48時間までの尿中にカナグリフロジンは認められず、M5（13.3%）及びM7（17.2%）が認められた。また、糞中には、カナグリフロジン（41.5%）、M7（3.2%）及びM9（7.0%）が認められた[7]。

16.5.2 カナグリフロジンはP-糖蛋白質、多剤耐性関連蛋白質2（MRP2）及び乳がん耐性蛋白質（BCRP）の基質であり、P-糖蛋白質及び多剤耐性関連蛋白質2に対して弱い阻害作用（IC_{50}値：19.3 μmol/L及び21.5 μmol/L）を示した[9]（in vitro）。［10.参照］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

(1)腎機能障害を伴う2型糖尿病患者

中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100mgを単回経口投与したとき、カナグリフロジンの$AUC_{0-\infty}$は腎機能正常2型糖尿病患者と比較して約26%上昇した。また、腎機能正常及び中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者における投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（平均値［95%信頼区間］）は86.592g［75.612, 97.572］及び61.017g［49.362, 72.671］であった[10]。［5.3、9.2.2参照］

腎機能障害の程度	n	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
正常腎機能患者	12	1214 (338)	6929 (1734)
中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者 (eGFR 30～49mL/min/1.73m^2)	12	1197 (311)	8766 (2551)
正常腎機能患者との幾何平均値の比(%)［90%信頼区間］		98［82, 117］	126［106, 149］

平均値(標準偏差)

(2)腎機能障害者

腎機能障害者に、カナグリフロジンとして200mgを単回経口投与したとき、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者及び高度腎機能障害者のカナグリフロジンのC_{max}は正常腎機能者と比較して、それぞれ約27%、約9%及び約10%低下した。また、$AUC_{0-\infty}$は正常腎機能者と比較して、それぞれ約15%、約29%及び約53%高かった。末期腎不全患者では、4時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった。［5.2、5.3、9.2.1、9.2.2、13.1参照］
また、正常腎機能者と軽度、中等度及び高度腎機能障害者における投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、53.04、38.32、17.11及び4.27gであった[10]（外国人のデータ）。

腎機能障害の程度	n	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
正常腎機能者	3	1880 (475)	14862 (5380)
軽度腎機能障害者 (eGFR 60～89mL/min/1.73m^2)	10	1469 (669)	17172 (6075)
正常腎機能者との幾何平均値の比(%)［90%信頼区間］		73［50, 108］	115［84, 159］
中等度腎機能障害者 (eGFR 30～59mL/min/1.73m^2)	9	1717 (427)	18715 (4504)
正常腎機能者との幾何平均値の比(%)［90%信頼区間］		91［61, 134］	129［93, 178］
高度腎機能障害者 (eGFR 15～29mL/min/1.73m^2)	10	1746 (665)	22304 (5566)
正常腎機能者との幾何平均値の比(%)［90%信頼区間］		90［61, 133］	153［111, 211］
末期腎不全患者（透析後）	8	1287 (277)	13587 (3216)

	正常腎機能者との幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］	69［52，90］	94［67，131］
末期腎不全患者（透析前）	8	1433（509）	14205(3648)
	正常腎機能者との幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］	75［52，107］	97［67，141］

平均値（標準偏差）

16.6.2 肝機能障害者

肝機能障害者に、カナグリフロジンとして300mgを単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者（Child-Pugh分類で合計スコア5～6）及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh分類で合計スコア7～9）のカナグリフロジンのC_{max}は正常肝機能者と比較して、それぞれ約7%の上昇と約4%の低下が認められた。また、$AUC_{0-\infty}$は正常肝機能者と比較して、それぞれ約10%及び約11%高かった[11]（外国人のデータ）。なお、高度肝機能障害者（Child-Pugh分類で合計スコア9超）での臨床試験は行われていない。［9.3.1参照］

肝機能障害の程度	n	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
正常肝機能者	8[a)]	2844(794)	24632(7132)
軽度肝機能障害者	8	3038(670)	27162(8609)
正常肝機能者との幾何平均値の比(%)［90%信頼区間］		107[84，137]	110[86，140]
中等度肝機能障害者	8	2810(1037)	26866(5788)
正常肝機能者との幾何平均値の比(%)［90%信頼区間］		96[75，122]	111[87，141]

平均値(標準偏差)、a) $AUC_{0-\infty}$はn=7

16.6.3 高齢者における薬物動態

2型糖尿病患者を対象とした用量設定試験から、高齢者（65歳以上、71～73例）と非高齢者（65歳未満、217～225例）において用量補正した血漿中カナグリフロジン濃度のトラフ値及び投与12週後の$AUC_{0-2.17h}$を比較した。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[12]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 カナグリフロジンの薬物動態に及ぼす影響

(1) リファンピシン

表 カナグリフロジンの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響[13]（外国人のデータ）［10.2参照］

併用薬	併用薬用量	カナグリフロジン用量	カナグリフロジンの薬物動態パラメータ幾何平均値の比[90%信頼区間] 併用／単独	
			Cmax	$AUC_{0-\infty}$
リファンピシン	600mg	300mg	0.72 [0.61-0.84]	0.49 [0.44-0.54]

(2) その他の薬剤

テネリグリプチン[注)]、メトホルミン、シクロスポリン、プロベネシド、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）及びヒドロクロロチアジドは、いずれもカナグリフロジンとの併用投与による明らかな影響は認められなかった[13]（外国人のデータ）。

16.7.2 併用薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) ジゴキシン

表 ジゴキシンの薬物動態に及ぼすカナグリフロジンの影響[13]（外国人のデータ）［10.2参照］

併用薬	併用薬用量	カナグリフロジン用量	併用薬の薬物動態パラメータ幾何平均値の比[90%信頼区間] 併用／単独	
			Cmax	AUC_{0-24h}
ジゴキシン	0.25mg	300mg	1.36 [1.21-1.53]	1.20 [1.12-1.28]

(2) その他の薬剤

テネリグリプチン[注)]、グリベンクラミド（グリブリド）、メトホルミン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）、ヒドロクロロチアジド、シンバスタチン、アセトアミノフェン及びワルファリンカリウムは、いずれもカナグリフロジンとの併用投与による明らかな影響は認められなかった[13]（外国人のデータ）。

注）テネリグリプチンは日本人のデータ
本剤の承認用量は100mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 単独療法

(1) 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験：検証的試験）

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（271例）を対象に、カナグリフロジンとして100mg、200mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。結果は次表のとおりであった。24週時における投与前からの体重変化率（調整済み平均値±標準誤差）は、プラセボ投与群（93例）で-0.76±0.35%、カナグリフロジン100mg投与群（90例）で-3.76±0.35%であった。
低血糖の副作用発現割合は、プラセボ群で1.1%（1例/93例）、カナグリフロジン100mg群で1.1%（1例/90例）であった[14)、15)]。［11.1.1参照］

表 プラセボ対照二重盲検比較試験（24週時）の結果

	プラセボ n=93		カナグリフロジン100mg n=90		
	投与前	投与前からの変化量	投与前	投与前からの変化量	プラセボとの変化量の差
HbA1c(%)	8.04±0.70	0.29±0.07	7.98±0.73	−0.74±0.07	−1.03±0.10# [−1.23，−0.83]
空腹時血糖(mg/dL)	163.0±32.6	3.7±2.7	157.7±35.7	−31.6±2.8	−35.3±3.9# [−43.0，−27.6]
糖負荷後2時間血糖(mg/dL)	303.0±66.4	−0.5±5.8	311.7±72.4	−84.9±5.4	−84.4±8.0# [−100.1，−68.7]

投与前：平均値±標準偏差、投与前からの変化量及びプラセボとの変化量の差：調整済み平均値±標準誤差　#p<0.001、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

(2) 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（379例）を対象に、カナグリフロジンとして100mg又は200mgを1日1回52週間投与した。結果は次表のとおりであった。投与前からの体重変化率（平均値±標準偏差）は、カナグリフロジン100mg投与群（127例）で-4.42±3.06%であった。
低血糖の副作用発現割合は3.9%（5例/127例）であった[16)、17)]。［11.1.1参照］

表 長期投与試験（52週時）の結果

	カナグリフロジン100mg n=127	
	投与前	投与前からの変化量
HbA1c(%)	7.84±0.71	−0.80±0.70 [−0.92，−0.67]

平均値±標準偏差、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

また、腎機能別の結果は次表のとおりであった。［5.3、9.2.2参照］

表 長期投与試験（52週時）の結果

		カナグリフロジン100mg		
		腎機能正常患者(eGFR 90mL/min/1.73m²以上) n=42	軽度腎機能障害患者(eGFR 60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満) n=77	中等度腎機能障害患者(eGFR 45mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満) n=8
HbA1c(%)	投与前	8.01±0.69	7.73±0.73	7.96±0.37
	投与前からの変化量	−1.02±0.62 [−1.21，−0.83]	−0.68±0.74 [−0.85，−0.51]	−0.74±0.26 [−0.95，−0.52]

平均値±標準偏差、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（他の経口血糖降下薬との併用療法：長期投与試験）

食事療法及び運動療法に加えて経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（918例）を対象に、カナグリフロジンとして100mg又は200mgを1日1回52週間投与した。結果は次表のとおりであった。

低血糖の副作用発現割合は、スルホニルウレア剤併用で16.1%（20例/124例）、速効型インスリン分泌促進薬併用で4.6%（3例/65例）、α-グルコシダーゼ阻害薬併用で0.0%（0例/62例）、ビグアナイド系薬剤併用で5.6%（4例/72例）、チアゾリジン系薬剤併用で4.8%（3例/63例）、DPP-4阻害薬併用で2.8%（2例/71例）であった[16)、17)]。［11.1.1参照］

表 長期投与試験（52週時）の結果

併用薬		カナグリフロジン100mg	
HbA1c（%）	スルホニルウレア剤	n	124
		投与前	8.18±0.99
		投与前からの変化量	−0.96±0.69 [−1.08, −0.84]
	速効型インスリン分泌促進薬	n	65
		投与前	8.25±0.91
		投与前からの変化量	−1.06±1.01 [−1.31, −0.81]
	α-グルコシダーゼ阻害薬	n	62
		投与前	8.02±0.84
		投与前からの変化量	−0.91±0.81 [−1.11, −0.70]
	ビグアナイド系薬剤	n	72
		投与前	7.87±0.75
		投与前からの変化量	−0.87±0.63 [−1.02, −0.73]
	チアゾリジン系薬剤	n	63
		投与前	8.10±1.04
		投与前からの変化量	−1.04±0.88 [−1.26, −0.82]
	DPP-4阻害薬	n	71
		投与前	8.19±0.85
		投与前からの変化量	−1.04±0.76 [−1.22, −0.86]

平均値±標準偏差、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

また、腎機能別の結果は次表のとおりであった。［5.3、9.2.2参照］

表 腎機能別の長期投与（52週時）のHbA1c（%）の結果

		カナグリフロジン100mg		
		腎機能正常患者（eGFR 90mL/min/1.73m²以上）	軽度腎機能障害患者（eGFR 60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満）	中等度腎機能障害患者（eGFR 45mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満）
併用療法	n	158	279	20
	投与前	8.31±0.96	8.01±0.87	7.87±0.91
	投与前からの変化量	−1.08±0.95 [−1.23, −0.93]	−0.93±0.67 [−1.01, −0.85]	−0.76±0.89 [−1.17, −0.34]
併用薬別				
スルホニルウレア剤	n	23	98	3
	投与前	8.12±0.92	8.19±1.01	8.17±1.32
	投与前からの変化量	−0.86±0.85 [−1.22, −0.49]	−0.98±0.65 [−1.11, −0.85]	−1.00±0.92 [−3.28, 1.28]
速効型インスリン分泌促進薬	n	34	26	5
	投与前	8.41±0.95	8.11±0.78	7.92±1.20
	投与前からの変化量	−1.10±1.20 [−1.51, −0.68]	−1.02±0.64 [−1.28, −0.76]	−1.00±1.37 [−2.71, 0.71]
α-グルコシダーゼ阻害薬	n	22	36	4
	投与前	8.24±0.97	7.94±0.76	7.55±0.64
	投与前からの変化量	−1.02±0.77 [−1.36, −0.68]	−0.91±0.82 [−1.19, −0.64]	−0.25±0.82 [−1.55, 1.05]
ビグアナイド系薬剤	n	30	40	2
	投与前	8.17±0.78	7.61±0.59	8.65±1.34
	投与前からの変化量	−1.02±0.65 [−1.26, −0.77]	−0.78±0.61 [−0.97, −0.58]	−0.65±0.64 [−6.37, 5.07]
チアゾリジン系薬剤	n	21	39	3
	投与前	8.53±1.27	7.93±0.85	7.27±0.32
	投与前からの変化量	−1.27±1.15 [−1.79, −0.74]	−0.94±0.71 [−1.17, −0.71]	−0.70±0.30 [−1.45, 0.05]
DPP-4阻害薬	n	28	40	3
	投与前	8.36±0.92	8.09±0.81	7.97±0.32
	投与前からの変化量	−1.21±0.93 [−1.57, −0.85]	−0.92±0.60 [−1.11, −0.73]	−0.90±0.87 [−3.05, 1.25]

平均値±標準偏差、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験）

食事療法及び運動療法もしくは食事療法及び運動療法に加えて経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分、かつ、中等度（eGFR 30mL/min/1.73m²以上50mL/min/1.73m²未満）の腎機能障害を伴う2型糖尿病患者（269例）を対象に、カナグリフロジン又はプラセボを1日1回26週間投与した。結果は次表のとおりであった[18)]。

低血糖の副作用発現割合はプラセボ投与群で2.2%（2例/90例）、カナグリフロジン100mg群で7.8%（7例/90例）であった（外国人のデータ）。［5.3、9.2.2参照］

表 プラセボ対照二重盲検比較試験（26週時）の結果

	プラセボ n=87		カナグリフロジン100mg n=88		
	投与前	投与前からの変化量	投与前	投与前からの変化量	プラセボとの変化量の差
HbA1c(%)	8.02±0.917	−0.03±0.090	7.89±0.898	−0.33±0.090	−0.30±0.117# [−0.529, −0.066]

投与前：平均値±標準偏差、投与前からの変化量及びプラセボとの変化量の差：調整済み平均値±標準誤差、#p=0.012、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験）

eGFRが30～90mL/min/1.73m²、UACRが300～5000mg/gCr、かつACE阻害薬又はARBを服用している、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者（4401例）を対象に、カナグリフロジン又はプラセボを1日1回、115週間（平均値）投与した（本薬群2202例（日本人57例）、プラセボ群2199例（日本人53例））。結果は次表のとおりであった。なお、非糖尿病性の腎臓病と診断された患者は除外された。また、本剤投与中にeGFRが30mL/min/1.73m²未満に低下した場合も本剤投与を継続可とした。

副作用は本剤群2200例中469例（21.3%）及びプラセボ群2197例中361例（16.4%）に認められた。主な副作用は低血糖が本剤群100例（4.5%）及びプラセボ群92例（4.2%）、尿路感染が本剤群80例（3.6%）及びプラセボ群49例（2.2%）、高カリウム血症が本剤群35例（1.6%）及びプラセボ群24例（1.1%）、血中クレアチニン増加が本剤群30例（1.4%）及びプラセボ群20例（0.9%）、糸球体濾過率減少が本剤群22例（1.0%）及びプラセボ群21例（1.0%）であった[2)]。［5.6参照］

表 国際共同第Ⅲ相試験の結果

	カナグリフロジン100mg n=2202	プラセボ n=2199	ハザード比[a)] [95%信頼区間]	p値
複合エンドポイント	43.2/1000人年（245例：血清クレアチニンの倍化74例、ESRD[b)]への進展79例、腎死0例、心血管死92例）	61.2/1000人年（340例：血清クレアチニンの倍化122例、ESRD[b)]への進展101例、腎死1例、心血管死116例）	0.70 [0.59, 0.82]	<0.0001

a) スクリーニング時のeGFR（mL/min/1.73m²）（30以上45未満、45以上60未満、60以上90未満）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより推定、両側有意水準0.022

b) eGFR＜15mL/min/1.73m²、慢性透析療法又は腎臓移植

eGFR：推算糸球体濾過量、ESRD：末期腎不全、UACR：尿中アルブミン/クレアチニン比

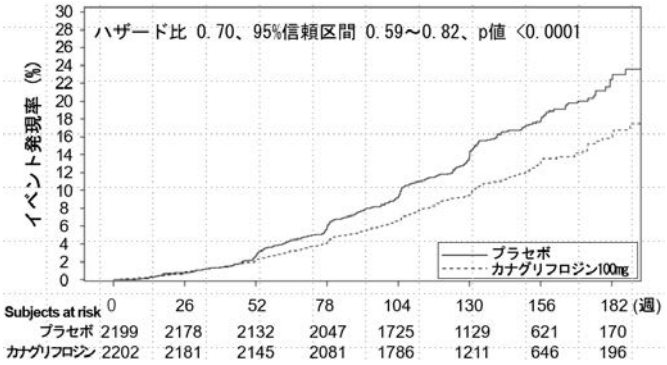


図　主要評価項目の初回発現の Kaplan-Meier プロット

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験）

eGFR が 30～90mL/min/1.73m^2、UACR が 300～5000mg/gCr、かつ ACE 阻害薬又は ARB を服用している、2 型糖尿病で糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）の患者（308 例）を対象に、カナグリフロジン又はプラセボを 1 日 1 回 104 週間投与した。結果は次表のとおりであった。なお、非糖尿病性の腎臓病と診断された患者は除外された。また、本剤投与中に eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合も本剤投与を継続可とした。

副作用は本剤群 154 例中 35 例（22.7%）及びプラセボ群 154 例中 31 例（20.1%）に認められた。主な副作用は低血糖が本剤群 13 例（8.4%）及びプラセボ群 10 例（6.5%）、血中ブドウ糖減少が本剤群 13 例（8.4%）及びプラセボ群 7 例（4.5%）、頻尿が本剤群 4 例（2.6%）及びプラセボ群 0 例、血中ケトン体増加が本剤群 3 例（1.9%）及びプラセボ群 2 例（1.3%）であった[19]。［5.6 参照］

表 国内第Ⅲ相試験の結果

評価項目	カナグリフロジン100mg n＝154	プラセボ n＝154
eGFR30%低下発生割合(%)[a)]	18.2	29.5
群間差［95%信頼区間］[b)]	11.3［1.2, 21.5］	

a) Multiple imputation 法により欠測を補完したため、達成した被験者数は提示していない。

b) Farrington-Manning 法

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用療法：プラセボ対照二重盲検比較試験及び長期継続投与試験）

食事療法及び運動療法に加えてインスリン製剤（混合型、中間型又は持効型溶解のいずれか 1 剤を使用、加えて超速効型又は速効型のうち 1 剤を併用可、1 日投与量は 8 単位以上 60 単位以下）で血糖コントロールが不十分な eGFR 45mL/min/1.73m^2 以上の 2 型糖尿病患者（146 例）を対象に、カナグリフロジンとして 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間投与した。結果は次表のとおりであった。

低血糖の副作用発現割合はプラセボ投与群で 15.5%（11 例/71 例）、カナグリフロジン 100mg 群で 18.7%（14 例/75 例）であった[20)、21)]。

表 インスリン製剤併用プラセボ対照二重盲検比較試験（16 週時）の結果

	プラセボ n＝70		カナグリフロジン100mg n＝76		プラセボとの変化量の差
	投与前	投与前からの変化量	投与前	投与前からの変化量	
HbA1c(%)	8.85±0.84	0.13±0.08	8.89±0.81	−0.97±0.08	−1.10±0.11[#] [−1.33, −0.87]

投与前：平均値±標準偏差、投与前からの変化量及びプラセボとの変化量の差：調整済み平均値±標準誤差　[#]p<0.001、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

長期継続投与試験において、カナグリフロジンとして 100mg を最大 52 週間継続投与した。二重盲検比較試験時のカナグリフロジン群（76 例）の 52 週時における本剤投与前からの HbA1c（NGSP 値）変化量（平均値±標準偏差）は、−0.88±0.86%であった。

低血糖の副作用発現割合は、29.3%（22 例/75 例）であった[22)]。［11.1.1 参照］

17.2.2 製造販売後臨床試験（GLP-1 受容体作動薬との併用療法：長期投与試験）

食事療法及び運動療法に加えて GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド）で血糖コントロールが不十分な eGFR 45mL/min/1.73m^2 以上の 2 型糖尿病患者（71 例）を対象に、カナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回 52 週間投与した。52 週時における本剤投与前からの HbA1c（NGSP 値）の変化量（平均値±標準偏差）は、−0.70±0.82%であった。

低血糖の副作用発現割合は 9.9%（7 例/71 例）であった[23)]。［11.1.1 参照］

本剤の承認用量は 100mg/日である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ナトリウム-グルコース共輸送体 2（SGLT2）は腎臓で近位尿細管に限局して分布しており、糸球体ろ過されたグルコースの大部分を血液中に再吸収させる役割を担っている[24)]。カナグリフロジンは、SGLT2 を選択的に阻害し、腎臓でのグルコース再吸収を抑制することで、血中に過剰に存在するグルコースを尿糖として排泄し血糖低下作用を発揮する。また、ナトリウム再吸収抑制により遠位尿細管へのナトリウム送達が増加すると、尿細管糸球体フィードバックの破綻で上昇した糸球体内圧が低下し、過剰ろ過による尿中アルブミン排泄増加を抑制すると考えられる[25)、26)]。加えて、ポドサイトの脱落抑制やメサンギウム領域拡大の抑制、尿細管での低酸素ストレス軽減による腎の炎症抑制等、複合的な要因により、長期的な腎保護作用に働くことが推定される[27)]。

18.2 SGLT2 阻害作用

カナグリフロジンはヒト SGLT2 を選択的に阻害する（IC_{50} 値：4.2nmol/L）[28)]（in vitro）。

18.3 腎糖再吸収阻害作用

2 型糖尿病モデルである Zucker Diabetic Fatty（ZDF）ラットにおいて、カナグリフロジンは単回経口投与により、腎糖再吸収阻害率※の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加を示した[28)]。2 型糖尿病患者にカナグリフロジンとして 100mg を単回経口投与したとき、腎糖再吸収阻害率の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加が認められた[3)]。

※ 腎糖再吸収量（糸球体グルコースろ過量と尿中グルコース排泄量の差）の媒体投与群に対する阻害率

18.4 糖代謝改善作用

ZDF ラットにおいて、カナグリフロジンは単回経口投与により、血糖低下作用を示した[28)]。

同モデルにおいて、カナグリフロジンは 4 週間反復経口投与により、HbA1c 低下作用を示した。反復投与後の経口糖負荷試験では、血糖値上昇の抑制が認められた[29)]。

2 型糖尿病患者にカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与したとき、HbA1c の低下及び食後高血糖の改善がみられた[14)]。

18.5 尿中アルブミン量低下作用

2 型糖尿病モデルでアルブミン尿を呈する db/db マウスへのカナグリフロジン 0.003 w/w%の 12 週間混餌投与により、尿中アルブミン排泄量の経時的増加を抑制した[30)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

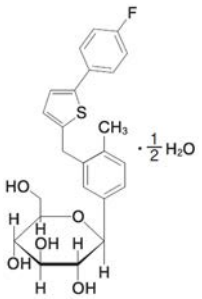
一般名：　カナグリフロジン水和物（Canagliflozin Hydrate）

化学名：　(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophenyl) thiophen-2-yl]methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol hemihydrate

分子式：　$C_{24}H_{25}FO_5S \cdot 1/2H_2O$

分子量：　453.52

構造式：



融　点：　101.7℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］、500 錠［10 錠（PTP）×50］、
140 錠［14 錠（PTP）×10］、500 錠［バラ］

23. 主要文献

1) Neal B, et al.：N Engl J Med. 2017；377（7）：644-657
2) Perkovic V, et al.：N Engl J Med. 2019；380（24）：2295-2306
3) 田辺三菱製薬（株）：2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.12）
4) 田辺三菱製薬（株）：絶対バイオアベイラビリティ検討試験（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.2）
5) 田辺三菱製薬（株）：健康成人を対象とした食事の影響試験（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.1）
6) 田辺三菱製薬（株）：蛋白結合に関する検討（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.4.4.2）
7) 田辺三菱製薬（株）：マスバランス試験（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.11）
8) 田辺三菱製薬（株）：代謝に関する検討（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.4.5.5、2.6.4.7.1）
9) 田辺三菱製薬（株）：トランスポーターに関する検討（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.4.7.2）
10) 田辺三菱製薬（株）：腎機能障害者における薬物動態試験（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.14）
11) 田辺三菱製薬（株）：肝機能障害者における薬物動態試験（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.15）
12) 田辺三菱製薬（株）：第Ⅱ相用量設定試験（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.41）
13) 田辺三菱製薬（株）：薬物相互作用試験（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2.2.3.2、2.7.2.2.5.1）
14) Inagaki N, et al.：Expert Opin Pharmacother. 2014；15（11）：1501-1515
15) 田辺三菱製薬（株）：2 型糖尿病患者を対象とした検証的試験（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.42）
16) Inagaki N, et al.：J Diabetes Investig. 2015；6（2）：210-218
17) 田辺三菱製薬（株）：2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.53）
18) Yale JF, et al.：Diabetes obes metab. 2013；15（5）：463-473
19) 田辺三菱製薬（株）：2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期の患者を対象とした長期投与試験（社内資料）（2021 年 8 月一変承認申請、CTD2.5）
20) 田辺三菱製薬（株）： インスリン製剤併用試験：二重盲検比較試験（社内資料）
21) Inagaki N, et al.：Cardiovasc Diabetol. 2016；15：89
22) 田辺三菱製薬（株）：インスリン製剤併用試験： 長期投与試験（社内資料）
23) 田辺三菱製薬（株）： GLP-1 受容体作動薬併用試験：長期投与試験（社内資料）
24) Mather A, Pollock C,：Kidney int. 2011；79（Suppl.120）：S1-S6
25) Heerspink HJL, et al.：Kidney Int. 2018；94：26-39
26) 金崎啓造：日腎会誌 2019； 61（4）：465-471
27) DeFronzo RA, et al.：Nat Rev Nephrol. 2021；17（5）：319-334
28) Kuriyama C, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2014；351（2）：423-431
29) 田辺三菱製薬（株）：in vitro 及び in vivo 薬理作用（社内資料）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
30) 田辺三菱製薬（株）：糖尿病性腎症モデルマウスにおける薬理作用（社内資料）（2021 年 8 月一変承認申請、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10
電話 0120-753-280
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
電話 0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.2 プロモーション提携

第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1

カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9　一般的名称に係る文書

田辺三菱製薬株式会社

1

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　INN

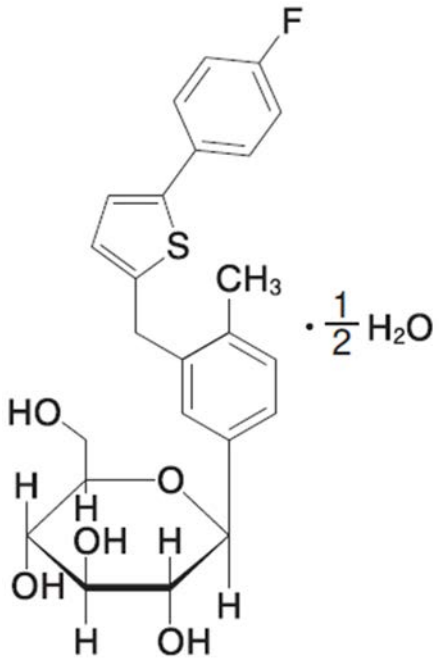
Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN)として，WHO Drug Information, Vol. 24, No. 3, 2010, List 64 (p.263) に以下のとおり示された．

r-INN　：canagliflozin
化学名：(1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol

1.9.2　JAN

本邦における医薬品一般的名称（JAN）は，「医薬品の一般的名称について（平成 23 年 11 月 25 日付け薬食審査発 1125 第 4 号　厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」により，以下のとおり定められた．

JAN（日本名）：カナグリフロジン水和物
JAN（英名）　：Canagliflozin Hydrate



WHO Drug Information, Vol. 24, No. 3, 2010, List 64 及び平成 23 年 11 月 25 日付け薬食審査発 1125 第 4 号　厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知を以下に添付する．

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 64

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–101) and Recommended (1–62) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 13, 2009* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 64

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–101) et recommandées (1–62) dans la *Liste récapitulative No. 13, 2009* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

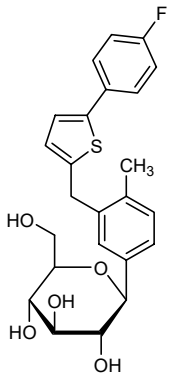
Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 64

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–101) y Recomendadas (1–62) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 13, 2009* (disponible sólo en CD-ROM).

canagliflozinum

canagliflozin	(1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol
canagliflozine	(1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophényl)thiophén-2-yl]méthyl}-4-méthylphényl)-D-glucitol
canagliflozina	(1*S*)-1,5-anhidro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il]metil}-4-metilfenil)-D-glucitol

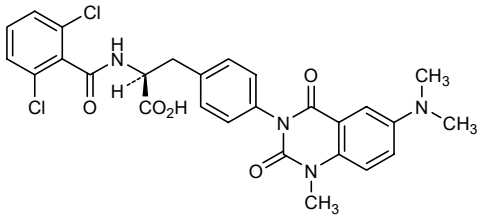
$C_{24}H_{25}FO_5S$



carotegrastum

carotegrast	(2*S*)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-3-{4-[6-(dimethylamino)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl]phenyl}propanoic acid
carotégrast	acide (2*S*)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-3-{4-[6-(diméthylamino)-1-méthyl-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl]phényl}propanoïque
carotegrast	ácido (2*S*)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-{4-[6-(dimetilamino)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il]fenil}propanoico

$C_{27}H_{24}Cl_2N_4O_5$



写

薬食審査発 1125 第 4 号
平成 23 年 11 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

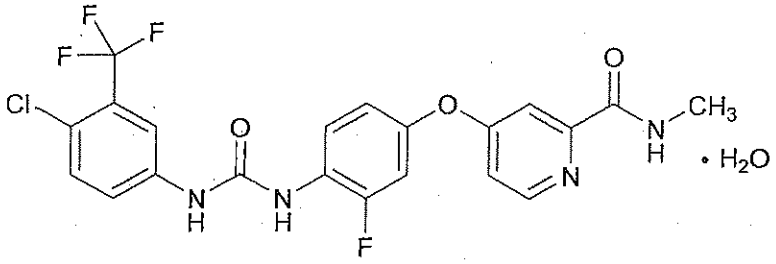
医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別表２　INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号：　　22-4-B6
JAN（日本名）：レゴラフェニブ水和物
JAN（英　名）：Regorafenib Hydrate

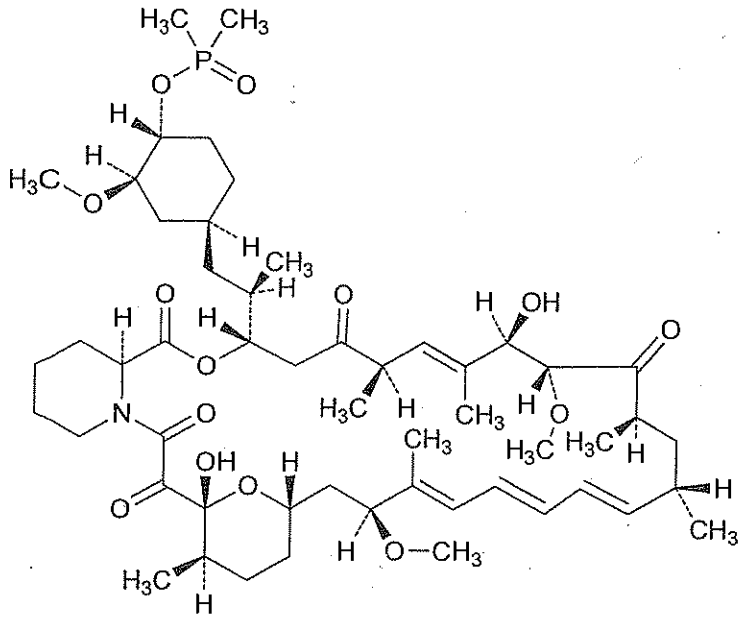


登録番号：　　22-4-B8
JAN（日本名）：バトレプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Vatreptacog Alfa (Activated) (Genetical Recombination)

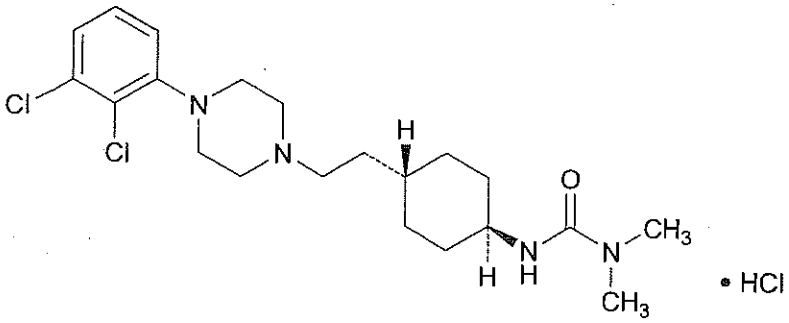
登録番号：　　23-1-B5
JAN（日本名）：ベリムマブ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Belimumab (Genetical Recombination)

登録番号：　　23-1-B7
JAN（日本名）：ドルナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Dornase Alfa (Genetical Recombination)

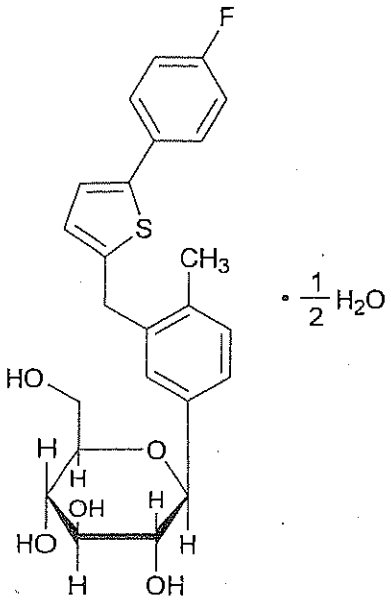
登録番号：　　23-3-B1
JAN（日本名）：リダホロリムス
JAN（英　名）：Ridaforolimus



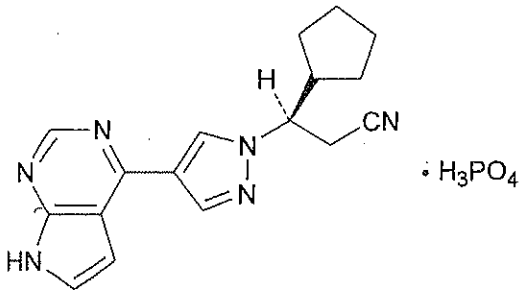
登録番号：　　23-3-B2
JAN（日本名）：カリプラジン塩酸塩
JAN（英　名）：Cariprazine Hydrochloride



登録番号：　　23-3-B3
JAN（日本名）：カナグリフロジン水和物
JAN（英　名）：Canagliflozin Hydrate



登録番号：　　23-3-B4
JAN（日本名）：ルキソリチニブリン酸塩
JAN（英　名）：Ruxolitinib Phosphate



カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

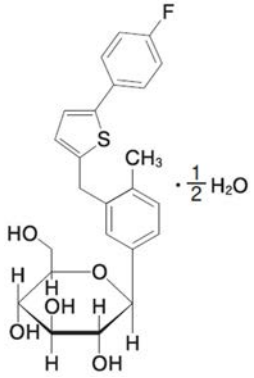
第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="5">(1S)-1,5-Anhydro-1-C-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol hemihydrate
（別名：カナグリフロジン水和物）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="5">2 型糖尿病</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="5">通常，成人にはカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する.</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="5">原体：カナグリフロジン水和物
製剤：カナグル錠 100mg（1 錠中カナグリフロジンとして 100 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="5">【単回投与毒性試験】
<table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>概略の致死量
(mg/kg)</th></tr><tr><td>マウス</td><td>経口</td><td>雄，雌</td><td>＞2000</td></tr><tr><td>マウス</td><td>腹腔内</td><td>雄，雌</td><td>＞500</td></tr><tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>雄，雌</td><td>雄：＞2000
雌：2000</td></tr><tr><td>ラット</td><td>腹腔内</td><td>雄，雌</td><td>雄：250
雌：＞500</td></tr></table>
【反復投与毒性試験】
<table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>マウス</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>0, 30, 100, 300</td><td>100</td><td>【一般状態等】瀕死（300 mg/kg/日群の 1 例；低体温，活動性低下，呼吸速度の不整，鼠径生殖器周囲の化膿性皮膚炎，泌尿生殖器周囲の湿潤，軟便，便の減少，直腸脱及び腹部膨満），軟便，便の減少，腹部膨満，泌尿生殖器領域の湿潤，摂餌量の高値，体重及び体重増加量の高値
【血液学的検査】赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値
【血液生化学的検査】ALT，トリグリセリド及び尿素窒素の高値，総たん白及びアルブミンの低値
【器官重量】肝重量及び腎重量の高値
【病理学的検査】盲腸の拡張，肝細胞のグリ</td></tr></table></td></tr>
</table>

						コーゲン増加
	ラット	2 週間	経口	0, 3, 20, 150	20	【一般状態等】軟便，便減少，水様便，被毛の便による汚染，被毛の粗剛化，摂餌量の高値，体重及び体重増加量の低値 【血液学的検査】血小板数の低値，網状赤血球数の高値 【血液生化学的検査】ALT，AST，尿素窒素，コレステロール及びトリグリセリドの高値，総たん白，アルブミン，グロブリン，カルシウム，グルコースの低値 【尿検査】尿量及び尿比重の高値，グルコース及びカルシウム排泄量の高値，ケトン体の検出，尿 pH の低値 【器官重量】腎重量（相対）の高値，胸腺重量（相対）の低値 【病理学的検査】胃の変色・赤色巣／領域，盲腸の拡張，体脂肪の減少，骨（膝関節）の過骨症，胃のびらんの発現頻度増加，膵臓のチモーゲン顆粒の減少
	ラット	13 週間	経口	0, 4, 20, 100	雄： 4 雌：20	【一般状態等】体重及び体重増加量の低値，摂餌量の高値 【血液学的検査】赤血球数，ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値，網状赤血球数の高値 【血液生化学的検査】ALT，AST，尿素窒素，トリグリセリド及びリンの高値，グルコース及びカルシウムの低値 【尿検査】尿量及び尿比重の高値，グルコース，GGT，リン，カルシウム，マグネシウム，NAG，たん白及びナトリウム排泄量の高値，ケトン体の検出，尿 pH の低値 【器官重量】腎重量，副腎重量及び肝重量の高値 【病理学的検査】腺胃の変色巣／領域，腺胃のびらん，腎臓の鉱質沈着，膝関節及び胸骨の過骨症，骨髄における造血細胞の増加
	ラット	6 ヶ月	経口	0, 4, 20, 100 [a)]	4 [a)]	【一般状態等】摂餌量の高値，飲水行動の増加，体重及び体重増加量の低値，軟便 【血液学的検査】赤血球数，ヘマトクリット値，白血球数，リンパ球数，単球数及び好酸球数の低値，MCV，MCH の高値，APTT の短縮 【血液生化学的検査】AST，ALT，ALP，GGT，コレステロール，トリグリセリド及び尿素窒素の高値，グルコース，ナトリウム，クロール，カルシウム，クレアチニン，総ビリルビン，総たん白，アルブミンの低値（100 mg/kg/日群の雄ではアルブミンの高値） 【尿検査】尿量及び尿比重の高値，グルコース，カルシウム及びリン排泄量の高値，クレアチニン排泄量の低値，ケトン体の検出，尿 pH の低値，三重リン酸結晶の減少，不定形物の増加 【器官重量】腎重量，副腎重量及び肝重量の

						高値，胸腺重量の低値 【病理学的検査】副腎の腫大，胸腺の小型化，腎の退色，腎の腫大，腎盂拡張，腎盂結石，膀胱の拡張，尿管の拡張，腺胃のびらん，腎尿細管の拡張，腎移行上皮の過形成，尿管の拡張，胸腺の萎縮，膝関節及び胸骨の過骨症
	イヌ	2 週間	経口	0, 4, 40, 400	400	【一般状態等】体重の低値，嘔吐，便の異常（軟便，水様便，粘液便，無便及び変色した便） 【血液生化学的検査】グルコースの低値 【尿検査】尿量の高値，グルコース及びカルシウム排泄量の高値 【病理学的検査】体脂肪の減少
	イヌ	13 週間	経口	0, 4, 30, 200/100	30	【一般状態等】体重の低値，摂餌量の低値，粘液便，嘔吐，流涎，（状態悪化時：活動性低下，脱水，血便，紅斑） 【血液学的検査】白血球数，好中球数及びフィブリノゲンの高値 （状態悪化時：赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値及び網状赤血球数の低値） 【血液生化学的検査】AST 及び尿素窒素の高値，グルコースの低値 （状態悪化時：ALT，ALP，総ビリルビン及びクレアチニンの高値，カルシウムの低値） 【尿検査】尿量の高値，グルコース，カルシウム，GGT，NAG，ナトリウム，クロール，リン及びたん白排泄量の高値 【器官重量】腎重量の高値 【病理学的検査】腎尿細管の再生／変性像，腎尿細管の拡張
	イヌ	12 ヶ月	経口	0, 4, 30, 100 a)	100 a)	【一般状態等】体重の低値，便の異常（無形便，水様便及び粘液便），嘔吐，削痩 【血液生化学的検査】グルコース及びカリウムの低値，トリグリセリド及び ALP の高値 【尿検査】尿量の高値，グルコース，GGT，NAG，カルシウム，クロール，リン，カリウム及びナトリウム排泄量の高値
	a)　カナグリフロジン（無水物）量換算 ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT：γグルタミルトランスフェラーゼ，NAG：*N*-アセチルグルコサミニダーゼ，MCV：平均赤血球容積，MCH：平均赤血球色素量，APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，ALP：アルカリホスファターゼ					
副作用	副作用発現率　　474 例／1629 例＝29.1% 副作用の種類　　例数　　（発現率） 無自覚性低血糖　　111 例　　（6.8%） 低血糖症　　79 例　　（4.8%） 頻尿　　56 例　　（3.4%） 便秘　　36 例　　（2.2%） 口渇　　26 例　　（1.6%） 臨床検査値異常 血中ケトン体増加　　47 例　　（2.9%）					

	体重減少　14 例　（0.9%） 尿中血陽性　6 例　（0.4%） 尿中ケトン体陽性　4 例　（0.2%） ヘマトクリット増加　3 例　（0.2%） 尿量増加　3 例　（0.2%）　等
会社	田辺三菱製薬株式会社

（変更）

化学名・別名	
効能・効果	○2 型糖尿病 ○2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし，末期腎不全又は透析施行中の患者を除く.
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	【2 型糖尿病】 副作用発現率　474 例／1629 例＝29.1% 副作用の種類　例数　（発現率） 無自覚性低血糖　111 例　（6.8%） 低血糖症　79 例　（4.8%） 頻尿　56 例　（3.4%） 便秘　36 例　（2.2%） 口渇　26 例　（1.6%） 臨床検査値異常 血中ケトン体増加　47 例　（2.9%） 体重減少　14 例　（0.9%） 尿中血陽性　6 例　（0.4%） 尿中ケトン体陽性　4 例　（0.2%） ヘマトクリット増加　3 例　（0.2%） 尿量増加　3 例　（0.2%）　等 【2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病】 副作用発現率　35 例／154 例＝22.7% 副作用の種類　例数　（発現率） 低血糖　13 例　（8.4%） 頻尿　4 例　（2.6%） 尿路感染　2 例　（1.3%） 湿疹　2 例　（1.3%） 臨床検査値異常 血中ブドウ糖減少　13 例　（8.4%） 血中ケトン体増加　3 例　（1.9%）　等
会社	

カナグル®錠100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第1部（モジュール1）

1.12　添付資料一覧

田辺三菱製薬株式会社

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける薬理試験

添付資料番号	Study No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考
4.2.1.1-1	[redacted]	Inhibitory effect of TA-7284 on renal glucose reabsorption in db/db mice.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	評価
4.2.1.1-2	[redacted]	Effect of TA-7284 on Diabetic Nephropathy following 12-week administration via dietary admixture in db/db mice (Preliminary study 2).	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	評価

4.2.1.2　副次的薬理試験

該当する資料なし

4.2.1.3　安全性薬理試験

該当する資料なし

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当する資料なし

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	Study No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考
4.2.2.1-1	[redacted]	Partial Validation of Bioanalytical Method for Determination of TA-7284 in db/db Mouse Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	評価

4.2.2.2　吸収

該当する資料なし

4.2.2.3　分布
該当する資料なし

4.2.2.4　代謝
該当する資料なし

4.2.2.5　排泄
該当する資料なし

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用
該当する資料なし

4.2.2.7　その他の薬物動態試験

添付資料番号	Study No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考
4.2.2.7-1	[redacted]	Pharmacokinetics of TA-7284 in db/db Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	評価

4.2.3　毒性試験
4.2.3.1　単回投与毒性試験
該当する資料なし

4.2.3.2　反復投与毒性試験
該当する資料なし

4.2.3.3　遺伝毒性試験
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験
該当する資料なし

4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験
該当する資料なし

4.2.3.4　がん原性試験

4.2.3.4.1　長期がん原性試験

該当する資料なし

4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験

該当する資料なし

4.2.3.4.3　その他の試験

該当する資料なし

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当する資料なし

4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験

該当する資料なし

4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当する資料なし

4.2.3.5.4　新生児を用いた試験

該当する資料なし

4.2.3.6　局所刺激性試験

該当する資料なし

4.2.3.7　その他の毒性試験

4.2.3.7.1　抗原性試験

該当する資料なし

4.2.3.7.2　免疫毒性試験

該当する資料なし

4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験
該当する資料なし

4.2.3.7.4　依存性試験
該当する資料なし

4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験
該当する資料なし

4.2.3.7.6　不純物の毒性試験
該当する資料なし

4.2.3.7.7　その他の試験
該当する資料なし

4.3　参考文献

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号
4.3-1	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.	2.4.6 2.6.1.5 2.6.2.8
4.3-2	The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560–72.	2.4.6
4.3-3	The Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977–86.	2.4.6
4.3-4	Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360(2):129–39.	2.4.6
4.3-5	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):125-129.	2.4.6
4.3-6	Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. The Lancet. 2010;376(9739):419–30.	2.4.6
4.3-7	Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, Nagasu H, Satoh M, Kanda E, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. Circulation. 2019;140(4):303–15.	2.4.6 2.6.2.8
4.3-8	Kriz W, Lemley KV. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD. J Am Soc Nephrol. 2015;26(2):258–69.	2.4.6 2.6.1.5 2.6.2.8
4.3-9	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(2):103–17.	2.4.6
4.3-10	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). The Lancet. 1998;352(9131):837–53.	2.4.6
4.3-11	Wang XX, Levi J, Luo Y, Myakala K, Herman-Edelstein M, Qiu L, et al. SGLT2 Protein Expression Is Increased in Human Diabetic Nephropathy: SGLT2 protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation, and the development of nephropathy in diabetic mice. J Biol Chem. 2017;292(13):5335–48.	2.4.6 2.6.1.5 2.6.2.8
4.3-12	Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2020;16:317-36.	2.6.2.8

第5部（モジュール5）臨床試験報告書
5.2　臨床試験一覧表

5.3　試験報告書及び関連情報
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.1.1-1	Pooled Phase I PK Statistical Analysis Report An Exploratory, Cross-study Comparison to Evaluate the Effects of Particle Size and Overencapsulation on Canagliflozin Exposure in Phase I studies - Results of an exploratory cross-study exposure analysis	20[redacted]年[redacted]月	Janssen Research & Development, LLC（海外）	参考	無

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
該当する資料なし

5.3.1.3　In Vitro－In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.1.3-1	Comparative Dissolution Testing Report of 100mg canagliflozin Immediate release and Over encapsulated Tablets	20[redacted]年[redacted]月	Janssen Research & Development, LLC（海外）	参考	無

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書
該当する資料なし

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書
該当する資料なし

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
該当する資料なし

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当する資料なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書
該当する資料なし

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当する資料なし

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当する資料なし

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	評価/参考	申請電子 データ有無
5.3.5.1-1	A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy CREDENCE trial (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial) [DNE3001]	2014年2月～2018年10月	Janssen Research & Development, LLC （海外）	評価	有
5.3.5.1-2	TA-7284の糖尿病性腎症第3期（顕性腎症期）患者を対象とした二重盲検比較試験 [TA-7284-14]	2018年2月～2021年1月	田辺三菱製薬株式会社 （国内）	評価	有

5.3.5.2　非対照試験報告書

該当する資料なし

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当する資料なし

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	評価/参考	申請電子 データ有無
5.3.5.4-1	Statistical Analysis Plan及び解析結果 追加解析 A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy CREDENCE trial (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial) [DNE3001]	—	田辺三菱製薬株式会社 （国内）	評価	有
5.3.5.4-2	追加解析計画書及び解析結果 追加解析 A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy CREDENCE trial (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial) [DNE3001]	—	田辺三菱製薬株式会社 （国内）	評価	有

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	評価/参考	申請電子 データ有無
5.3.6-1	第9回 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 (2020年3月29日～2021年3月28日)	—	田辺三菱製薬株式会社 （国内）	—	無
5.3.6-2	Periodic Benefit Risk Evaluation Report (2020年3月29日～2021年3月28日)	—	Janssen Research & Development, LLC （海外）	—	無

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	評価/参考	申請電子 データ有無
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	—	—
5.3.7-2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	—	—	—
5.3.7-3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	—	—
5.3.7-4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	—	—
5.3.7-5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—	—	—	—

5.4　参考文献

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号
5.4-1	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):515-531.	2.5
5.4-2	Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. Diabetes Care. 1999;22(7):1029-1035.	2.7.4
5.4-3	Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2013;24:302–308.	2.5
5.4-4	Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. JAMA. 2016;316(6):602-610.	2.5
5.4-5	Ahmad J. Management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective. Diabetes Metab Syndr. 2015;9:343-358.	2.5
5.4-6	Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. N Engl J Med. 2013;368:1613-1624.	2.7.3
5.4-7	Amin AP, Whaley-Connell AT, Li S, et al. The synergistic relationship between estimated GFR and microalbuminuria in predicting long-term progression to ESRD or death in patients with diabetes: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Am J Kidney Dis. 2013;61(suppl 2):s12-s23.	2.5 2.7.3
5.4-8	Arya S, Binney ZO, Khakharia A, et al. High hemoglobin A1c associated with increased adverse limb events in peripheral arterial disease patients undergoing revascularization. J Vasc Surg. 2018;67(1):217–228.	2.7.4
5.4-9	Boyko EJ, Seelig AD, Ahroni JH. Limb- and person-level risk factors for lower-limb amputation in the Prospective Seattle Diabetic Foot Study. Diabetes Care. 2018;41:891-898.	2.5
5.4-10	Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345:861-869.	2.5 2.7.3
5.4-11	Burke J, Kovacs B, Borton L, Sander S. Health care utilization and costs in type 2 diabetes mellitus and their association with renal impairment. Postgrad Med. 2012;124:77-91.	2.5
5.4-12	Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin–angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2005;10:2026–2033.	2.5
5.4-13	Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Sodium glucose cotransport 2 inhibition with empagliflozin attenuates renal hyperfiltration in patients with type 1 diabetes. Poster presented at American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions, June 21-25, 2013, Chicago, IL.	2.5

5.4-14	Christensen PK, Larsen S, Horn T, et al. Renal function and structure in albuminuric type 2 diabetic patients without retinopathy. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(12):2337-2347.	2.7.3
5.4-15	Coca SG, Ismatl-Betgt F, Haq N, et al. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2012;172:761-769.	2.5
5.4-16	Corcillo A, Pivin E, Lalubin F, et al. Glycaemic, blood pressure and lipid goal attainment and chronic kidney disease stage of type 2 diabetic patients treated in primary care practices. Swiss Med Wkly. 2017;147:w14459.	2.7.3
5.4-17	De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. Kidney Int. 2004;65:2309-2320.	2.7.3
5.4-18	Erondu N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. Diabetes Care. 2015;38(9):1680-1686.	2.5 2.7.4
5.4-19	Hanai K, Babazono T, Nyumura I, et al. Asymmetric dimethylarginine is closely associated with the development and progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(6):1884-1888.	2.5
5.4-20	Hannan LM, Jacobs EJ, Thun MJ. The association between cigarette smoking and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort from the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(12):3362-3367.	2.7.4
5.4-21	Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). J Am Coll Cardiol. 2015;66:403-469.	2.5 2.7.3
5.4-22	Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. 2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. Circulation. 2018;137:961-972.	2.5 2.7.3
5.4-23	Hill CJ, Cardwell CR, Patterson CC, et al. Chronic kidney disease and diabetes in the national health service: a cross-sectional survey of the U.K. national diabetes audit. Diabet Med. 2014;31:448-454.	2.7.3
5.4-24	Hsu RK, Hsu C. The role of acute kidney injury in chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2016;36:283-292.	2.5
5.4-25	International Diabetes Foundation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. 2019[Internet]. [cited 2021 Jun 7]. Available from: https://www.diabetesatlas.org.	2.5
5.4-26	Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al. The canagliflozin and renal endpoints in diabetes with established nephropathy clinical evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. Am J Nephrol. 2017;46(6):462-472.	2.5
5.4-27	Jochem C, Leitzmann M. Obesity and Colorectal Cancer. Recent Results Cancer Res. 2016;208:17-41.	2.7.4
5.4-28	Janssen Research & Development, LLC. Clinical Overview.	2.5 2.7.3, 2.7.4

5.4-29	Katayama S, Moriya T, Tanaka S, et al. Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). Diabetologia. 2011;54(5):1025-1031.	2.5
5.4-30	Kramer H, Boucher RE, Leehey D, et al. Increasing mortality in adults with diabetes and low estimated glomerular filtration rate in the absence of albuminuria. Diabetes Care. 2018;41(4):775-781.	2.5
5.4-31	Lambers Heerspink HJ, Weldegiorgis M, Inker LA, et al. Estimated GFR decline as a surrogate end point for kidney failure: a post hoc analysis from the Reduction of End Points in Non–Insulin-Dependent Diabetes With the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) study and Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). Am J Kidney Dis. 2014;63:244–250.	2.5 2.7.3
5.4-32	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. 2013;9(6):763-775.	2.5
5.4-33	Levey AS, Inker LA, Matsushita K, et al. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: A scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. Am J Kidney Dis 2014;64(6):821-835.	2.5 2.7.3
5.4-34	Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:851–860.	2.5 2.7.3
5.4-35	Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. Lancet. 2015;385:1975-1982.	2.5
5.4-36	Lowrance WT, Ordonez J, Udaltsova N, et al. CKD and the risk of incidence cancer. J Am Soc Nephrol. 2014;25:2327-2334.	2.5
5.4-37	Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:90–100.	2.5
5.4-38	Matsushita K, Chen J, Sang Y, et al. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate. Kidney Int. 2016;90:1109-1114.	2.5 2.7.3
5.4-39	Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2014;64:2281-2293.	2.5
5.4-40	Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, et al. Serum potassium, end stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2015;41:456–463.	2.5
5.4-41	Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-657.	2.5 2.7.3
5.4-42	Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function: Data from the CANVAS Program. Circulation. 2018;138:1537–1550.	2.5 2.7.3, 2.7.4
5.4-43	National Institutes of Health (NIH). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. ; The Evidence Report. NIH Publication. 1998; No. 98-4083.	2.7.3, 2.7.4

5.4-44	Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1813-1821.	2.5
5.4-45	National Kidney Foundation (NKF). KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2007;49(suppl 2):s1-s180	2.5 2.7.3
5.4-46	National Kidney Foundation (NKF). KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. Am J Kidney Dis. 2012;60:850-886.	2.5 2.7.3
5.4-47	Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. Diabetologia. 1996;39(12):1638-1645.	2.7.3
5.4-48	Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. Diabetes Metab Res Rev. 2017;33(5).	2.5
5.4-49	Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. Nat Rev Nephrol. 2016;12(10):610-623.	2.5 2.7.3
5.4-50	Serra A, Romero R, Bayes B, Lopez D, Bonet J. Is there a need for changes in renal biopsy criteria in proteinuria in type 2 diabetes?. Diabetes Res Clin Pract. 2002;58(2):149-153.	2.7.3
5.4-51	Tanaka N, Babazono T, Takagi M, et al. Albuminuria and reduced glomerular filtration rate for predicting the renal outcomes in type 2 diabetic patients. Nephrology. 2015;20(8):531-538.	2.5
5.4-52	Thomson SC, Rieg T, Miracle C, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012;302:R75-R83.	2.5
5.4-53	Trevisan R, Dodesini AR. The hyperfiltering kidney in diabetes. Nephron. 2017;136:277-280.	2.5
5.4-54	Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. Am J Kidney Dis. 2014;64(4):510–533.	2.5
5.4-55	Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: A selected review. Circulation. 2008;118:2702-2709.	2.5 2.7.3, 2.7.4
5.4-56	Viberti G, Wheeldon NM; Microalbuminuria reduction with Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation. 2002;106:672-678.	2.5
5.4-57	Wada T, Haneda M, Furuichi K, et al. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Exp Nephrol. 2014;18(4):613-620.	2.5
5.4-58	Yokoyama H, Matsushima M, Kawai K, et al. Low incidence of cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes in primary care settings: A prospective cohort study (JDDM 20). Diabet Med. 2011;28:1221-1228.	2.5 2.7.3, 2.7.4

5.4-59	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-2128.	2.5 2.7.3
5.4-60	井関邦敏, 植木浩二郎, 碓井知子, 他. 腎領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドライン. 日腎会誌. 2018;60(2):67-100.	2.5
5.4-61	自覚症状のない糖尿病の重症化を防ぐために。国民健康保険における糖尿病性腎症重症化予防の取組に関する調査 [Internet]. 厚生労働省. [cited 2021 Jun 7]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/12605000/000464416.pdf	2.5
5.4-62	曽根博仁, 山田信博. 糖尿病：診断と治療の進歩 III.合併症対策の進歩 5.大血管障害. 日本内科学会雑誌. 一般社団法人 日本内科学会; 2009. 98: p. 794-801.	2.5 2.7.3, 2.7.4
5.4-63	新田孝作, 政金生人, 花房規男, 他. わが国の慢性透析療法の現況（2019年12月31日現在）. 透析会誌. 2020;53(12):579-632.	2.5
5.4-64	エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018 [Internet]. 日本腎臓学会. [cited 2021 Jun 7]. Available from: https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf	2.5
5.4-65	羽田勝計, 宇都宮一典, 古家大祐, 他. 糖尿病性腎症病期分類2014の策定（糖尿病性腎症病期分類改訂）について. 日腎会誌. 2014;56(5):547−552.	2.5
5.4-66	Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. European Heart Journal. 2011;32:1493-1499.	2.5
5.4-67	Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, et al. Kidney outcomes associated with SGLT2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in real-world clinical practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database. Diabetes Care. 2021;44:2542-2551.	2.5
5.4-68	Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Effect of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes across different levels of albuminuria: Data from the CANVAS Program. J Am Soc Nephrol. 2019;30:2229-2242.	2.5