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 2 部（モジュール 2）

2.5　臨床に関する概括評価

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　薬理学的分類の特定 6
2.5.1.2　治療，予防，診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的／病態生理学的側面 6
2.5.1.2.1　糖尿病性腎症 6
2.5.1.2.2　糖尿病性腎症の治療薬 9
2.5.1.3　目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景 10
2.5.1.4　臨床開発計画 11
2.5.1.5　試験のデザイン，実施，解析に関して，現行の標準的方法との一致点，不一致点 13
2.5.1.5.1　CREDENCE 試験 13
2.5.1.5.2　TA-7284-14 試験 14
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1　CREDENCE 試験における用量の選択 15
2.5.3.2　日本人と外国人の薬物動態の類似性 22
2.5.4　有効性の概括評価 31
2.5.4.1　有効性の概括評価に用いた臨床試験 31
2.5.4.2　試験デザイン及び試験方法 32
2.5.4.2.1　CREDENCE 試験 32
2.5.4.2.2　TA-7284-14 試験 38
2.5.4.3　試験対象集団 40
2.5.4.4　有効性の検討 41
2.5.4.4.1　腎・CV イベント 41
2.5.4.4.2　eGFR 30% decline 発生割合 52
2.5.4.4.3　eGFR 40% decline 発生割合 54
2.5.4.4.4　eGFR 56
2.5.4.4.5　尿中 ACR 60
2.5.4.4.6　HbA1c，収縮期血圧及び拡張期血圧 61
2.5.4.4.7　CREDENCE 試験の有効性評価の結論 62
2.5.4.4.8　有効性に関する CREDENCE 試験の全集団と日本人集団の結果の一貫性 63

2.5.4.4.9　有効性に関する CREDENCE 試験と TA-7284-14 試験の結果の類似性 65
2.5.4.5　有効性に関する部分集団解析 66
2.5.4.5.1　eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層における有効性評価 67
2.5.5　安全性の概括評価 68
2.5.5.1　安全性の概括評価に用いた臨床試験 68
2.5.5.1.1　CREDENCE 試験 68
2.5.5.1.2　TA-7284-14 試験 69
2.5.5.2　有害事象 69
2.5.5.2.1　有害事象の要約 69
2.5.5.2.2　比較的よく見られる有害事象 76
2.5.5.2.3　副作用 76
2.5.5.2.4　注目すべき有害事象 77
2.5.5.2.5　CREDENCE 試験の安全性評価の結論 95
2.5.5.2.6　安全性に関する CREDENCE 試験の全集団と日本人集団の結果の一貫性 97
2.5.5.2.7　安全性に関する CREDENCE 試験と TA-7284-14 試験の結果の類似性 99
2.5.5.3　臨床検査値の評価 100
2.5.5.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 100
2.5.5.5　安全性に関する部分集団解析 100
2.5.5.5.1　eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層における安全性評価 101
2.5.5.6　市販後データ 102
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 103
2.5.6.1　治療の背景 103
2.5.6.1.2　現行の治療 103
2.5.6.2　ベネフィット 103
2.5.6.3　リスク 105
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 106
2.5.7　参考文献 107

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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	－
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence Interval	信頼区間
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	慢性腎臓病疫学共同研究
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CV	Cardiovascular	心血管
DKD	Diabetic Kidney Disease	糖尿病性腎臓病
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
EAC	Endpoint Adjudication Committee	評価項目判定委員会
eCRF	Electronic Case Report Form	電子症例報告書
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESKD	End-Stage Kidney Disease	末期腎臓病
ESRD	End-Stage Renal Disease	末期腎不全
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	Glomerular Filtration Rate	糸球体濾過量
GTED	Global Trial End Date	グローバル治験終了日
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HR	Hazard Ratio	ハザード比
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IRD	Incidence Rate Difference	発現率の差
ITT	Intent-to-Treat	－
JRD 社	Janssen Research & Development, LLC	Janssen Research & Development 社
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	－
MedDRA	－	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Term	基本語
PVD	Peripheral Vascular Disease	末梢血管疾患

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）
RAS	Renin-Angiotensin- System	レニンーアンジオテンシン系
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System	レニンーアンジオテンシンーアルドステロン系
SAF	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SE	Standard Error	標準誤差
SGLT	Sodium Glucose co-transporter	ナトリウムーグルコース共輸送体
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TGF	Tubuloglomerular feedback	尿細管糸球体フィードバック

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類の特定

カナグリフロジンは，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ーグルコース共輸送体（以下，SGLT）2 阻害薬である．カナグリフロジンは，SGLT2 を選択的に阻害し，腎臓の近位尿細管でのグルコース再吸収を抑制することにより，血中に過剰に存在するグルコースを尿糖として排泄する作用を有し，その結果，血糖低下作用を発揮する 2 型糖尿病治療薬である（Lamos 2013 ; Abdul-Ghani 2011）．

2.5.1.2　治療，予防，診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.2.1　糖尿病性腎症

糖尿病性腎症は慢性腎臓病（以下，CKD）の過半を占め，1998 年より本邦における維持透析（血液透析・腹膜透析）導入の主な原疾患となり，2019 年には全透析療法導入者数の 41.6%を占めるに至っている．本邦における人工透析の患者数は 1983 年末時点で約 5.3 万人であったが，2016 年末時点では約 32.9 万人と約 5.7 倍に急増している．人工透析にかかる総医療費は約 1.57 兆円と推計され，国民医療費の約 4%を占めていることから，透析導入者数の抑制が社会的命題となっている．透析導入患者は就業や生活上の制限が多く，家族の負担も大きいとされる．また，年間粗死亡率は 10.1%と報告されており，患者の生命予後と QOL 及び医療経済的な観点から，糖尿病患者において腎症を早期に診断し，治療して腎症進行を抑制することが重要となっている（新田 2020 ; 厚生労働省 2018）．

2014 年に本邦では糖尿病性腎症の病期分類が改められ，表 2.5.1.2－1 に示すとおり，尿アルブミン値（以下，尿中 ACR）と糸球体濾過量（以下，GFR）により 5 つの病期に分類されている（羽田 2014）．

表 2.5.1.2－1　糖尿病性腎症病期分類 2014

病期	尿アルブミン値（mg/gCr） あるいは尿蛋白値（g/gCr）	GFR（eGFR） （mL/分/1.73m^2）
第 1 期（腎症前期）	正常アルブミン尿（30 未満）	30 以上
第 2 期（早期腎症期）	微量アルブミン尿（30～299）	30 以上
第 3 期（顕性腎症期）	顕性アルブミン尿（300 以上） あるいは持続性蛋白尿（0.5 以上）	30 以上
第 4 期（腎不全期）	問わない	30 未満
第 5 期（透析療法期）	透析療法中	

本邦の観察研究では，正常アルブミン尿症例では 0.2%／年で顕性アルブミン尿に進行するのに対して，微量アルブミン尿症例は 4.6%／年で顕性アルブミン尿に進行する（Katayama 2011 ; Hanai 2009）．平均 7 年間の後ろ向きコホート試験では，末期腎臓病（以下，ESKD）及び eGFR の半減をアウトカムとした場合，正常アルブミン尿症例では 2.3%，微量アルブミン尿症例では 8.3%，顕性アルブミン尿症例では 47.8%が到達した．同試験における全死亡のハザード比（以下，HR）は正常アルブミン尿群に比べ，微量アルブミン尿群で 1.37｛95%信頼区間（以下，CI）: 0.99～1.89｝，顕性アルブミン尿群で 3.60（95%CI : 2.53～5.20）であった（Wada 2014）．このような尿中 ACR と腎イベントの関連性はその後の観察研究でも確認されている（Tanaka 2015 ; 日本腎臓学会 2018）．なお，尿中 ACR の測定や評価にはいくつか問題点も指摘されている．まず，尿中 ACR は採尿条件によって値が変動することから，より正確な診断が求められる場合には複数回の検査による診断が必要である．更に，高血圧患者や肥満患者でも微量アルブミン尿が出現するため，疾患特異性に乏しいことも指摘されている．これらの問題に対して，種々の網羅的解析にて，より特異的かつ早期の診断指標の探索も進められているが，現時点で尿中 ACR に勝る指標の確立には至っていない．近年，糖尿病患者の中には，顕性アルブミン尿を伴わずに腎機能が低下する症例が存在し，その有病率が年々増加していること，その病態も高い死亡率と関連することが報告されている（Afkarian 2016 ; Kramer 2018）．このような臨床的背景もあり，日本腎臓学会と日本糖尿病学会から，尿中 ACR の数値で規定される典型的な糖尿病性腎症に加えて，尿中 ACR の増加を伴わない腎機能低下も含めた疾患概念として糖尿病性腎臓病（以下，DKD）が提示されている．更に，DKD を含む疾患概念として糖尿病合併 CKD も存在している．糖尿病性腎症（以下，DN），DKD，糖尿病合併 CKD（以下，CKD with diabetes）との包含関係は，エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 内に図 2.5.1.2－1 のように示されている（日本腎臓学会 2018）．当該ガイドラインでは DKD は典型的な DN に加え，顕性アルブミン尿を伴わないまま糸球体濾過量（以下，GFR）が低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む概念であり，さらに CKD with diabetes は糖尿病と直接関連しない腎疾患患者が糖尿病を合併した場合を含む，より広い概念と定義されている．なお，DN，DKD，CKD with diabetes を厳密に鑑別することは必ずしも容易ではなく，境界は破線で示されている．本邦においても DN に代わり DKD を病名として使用する国際的な潮流に合わせるべく，日本腎臓学会及び日本糖尿病学会より DKD の疾患概念が普及・啓発されている段階である．

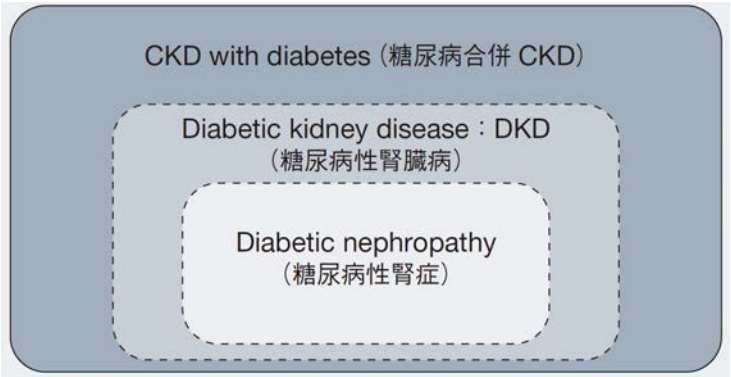


図 2.5.1.2－1　DKD の概念図

今回の申請における pivotal 試験である CREDENCE 試験の対象は「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 CKD 及び顕性アルブミン尿を伴う患者」である．本対象のうち，「最大承認用量の ACEi 又は ARB による標準治療を受けている」に関しては，Janssen Research & Development 社（以下，JRD 社）が実施した 2 つの大規模な CV アウトカム試験（DIA3008 及び DIA4003 試験）を統合した CANVAS Program の結果（Neal 2017）及び日本腎臓学会より報告された，本邦における，包括的 CKD 臨床効果情報データベースを用いた SGLT2 阻害薬とその他の血糖降下薬を比較したリアルワールドデータの解析結果（Nagasu 2021）から，腎イベント抑制効果は ACEi 又は ARB の併用の有無によらず，一貫性を示しており，ACEi 又は ARB を併用していない患者においても本剤の有効性は十分期待でき，当該薬剤との併用を必須とする必要はないと考える．

「ステージ 2 又は 3 の CKD」とは，具体的には GFR が 30 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の被験者を指しており，30 mL/min/1.73m^2 未満及び 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の被験者が CKD の GFR の定義（GFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）とは異なるが，いずれの被験者層も CKD のアルブミン尿の定義（30 mg/gCr 以上）に該当している．なお，GFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者層には当該患者を対象とした臨床試験成績が限られていること及び米国，欧州の INVOKANA の添付文書の記載を踏まえ，カナグル錠の添付文書に注意喚起することを考えている．

「顕性アルブミン尿を伴う患者」に関しては，CREDENCE 試験のランダム化割付時点において尿中 ACR が 300 mg/g 未満の被験者は両群あわせて 500 名程度と症例数は限られているものの，当該部分集団における有効性は，全集団と一貫した傾向が認められている．国内第 III 相試験においても当該部分集団は両群あわせて 40 名程度と限られ，イベントがほぼ発生していない等，評価が困難な項目が多数あるが，主要評価項目である eGFR 30% decline 発生割合では本薬の有効性が認められている．また，CANVAS Program の尿中 ACR 層別解析から顕性アルブミン尿を伴わない患者においても本剤の有効性は十分に期待できる（Neuen 2019）と考えるが，カナグル錠の添付文書に注意喚起することとする．

非糖尿病性腎疾患については試験の対象としていなかったものの，下記に示す理由から本剤

の投与対象として含まれると考える．CKD は，糖尿病，高血圧，糸球体腎炎等の多数の原因，また，その病態の進行には複数の要因の関与が考えられる疾患である．CREDENCE 試験及び国内第 III 相試験では，医療実態を考慮して，被験者の選択基準に腎生検を設定していないことから，両試験の対象集団における CKD の原因としては，糖尿病に起因する CKD，糖尿病及び非糖尿病性腎疾患の両方に起因する CKD，あるいは糖尿病を合併した非糖尿病性腎疾患に起因する CKD が含まれている可能性があると考える．

したがって，CREDENCE 試験及び国内第 III 相試験では，非糖尿病性腎疾患を除外基準と設定しているが，対象集団は CKD の原因が特定されていない「2 型糖尿病を伴う CKD」患者，すなわち，非糖尿病性腎疾患の関与のある患者を含む患者集団であり，そのような対象集団に対して，本剤の有効性，安全性が示されたことから，非糖尿病性腎疾患に起因する CKD 患者集団も当該患者を対象とした臨床試験成績がない旨を添付文書で情報提供した上であれば，本剤の投与対象として含まれると考える．

以上より，CREDENCE 試験の対象を踏まえ，上記の添付文書を用いた注意喚起及び情報提供を実施することで，本剤の申請効能・効果である「2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病」は本剤の治療対象である CREDENCE 試験の対象と一致し，適切である．

2.5.1.2.2　糖尿病性腎症の治療薬

本邦で糖尿病性腎症に対する適応を有する薬剤は，高血圧及び蛋白尿（尿中 ACR 300 mg/g 以上）を伴う 2 型糖尿病患者に使用が限られているロサルタンカリウム（ARB）及び 1 型糖尿病患者に使用が限られているイミダプリル塩酸塩（ACEi）の 2 剤のみである．ACEi 又は ARB の腎臓保護作用は全身血圧の低下に起因すると考えられる効果のみでは説明できず，当該薬剤の糸球体輸出細動脈の拡張による糸球体内圧の低下及び過剰濾過の是正が関係している可能性がある（Viberti 2002）．2 型糖尿病かつ顕性アルブミン尿の患者において，ACEi 又は ARB による尿中 ACR の低下は CKD の進行及び CV イベントの発生率の抑制と相関することが報告されている（Ninomiya 2009）．したがって，ACEi 又は ARB とは異なる作用機序により尿中 ACR 低下作用を示し，かつ，これらの薬剤に追加して使用できる薬剤は，糖尿病性腎症患者において付加的な腎臓保護作用を示し，CV イベント発生のリスクを更に抑制すると考えられる．現状では ESKD まで進行する CKD 患者数は増え続けており，ACEi 又は ARB 単独による腎臓保護作用だけでは十分な治療は困難であるため（Ahmad 2015 ; Casas 2005），医療現場からは新たな治療薬の開発が求められている．

米国ではこれまで糖尿病性腎症の治療薬として，本邦で承認されているロサルタンカリウム（ARB），高血圧及び蛋白尿（尿中 ACR 300 mg/gCr 以上）を伴う 2 型糖尿病患者に使用が限られているイルベサルタン（ARB）及び 1 型糖尿病及び網膜症を有する糖尿性腎症（蛋白尿 500 mg/day 以上）に使用が限られているカプトプリル（ACEi）のレニンーアンジオテンシン系阻害薬（以下，RAS 阻害薬）の 3 剤であった．しかし，2019 年 9 月にカナグリフロジンが「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.」の効能・効果で，また，2021 年 4 月にダパグリフロジンが「To reduce the risk of sustained eGFR decline, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization for heart failure in adults with chronic kidney disease at risk of progression.」の効能・効果で承認され，新たなメカニズムの薬剤が使用されている．

2.5.1.3　目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

2 型糖尿病における CKD の臨床的進行にはばらつきがあるが，これは主として，高血糖だけでなく，虚血性の腎損傷を引き起こす尿細管間質の線維化や血流の低下も含めた，多くの原因が関連しているためと考えられる．ただし，グルコースと共役したナトリウムの尿細管細胞への輸送が亢進することによる，単一ネフロンにおける過剰濾過，近位尿細管に生じる糖毒性及び尿細管細胞増殖は，2 型糖尿病患者に共通した特徴である（Trevisan 2017）．

カナグリフロジンは，SGLT2 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（Cherney 2013；Thomson 2012）．SGLT2 阻害薬の作用は，輸出細動脈の拡張を介して作用する 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．

カナグリフロジンは，2 型糖尿病及び CV 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，腎臓保護作用のエビデンスを示した．これらの試験では，カナグリフロジン投与により，プラセボと比較してアルブミン尿進行（アルブミン尿のベースラインからの 30%の増加，又は正常アルブミン尿から微量アルブミン尿へ，若しくは微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿への変化と定義）のリスクが 27%減少した．また，多様な探索的腎複合評価項目でも有意なリスク減少が認められ，eGFR の持続的な 40%減少，ESKD，又は腎死の複合リスクが 40%減少し，血清クレアチニンの倍化，腎死，又は ESKD の複合リスクが 47%減少した（Neal 2017 ； Neuen 2018）．また，CANVAS Program の事後解析により，カナグリフロジンが 13 週後から追跡期間終了時までの年間の eGFR の低下を有意に遅延させたことが示されており，この長期の eGFR 値の傾きについてプラセボを差し引いた傾きの平均値は，ベースラインの eGFR が 90 mL/min/1.73m^2 以上，60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満，45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満，及び 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者でそれぞれ年に 1.47，1.09，1.05，及び 1.35 mL/min/1.73 m^2 であった（Neuen

2018）．なお，CANVAS Program は ESKD のリスクが低く，腎機能が比較的温存されている患者集団で実施された試験であるため，共同開発会社である JRD 社は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）（DNE3001 試験）を実施した．CREDENCE 試験は，SGLT2 阻害薬として初めての腎アウトカムに特化した試験であり，CANVAS Program で認められたカナグリフロジンの腎臓保護作用を，1 日最大承認用量の ACEi 又は ARB を含む標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の CKD 及び顕性アルブミン尿の患者において確認することを目的として実施された試験である．

2.5.1.4　臨床開発計画

本承認事項一部変更申請においては，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．それらの試験デザイン概要を表 2.5.1.4－1 に示した．すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施された．また，TA-7284-14 試験は，「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」（井関 2018）に基づき実施された．

表 2.5.1.4－1　有効性及び安全性を評価した臨床試験

試験番号 （試験名）	試験デザイン	対象	投与量 （投与方法）	被験者数	治験薬曝露期間（平均値）	添付資料番号
DNE3001 （CREDENCE 試験）	第 III 相 国際共同治験 事象観察（event-driven）試験	標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の CKD 及び顕性アルブミン尿を伴う患者	・Canagliflozin 100 mg（1 日 1 回） ・プラセボ（1 日 1 回）	4401 名（被験薬 2202 名，プラセボ 2199 名）	114.62 週間	5.3.5.1－1 評価資料
TA-7284-14	第 III 相 長期投与試験	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	・TA-7284 100 mg（1 日 1 回） ・プラセボ（1 日 1 回）	308 名（被験薬 154 名，プラセボ 154 名）	93.12 週間	5.3.5.1－2 評価資料

TA-7284-14 試験の実施にあたっては，[redacted]対面助言[redacted]並びに[redacted]を実施した．[redacted]において，国内第 III 相試験は「[redacted]した．また，[redacted]」に加え，副次有効性評価項目や安全性評価項目等も踏まえて総合的に判断すること

とした．なお，[redacted]，カナグリフロジンの糖尿病性腎症（顕性腎症期）に対する有効性及び安全性の評価に際しては，(1) [redacted]，(2) [redacted]，(3) [redacted]，の 3 点が前提となることが示された．したがって，今回の申請ではこの 3 点を説明し，示していくこととした．[redacted]国内第 III 相試験の位置づけ及び申請の前提を図 2.5.1.4－1 に示した．

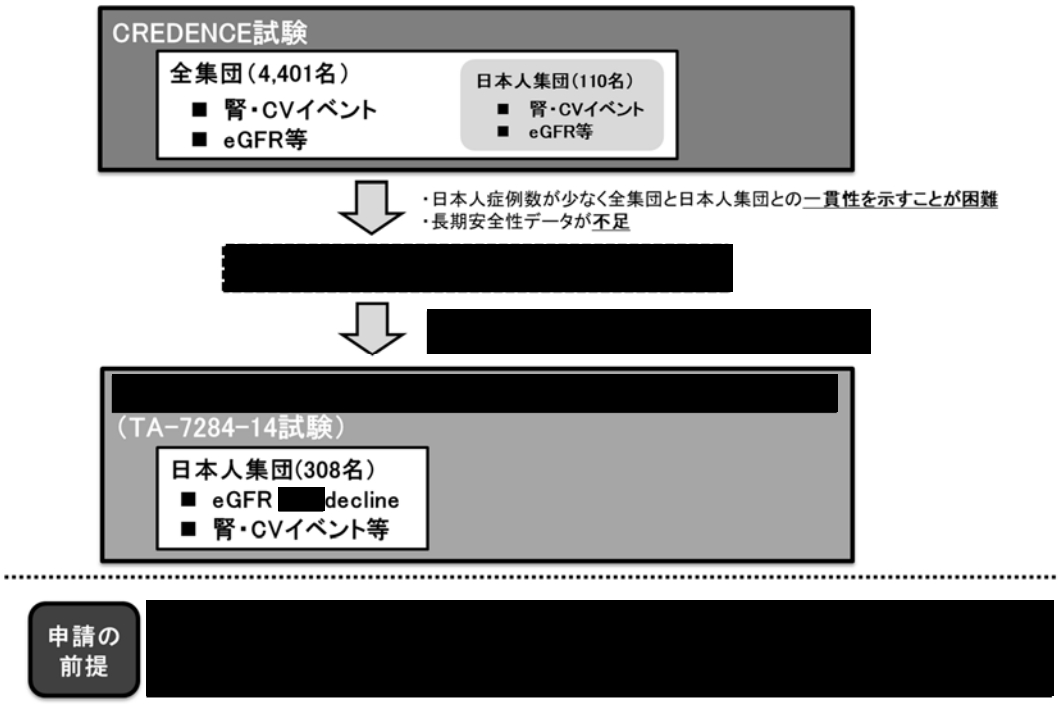


図 2.5.1.4－1　国内第 III 相試験（TA-7284-14 試験）の位置づけ及び申請の前提

以上の[redacted] TA-7284-14 試験を実施し，機構から示された 3 点の前提を満たす良好な結果が得られたことから，以下の内容でカナグル錠 100 mg の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした（下線部：変更箇所）．

【効能又は効果（案）】

・2 型糖尿病

・2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病

【用法及び用量（案）】

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．

｛効能又は効果（案）（下線部）の根拠｝

今回の申請における pivotal 試験である CREDENCE 試験では被験者の選択基準に腎生検を設定していない．これは CKD 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たものである．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，CREDENCE 試験の被験者集団を表したものとして，「2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病」が適切と考えられる．なお，TA-7284-14 試験は CREDENCE 試験との類似性を評価するという目的から，主な選択基準及び除外基準は CREDENCE 試験と同様の基準を設定した．

なお，米国では JRD 社が CREDENCE 試験の結果に基づいて，2019 年 9 月に「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.」の効能・効果で承認を取得している．また，欧州においても 2020 年 6 月に CREDENCE 試験成績が添付文書に追記され，2021 年 4 月現在，米国，欧州を含む海外 40 ヶ国以上で同様の承認を取得，又は CREDENCE 試験成績が追記されている．

2.5.1.5　試験のデザイン，実施，解析に関して，現行の標準的方法との一致点，不一致点

2.5.1.5.1　CREDENCE 試験

CREDENCE 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，ステージ 2 又は 3 の 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，並行群間比較試験である．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 CV 死の複合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った．試験デザインについては，米国食品医薬品局（以下，FDA）から科学的助言を受け，また，Scientific Advice Working Party の勧告に関しては，欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CHMP）から科学的助言を受けた．

CREDENCE 試験は，予定治験期間を 5～5.5 年（約 2～2.5 年の被験者登録期を含む），主要評価項目である血清クレアチニンの倍化，ESKD，腎死，及び CV 死の複合評価項目の目標イベント数を約 844 件とする事象観察試験である（Jardine 2017）．治験実施計画書に定められた中間解析は被験者 413 名が主要評価項目に含まれるイベントを発現した時点で｛評価項目判定委員会（以下，EAC）が確認｝実施された．有効性について事前に設定した中止基準が満たされていたため，独立データモニタリング委員会（以下，IDMC）は本治験の早期中止を勧告した（中間解析の詳細は 5.3.5.1－1 第 3.5.4 項，第 3.11.1 項を参照）．これを受けて，グローバル治験終了日（以下，GTED）が発表され，その後，最終来院が実施された．GTED 期間終了時までに収集された主要評価項目は，計 585 件であった（5.3.5.1－1 第 3.1.1 項）．

治験責任（分担）医師は，治験期間全体を通じて，それぞれの地域において刊行されている治療ガイドラインに記載された標準治療に従い，食事のカウンセリング，助言並びに血糖，高

血圧及び脂質の管理を実施した（NKF 2007 ; NKF 2012）．実施医療機関が参照できる標準治療ガイダンスの参考文献として，米国糖尿病学会の「Standards of Medical Care in Diabetes」の最新版をすべての実施医療機関に提供した．

CREDENCE 試験の被験者集団，目的，評価項目及び解析方法に関する詳細は，2.5.4.2.1 に示した．

2.5.1.5.2　TA-7284-14 試験

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，並行群間比較試験である．

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）」とした．なお，TA-7284-14 試験における eGFR は，日本人の GFR 推算式にて算出した．TA-7284-14 試験の目的は，CREDENCE 試験結果との類似性を評価することであるから，主な選択基準及び除外基準については，CREDENCE 試験と同様の基準を設定した．

TA-7284-14 試験の被験者集団，目的，評価項目及び解析方法に関する詳細は，2.5.4.2.2 に示した．

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

CREDENCE 試験で使用した JRD 社製剤は，海外市販製剤である INVOKANA tablets 100 mg をゼラチンカプセルでオーバーカプセル化した製剤である．また，TA-7284-14 試験製剤は，国内で既承認のカナグル錠 100 mg と同じ製剤である．CREDENCE 試験で使用したオーバーカプセル化製剤と INVOKANA tablets 100 mg 間の生物学的同等性は，溶出試験，並びに健康成人及び 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 I 相試験（複数用量における単回投与及び反復投与試験の計 21 試験）を統合した薬物動態解析により確認した．INVOKANA tablets 100 mg と TA-7284-14 試験で使用したカナグル錠 100 mg 間の生物学的同等性に関しては，初回申請時 CTD2.7.1 に示した，ヒトバイオアベイラビリティ試験及び溶出試験により確認されている．以上のことから，CREDENCE 試験で使用した JRD 社製剤と TA-7284-14 試験で使用した製剤は，生物学的同等性が確認されていると考える．詳細は 2.7.1 に記載した．

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　CREDENCE 試験における用量の選択

CREDENCE 試験では，共同開発会社である JRD 社により，以下に示すとおり，カナグリフ

ロジンの用量 100 mg が選択された.

過去の複数の臨床試験において，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（Holtkamp 2011）.

CREDENCE 試験の治験実施計画書の Figure 1 に示すように, CANVAS 試験（DIA3008 試験）の 52 週間にわたる投与後，ベースラインで微量及び顕性アルブミン尿が認められた被験者において，カナグリフロジン投与による尿中 ACR の低下が認められた（5.3.5.1－1 付録 1 の治験実施計画書の Figure 1）．顕性アルブミン尿が認められた CANVAS 試験（DIA3008 試験）の被験者において，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，プラセボ群で-3.6%，カナグリフロジン 100 mg 群で-58.6%，カナグリフロジン 300 mg 群で-53.3%であった（5.3.5.1－1 付録 1 の治験実施計画書の第 1.2 項）．尿中 ACR の低下に用量相関性は認められず，CANVAS 試験（DIA3008 試験）では被験者の約 80%がベースライン時に ACEi 又は ARB を服用していたにもかかわらず，カナグリフロジン 100 mg 及び 300 mg の用量で尿中 ACR の有意かつ同程度の低下が認められた.

また, CREDENCE 試験の試験デザインの検討にあたって, JRD 社では, ベースラインの eGFR 値が 30 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の被験者における安全性を評価するために，DIA3004 試験の被験者，並びに DIA3005 試験，DIA3010 試験及び CANVAS 試験（DIA3008 試験）の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフまでの部分集団からなる併合集団「Moderate Renal Impairment Dataset（DS2）」を構築した.

この被験者集団における有害事象の要約を表 2.5.3.1－1，いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の内訳を表 2.5.3.1－2 に示した．表に示すとおり，この被験者集団における中止に至った有害事象及び低血圧の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン 100 mg 群の方がカナグリフロジン 300 mg 群よりも低かった.

表 2.5.3.1－1　有害事象の要約（レスキュー薬の使用前）
（Moderate Renal Impairment Dataset，SAF）

Number (%) of Subjects with at least one TEAE of following Types	Placebo (N=382) n (%)	Cana 100 mg (N=338) n (%)	Cana 300 mg (N=365) n (%)	All Cana (N=703) n (%)
Any adverse events	261 (68.3)	247 (73.1)	272 (74.5)	519 (73.8)
Adverse events leading to discontinuation	19 (5.0)	16 (4.7)	27 (7.4)	43 (6.1)
Adverse events related to study drug[a]	79 (20.7)	91 (26.9)	119 (32.6)	210 (29.9)
Adverse events related to study drug[a] and leading to discontinuation	8 (2.1)	9 (2.7)	19 (5.2)	28 (4.0)
Serious adverse events	65 (17.0)	44 (13.0)	51 (14.0)	95 (13.5)
Serious adverse events leading to discontinuation	12 (3.1)	7 (2.1)	11 (3.0)	18 (2.6)
Serious adverse events related to study drug[a]	5 (1.3)	3 (0.9)	6 (1.6)	9 (1.3)
Serious adverse events related to study drug[a] and leading to discontinuation	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (1.4)	7 (1.0)
Deaths	5 (1.3)	3 (0.9)	3 (0.8)	6 (0.9)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator and the number of subjects experiencing at least an adverse event prior to the use of rescue medication.

a) Related to study drug includes following relationships as determined by investigator: possibly related, probably related and very likely related.

tae00_02_rae1.rtf generated by rae1.sas, 18APR2012 17:18

表 2.5.3.1－2　いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の内訳（レスキュー薬の使用前）（Moderate Renal Impairment Dataset，SAF）

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	Placebo (N=382) n (%)	Cana 100 mg (N=338) n (%)	Cana 300 mg (N=365) n (%)	All Cana (N=703) n (%)
Total no. subjects with the AEs	261 (68.3)	247 (73.1)	272 (74.5)	519 (73.8)
Blood and Lymphatic System Disorders	14 (3.7)	6 (1.8)	4 (1.1)	10 (1.4)
Anaemia	12 (3.1)	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
Gastrointestinal Disorders	59 (15.4)	63 (18.6)	70 (19.2)	133 (18.9)
Constipation	6 (1.6)	8 (2.4)	10 (2.7)	18 (2.6)
Diarrhoea	20 (5.2)	8 (2.4)	24 (6.6)	32 (4.6)
Nausea	12 (3.1)	10 (3.0)	10 (2.7)	20 (2.8)
General Disorders and Administration Site Conditions	46 (12.0)	43 (12.7)	36 (9.9)	79 (11.2)
Chest Pain	7 (1.8)	5 (1.5)	9 (2.5)	14 (2.0)
Fatigue	7 (1.8)	9 (2.7)	8 (2.2)	17 (2.4)
Oedema Peripheral	16 (4.2)	8 (2.4)	7 (1.9)	15 (2.1)
Infections and Infestations	134 (35.1)	116 (34.3)	117 (32.1)	233 (33.1)
Bronchitis	15 (3.9)	10 (3.0)	9 (2.5)	19 (2.7)
Gastroenteritis	5 (1.3)	7 (2.1)	1 (0.3)	8 (1.1)
Influenza	8 (2.1)	10 (3.0)	7 (1.9)	17 (2.4)
Nasopharyngitis	26 (6.8)	19 (5.6)	22 (6.0)	41 (5.8)
Pneumonia	8 (2.1)	5 (1.5)	4 (1.1)	9 (1.3)
Sinusitis	9 (2.4)	6 (1.8)	7 (1.9)	13 (1.8)
Upper Respiratory Tract Infection	24 (6.3)	21 (6.2)	19 (5.2)	40 (5.7)
Urinary Tract Infection	19 (5.0)	15 (4.4)	21 (5.8)	36 (5.1)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	34 (8.9)	31 (9.2)	36 (9.9)	67 (9.5)
Contusion	8 (2.1)	2 (0.6)	6 (1.6)	8 (1.1)
Investigations	36 (9.4)	36 (10.7)	49 (13.4)	85 (12.1)
Blood Creatinine Increased	7 (1.8)	15 (4.4)	20 (5.5)	35 (5.0)
Blood Urea Increased	6 (1.6)	6 (1.8)	12 (3.3)	18 (2.6)

表 2.5.3.1－2　いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の内訳（レスキュー薬の使用前）（Moderate Renal Impairment Dataset，SAF）（続き）

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	Placebo (N=382) n (%)	Cana 100 mg (N=338) n (%)	Cana 300 mg (N=365) n (%)	All Cana (N=703) n (%)
Metabolism and Nutrition Disorders	66 (17.3)	66 (19.5)	74 (20.3)	140 (19.9)
Hyperglycaemia	15 (3.9)	6 (1.8)	5 (1.4)	11 (1.6)
Hypoglycaemia	26 (6.8)	42 (12.4)	43 (11.8)	85 (12.1)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	63 (16.5)	51 (15.1)	56 (15.3)	107 (15.2)
Arthralgia	13 (3.4)	7 (2.1)	10 (2.7)	17 (2.4)
Back Pain	10 (2.6)	11 (3.3)	13 (3.6)	24 (3.4)
Muscle Spasms	9 (2.4)	3 (0.9)	9 (2.5)	12 (1.7)
Osteoarthritis	6 (1.6)	7 (2.1)	4 (1.1)	11 (1.6)
Pain in Extremity	6 (1.6)	11 (3.3)	8 (2.2)	19 (2.7)
Nervous System Disorders	42 (11.0)	52 (15.4)	43 (11.8)	95 (13.5)
Dizziness	3 (0.8)	6 (1.8)	8 (2.2)	14 (2.0)
Dizziness Postural	2 (0.5)	7 (2.1)	7 (1.9)	14 (2.0)
Headache	9 (2.4)	16 (4.7)	9 (2.5)	25 (3.6)
Renal and Urinary Disorders	33 (8.6)	34 (10.1)	41 (11.2)	75 (10.7)
Pollakiuria	7 (1.8)	7 (2.1)	9 (2.5)	16 (2.3)
Renal Impairment	5 (1.3)	8 (2.4)	9 (2.5)	17 (2.4)
Reproductive System and Breast Disorders	5 (1.3)	15 (4.4)	21 (5.8)	36 (5.1)
Balanitis	3 (0.8)	2 (0.6)	8 (2.2)	10 (1.4)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	34 (8.9)	32 (9.5)	24 (6.6)	56 (8.0)
Cough	9 (2.4)	9 (2.7)	7 (1.9)	16 (2.3)
Dyspnoea	6 (1.6)	8 (2.4)	2 (0.5)	10 (1.4)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	24 (6.3)	37 (10.9)	47 (12.9)	84 (11.9)
Rash	4 (1.0)	4 (1.2)	8 (2.2)	12 (1.7)
Skin Ulcer	1 (0.3)	9 (2.7)	5 (1.4)	14 (2.0)

表 2.5.3.1－2　いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の内訳（レスキュー薬の使用前）（Moderate Renal Impairment Dataset，SAF）（続き）

	Placebo	Cana 100 mg	Cana 300 mg	All Cana
Body System Or Organ Class	(N=382)	(N=338)	(N=365)	(N=703)
Dictionary-Derived Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Vascular Disorders	21 (5.5)	26 (7.7)	33 (9.0)	59 (8.4)
Hypertension	12 (3.1)	8 (2.4)	6 (1.6)	14 (2.0)
Hypotension	2 (0.5)	7 (2.1)	14 (3.8)	21 (3.0)

Note: Percentages Calculated With The Number of Subjects In Each Group As Denominator. Incidence Is Based On The Number of Subjects Experiencing At Least One Adverse Event, Not The Number of Events, prior to use of rescue medication.
tae03_02_rae2.rtf generated by rae2.sas, 18APR2012 17:19

また，CREDENCE 試験における用量選択のサポートデータとして，CANVAS 試験（DIA3008 試験）の治験実施計画書改訂 INT[redacted]までのデータに関しても，あわせて検討した．CANVAS 試験（DIA3008 試験）における体液量減少の有害事象の内訳を表 2.5.3.1－3，低血糖の有害事象の要約を表 2.5.3.1－4，腎関連有害事象の内訳を表 2.5.3.1－5 に示した．体液量減少，低血糖及び腎関連有害事象の発現割合は，カナグリフロジン 100 mg 群の方がカナグリフロジン 300 mg 群よりも低かった．

表 2.5.3.1－3　体液量減少の有害事象の内訳（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，INT-[redacted] まで）
（DIA3008 試験，On-treatment）

Dictionary-Derived Term	Placebo (N=1441) n (%)	Cana 100 mg (N=1445) n (%)	Cana 300 mg (N=1441) n (%)	Cana Total (N=2886) n (%)
Total no. subjects with the AEs	67 (4.6)	90 (6.2)	109 (7.6)	199 (6.9)
Incidence rate per 1000 person-years	18.52	23.35	28.69	26.00
Blood pressure decreased	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Blood pressure orthostatic decreased	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Dehydration	11 (0.8)	3 (0.2)	9 (0.6)	12 (0.4)
Dizziness postural	19 (1.3)	26 (1.8)	23 (1.6)	49 (1.7)
Hypotension	16 (1.1)	39 (2.7)	52 (3.6)	91 (3.2)
Hypovolaemia	1 (0.1)	0	0	0
Hypovolaemic shock	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Orthostatic hypotension	8 (0.6)	10 (0.7)	21 (1.5)	31 (1.1)
Orthostatic intolerance	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Presyncope	9 (0.6)	4 (0.3)	3 (0.2)	7 (0.2)
Syncope	13 (0.9)	16 (1.1)	16 (1.1)	32 (1.1)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
tsfae30c_vd_s1.rtf generated by tsfae30c_vd_s1.sas, 29AUG2017 09:22

表 2.5.3.1－4　低血糖の有害事象の要約（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，INT-[redacted]まで）（DIA3008 試験，On-treatment）

	------- Placebo ------- ------- (N=1441) ------		----- Cana 100 mg ----- ------- (N=1445) ------		----- Cana 300 mg ----- ------- (N=1441) ------		------ Cana Total ----- ------- (N=2886) ------	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	168 (11.7)	46.45	178 (12.3)	46.17	205 (14.2)	53.96	383 (13.3)	50.04
Adverse Events Leading to Discontinuation	1 (0.1)	0.28	1 (0.1)	0.26	3 (0.2)	0.79	4 (0.1)	0.52
Adverse Events Related to Study Drug*	92 (6.4)	25.44	105 (7.3)	27.24	132 (9.2)	34.75	237 (8.2)	30.96
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	1 (0.1)	0.28	1 (0.1)	0.26	3 (0.2)	0.79	4 (0.1)	0.52
Serious Adverse Events	6 (0.4)	1.66	8 (0.6)	2.08	7 (0.5)	1.84	15 (0.5)	1.96
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	1 (0.1)	0.28	0		1 (0.1)	0.26	1 (<0.1)	0.13
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	2 (0.1)	0.55	2 (0.1)	0.52	2 (0.1)	0.53	4 (0.1)	0.52
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	1 (0.1)	0.28	0		1 (0.1)	0.26	1 (<0.1)	0.13

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: *Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days up to [redacted]20[redacted].
tsfae12a_hypo_s1.rtf generated by tsfae12a_hypo_s1.sas, 29AUG2017 09:23

表 2.5.3.1－5　腎関連有害事象の内訳（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，INT-[redacted]まで）
（DIA3008 試験，On-treatment）

Dictionary-Derived Term	Placebo (N=1441) n (%)	Cana 100 mg (N=1445) n (%)	Cana 300 mg (N=1441) n (%)	Cana Total (N=2886) n (%)
Total no. subjects with the AEs	63 (4.4)	63 (4.4)	88 (6.1)	151 (5.2)
Incidence rate per 1000 person-years	17.42	16.34	23.17	19.73
Acute kidney injury	15 (1.0)	10 (0.7)	13 (0.9)	23 (0.8)
Acute prerenal failure	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Blood creatinine increased	22 (1.5)	30 (2.1)	32 (2.2)	62 (2.1)
Blood urea increased	14 (1.0)	20 (1.4)	21 (1.5)	41 (1.4)
Glomerular filtration rate decreased	15 (1.0)	10 (0.7)	22 (1.5)	32 (1.1)
Hypercreatininaemia	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Nephritis	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Oliguria	2 (0.1)	0	0	0
Prerenal failure	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Renal failure	6 (0.4)	6 (0.4)	4 (0.3)	10 (0.3)
Renal impairment	7 (0.5)	12 (0.8)	19 (1.3)	31 (1.1)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
tsfae28c_rn_s1.rtf generated by tsfae28c_rn_s1.sas, 29AUG2017 09:36

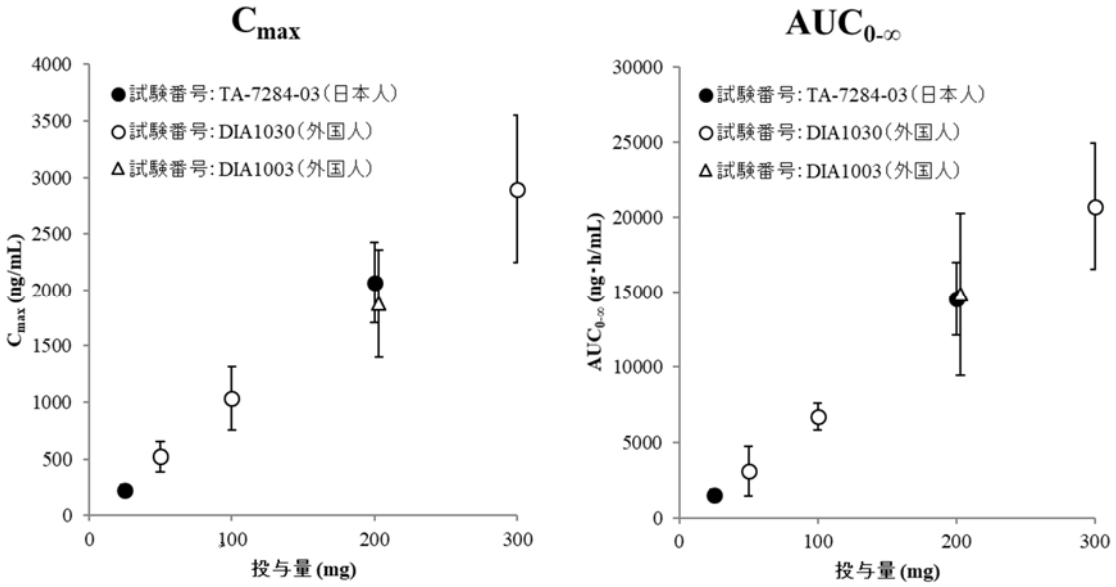
以上より，カナグリフロジン 100 mg と 300 mg の有効性に関しては同程度の尿中 ACR の低下が認められ，尿中 ACR の低下に用量相関性がないこと，また，安全性に関して，中止に至った有害事象及びいくつかの注目すべき有害事象の発現割合はカナグリフロジン 100 mg 群の方が 300 mg 群よりも低かったことから，JRD 社が FDA 及び欧州医薬品庁（以下，EMA）とも協議の上で，CREDENCE 試験におけるカナグリフロジンの用量は 100 mg の方が適切であると判断された.

2.5.3.2　日本人と外国人の薬物動態の類似性

日本人と外国人におけるカナグリフロジンの薬物動態比較を目的とした臨床試験は実施していないが，臨床用量である 100 mg を含む用量範囲で実施された国内外の薬物動態試験成績を用いて，日本人と外国人の薬物動態の類似性を検討した.

健康成人における薬物動態の類似性について，日本人は TA-7284-03 試験（25 mg 及び 200 mg の単回経口投与），外国人では DIA1030 試験（50 mg，100 mg 及び 300 mg 単回経口投与）及び TA-7284-03 試験と同用量で実施された DIA1003 試験の正常腎機能者データを用いて検討した．なお，これらの試験で用いた製剤は，製剤 1 又は製剤 2（初回申請 CTD2.7.1.1）であった．各試験の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$について，投与量との関係を図 2.5.3.2－1 に，例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を表 2.5.3.2－1 にそれぞれ示した．健康成人におけるカナグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，投与量 25 mg～300 mg の範囲において日本人と外国人ともに投与量にほぼ比例して増加し，日本人と外国人で類似していた．

2 型糖尿病患者の全集団おける薬物動態の類似性について，日本人は TA-7284-02 試験（25 mg，100 mg，200 mg 及び 400 mg，1 日 1 回反復経口投与），外国人は DIA1023 試験（50 mg，100 mg 及び 300 mg，1 日 1 回反復経口投与）で得られた薬物動態データを用いて検討した．なお，これらの試験で用いた製剤は，製剤 1 又は製剤 2（初回申請 CTD2.7.1.1）であった．各試験の C_{max} 及び AUC_{0-24h} について，投与量との関係を図 2.5.3.2－2 に，例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を表 2.5.3.2－2 にそれぞれ示した．2 型糖尿病患者におけるカナグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は，投与量 25 mg～400 mg の範囲において日本人と外国人ともに投与量にほぼ比例して増加し，日本人と外国人で類似していた．



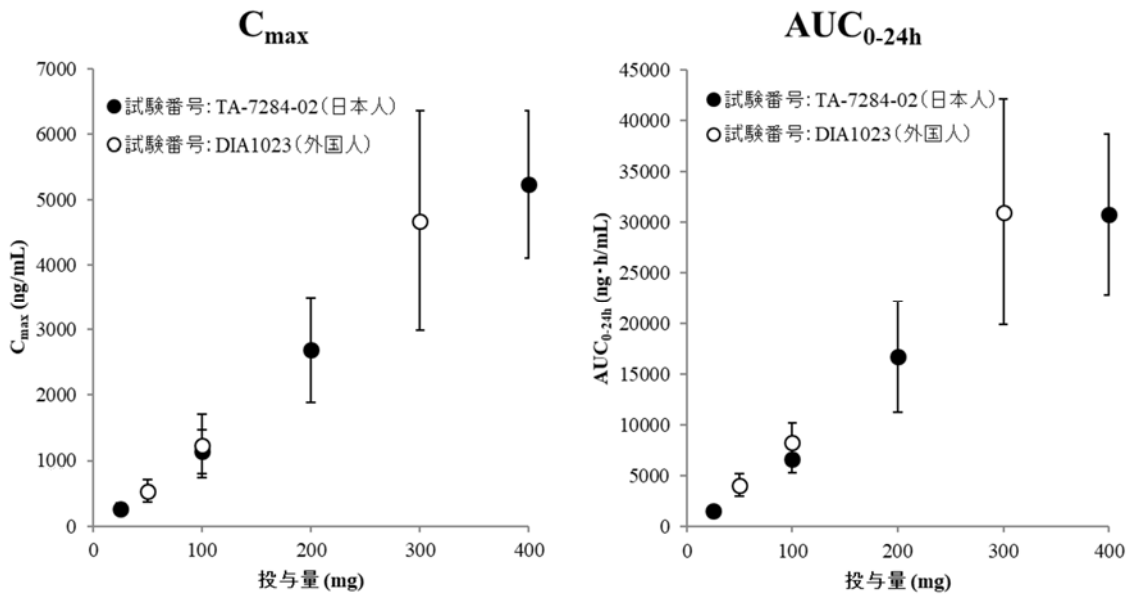
平均値±標準偏差

図 2.5.3.2－1　国内及び海外の健康成人にカナグリフロジンを単回投与したときの投与量とカナグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$との関係

表 2.5.3.2－1　国内及び海外の健康成人にカナグリフロジンを単回投与したときのカナグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	要約統計量	C_{max} (ng/mL)			$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)		
		TA-7284-03	DIA1030	DIA1003*	TA-7284-03	DIA1030	DIA1003*
25	例数	10	-	-	10	-	-
	平均値	223.0764	-	-	1548	-	-
	標準偏差	47.8987	-	-	360	-	-
	最小値	142.9309	-	-	882	-	-
	中央値	225.6463	-	-	1538	-	-
	最大値	285.1534	-	-	2026	-	-
50	例数	-	9	-	-	9	-
	平均値	-	521	-	-	3087	-
	標準偏差	-	132	-	-	1606	-
	最小値	-	359	-	-	2078	-
	中央値	-	483	-	-	2517	-
	最大値	-	729	-	-	7138	-
100	例数	-	9	-	-	8	-
	平均値	-	1031	-	-	6684	-
	標準偏差	-	282	-	-	906	-
	最小値	-	651	-	-	5263	-
	中央値	-	1090	-	-	6388	-
	最大値	-	1510	-	-	8355	-
200	例数	10	-	3	10	-	3
	平均値	2064.5232	-	1880	14561	-	14862
	標準偏差	360.3344	-	475	2435	-	5380
	最小値	1411.9486	-	1360	11163	-	9183
	中央値	2140.9965	-	1990	14258	-	15520
	最大値	2538.9832	-	2290	19184	-	19882
300	例数	-	9	-	-	9	-
	平均値	-	2897	-	-	20732	-
	標準偏差	-	652	-	-	4197	-
	最小値	-	2000	-	-	15754	-
	中央値	-	2740	-	-	19257	-
	最大値	-	3840	-	-	29219	-

*: 正常腎機能者



平均値±標準偏差

図 2.5.3.2－2　国内及び海外の 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンを反復投与したときの定常状態における投与量とカナグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ との関係

表 2.5.3.2－2　国内及び海外の 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンを反復投与したときの定常状態におけるカナグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	要約統計量	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
		TA-7284-02	DIA1023	TA-7284-02	DIA1023
25	例数	12	-	12	-
	平均値	262.5870	-	1556	-
	標準偏差	90.6319	-	387	-
	最小値	123.8226	-	1024	-
	中央値	259.0305	-	1491	-
	最大値	416.9571	-	2315	-
50	例数	-	9	-	9
	平均値	-	536	-	4059
	標準偏差	-	174	-	1105
	最小値	-	307	-	2467
	中央値	-	514	-	3762
	最大値	-	868	-	5665
100	例数	12	8	12	8
	平均値	1136.2797	1227	6635	8225
	標準偏差	329.5880	481	1367	1947
	最小値	739.5296	725	5123	4270
	中央値	1067.8553	1090	6360	8493
	最大値	1746.0792	2160	10036	10851
200	例数	14	-	14	-
	平均値	2688.0783	-	16716	-
	標準偏差	805.0442	-	5464	-
	最小値	1671.2780	-	9946	-
	中央値	2510.7615	-	16746	-
	最大値	4571.0830	-	28183	-
300	例数	-	10	-	10
	平均値	-	4678	-	30995
	標準偏差	-	1685	-	11146
	最小値	-	2430	-	13512
	中央値	-	4510	-	32008
	最大値	-	8350	-	48512
400	例数	13	-	13	-
	平均値	5235.7889	-	30766	-
	標準偏差	1122.6555	-	7916	-
	最小値	3774.5030	-	17213	-
	中央値	5003.8500	-	29544	-
	最大値	8114.8610	-	47267	-

2 型糖尿病患者の薬物動態を検討した試験（TA-7284-02 試験及び DIA1023 試験）では，eGFR が評価されており，eGFR の区分別に薬物動態の類似性について検討した．各試験のベースライン（TA-7284-02 試験：プラセボ投与日，DIA1023 試験：Day -2）における eGFR は，「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」（日本腎臓学会 2018）に基づく区分で層別した．2 型糖尿病患者の eGFR 区分別の薬物動態パラメータの比較結果を図 2.5.3.2－3 に，例数，平均値，標準偏差，中央値，最大値及び最小値を表 2.5.3.2－3 にそれぞれ示した．eGFR 別のカ

ナグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24ht}$ についても日本人と外国人で，明らかな差は見られなかった．なお，TA-7284-02 試験及び DIA1023 試験のベースラインにおける eGFR 区分は「正常又は高値（90 mL/min/1.73m^2 以上）」及び「正常又は軽度低下（60～89 mL/min/1.73m^2）」の範囲のみ分布していた．

尿中蛋白（定性）の陰性と陰性以外の区分別の薬物動態パラメータの比較結果を図 2.5.3.2－4 に，例数，平均値，標準偏差，中央値，最大値及び最小値を表 2.5.3.2－4 にそれぞれ示した．尿中蛋白（定性）別のカナグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ についても日本人と外国人で，明らかな差は見られなかった．

これらの検討から，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と考えられた．

したがって，以上の検討結果を踏まえると，薬物動態の観点から日本人における用法・用量を外国人と同一にすることは適切であると考えられた．

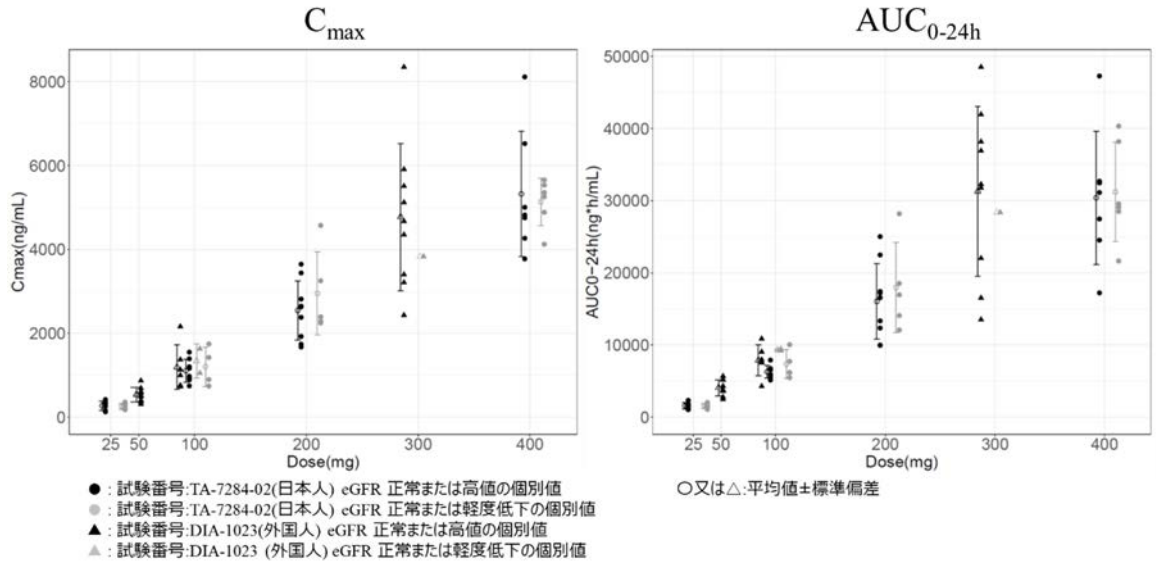


図 2.5.3.2－3　国内及び海外の 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンを反復投与したときの eGFR 区分別の定常状態における投与量とカナグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ との関係

表 2.5.3.2－3　国内及び海外の 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンを反復投与したときの eGFR 区分別の定常状態におけるカナグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	要約統計量	C_{max} (ng/mL)				$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)			
		TA-7284-02		DIA1023		TA-7284-02		DIA1023	
	eGFR	正常又は高値	正常又は軽度低下	正常又は高値	正常又は軽度低下	正常又は高値	正常又は軽度低下	正常又は高値	正常又は軽度低下
25	例数	6	6	-	-	6	6	-	-
	平均値	269.3596	255.8144	-	-	1570	1543	-	-
	標準偏差	112.8761	72.2496	-	-	465	336	-	-
	最小値	123.8226	177.0113	-	-	1024	1069	-	-
	中央値	288.5861	253.4503	-	-	1550	1472	-	-
	最大値	416.9571	357.8436	-	-	2315	2031	-	-
50	例数	-	-	9	-	-	-	9	-
	平均値	-	-	536	-	-	-	4059	-
	標準偏差	-	-	174	-	-	-	1105	-
	最小値	-	-	307	-	-	-	2467	-
	中央値	-	-	514	-	-	-	3762	-
	最大値	-	-	868	-	-	-	5665	-
100	例数	8	4	6	2	8	4	6	2
	平均値	1104.1242	1200.5908	1190	1340	6278	7349	7866	9303
	標準偏差	271.7195	466.6459	533	-	863	2024	2164	-
	最小値	743.8581	739.5296	725	1050	5123	5461	4270	9190
	中央値	1067.8553	1158.3772	1063	1340	6226	6949	7750	9303
	最大値	1548.0357	1746.0792	2160	1630	7890	10036	10851	9415
200	例数	9	5	-	-	9	5	-	-
	平均値	2542.7327	2949.7004	-	-	16027	17957	-	-
	標準偏差	700.7955	995.4868	-	-	5249	6240	-	-
	最小値	1671.2780	2247.0430	-	-	9946	12072	-	-
	中央値	2629.9140	2391.6090	-	-	16551	16941	-	-
	最大値	3646.2790	4571.0830	-	-	25015	28183	-	-
300	例数	-	-	9	1	-	-	9	1
	平均値	-	-	4772	3830	-	-	31286	28372
	標準偏差	-	-	1759	-	-	-	11782	-
	最小値	-	-	2430	-	-	-	13512	-
	中央値	-	-	4670	-	-	-	32260	-
	最大値	-	-	8350	-	-	-	48512	-
400	例数	7	6	-	-	7	6	-	-
	平均値	5322.2331	5134.9373	-	-	30386	31209	-	-
	標準偏差	1496.1543	562.1500	-	-	9234	6902	-	-
	最小値	3774.5030	4122.5970	-	-	17213	21630	-	-
	中央値	4819.8860	5306.7205	-	-	31117	29313	-	-
	最大値	8114.8610	5655.7620	-	-	47267	40325	-	-

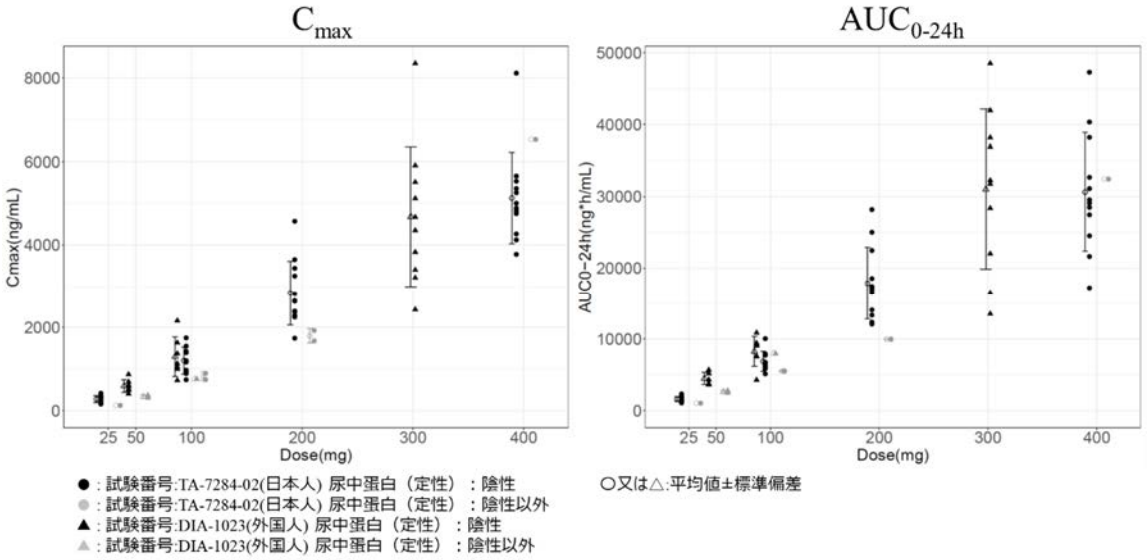


図 2.5.3.2－4　国内及び海外の 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンを反復投与したときの尿中蛋白区分別の定常状態における投与量とカナグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ との関係

表 2.5.3.2－4　国内及び海外の 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンを反復投与したときの尿中蛋白区分別の定常状態におけるカナグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	要約統計量	C_{max} (ng/mL)				$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)			
		TA-7284-02		DIA1023		TA-7284-02		DIA1023	
	尿中蛋白（定性）	陰性	陰性以外	陰性	陰性以外	陰性	陰性以外	陰性	陰性以外
25	例数	11	1	-	-	11	1	-	-
	平均値	275.2019	123.8226	-	-	1605	1024	-	-
	標準偏差	83.2763	-	-	-	366	-	-	-
	最小値	155.4339	-	-	-	1069	-	-	-
	中央値	260.0261	-	-	-	1516	-	-	-
	最大値	416.9571	-	-	-	2315	-	-	-
50	例数	-	-	7	2	-	-	7	2
	平均値	-	-	593	336	-	-	4471	2617
	標準偏差	-	-	152	-	-	-	854	-
	最小値	-	-	403	307	-	-	3593	2467
	中央値	-	-	577	336	-	-	4302	2617
	最大値	-	-	868	364	-	-	5665	2766
100	例数	10	2	7	1	10	2	7	1
	平均値	1199.7295	819.0305	1294	757	6862	5498	8265	7949
	標準偏差	323.5320	-	477	-	1393	-	2100	-
	最小値	739.5296	743.8581	725	-	5123	5461	4270	-
	中央値	1181.7312	819.0305	1130	-	6596	5498	9037	-
	最大値	1746.0792	894.2029	2160	-	10036	5535	10851	-
200	例数	12	2	-	-	12	2	-	-
	平均値	2836.5888	1797.0150	-	-	17843	9955	-	-
	標準偏差	771.1254	-	-	-	5059	-	-	-
	最小値	1738.1740	1671.2780	-	-	12072	9946	-	-
	中央値	2637.4500	1797.0150	-	-	17078	9955	-	-
	最大値	4571.0830	1922.7520	-	-	28183	9963	-	-
300	例数	-	-	10	-	-	-	10	-
	平均値	-	-	4678	-	-	-	30995	-
	標準偏差	-	-	1685	-	-	-	11146	-
	最小値	-	-	2430	-	-	-	13512	-
	中央値	-	-	4510	-	-	-	32008	-
	最大値	-	-	8350	-	-	-	48512	-
400	例数	12	1	-	-	12	1	-	-
	平均値	5128.4813	6523.4800	-	-	30625	32449	-	-
	標準偏差	1100.7409	-	-	-	8251	-	-	-
	最小値	3774.5030	-	-	-	17213	-	-	-
	中央値	4944.7775	-	-	-	29313	-	-	-
	最大値	8114.8610	-	-	-	47267	-	-	-

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性の概括評価に用いた臨床試験

臨床データパッケージの概括を図 2.5.4.1－1 に示した．有効性の評価にあたっては，CREDENCE 試験の全集団における有効性評価に加えて，CREDENCE 試験の全集団と日本人集団の結果の一貫性，及び CREDENCE 試験と TA-7284-14 試験の結果の類似性が確認できるか否かを検討した．

CREDENCE 試験には，日本人 110 名（プラセボ群 53 名，カナグリフロジン群 57 名）が参加していたため，CREDENCE 試験の主要評価項目及び副次評価項目の腎・CV イベント，及び eGFR，尿中 ACR について，日本人集団の結果を追加解析し，全集団と日本人集団との結果の一貫性を評価した．

また，CKD を対象とした複数の臨床試験のメタ解析の結果より 2 年間から 3 年間における eGFR 30% decline 発生割合が ESKD の発現割合と相関していること（Levey 2014），国内で実施されたコホート研究（CKD-JAC）の解析から日本人でも同様の相関が報告されていることから（Matsushita 2016），TA-7284-14 試験では，eGFR 30% decline 発生割合を主要評価項目として規定した．CREDENCE 試験の全集団と TA-7284-14 試験の類似性については，[redacted]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）の点推定値が，両試験とも 0 を上回ることを確認することで両試験の結果の類似性を評価した．また，TA-7284-14 試験の副次評価項目である eGFR 40% decline 発生割合，及び腎・CV イベント，eGFR，尿中 ACR も合わせて，両試験の類似性を評価した．

更に eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層における有効性評価について，CREDENCE 試験の eGFR 層別解析の結果，TA-7284-14 試験の eGFR 層別解析の結果，及び 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有効性データを用いて評価した．

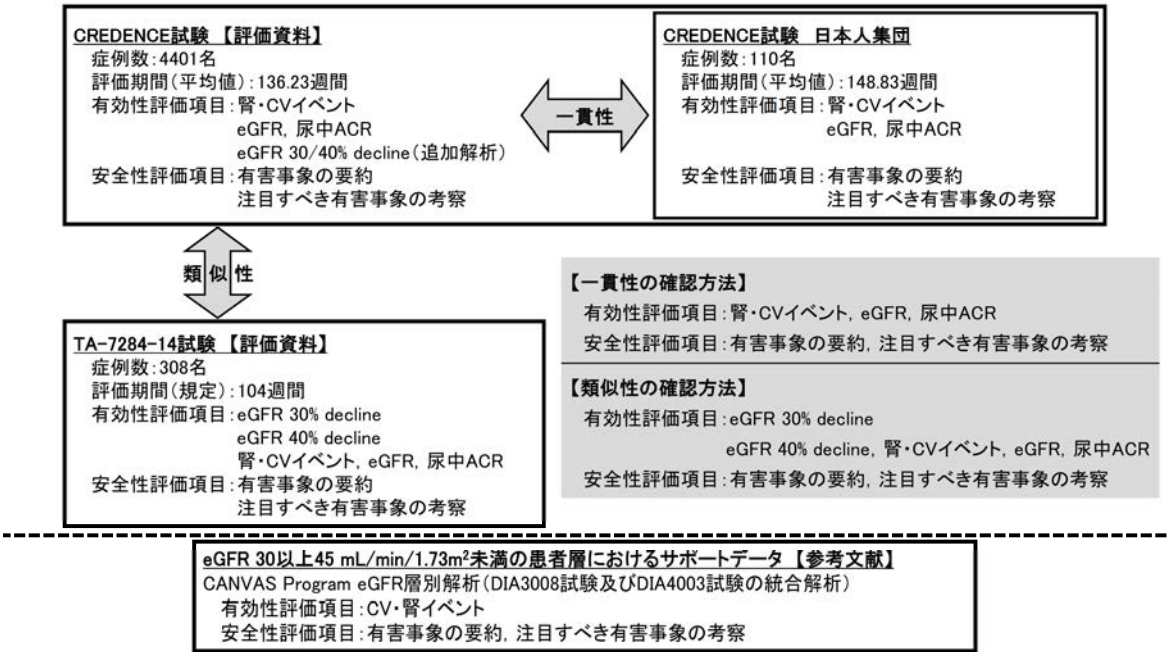


図 2.5.4.1－1　臨床データパッケージの概括

2.5.4.2　試験デザイン及び試験方法

2.5.4.2.1　CREDENCE 試験

(1)　試験デザイン

CREDENCE 試験は，予定治験期間を 5～5.5 年（約 2～2.5 年の被験者登録期を含む），主要評価項目である血清クレアチニンの倍化，ESKD，腎死，及び CV 死の複合評価項目の目標イベント数を約 844 件とする事象観察試験である．図 2.5.4.2－1 に試験デザインを示した．

治験実施計画書に定められた中間解析は，413 名の被験者が主要評価項目に含まれるイベントを発現したことを EAC が確認した時点で実施された．事前に設定した有効性に関する中止基準が満たされていたため，IDMC は本治験の早期中止を勧告した．中間解析の詳細は治験総括報告書（以下，CSR）第 3.5.4 項，第 3.11.1 項を参照すること（5.3.5.1－1 第 3.5.4 項，第 3.11.1 項）．IDMC の勧告に基づいて，GTED が発表され，その後，最終来院が実施された．GTED 期間終了までに収集された主要評価項目のイベント数は，計 585 件であった（5.3.5.1－1 第 3.1.1 項）．

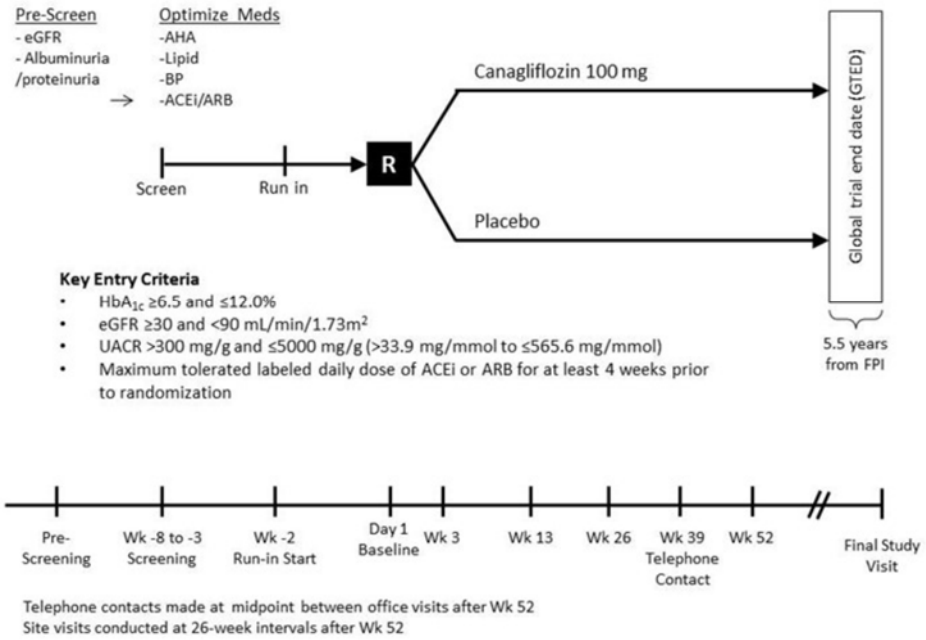


図 2.5.4.2－1　試験デザイン

CREDENCE 試験では，以下の複数の独立した専門家によるモニタリング委員会及び判定委員会が設置された（5.3.5.1－1 第 3.1.1 項）.

- 運営委員会（Steering Committee）：治験のデザイン，実施，及びデータ収集について科学的な助言を提供した.

- IDMC：治験期間全体を通じて蓄積された安全性情報を盲検解除の上で審査し，CV アウトカムのリスク因子に関する被験者管理の潜在的な投与群間差を評価するために，標準治療に関する評価（HbA1c 値，血圧，脂質低下薬の使用など）を検証した.

- EAC：治験の主要及び副次評価項目の構成要素であるすべての腎イベント及び CV イベントを判定した.

- 注目すべき有害事象に関する判定委員会：膵炎，骨折，糖尿病性ケトアシドーシス，及び腎細胞癌の可能性があるすべての有害事象を審査した.

eGFR が 30 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満及び尿中 ACR が 300 を超えて 5000 mg/g 以下（33.9 を超えて 565.6 mg/mmol 以下）の被験者を特定するために，診療カルテの調査又は臨床検査による eGFR｛慢性腎臓病疫学共同研究（以下，CKD-EPI）の式を用いて計算｝と尿中 ACR に基づいた被験者の事前スクリーニングを実施した．適格とされた被験者には次に，中央臨床検査機関による eGFR と尿中 ACR の検査，及び選択基準と除外基準に照らした評価を含むスクリーニング手順を実施した．スクリーニング期及び単盲検プラセボ導入期の終了時に

CREDENCE 試験のすべての適格性基準を満たした被験者は，カナグリフロジン 100 mg 又はプラセボの 1 日 1 回投与に 1 : 1 の比率でランダム化された．CREDENCE 試験においては，カナグリフロジンの用量の増減を許容しなかった．

カナグリフロジンの用量 100 mg の選択は，カナグリフロジン第 III 相開発プログラムにおける中等度腎機能障害の被験者から得られたベネフィット・リスク評価に基づいており，この評価では，尿中 ACR 低下の有効性はカナグリフロジンの用量 100 mg と 300 mg で同程度であったが，安全性プロファイルは用量 100 mg の方が良好であった．これには，予想される血圧降下及び尿中 ACR 低下の検討，並びに中等度腎機能障害を有する患者集団を対象とした安全性に関する考察において，カナグリフロジン 100 mg の方が 300 mg よりも優れていたことが評価に含まれている（プラセボ群，カナグリフロジン 100 mg 群，カナグリフロジン 300 mg 群で，体液量減少の有害事象の発現割合がそれぞれ 2.6%，5.0%，8.5%，治験薬投与の中止に至った有害事象の発現割合がそれぞれ 5.0%，4.7%，7.4%，また，高カリウム血症を示唆する臨床検査結果の発現割合がそれぞれ 7.9%，7.2%，12.0%であったこと等）．

ランダム化は，スクリーニング時の eGFR（30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満，45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満，60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）によって層別化した置換ブロック法を用いて均衡させた．意図しない盲検解除のリスクを最小化するため，ベースライン後の尿糖の結果は中央臨床検査機関から報告されず，尿試験紙（ディップスティック）を用いた実施医療機関での尿検査も，緊急の医療管理のために必要な場合を除いて避けるべきとした（5.3.5.1－1 第 3.5.2 項）．

二重盲検下の治験薬投与は，被験者の治験完了若しくは死亡，透析開始若しくは腎移植実施，治験薬投与の中止を要する別の事象（妊娠，生化学検査で確定した糖尿病性ケトアシドーシス，併用禁止薬及び療法による継続的な治療）若しくは治験責任（分担）医師が投与中止を要すると判断した有害事象の発現まで継続した．治験薬の投与を早期に中止した被験者は，それ以降 GTED まで，本治験で予定していた来院と投与後追跡調査を継続することとした（5.3.5.1－1 第 3.3 項）．

治験責任（分担）医師は，治験期間全体を通じて，それぞれの地域で刊行されている治療ガイドラインに記載された標準治療に準じて，食事のカウンセリング，助言並びに血糖，高血圧及び脂質の管理を実施した（NKF 2007 ; NKF 2012）．

実施医療機関が参照できる標準治療ガイダンスの参考文献として，米国糖尿病学会の「Standards of Medical Care in Diabetes」の最新版をすべての実施医療機関に提供した．それぞれの国又は地域において，[redacted]，及び[redacted]を集計し，他の国又は地域の基準と世界中すべての実施医療機関の平均成績とともに，各実施医療機関に半年ごとに提供した．更に，両投与群で[redacted]を監視し，被験者の管理に関する追加措置の要否を検討するために，IDMC が，盲検解除された投与群ごとの[redacted]管理データを確認した（5.3.5.1－1 付録 1 の治験実施計画書の第 6.2 項）．

(2)　有効性評価項目

CREDENCE 試験では，表 2.5.4.2－1 に要約した事前に規定した主要及び副次評価項目により，臨床的意義のあるアウトカムに対するカナグリフロジンの作用を評価した．EAC は，CREDENCE 試験で事前規定した複合評価項目の構成要素であるすべての腎イベント及び CV イベントを盲検下で評価した．

表 2.5.4.2－1　CREDENCE 試験の主要及び副次評価項目

Primary endpoint	• Composite of doubling of serum creatinine, ESKD, and renal or CV death
Secondary endpoints[1]	• Composite of CV death and hospitalized heart failure
	• Composite of CV death, nonfatal MI, and nonfatal stroke (ie, 3-point major adverse cardiac event [MACE])
	• Hospitalized heart failure
	• Renal composite of doubling of serum creatinine, ESKD, and renal death
	• CV death
	• All-cause death
	• CV composite of CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, hospitalized heart failure, and hospitalized unstable angina

CV: cardiovascular; ESKD: end-stage kidney disease; MI: myocardial infarction

[1] Listed in order of hierarchical testing sequence.

Composite definitions:

- Doubling of serum creatinine from baseline value (average of 2 pretreatment values obtained at least 4 weeks apart) was to be confirmed by a central laboratory value obtained at least 30 days (and preferably within 60 days).
- ESKD: initiation of maintenance dialysis for at least 30 days, renal transplantation, or a sustained eGFR<15 mL/min/1.73 m^2 confirmed by a central laboratory value obtained at least 30 days (and preferably within 60 days).
- Renal death: death in subject who reached ESKD-without initiating renal replacement therapy and for whom no other cause was determined via adjudication.
- CV death: death due to MI, stroke, heart failure, sudden death, death during a CV procedure or as a result of procedure-related complications, presumed sudden CV death, death of undetermined cause, or death resulting from another documented CV cause.

Modified from: 5.3.5.1－1 第 3.11.5.1 項

主要評価項目に関連した個々のイベントは，血清クレアチニンの倍化，ESKD，腎死，及び CV 死であった．

1) 血清クレアチニンの倍化を判定するための定義は，血清クレアチニン値がベースラインの平均値（ランダム化時点に最も近い 2 回の測定値の平均）から 2 倍以上に上昇したまま 30 日間以上持続し，かつ可逆性の原因が考えられない事象とした．腎臓病の有意な進行のマーカーとしての血清クレアチニンの倍化は，2 型糖尿病と CKD を有する患者を対象とした大規模アウトカム試験（RENAAL 試験，IDNT 試験）において CV 及び腎臓の重要なアウトカムと正の相関を示し，腎臓のアウトカム及び疾患進行の評価に適切なパラメータであることが明らかになっている（Brenner 2001; Lewis 2001）．

2) ESKD の定義について広く受け入れられているガイドラインは存在しないため，CREDENCE 試験における ESKD イベントの特定及び判定には以下の 3 つの定義を適用した．

- 腎移植
- 透析が 30 日間以上実施されており，腎機能がその後回復していないことが判明している場合
- 透析を利用できない又は開始していない場合は，15 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR（CKD-EPI の式を用いて計算）が初発から 30 日以上後の中央臨床検査機関による再測定で確認されている（すなわち持続している）こと

ESKD 構成要素の定義の一部として 15 mL/min/1.73m^2 未満に持続的に低下している eGFR 値を含めたのは，透析開始時期の判断の主観性とこの治療選択肢の国や地域によるばらつきを低減するため，及び腎機能がこの値未満に低下したときの死亡率と罹患率の高さから臨床的に重要と考えられているためである（Lambers Heerspink 2014）.

3) 腎死は，ESKD が発現した被験者の腎代替療法開始前の死亡であり，他の死因が特定されていないものをいう.

4) CV 死は，心筋梗塞，脳卒中，心不全による死亡，突然死，CV の処置中の死亡若しくは処置に関連した合併症による死亡，推定 CV 突然死，原因不明の死亡，又は確認された別の CV 原因による死亡をいう.
eGFR の低下とアルブミン尿がみられる 2 型糖尿病患者では，CV 死のリスクが高まっている（Amin 2013）. そのため，2 型糖尿病患者の CKD 進行抑制のための治療は，CV 死の発生率も低下させると推察した. また，CV 死は腎関連評価項目の競合リスクとしての役割も果たす. 原因不明の死亡は CV 死とみなした. CV 死の判定は，FDA ガイダンス「Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke End Points in Clinical Trials（臨床試験における心血管系及び脳卒中評価項目の標準化定義）」に従って実施した（Hicks 2015; Hicks 2018）.

CREDENCE 試験で規定された CV の副次評価項目（表 2.5.4.2－1）は，EMA の「Guideline on the Evaluation of Medicinal Products for Cardiovascular Disease Prevention（心血管系疾患予防用医薬品の評価に関するガイドライン）」（2008 年 9 月 25 日）に規定されているものや，2 型糖尿病の患者集団で SGLT2 阻害薬を使用した試験を含む他のアウトカム試験で用いられているものと一致している（Neal 2017; Zinman 2015）. 腎機能低下は，CV 疾患と心不全の全体的進行を加速させることが示されている（Schefold 2016）.

(3) 統計解析法

2 型糖尿病と CKD を有する患者において，臨床的に重要な腎及び CV アウトカムのリスク低減に関するカナグリフロジンの有効性を評価するため，CREDENCE 試験の解析は，試験データの盲検解除の前に計画された統計解析に基づいて実施した. CREDENCE 試験の統計解析計画書の詳細な要約は，CSR 第 3.11 項に提示している（5.3.5.1－1 第 3.11 項）.

CREDENCE 試験は優越性試験としてデザインされており，主要評価項目におけるカナグリ

フロジン群とプラセボ群の間の 20%の相対リスク減少の検出について，両側有意水準 0.05 で 90%の検出力を備えていた（ランダム化された被験者 844 名で発現した判定済みイベント，並びにプラセボ群のイベント発現率を年 6.5%，治験期間を約 60 ヶ月，早期中止率を年 6%，及び追跡不能被験者率を 1%とした前提に基いている）．これには，両側有意水準 0.01（α 消費関数によって求められたもの）を用いた中間解析を含めたが，この中間解析の時点で治験が中止されなかった場合は，主要評価項目を最終解析において両側有意水準 0.045 で検定すると規定していた．20%の相対リスク減少は，レニンーアンジオテンシンーアルドステロン系（RAAS）遮断を目的とする薬剤の試験で認められているものと同程度であり，これを臨床的に有意とみなした（Brenner 2001; Lewis 2001）．

CREDENCE 試験の中間解析は，約 405 名の被験者が主要評価項目に含まれる判定済みイベントを発現した時点で実施するように，事前に規定されていた．中間解析は計画通りに被験者 413 名がイベントを発現した時点で実施された．IDMC は，中間結果を審査した結果，事前に定めた有効性に関する中止基準に基づき，治験を中止するよう勧告した（主要評価項目の比較における両側 p 値が 0.01 未満，並びに ESKD，腎死，及び CV 死の複合評価項目の比較の両側 p 値が 0.025 未満となり，どちらもカナグリフロジン群の方が有利な結果であった）．この IDMC の勧告に基づいて治験終了の決定が下され，GTED 手続きの開始が発表された．

1)　解析対象集団

CREDENCE 試験のデータは，以下の 3 つの解析対象集団を用いて解析した（5.3.5.1－1 第 3.11.4 項）．

- Intent-to-Treat（以下，ITT）：ランダム化されたすべての被験者を対象とし，試験 1 日目から GTED 以前の最終観察日までのデータを含める．
- On-study：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者を対象とし，試験 1 日目から GTED 以前の最終観察日までのデータを含める．
- On-treatment：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者を対象とし，試験 1 日目から，最終投与日+X 日又は最終観察日のいずれか早い方までのデータを含める．なお，X 日は，臨床検査とバイタルサインの測定値については 2 日，有害事象，CV，腎臓及び死亡の評価項目については 30 日とした．

2)　有効性解析法

主要及び副次評価項目の解析は，ITT 解析対象集団に基づいて実施した．

解析の厳密さを維持するため，最終有効性解析のファミリーワイズエラー率を，統計解析計画書の第 5.5 項（5.3.5.1－1 付録 9）に詳述している階層的検定手順を用いて，主要及び副次評価項目のすべてについて 5%水準に制御した．主要評価項目のリスク減少についてプラセボに対するカナグリフロジンの優越性が確認された場合，副次評価項目に対する有効性を逐次的に検定した（表 2.5.4.2－1 に列挙したとおり）．

主要評価項目の最終解析は，α 消費関数に基づいて定めた両側有意水準 0.022 を用いて検定

したが，副次評価項目の検定では両側 α 水準0.038を使用した．その他のすべての統計学的検定における有意水準は両側 5%とし，CI はすべて 95%の両側水準で示した．

主要評価項目についてのカナグリフロジンとプラセボの比較は，スクリーニング時の eGFR（30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満，45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満，60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）によってベースラインハザードを層別化した層別化 Cox 比例ハザードモデルに治療を説明変数として含めて解析した．推定された効果は，HR，相対リスク減少（1－HR），及び 95%CI で示した．主要評価項目と同様の方法を用いて，主要評価項目の個々のイベントについて，投与群間の原因別ハザード比を求めた，

副次評価項目は，主要評価項目において記述した解析内容と同様の方法を用いて解析した．

主要評価項目及び副次評価項目の感度解析，並びに探索的評価項目の詳細は，CSR 第 3.11.5 項を参照のこと（5.3.5.1－1 第 3.11.5 項）．

2.5.4.2.2　TA-7284-14 試験

(1)　試験デザイン

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プラセボを対照として比較検討した．本試験は多施設共同，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た．

(2)　有効性評価項目

TA-7284-14 試験の主要評価項目は以下であった．なお，TA-7284-14 試験における eGFR は，日本人の GFR 推算式にて算出した．

- 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）

副次評価項目は以下であった．TA-7284-14 試験では CREDENCE 試験の結果と比較検討することを踏まえ，CREDENCE 試験の主要評価項目及び副次評価項目として規定されている，各イベントに関しても，データを収集し，評価した．なお，各イベントは，CREDENCE 試験では，EAC において評価されたが，TA-7284-14 試験では，試験目的，主要評価項目（eGFR 30% decline 発生割合）を踏まえ，治験責任（分担）医師の判定によるイベントに関するデータを収集した．

1) eGFR 40% 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 40%以上低下した被験者の割合）
2) 各評価時点の eGFR の観察期開始日及び治療期開始日の平均値からの変化量及び変化率
3) 末期腎不全（以下，ESRD）の初回発現，血清クレアチニンの倍化，腎死，CV 死から成る複合評価項目
4) CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目
5) CV 死，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目

6) 入院に至るうっ血性心不全
7) ESRD，血清クレアチニンの倍化，腎死から成る腎臓の複合評価項目
8) CV 死
9) 原因を問わないすべての死亡
10) CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全及び入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目
11) 各評価時点の尿中 ACR（早朝第一尿）の治療期開始日からの変化率
12) 各評価時点の HbA1c の治療期開始日からの変化量
13) 各評価時点の空腹時血糖の治療期開始日からの変化量
14) 各評価時点の血圧（収縮期血圧，拡張期血圧）の治療期開始日からの変化量
15) 各評価時点の脂質（HDL-C，空腹時中性脂肪）の治療期開始日からの変化量及び変化率
16) 各評価時点の体重の治療期開始日からの変化量及び変化率
17) 各評価時点の空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の治療期開始日からの変化率

(3) 統計解析法

有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（以下，FAS）とし，以下の解析方法を実施した．なお，一部の評価項目については，観察期開始日の eGFR（30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満，45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満，60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）等を層別因子として部分集団解析を実施した．

1) 主要評価項目

主要評価項目である eGFR 30% decline 発生割合の主解析として，eGFR 30% decline 発生割合における群間差の点推定値，並びに Farrington-Manning 法を用いた 95%CI を算出した．副次解析として，eGFR 30% decline 発生割合に対して，割付因子を共変量として含む logistic 回帰分析モデル（投与群を因子）による調整解析を行い，オッズ比及びその 95%CI を算出した．なお，主解析及び副次解析に関しては，Multiple imputation 法を用いて欠測を補完した．感度分析などの詳細に関しては統計解析計画書に記載した．

2) 副次評価項目

eGFR 40% decline 発生割合については，eGFR 30% decline 発生割合と同様な解析を実施した．

イベントに関する以下の評価項目に関しては，投与群ごとにイベントを発現した被験者数，発現割合及び 1000 人年あたりの事象発現率を算出した．また，観察期開始日の eGFR（30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満，45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満，60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）によってベースラインハザードを層別化した層別化 Cox 比例ハザードモデルに投与群を因子として含めて解析し，HR，95%CI 及び p 値を示した．

- ESRD の初回発現，血清クレアチニンの倍化，腎死，CV 死から成る複合評価項目
- CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目
- CV 死，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目
- 入院に至るうっ血性心不全
- ESRD，血清クレアチニンの倍化，腎死から成る腎臓の複合評価項目
- CV 死
- 原因を問わないすべての死亡

- CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全及び入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目

その他の以下の評価項目に関しては，投与群，ベースラインの値，評価時点，投与群と評価時点との交互作用を含む反復測定混合モデルを用いて評価した. なお, 尿中 ACR に関しては，対数変換した尿中 ACR を用いた.

- eGFR の変化量及び変化率
- 尿中 ACR（早朝第一尿）の変化率
- HbA1c の変化量
- 空腹時血糖の変化量
- 血圧（収縮期血圧，拡張期血圧）の変化量
- 脂質（HDL-C，空腹時中性脂肪）の変化量及び変化率
- 体重の変化量及び変化率
- 空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化率

2.5.4.3　試験対象集団

各試験の選択基準及び除外基準は 2.7.6 に記載した.

また，CREDENCE 試験の全集団，日本人集団，TA-7284-14 試験における被験者の内訳，追跡期間，曝露期間，並びに人口統計学的及びその他の基準値の特性については，2.7.3.3.1 に記載した.

人口統計学的及びその他の基準値の特性に関して，CREDENCE 試験の全集団と日本人集団を比較すると，日本人集団は HbA1c が 0.60%低く，糖尿病罹患期間が 1.83 年長く，eGFR が 5.8 mL/min/1.73m^2 高い値であったが，大きな差は認められなかった．尿中 ACR の中央値，収縮期血圧及び拡張期血圧に関しては, 全集団と同様の値であった. Body mass index（以下, BMI）は日本人集団の方が低い値であった. また, CV 疾患の既往, 心不全の既往の割合に関しては，どちらも日本人集団の方が全集団より低かったが, 一般的に日本人糖尿病患者での心血管疾患の発症率は欧米人に比較し低い傾向にあることが報告されており（曽根 2009; Ueshima 2008; Yokoyama 2011），CREDENCE 試験の日本人集団でも過去の知見と同様な傾向が認められた. 以上より, 全集団と日本人集団のベースラインにおける主要な人口統計学的及び他の基準値の特性はおおむね同様であった.

TA-7284-14 試験と CREDENCE 試験の全集団の人口統計学的及びその他の基準値の特性を比較すると，TA-7284-14 試験の方が，男性比率及び LDL-C が高値で，体重，BMI，HbA1c，及び尿中 ACR は低値であった．また，年齢，糖尿病罹患期間，eGFR，収縮期血圧及び拡張期血圧については同程度であり，両試験間の人口統計学的及び他の基準値の特性は，おおむね同様であった.

2.5.4.4　有効性の検討

2.5.4.4.1　腎・CV イベント

(1) CREDENCE 試験

1) 主要評価項目

(a) 全集団

カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，主要評価項目のリスクを有意に 30%（HR：0.70，95%CI：0.59～0.82，p<0.0001）低減し，この結果により CREDENCE 試験の主要目的を達成した．確認されたリスク減少は，主要評価項目の個々のイベントすべてについて，同様にカナグリフロジン群に有利な結果であった．（表 2.5.4.4－1）．

更に，カナグリフロジン群は，ESKD，腎死，及び CV 死の探索的複合評価項目（臨床検査に基づく評価である血清クレアチニンの倍化を除く）のリスクを 27%低減し（HR：0.73，95%CI：0.61～0.87，p =0.0004）（5.3.5.1－1 Table 30），プラセボ群よりもカナグリフロジン群が有利な効果が，血清クレアチニンの倍化という臨床検査に起因するイベントが複合評価項目に含まれているか否かにかかわらず，一貫して認められることが示された．ESKD に含まれる各項目の発現率はカナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも低く，相対リスク減少は，透析の開始及び腎移植における約 25%から，eGFR 15 mL/min/1.73m^2 未満の持続における 40%までの範囲であった．透析の開始と腎移植（eGFR 15 mL/min/1.73m^2 未満を伴っているか否かを問わず）は，両投与群を通じて，判定されたすべての ESKD の 63%を占めていた（プラセボ群で 100/165 名，カナグリフロジン群で 76/116 名）（5.3.5.1－1 Table 27）．

表 2.5.4.4－1　主要評価項目（全集団，ITT）

	---------- Placebo ----------		---------- Cana ----------					Log-Rank[c]
Endpoint	n/N(%)	EVRT[a]	n/N(%)	EVRT[a]	HR[b] (95% CI)	P-value[b]	PH P-value	P-value
Primary Composite Endpoint	340/2199 (15.5)	61.24	245/2202 (11.1)	43.21	0.70 (0.59, 0.82)	< 0.0001	0.3116	< 0.0001
Doubling of Serum Creatinine	188/2199 (8.5)	33.78	118/2202 (5.4)	20.73	0.60 (0.48, 0.76)	< 0.0001		< 0.0001
ESKD	165/2199 (7.5)	29.44	116/2202 (5.3)	20.37	0.68 (0.54, 0.86)	0.0015		0.0014
Renal Death	5/2199 (0.2)	0.87	2/2202 (0.1)	0.35				
CV Death	140/2199 (6.4)	24.38	110/2202 (5.0)	19.01	0.78 (0.61, 1.00)	0.0502		0.0496

Note: [a] Event rate per 1000 patient-years.

Note: [b] 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/1.73m^2).

Note: [c] Log-Rank Test stratified by screening eGFR (≥ 30 to <45, ≥ 45 to <60, ≥ 60 to <90 mL/min/1.73m^2) is provided as a supportive analysis.

Note: P-value for testing proportional hazards (PH) is evaluated by including the interaction term of treatment and logarithm transformed time into the model for the primary analysis.

tefrncv01.rtf generated by tefrncv01.sas, 06FEB2019 18:21

図 2.5.4.4－1 は，ITT 解析対象集団における主要評価項目の初回発現の Kaplan-Meier プロットであり，カナグリフロジン群に有利な分離が 52 週後から始まって治験終了時まで維持されたことを示している．

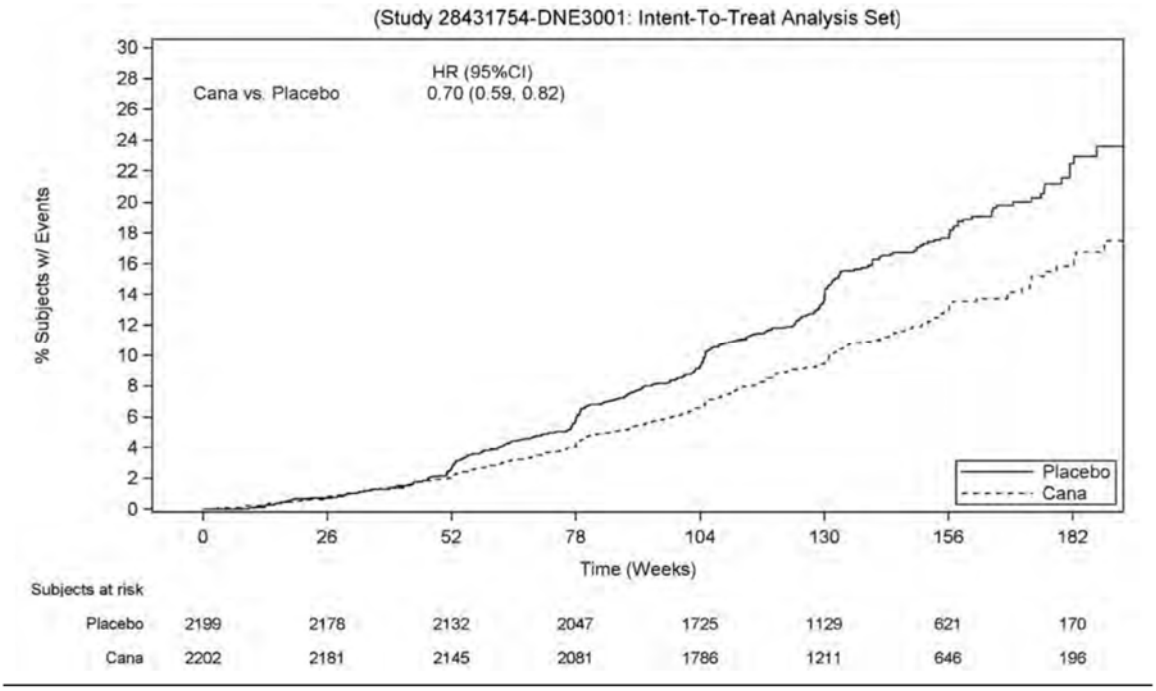


図 2.5.4.4－1　主要評価項目の初回発現の Kaplan-Meier プロット（全集団，ITT）

Modified from: 5.3.5.1－1 Figure 5

主要評価項目を発現した被験者を除外すると，透析，腎移植，又は CV 死，腎死の臨床アウトカムに関する追跡データが欠けている被験者の割合は，どちらの投与群でも 1%未満であった（5.3.5.1－1 第 5.1.1.1 項）．GTED 後の血清クレアチニンの測定のための来院を実施しなかった被験者の割合，すなわち血清クレアチニンの倍化及び ESKD の構成要素である eGFR について追跡データが欠けている被験者の割合は，プラセボ群で 16.8%，カナグリフロジン群で 14.5%であった（5.3.5.1－1 Table 19）．血清クレアチニンの倍化，及び eGFR 15 mL/min/1.73m^2 未満の初回発現後，イベントの持続を確認するための再採血が実施されなかったすべてのイベント（再採血を行う前に死亡したか透析が開始された，被験者が追跡評価から脱落した，再採血を拒否した，若しくは再採血を実施する前に試験終了に至ったイベント等）は，最終的な判定のために EAC に送られた．このような事態となったイベントの数は少なく，おおむね両群で均衡していた．

注目すべきこととして，臨床アウトカム又は臨床検査値の追跡データ欠失の影響を評価するための事前に定めた多重代入法による解析では，有効性の主解析と一致した結果（HR：0.694，95%CI：0.592～0.814）が得られ（5.3.5.1－1 Table 20），有効性の主解析の頑健性が裏付けられた．

また，主解析の頑健性は，層別 log-rank 検定（p<0.0001），CV 死と判定された原因不明の死亡 49 名（250 名中）を除外した解析（HR：0.69，95%CI：0.58～0.82），及び On-treatment 解析対象集団での結果（HR：0.64，95%CI：0.53～0.78）を含む各種感度分析により，更に裏付けられた（5.3.5.1－1 Table 18，第 5.1.2 項，第 5.1.4 項）．

(b)　日本人集団

日本人集団の主要評価項目を表 2.5.4.4－2 に示した．日本人集団では，一部の項目でイベントの発現数が両群合計で 10 名以下の項目があり，イベントの発現数が限られているものの，カナグリフロジン群ではプラセボ群と比較して，主要評価項目のリスクを数値的に 10%低減した（HR：0.90，95%CI：0.28～2.90，p=0.8655）．また，個々のイベントにおいて，カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，数値的に血清クレアチニンの倍化のリスクを 39%低減し（HR：0.61，95%CI：0.16～2.24，p=0.4522），ESKD のリスクを 25%低減した（HR：0.75，95%CI：0.16～3.52，p=0.7105）．なお，CV 死はプラセボ群で認められなかったのに対し，カナグリフロジン群では 2 名認められた．カナグリフロジン群で認められた CV 死の 2 名は EAC によって，いずれも「原因不明の死亡」と判定されたが，統計解析計画書に従い，「CV 死」として集計された．カナグリフロジン群の 2 名とも有害事象の基本語（以下，PT）は死亡であり，1 名（[redacted]）は治験薬の投与終了後，約 2 ヶ月後に発現した死亡であった．もう 1 名（[redacted]）については，糖尿病性ニューロパチー，糖尿病性網膜症，高脂血症，高血圧，末梢血管障害，及び慢性心不全を含む合併症に加え，狭心症及び冠動脈バイパス術の既往もあり，CV 疾患のリスク因子を有する被験者であった．カナグリフロジン群の 2 名に関する詳細は，2.7.4 に記載した．

表 2.5.4.4－2　主要評価項目（日本人集団，ITT）

(Study 28431754-DNE3001: Intent-To-Treat Analysis Set, Japan)

	Placebo		Cana			
Endpoint	n/N(%)	EVRT[a]	n/N(%)	EVRT[a]	HR[b] (95% CI)	P-value[b]
Primary Composite Endpoint	6/53 (11.3)	42.34	6/57 (10.5)	37.24	0.90 (0.28, 2.90)	0.8655
Doubling of Serum Creatinine	6/53 (11.3)	42.30	4/57 (7.0)	24.83	0.61 (0.16, 2.24)	0.4522
ESKD	4/53 (7.5)	27.61	3/57 (5.3)	18.50	0.75 (0.16, 3.52)	0.7105
Renal Death [c]	0	0.00	0	0.00		
CV Death [c]	0	0.00	2/57 (3.5)	12.17		

Note: [a] Event rate per 1000 patient-years.
Note: [b] 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/1.73m^2).
Note: [c] HR and P-value are not presented for renal death and CV death due to the small number of events in each group.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.2.1.1.1

2)　部分集団における主要評価項目の比較（全集団）

人口統計学的特性（年齢，人種，性別，民族，地域）及びベースラインの糖尿病，CV 疾患の特性（糖尿病罹患期間，CV 疾患の既往，ベースラインの HbA1c，ベースラインの BMI，スクリーニングの eGFR 層，ベースラインの eGFR，ベースラインの尿中 ACR，ベースラインの収縮期血圧，切断の既往，心不全の既往）によって層別した部分集団解析では，主要評価項目のリスク減少について，プラセボ群と比較したカナグリフロジン群の有効性の一貫性が実証された（図 2.5.4.4－2）．

全体として，主要評価項目に対する有効性についての部分集団間の異質性は認められなかった（両側 α 水準 0.10）（5.3.5.1－1 第 5.1.3 項）．特に，効果の大きさは，被験者のすべての人種，民族及び地域を通じて，並びに 3 つの eGFR 層別，及び 2 つの尿中 ACR 層別で同程度であった（5.3.5.1－1 添付 TEFRNCV04）．

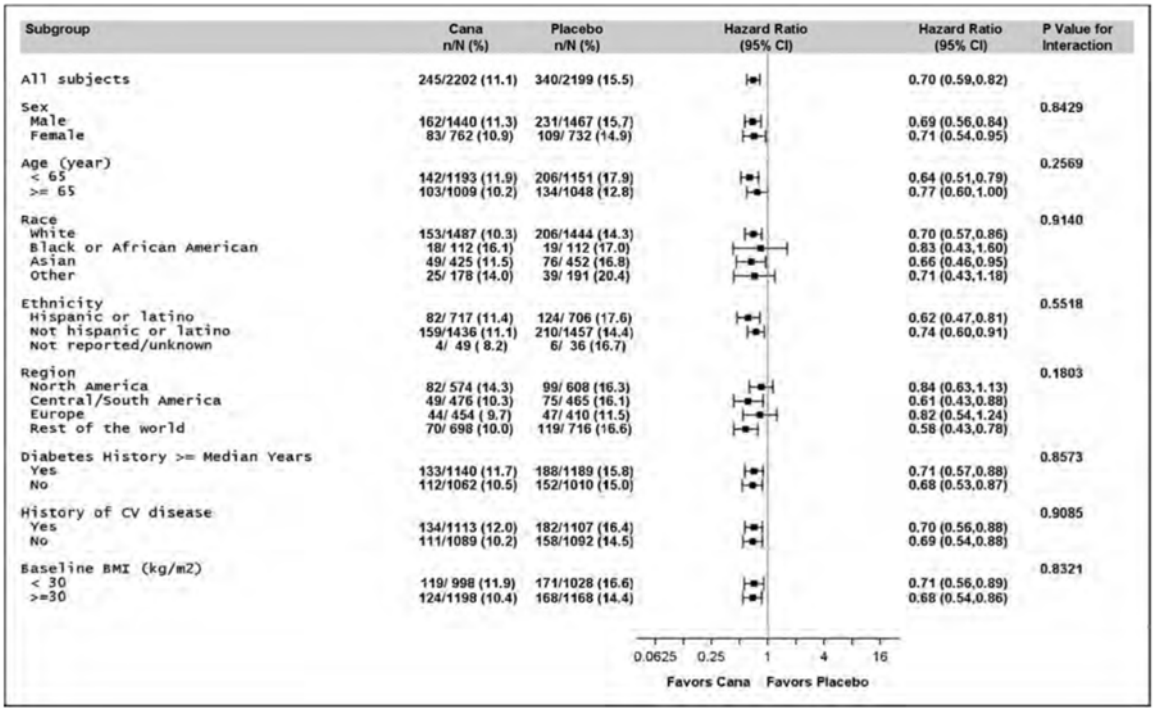


図 2.5.4.4－2　主要評価項目の部分集団解析（全集団，ITT）

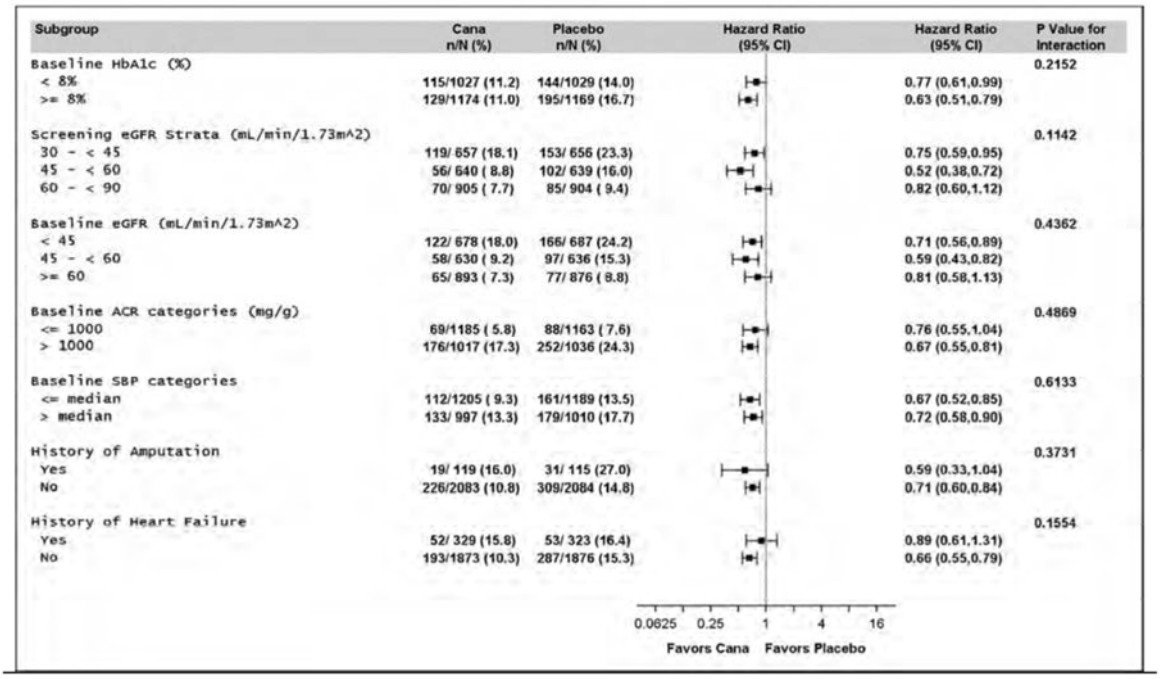


図 2.5.4.4－2　主要評価項目の部分集団解析（全集団，ITT）（続き）

[GEFRNCV04D_PC.rtf] [JNJ-28431754B¥DNE3001¥DBR_FINAL¥RE_CSR¥gefrncv04d_pc.sas] 27JAN2019, 21:25
Modified from: 5.3.5.1－1 Figure 6

3)　副次評価項目

(a)　全集団

副次評価項目の解析は，事前に規定した階層に従って逐次的に実施し，これを評価項目が両側 α 水準 0.038 で有意性を示さなくなるまで継続した．図 2.5.4.4－3 に示したとおり，カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して以下の評価項目のリスクを有意に減少させた．

- CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目のリスクを 31%低減（HR：0.69，95%CI：0.57～0.83，p=0.0001）
- Major Adverse Cardiovascular Events（以下，MACE）（非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中及び CV 死から成る複合評価項目）のリスクを 20%低減（HR：0.80，95%CI：0.67～0.95，p=0.0121）
- 入院に至るうっ血性心不全のリスクを 39%低減（HR：0.61，95%CI：0.47～0.80，p=0.0003）
- 腎臓の複合評価項目（血清クレアチニンの倍化，ESKD，及び腎死から成る複合評価項目）のリスクを 34%低減（HR：0.66，95%CI：0.53～0.81，p<0.0001）

階層内の次の評価項目である CV 死については，統計学的な有意性が達成されなかった（相対リスク減少 22%，p=0.0502）（図 2.5.4.4－3）．これにより，階層的逐次検定の残りの 2 つの副次評価項目には正式な検定を実施することができなかったため，これらの評価項目に関する p 値は名目値とみなした．しかしながら，原因を問わないすべての死亡と CV の複合評価項目（CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全，及び入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目）という後続の副次評価項目の結果は，カナグリフ

ロジン群はプラセボ群と比較して，これらの評価項目のリスクを数値的にそれぞれ 17%及び 26%低減したことを示していた．特筆すべき点として，主要及び副次評価項目の個々のイベントについて，カナグリフロジン群に有利な結果であり，その効果の大きさはすべての個々のイベントでおおむね同程度であった（5.3.5.1－1 第 5.3.2 項）．

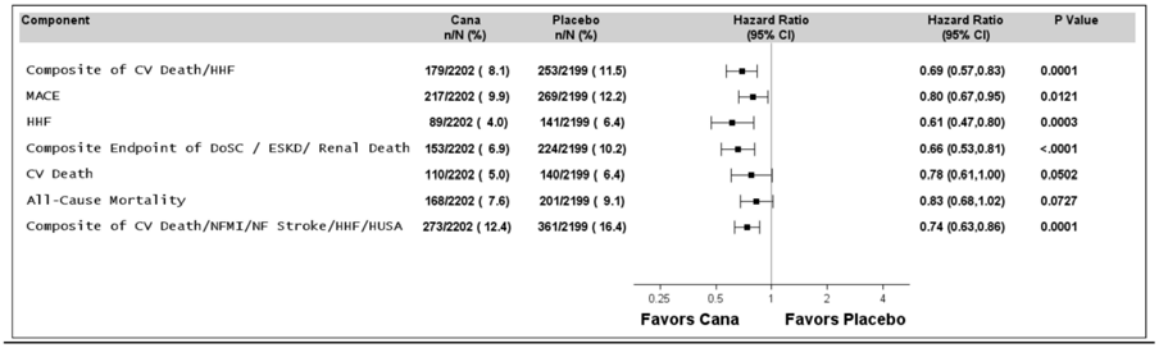


図 2.5.4.4－3　副次評価項目（全集団，ITT）

Note: Hazard ratio (canagliflozin compared to placebo), 95% CI and p-value from a stratified Cox proportional hazards model.
cana: canagliflozin CI: confidence interval; CV: cardiovascular; DoSC: doubling of serum creatinine; ESKD: end-stage kidney disease; HHF: hospitalized heart failure; HUSA: hospitalized unstable angina; NFMI: nonfatal myocardial infarction
[GEFRNCV03.rtf] [JNJ-28431754B¥DNE3001¥DBR_FINAL¥RE_CSR¥gefrncv03.sas] 11FEB2019, 23:33

初回発現の Kaplan-Meier 曲線の分離は，入院に至るうっ血性心不全については投与開始後 26 週間以内に明らかとなり，MACE については 52 週後という早期に明らかとなった．その後，どちらの評価項目についても，カナグリフロジン群に有利な効果は治験終了時まで維持された（5.3.5.1－1 Figure 13，Figure 14）．

全体として，CV 死及び入院に至るうっ血性心不全の複合評価項目，MACE，入院に至るうっ血性心不全，及び腎臓の複合評価項目について，プラセボ群と比較したカナグリフロジン群に有利な効果は，3 つの eGFR 層別，2 つのベースラインの尿中 ACR の層別，及び地域を含めた事前に規定した部分集団を通じて一貫していた（5.3.5.1－1 Figure 12，Figure 15，Figure 16，Figure 18）．

CV 死の評価項目に関して，原因不明の死亡を除いた死亡の近因と根本原因を合わせた発現率は，数値とし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．どちらの投与群においても，CV 死の原因としては，心突然死，心不全，又は心原性ショックが最も多かった（5.3.5.1－1 Table 22）．また，原因を問わないすべての死亡の発現率は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群と比較して数値的に低かった．

(b)　日本人集団

日本人集団の副次評価項目を図 2.5.4.4－4 に示した．主要評価項目と同様に，イベントの発現数が限られているものの，カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，CV 死及び入院に

至るうっ血性心不全から成る複合評価項目のリスクを数値的に 33%低減した（HR：0.67，95%CI：0.11～4.17，p=0.6675）．また，数値的に，MACE のリスクを 4%低減し（HR：0.96，95%CI：0.19～4.93，p=0.9582），腎臓の複合評価項目のリスクを 39%低減し（HR：0.61，95%CI：0.16～2.24，p=0.4522），CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全，入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目のリスクを 35%低減した（HR：0.65，95%CI：0.14～3.02，p=0.5858）．なお，入院に至るうっ血性心不全については，カナグリフロジン群でイベントが発現しなかったため，HR が算出されなかったが，プラセボ群では 3 名に発現した．

全集団の副次評価項目と比較すると，日本人集団では CV 死，原因を問わないすべての死亡の 2 項目については CV 死のイベント数が影響し，全集団とは異なる結果となったが，以下の副次評価項目については，全集団と同様の結果が得られた．入院に至るうっ血性心不全を除く 4 項目は，HR の点推定値が全集団と同様に 1.0 を下回り，入院に至るうっ血性心不全は HR が算出されなかったが，プラセボ群と比較してカナグリフロジン群の方がイベント数が少なく，全集団と同様の結果であった．

- CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目
- MACE
- 入院に至るうっ血性心不全
- 腎臓の複合評価項目（ESKD，血清クレアチニンの倍化，及び腎死から成る腎臓の複合評価項目）
- CV の複合評価項目（CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全，入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目）

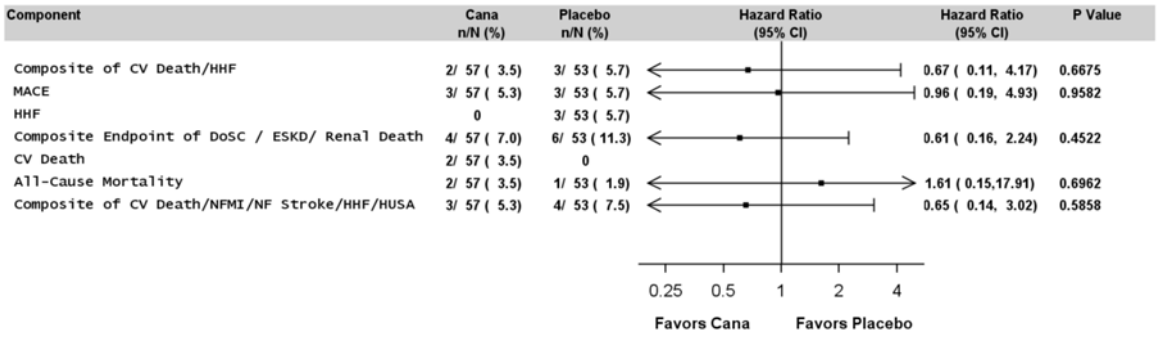


図 2.5.4.4－4　副次評価項目（日本人集団，ITT）

DoSC: doubling of serum creatinine; HHF: hospitalized heart failure; HUSA: hospitalized unstable angina; NFMI: nonfatal myocardial infarction
Source: 5.3.5.4－1 Figure 14.2.3.1.1

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験では CREDENCE 試験の結果と比較検討することを踏まえ，CREDENCE 試験の主要評価項目及び副次評価項目として規定されている，各イベントに関しても，データを収集し，評価した．なお，各イベントは，CREDENCE 試験では，EAC において評価されたが，TA-7284-14 試験では，試験目的，主要評価項目（eGFR 30% decline 発生割合）を踏まえ，治験

責任（分担）医師の判定によるイベントに関するデータを収集した.

TA-7284-14 試験の副次評価項目である各イベントの HR，95%CI 及び，p 値を図 2.5.4.4－5 に示した．CREDENCE 試験の主要評価項目である，血清クレアチニンの倍化，ESRD，腎死，及び CV 死から成る複合評価項目のリスクをカナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，数値的に 40%（HR：0.60，95%CI：0.23～1.55，p=0.293）低減した．また，以下のイベントについて HR が 1.0 を下回り，カナグリフロジン群でプラセボ群と比較して，数値的にリスク低減が認められた.

- CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目（HR：0.96）
- 入院に至るうっ血性心不全（HR：0.34）
- ESRD，血清クレアチニンの倍化，腎死から成る腎臓の複合評価項目（HR：0.38）

一方で，以下の 4 つのイベント項目では HR が 1.0 を上回り，数値的にリスクの低減は認められなかった.

- CV 死，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目（HR：2.95）
- CV 死（HR：2.76）
- 原因を問わないすべての死亡（HR：3.77）
- CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全及び入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目（HR：1.42）

TA-7284-14 試験では一部の項目でイベントの発現数が両群合計で 10 名以下の項目があり，イベントの発現数が限られていたことから，評価が困難なイベント項目もあると考えている．カナグリフロジン群でイベントの発現割合が高かった単独のイベント項目は CV 死（カナグリフロジン群 3 名，プラセボ群 1 名），原因を問わないすべての死亡（カナグリフロジン群 4 名，プラセボ群 1 名），非致性心筋梗塞（カナグリフロジン群 5 名，プラセボ群 1 名）であった．このうち，CV 死のカナグリフロジン群の中には治療期開始日翌日の死亡が 1 名，原因を問わないすべての死亡のカナグリフロジン群の中には自殺既遂が 1 名含まれていた. なお, CV 死，原因を問わないすべての死亡, 非致性心筋梗塞と判断された有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．これらのイベントを発現したカナグリフロジン群の被験者に関する詳細は，2.7.4 に記載した.

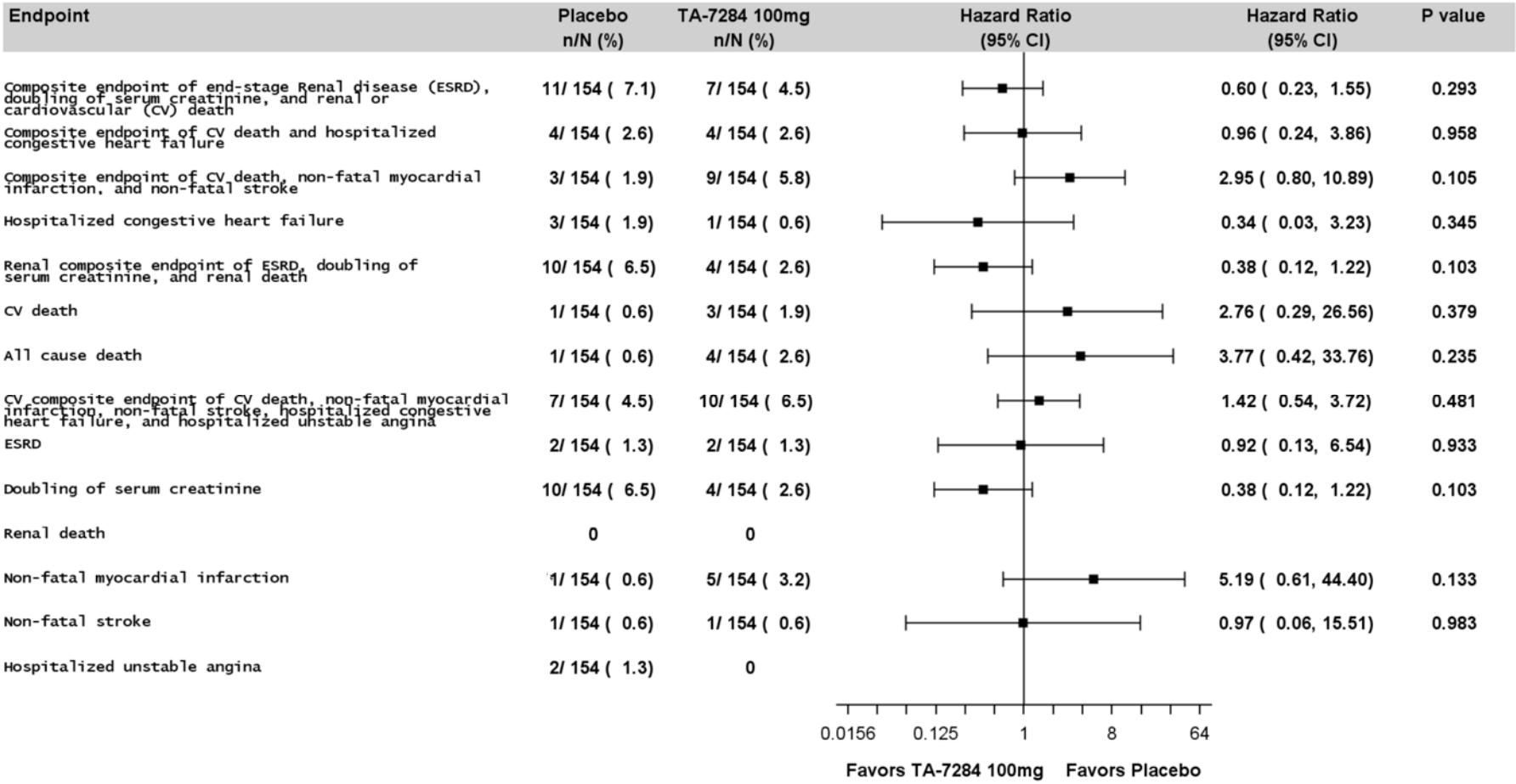


図 2.5.4.4－5　副次評価項目の各イベント（TA-7284-14 試験，FAS）

Source: 5.3.5.1－2 Figure 14.2.5.1

2.5.4.4.2　eGFR 30% decline 発生割合

TA-7284-14 試験，CREDENCE 試験の全集団における eGFR 30% decline 発生割合をそれぞれ表 2.5.4.4－3，表 2.5.4.4－4 に示した．

Multiple imputation 法により欠測を補完した TA-7284-14 試験における治療期 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: 1.2～21.5）であり，統計学的に有意であった．同様に，Multiple imputation 法により欠測を補完した 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 5.2%（95%CI：2.3～8.0）で統計学的に有意であり，両試験とも 0 を上回る結果であった．

表 2.5.4.4－3　eGFR 30% decline 発生割合（TA-7284-14 試験，FAS）

Analysis visit	Category	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
Week 104	eGFR 30% decline (MI)	(%)	(29.5)	(18.2)
	95% CI (MI)		(21.9, 37.2)	(11.7, 24.8)
	difference (MI)	(%)		11.3
	95% CI of difference (MI)			(1.2, 21.5)

difference: Placebo - TA-7284 100 mg
MI: Multiple imputation method
95% CI of difference (MI) is calculated by Farrington-Manning method.
Baseline eGFR is Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR.
eGFR 30% decline (MI)：　Incidence of eGFR 30% decline calculated by multiple imputation method for missing data.
Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－1

表 2.5.4.4－4　CREDENCE 試験の eGFR 30% decline 発生割合（全集団，On-treatment）

Analysis visit	Category	Statistics	Placebo (N=2197)	TA-7284 100mg (N=2200)
Week 104	eGFR 30% decline (MI)	(%)	(26.7)	(21.5)
	95% CI (MI)		(24.6, 28.8)	(19.6, 23.5)
	difference (MI)	(%)		5.2
	95% CI of difference (MI)			(2.3, 8.0)

difference: Placebo - TA-7284 100 mg
MI: Multiple imputation method
95% CI of difference (MI) is calculated by Farrington-Manning method.
eGFR 30% decline (MI): Incidence of eGFR 30% decline calculated by multiple imputation method for missing data.
Source: 5.3.5.4－2 Table 14.2.1.1

2.5.4.4.3　eGFR 40% decline 発生割合

TA-7284-14 試験，CREDENCE 試験の全集団における eGFR 40% decline 発生割合をそれぞれ表 2.5.4.4－5，表 2.5.4.4－6 に示した．

Multiple imputation 法により欠測を補完した TA-7284-14 試験における治療期 104 週後の eGFR 40% 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 3.8%（95%CI：-4.1～11.7）であった．また，Multiple imputation 法により欠測を補完した CREDENCE 試験の全集団における 104 週後の eGFR 40% 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 5.2%（95%CI：2.8～7.5）で統計学的に有意であり，両試験とも 0 を上回る結果であった．

表 2.5.4.4－5　eGFR 40% decline 発生割合（TA-7284-14 試験，FAS）

Analysis visit	Category	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
Week 104	eGFR 40% decline (MI)	(%)	(13.9)	(10.1)
	95% CI (MI)		(8.0, 19.9)	(5.0, 15.3)
	difference (MI)	(%)		3.8
	95% CI of difference (MI)			(-4.1, 11.7)

difference: Placebo - TA-7284 100 mg
MI: Multiple imputation method
95% CI of difference (MI) is calculated by Farrington-Manning method.
Baseline eGFR is Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR.
eGFR 40% decline (MI): Incidence of eGFR 40% decline calculated by multiple imputation method for missing data.
Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－5

表 2.5.4.4－6　CREDENCE 試験の eGFR 40% decline 発生割合（全集団，On-treatment）

Analysis visit	Category	Statistics	Placebo (N=2197)	TA-7284 100mg (N=2200)
Week 104	eGFR 40% decline (MI)	(%)	(16.8)	(11.6)
	95% CI (MI)		(15.0, 18.6)	(10.1, 13.2)
	difference (MI)	(%)		5.2
	95% CI of difference (MI)			(2.8, 7.5)

difference: Placebo - TA-7284 100 mg
MI: Multiple imputation method
95% CI of difference (MI) is calculated by Farrington-Manning method.
eGFR 40% decline (MI): Incidence of eGFR 40% decline calculated by multiple imputation method for missing data.
Source: 5.3.5.4－2 Table 14.2.1.2

2.5.4.4.4　eGFR

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

プラセボ群では，eGFR の LSMean に進行性の直線的低下が認められた．一方で，カナグリフロジン群では，投与開始後間もなく（投与開始後最初の測定時点である 3 週後まで）急激な低下が認められ，その後は経過とともに低下の程度が減弱した（図 2.5.4.4－6）．52 週後以降の eGFR の LSMean の減少はプラセボ群と比較してカナグリフロジン群の方が小さく，その効果は投与終了（最長 3.5 年）まで維持された．投与終了時の eGFR の LSMean のカナグリフロジン群とプラセボ群の差は 1.61 mL/min/1.73m^2 であり，これは eGFR の経時的低下がプラセボ群と比較してカナグリフロジン群の方が小さかったことを示している（5.3.5.1－1 第 5.3.3 項）．この所見は，eGFR の全体的な傾きの解析によって更に裏付けられており，どちらの投与群でも傾きは負であったが，プラセボ群と比較してカナグリフロジン群の方が傾きは緩やかになっていった．eGFR の傾きの平均値の投与群間差は，年あたり 2.15 mL/min/1.73m^2 であった（p<0.0001）（5.3.5.1－1 第 5.3.4 項）．

eGFR に対するカナグリフロジンの作用は eGFR 層別でばらついており，eGFR が最も低い層で数値的に最も大きなベネフィットが認められた．LSMean の変化量の投与群間の差は，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層で 6.32 mL/min/1.73m^2（95%CI：4.073～8.569），eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の層で 4.47 mL/min/1.73m^2（95%CI：1.436～7.499），及び eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層で 3.77 mL/min/1.73m^2（95%CI：0.892～6.646）であった（5.3.5.1－1 添付 TEFRNGFR02_GFR，GEFRNGFR02_GFR1，GEFRNGFR02_GFR2，GEFRNGFR02_GFR3）．

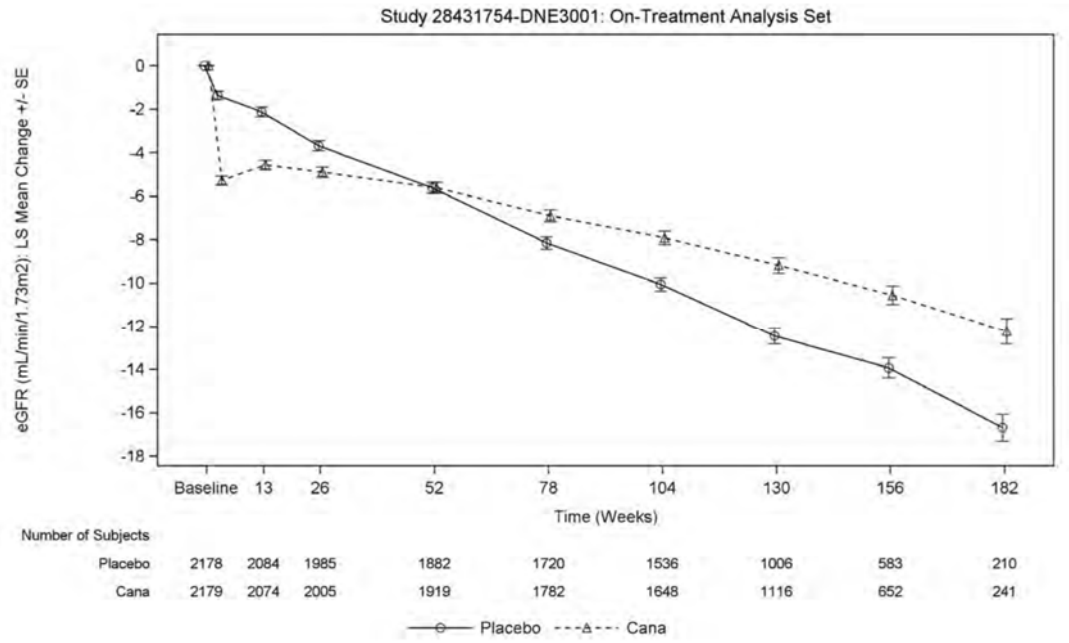


図 2.5.4.4－6　eGFR の変化量（LSMean）の推移（全集団，On-treatment）

[GEFRNGFR02.rtf] [JNJ-28431754B¥DNE3001¥DBR_FINAL¥RE_CSR¥gefrngfr02.sas] 24JAN2019, 13:44

2)　日本人集団

日本人集団における eGFR の変化量（LSMean）の推移を図 2.5.4.4－7 に示した．日本人集団の結果は全集団と同様であり，プラセボ群では eGFR の LSMean に進行性の直線的低下が認められたが，カナグリフロジン群では，投与開始後間もなく（投与開始後最初の測定時点である 3 週後まで）急激な低下が認められ，その後は時間とともに低下の程度が減弱した．52 週後以降の eGFR の LSMean の減少はプラセボ群と比較してカナグリフロジン群の方が小さく，その効果は投与終了まで維持されていた．

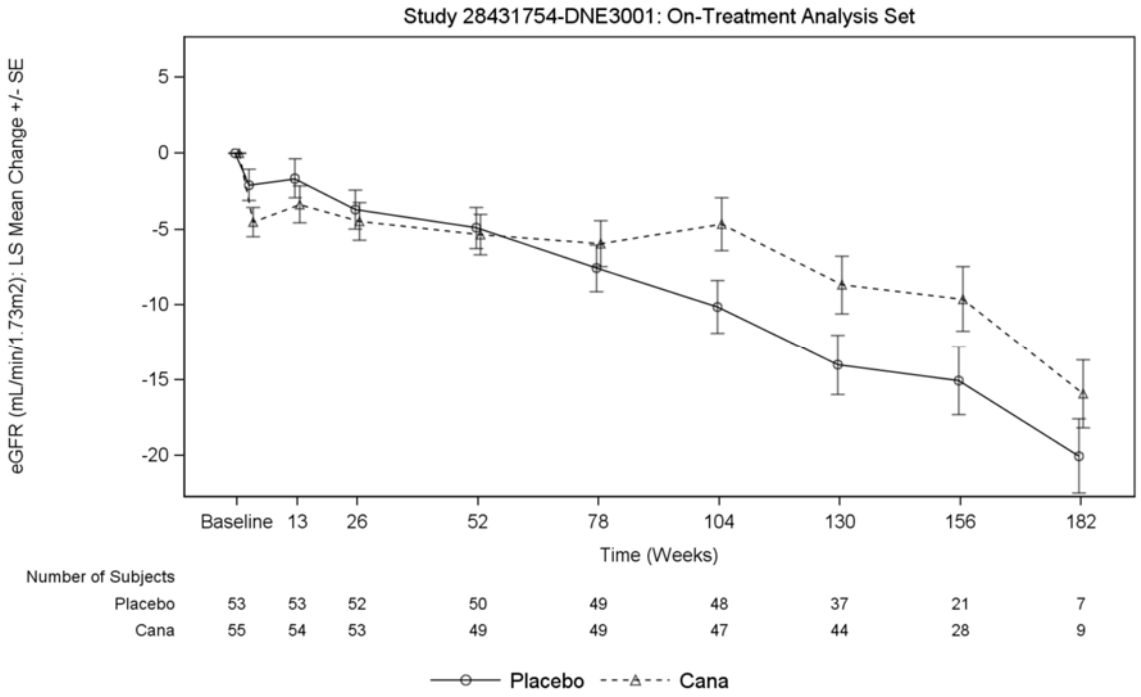


図 2.5.4.4－7　eGFR の変化量（LSMean）の推移（日本人集団，On-treatment）

Source: 5.3.5.4－1 Figure 14.2.4.1.1

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における eGFR の変化量（LSMean）の推移を図 2.5.4.4－8 に示した．また，CREDENCE 試験の全集団における 104 週後までの eGFR の変化量（LSMean）の推移を図 2.5.4.4－9 に示した．

TA-7284-14 試験の結果は CREDENCE 試験の全集団と同様であり，プラセボ群では治療期開始初期から進行性の直線的低下が認められた．カナグリフロジン群では，治療期 4 週後に急激な低下が認められ，その後は経過とともに低下の程度が減弱した．治療期 52 週後以降の減少はプラセボ群と比較してカナグリフロジン群の方が小さく，その効果は治療期終了まで維持されていた．

また，TA-7284-14 試験における治療期 104 週後の eGFR の変化量（LSMean±SE）は，カナグリフロジン群で-10.39±0.83 mL/min/1.73m^2，プラセボ群で-11.49±0.83 mL/min/1.73m^2 であり，投与群間差は 1.09 mL/min/1.73m^2（95%CI：-1.21～3.40）であった（5.3.5.1－2 Table 14.2.2.2.1.1）．CREDENCE 試験の全集団における 104 週後の eGFR の変化量（LSMean±SE）は，カナグリフロジン群で-7.92±0.303 mL/min/1.73m^2，プラセボ群は-10.07±0.310 mL/min/1.73m^2 であり，投与群間差は 2.15 mL/min/1.73m^2（95%CI：1.305～2.996）であった（5.3.5.1－1　添付 TEFRNGFR02）．

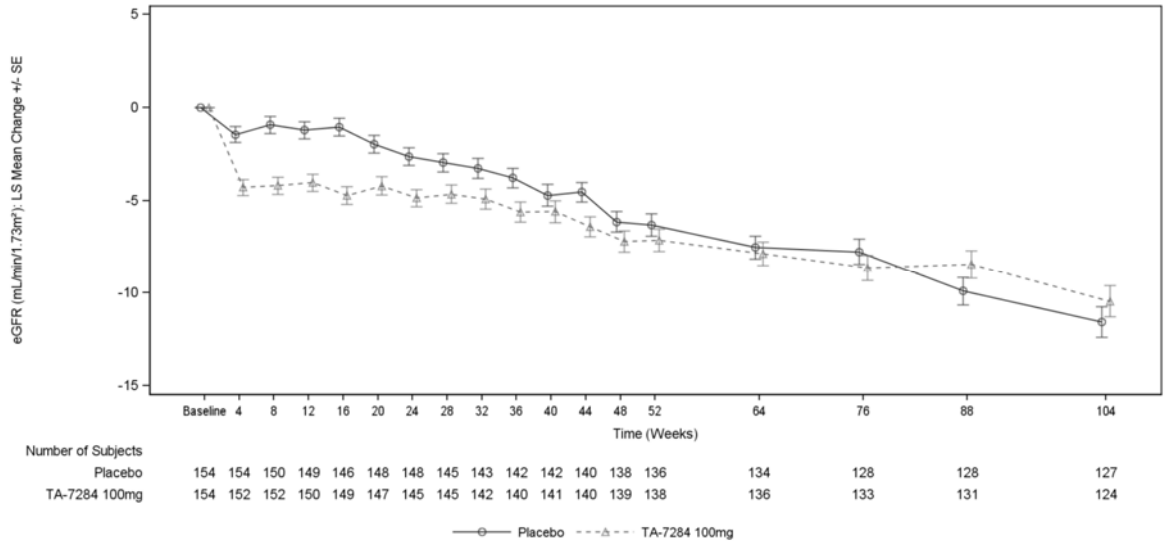


図 2.5.4.4－8　eGFR の変化量（LSMean）の推移（TA-7284-14 試験，FAS）

Baseline: Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR
Source: 5.3.5.1－2 図 11.4.1－1

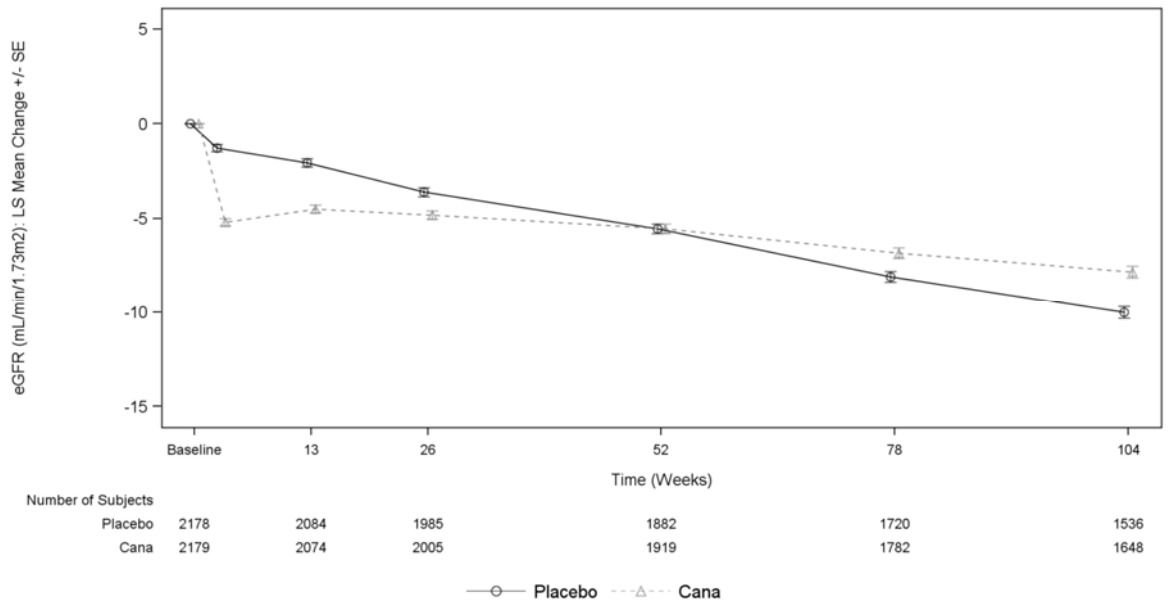


図 2.5.4.4－9　CREDENCE 試験の 104 週後までの eGFR の変化量（LSMean）の推移（全集団，On-treatment）

Baseline: Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR
Source: 5.3.5.4－2 Figure 14.2.3.1

2.5.4.4.5　尿中 ACR

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

尿中 ACR に関しては，カナグリフロジン群では 26 週後（投与開始後最初の測定時点）までに尿中 ACR が低下し，その効果は投与終了時まで持続した．一方で，プラセボ群では，投与期間を通じて尿中 ACR の幾何平均値がほとんど変化しなかった．カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，投与終了時点の尿中 ACR の 36%の相対的低下を認めた（幾何平均値の比：0.64，95%CI：0.590～0.695）（5.3.5.1－1 第 5.3.5 項）．

カナグリフロジンは各層の尿中 ACR の幾何平均値を低下させたが，尿中 ACR に対する経時的な効果の大きさは 3 つの eGFR 層別でばらついており，eGFR が最も高い層で最大の効果が認められた（5.3.5.1－1 第 5.3.5 項）．eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の被験者における 182 週後の幾何平均値の比は 0.81（95%CI：0.539～1.205）であった（5.3.5.1－1 添付 TEFRNACR05_GFR_OT）．eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の被験者における 182 週後の幾何平均値の比は 0.57（95%CI：0.416～0.779）であり，eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の被験者における 182 週後の幾何平均値の比は 0.53（95%CI：0.405～0.681）であった．

2)　日本人集団

日本人集団の尿中 ACR の幾何平均値の推移を図 2.7.3.3－10 に示した．日本人集団の結果は全集団の結果と同様であり，カナグリフロジン群では 26 週後（投与開始後最初の測定時点）までに尿中 ACR が低下し，その効果は投与終了時まで持続した．一方で，プラセボ群では，投与期間を通じて尿中 ACR の幾何平均値がほとんど変化しなかった．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における尿中 ACR の幾何平均値の推移を図 2.7.3.3－11 に示した．また，CREDENCE 試験の全集団における 104 週後までの尿中 ACR の幾何平均値の推移を図 2.7.3.3－12 に示した．

TA-7284-14 試験の結果は CREDENCE 試験の全集団と同様であり，カナグリフロジン群では尿中 ACR が治療期 12 週後まで経時的に低下し，その後は治療期終了まで横ばいに推移した．プラセボ群では治療期 36 週後まで経時的に上昇し，その後は横ばいに推移した．

また，TA-7284-14 試験における治療期 104 週後の尿中 ACR の変化率はカナグリフロジン群，プラセボ群でそれぞれ-38.8%，17.8%であり，カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，治療期終了時点の尿中 ACR を 48%低下させた（幾何平均値の比：0.520，95%CI：0.418～0.646）（5.3.5.1－2 Table 14.2.2.1.1.1）．CREDENCE 試験の全集団では，カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，104 週後の尿中 ACR を 37%低下させた．（幾何平均値の比：0.63，95%CI：0.580～0.689）（5.3.5.1－1 添付 TEFRNACR05_OT）．

2.5.4.4.6　HbA1c，収縮期血圧及び拡張期血圧

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

治験責任（分担）医師には地域の標準治療ガイドラインに従って被験者を管理するように規定したことが，これらの測定値の差がより大きくなることを抑えるのに寄与した可能性がある．On-treatment 解析対象集団で，カナグリフロジン群において，プラセボ群を差し引いた統計学的に有意なベースラインからの低下（カナグリフロジン群－プラセボ群）が，HbA1c（LSMean の差：-0.13%），体重（LSMean の差：-1.72%），収縮期血圧（LSMean の差：-2.81 mmHg）及び拡張期血圧（LSMean の差：-0.60 mmHg）に認められた（5.3.5.1－1 第 5.5.1 項，第 5.5.3 項，第 5.5.4 項）．

カナグリフロジンは HbA1c と収縮期血圧を低下させる作用を有するため，有効性の主解析では，これらのパラメータのベースライン後の測定値で調整した場合の影響を評価した．ベースライン後の HbA1c 及び収縮期血圧の測定値を時間依存性共変量として含めた一連の比例ハザード回帰モデルをあてはめた．HbA1c の変化は CV リスクに対して遅延作用を及ぼすため，複数のモデルを構築した．各モデルにおいて，HbA1c をまず single coincident value，次に single lagged value を用いて評価し，それから running mean average value を用いて評価した．すべての解析に収縮期血圧の single coincident value を使用した．

主要評価項目に対するカナグリフロジンの有効性は，HbA1c 及び収縮期血圧を時間依存的に調整する手法に関係なく頑健なままであった（表 2.5.4.4－7）．HbA1c の coincident value は有意な効果を示さなかったが，HbA1c の lagged value 及び running mean average value は，主要評価項目に対して大きくはないが有意な効果を示し，収縮期血圧の coincident value も同様であった．治療の効果について調整した後は，ベースライン後の HbA1c が高いほど，また収縮期血圧が高いほど，主要評価項目を発現するリスクが高まった．したがって，これらの評価項目の治療による差が，CREDENCE 試験のカナグリフロジン群で認められた腎及び CV アウトカムのリスク減少に対し，大きく寄与したとは考えられない（5.3.5.1－1 第 5.5.1 項）．

表 2.5.4.4－7　主要評価項目に対する HbA1c，収縮期血圧の影響（全集団，ITT）

Representation of Time-Varying HbA1c in the Cox Model	Parameter	HR	P-value
Concurrent	Treatment	0.725	0.0001
	HbA1c (%)	1.015	0.6097
	Systolic Blood Pressure (mm Hg)	1.013	<.0001
Lagged	Treatment	0.738	0.0003
	HbA1c (%)	1.118	<.0001
	Systolic Blood Pressure (mm Hg)	1.013	<.0001
Running	Treatment	0.742	0.0004
	HbA1c (%)	1.132	0.0002
	Systolic Blood Pressure (mm Hg)	1.013	<.0001

Note: A Cox Model is fit to the primary efficacy outcome, stratified by screening eGFR strata (≥ 30 to <45, ≥ 45 to <60, ≥ 60 to <90 mL/min/1.73m^2), with randomized treatment as a fixed effect over time and with systolic blood pressure and HbA1c as time-varying covariates.
Note: Systolic blood pressure is represented by its measured value at each visit. The representation of HbA1c varies between the models:
Concurrent - HbA1c takes its measured value at each visit
Lagged - HbA1c takes its measured value at the prior visit
Running - HbA1c takes the time-weighted mean of its measured values over all visits from Baseline to each visit
tefrncv11.rtf generated by tefrncv11.sas, 27FEB2019 10:39
Source: 5.3.5.1－1 添付 TEFRNCV11

2.5.4.4.7　CREDENCE 試験の有効性評価の結論

CREDENCE 試験は，2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の CKD 及び顕性アルブミン尿を伴う患者を対象として，血清クレアチニンの倍化，ESKD，腎死，及び CV 死から成る主要評価項目に対するプラセボと比較したカナグリフロジンの効果を評価するため，34 ヶ国の 690 施設で実施された，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である．

カナグリフロジン 100 mg の 1 日 1 回投与は ACEi 又は ARB による標準治療単独と比較して，主要評価項目のリスクを統計学的に有意に 30%低減させた（HR：0.70, 95%CI：0.59～0.82, p<0.0001）．また，主要評価項目の個々のイベント（腎死以外）について相当数のイベント発現がみられ，効果の大きさは個々のイベントを通じて同様であった．カナグリフロジンのベネフィットは，臨床検査に起因するイベント（血清クレアチニンの倍化）のみならず臨床アウトカム（ESKD，腎死及び CV 死）でも認められた．主要評価項目に対するベネフィットは，欠測データに関する調整を含む多様な探索的解析を実施しても頑健なままであった．また，その有効性は，腎機能障害の程度が異なる部分集団，ベースラインの尿中 ACR の程度が異なる部分集団，及び CV 疾患の既往あり又はなしの部分集団を含む，事前に規定した部分集団で一貫していた．

主要評価項目に対するカナグリフロジンの有効性は，すべての eGFR 層で保持されていた．更に HbA1c 及び収縮期血圧の測定値について時間依存的に調整する手法にかかわらず頑健なままであり，HbA1c 及び収縮期血圧の変化とは無関係であった．

同様に，カナグリフロジン投与は，以下の評価項目のリスクを有意に低減した．

- CV 死，入院に至るうっ血性心不全の複合評価項目（HR：0.69，95%CI：0.57～0.83，p=0.0001）
- MACE（非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，及び CV 死から成る 3-point MACE）（HR：0.80，95%CI：0.67～0.95，p=0.0121）
- 入院に至るうっ血性心不全（HR：0.61，95%CI：0.47～0.80，p=0.0003）
- ESKD，血清クレアチニンの倍化，及び腎死から成る腎臓の複合評価項目（HR：0.66，95%CI：0.53～0.81，p<0.0001）

注目すべき点として，ESKD に含まれる各項目（eGFR 15 mL/min/1.73m^2 未満の持続，慢性維持透析の開始，腎移植）を含めて，複合評価項目のすべての個々のイベントについて，カナグリフロジンによる治療はリスクを低減した点が挙げられる．

カナグリフロジンによる治療はまた，腎関連の臨床検査に対しても良好な作用を示し，時間とともに eGFR 低下の抑制と尿中 ACR の低下を示した．

特筆すべき点として，主要及び副次評価項目の個々のイベントについてカナグリフロジンはリスク低減を示し，その効果の大きさはすべてのイベントでおおむね同程度であったことが挙げられる．

CREDENCE 試験の結果から，2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の CKD 及び顕性アルブミン尿を伴う患者において，カナグリフロジン 100 mg は標準治療単独と比較して，統計学的に有意かつ臨床的意義のある腎イベント及び CV イベントの頑健なリスク減少をもたらすことが実証された．

2.5.4.4.8　有効性に関する CREDENCE 試験の全集団と日本人集団の結果の一貫性

日本人集団の主要評価項目の結果では，一部の項目でイベント発現数が両群合計で 10 名以下の項目があり，イベントの発現数が限られているものの，カナグリフロジン群ではプラセボ群と比較して，主要評価項目のリスクを数値的に 10%低減した（HR：0.90，95%CI：0.28～2.90，p=0.8655）．また，個々のイベントに関しても，カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，数値的に血清クレアチニンの倍化のリスクを 39%低減し（HR：0.61，95%CI：0.16～2.24，p=0.4522），ESKD のリスクを 25%低減した（HR：0.75，95%CI：0.16～3.52，p=0.7105）．なお，CV 死はプラセボ群で認められなかったのに対し，カナグリフロジン群では 2 名認められた．CV 死は 1000 人年あたりの事象発現率が 12.17 と他のイベントに比較して低く，適切な評価が困難であった可能性があると考えている．CV イベントの評価に関しては，一般的に日本人の発生率は欧米人に比較し低い傾向にあることが報告されており（曽根 2009; Ueshima 2008; Yokoyama 2011），CREDENCE 試験における日本人集団でもイベント数が限られていたことから，CV 死を単独で評価することが困難であった可能性があると考えている．なお，カナグリフロジン群で認められた CV 死の 2 名は EAC によって，いずれも「原因不明の死亡」と判定

されたが，統計解析計画書に従い，「CV 死」として集計された．カナグリフロジン群の 2 名とも有害事象の PT は死亡であり，1 名（[redacted]）は治験薬の投与終了後，約 2 ヶ月後に発現した死亡であった．もう 1 名（[redacted]）については，糖尿病性ニューロパチー，糖尿病性網膜症，高脂血症，高血圧，末梢血管障害，及び慢性心不全を含む合併症に加え，狭心症及び冠動脈バイパス術の既往もあり，CV 疾患のリスク因子を有する被験者であった．以上より，日本人集団では主要評価項目及び個々のイベントにおいて，イベントの発現数が限られているものの，CV 死を除き，HR の点推定値が全集団と同様に 1.0 を下回ったことから全集団と一貫した結果であったと考えている．

副次評価項目に関しても主要評価項目と同様に，日本人集団ではイベントの発現数が限られているものの，カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目のリスクを数値的に 33%低減した（HR：0.67, 95%CI：0.11～4.17, p=0.6675）．また，数値的に MACE のリスクを 4%低減し（HR：0.96，95%CI：0.19～4.93, p=0.9582），腎臓の複合評価項目のリスクを 39%低減し（HR：0.61, 95%CI：0.16～2.24, p=0.4522），CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全，入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目のリスクを 35%低減した（HR：0.65，95%CI：0.14～3.02, p=0.5858）．なお，入院に至るうっ血性心不全については，カナグリフロジン群でイベントが発現しなかったため，HR が算出されなかったが，プラセボ群では 3 名に発現した．

全集団の副次評価項目と比較すると，日本人集団では CV 死，原因を問わないすべての死亡の 2 項目については CV 死のイベント数が影響し，全集団とは異なる結果となったが，以下の副次評価項目については，全集団と同様の結果が得られた．入院に至るうっ血性心不全を除く 4 項目は，HR の点推定値が全集団と同様に 1.0 を下回り，入院に至るうっ血性心不全は HR が算出されなかったが，プラセボ群と比較してカナグリフロジン群の方がイベント数が少なく，全集団と同様の結果であったことから全集団と一貫した結果であったと考えている．

- CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目
- MACE
- 入院に至るうっ血性心不全
- 腎臓の複合評価項目（ESKD，血清クレアチニンの倍化，及び腎死から成る腎臓の複合評価項目）
- CV の複合評価項目（CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全，入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目）

また，eGFR，尿中 ACR に関しても，全集団と同様の結果であった．

以上より，主要評価項目及び副次評価項目では，日本人集団のイベントの発現数が限られているものの，CV 死，原因を問わないすべての死亡を除く評価項目おいて，HR の点推定値が全集団と同様に 1.0 を下回っている，又は全集団と同様にカナグリフロジン群の方がイベント数が少なく，また，eGFR，尿中 ACR に関しても，日本人集団において全集団と同様の結果が示されたことから，全集団との一貫性が示されたと考える．

2.5.4.4.9　有効性に関する CREDENCE 試験と TA-7284-14 試験の結果の類似性

CREDENCE 試験の全集団と TA-7284-14 試験の結果の類似性について，TA-7284-14 試験の主要評価項目である 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）の点推定値が，両試験とも 0 を上回るか否かを確認することで両試験の結果の類似性を評価した．また，TA-7284-14 試験の副次評価項目である eGFR 40% decline 発生割合，及び腎・CV イベント，eGFR，尿中 ACR の結果も合わせて，両試験の類似性を評価した．

Multiple imputation 法により欠測を補完した TA-7284-14 試験における治療期 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: 1.2～21.5）であり，統計学的に有意であった．同様に，Multiple imputation 法により欠測を補完した 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 5.2%（95%CI：2.3～8.0）で統計学的に有意であり，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と考えられる．

TA-7284-14 試験における eGFR 40% 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 3.8%（95%CI：-4.1～11.7）であった．また，CREDENCE 試験の全集団では 5.2%（95%CI：2.8～7.5）で統計学的に有意であり，eGFR 30% decline 発生割合と同様に両試験とも群間差の点推定値が 0 を上回る結果であった．

TA-7284-14 試験の各イベントの結果では，CREDENCE 試験の主要評価項目である，血清クレアチニンの倍化，ESRD，腎死，及び CV 死から成る複合評価項目のリスクをカナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，数値的に 40%（HR：0.60，95%CI：0.23～1.55，p=0.293）低減した．また，以下のイベントについて HR が 1.0 を下回り，カナグリフロジン群でプラセボ群と比較して数値的にリスク低減が認められた．

- CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目（HR：0.96）
- 入院に至るうっ血性心不全（HR：0.34）
- ESRD，血清クレアチニンの倍化，腎死から成る腎臓の複合評価項目（HR：0.38）

一方で，CV 死，原因を問わないすべての死亡，非致死性心筋梗塞を含む以下の 4 つのイベント項目では HR が 1.0 を上回り，数値的にリスクの低減は認められなかった．

- CV 死，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目（HR：2.95）
- CV 死（HR：2.76）
- 原因を問わないすべての死亡（HR：3.77）
- CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全及び入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目（HR：1.42）

TA-7284-14 試験では一部の項目でイベントの発現数が両群合計で 10 名以下の項目があり，イベントの発現数が限られていたことから，評価が困難なイベント項目もあると考えている．CV 死のカナグリフロジン群の中には治療期開始日翌日の死亡が 1 名，原因を問わないすべての死亡のカナグリフロジン群の中には自殺既遂が 1 名含まれていた．なお，CV 死，原因を問わないすべての死亡，非致性心筋梗塞と判断された有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．

TA-7284-14 試験，CREDENCE 試験の全集団及び日本人集団における非致死性心筋梗塞，CV

死の結果を比較すると，TA-7284-14 試験においてプラセボ群の非致死性心筋梗塞の 1000 人年あたりの事象発現率は 3.48 と CREDENCE 試験の全集団におけるプラセボ群の 15.51，日本人集団の 20.77 と比較して低い値であった. 同様に TA-7284-14 試験のプラセボ群の CV 死の 1000 人年あたりの事象発現率は 3.47 と CREDENCE 試験の全集団におけるプラセボ群の 24.38 と比較して低い値であった（CREDENCE 試験の日本人集団のプラセボ群では，CV 死は認められなかった）．また，CREDENCE 試験の日本人集団の非致死性心筋梗塞において，イベント数は限られているものの, カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して, 数値的に 66%（HR : 0.34, 95%CI : 0.03～3.44，p=0.3596）リスク低減を示しており，TA-7284-14 試験とは異なる結果であった. したがって, TA-7284-14 試験におけるプラセボ群の非致死性心筋梗塞及び CV 死の 1000 人年あたりの事象発現率が CREDENCE 試験と比較して低いこと, TA-7284-14 試験における非致死性心筋梗塞のインバランスは CREDENCE 試験の日本人集団では認められていないことから，カナグリフロジンのリスク上昇を示したものではないと考えられる．また，CV 疾患との関連が強い脂質（HDL-C，LDL-C，中性脂肪）に関しては，TA-7284-14 試験では，プラセボ群と比較してカナグリフロジン群で, 治療期 104 週後の HDL-C を統計学的に有意に上昇させ，治療期 104 週後の中性脂肪においても統計学的に有意に低下させた．LDL-C においても，いずれの群も明らかな変動なく推移した.

以上より，TA-7284-14 試験における腎・CV イベントにおいて，全般的にはイベントの発現数が限られていたが，CREDENCE 試験の主要評価項目，及び腎臓に関連する個々のイベントでは HR が 1.0 を下回っていることから, 両試験で類似性のある結果が得られたと考えられる.

TA-7284-14 試験における eGFR は，カナグリフロジン群，プラセボ群ともに CREDENCE 試験と同様の推移を示し，かつ，両試験の 104 週後の eGFR はプラセボ群よりカナグリフロジン群で高く維持されており, 両試験で類似した結果であった. 同様に TA-7284-14 試験の尿中 ACR についても，CREDENCE 試験と同様の推移を示し，かつ，両試験の 104 週後の尿中 ACR はカナグリフロジン群でプラセボ群より低く，両試験で類似した結果であった.

以上より，TA-7284-14 試験の主要評価項目である eGFR 30% decline 発生割合において，群間差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値が両試験とも 0 を上回ったことから両試験の類似性が示された．また，副次評価項目である eGFR 40% decline 発生割合，腎・CV イベント, eGFR 及び尿中 ACR に関しても, CREDENCE 試験と類似した結果が得られたことから，両試験の類似性が示されたと考える.

2.5.4.5　有効性に関する部分集団解析

(1) CREDENCE 試験

人口統計学的特性（年齢，人種，性別，民族，地域）及びベースラインの糖尿病，CV 疾患の特性（糖尿病罹患期間，CV 疾患の既往，ベースラインの HbA1c，ベースラインの BMI，スクリーニングの eGFR 層，ベースラインの eGFR，ベースラインの尿中 ACR，ベースラインの収縮期血圧，切断の既往，心不全の既往）によって層別した部分集団解析では，主要評価項目

及び副次評価項目のリスク減少についてのプラセボ群と比較したカナグリフロジン群での有効性の一貫性が実証された．また，探索的評価項目及び eGFR，尿中 ACR，収縮期血圧に対するカナグリフロジンの有効性は，すべての部分集団でおおむね一貫していた．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験の主要評価項目である eGFR 30% decline 発生割合及び副次評価項目である eGFR 40% decline 発生割合の部分集団解析を実施した．eGFR 30% decline 発生割合の投与群間差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値は，観察期開始日及び治療期開始日の eGFR 平均値が 60 mL/min/1.73m^2 以上の部分集団を除いて，すべての部分集団で 0 を上回っており，カナグリフロジン群で一貫した効果が認められた．また，eGFR 40% decline 発生割合の投与群間差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値は，BMI が 30 kg/m^2 未満の部分集団を除いて，すべての部分集団で 0 を上回っており，eGFR 30% decline 発生割合と同様にカナグリフロジン群で一貫した効果が認められた．

2.5.4.5.1　eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層における有効性評価

カナグリフロジンは，国内添付文書において 2 型糖尿病の中等度腎機能障害患者（eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層）への投与に関して，「投与の必要性を慎重に判断すること」あるいは「継続的に eGFR が 45 mL/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」等と使用が制限されている．

しかしながら，2.7.3.3.3 で示したとおり，CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験の部分集団解析にて，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た効果が認められた．また，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，初回承認時の HbA1c 改善による有効性評価と異なり，イベント試験において 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（Neuen 2018; JRD 2019）．なお，米国では JRD 社が CREDENCE 試験の結果，及び CANVAS Program の eGFR 層別解析結果を基に eGFR 規定について FDA と協議した結果, 2020 年 8 月に米国添付文書が改訂され，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の 2 型糖尿病患者への投与制限が削除された．

以上のように，CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験の部分集団解析の結果，並びに CANVAS Program の eGFR 層別解析結果から eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層においても有効性が示されていることから，カナグリフロジンは「2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病」に対して当該患者層において有効と考える．

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の概括評価に用いた臨床試験

図 2.5.4.1－1 に示した臨床データパッケージの概括のとおり，安全性評価にあたっては，CREDENCE 試験の全集団における安全性評価，CREDENCE 試験の全集団と日本人集団の結果の一貫性，及び CREDENCE 試験と TA-7284-14 試験の結果の類似性を評価した．

CREDENCE 試験には，日本人 110 名（プラセボ群 53 名，カナグリフロジン群 57 名）が参加していたため，日本人集団の有害事象，及び注目すべき有害事象の結果を追加解析し，全集団と日本人集団との結果の一貫性を評価した．また，CREDENCE 試験の全集団と TA-7284-14 試験の安全性の結果の類似性に関しては，有害事象の要約，注目すべき有害事象について，両試験の類似性を評価した．更に eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層における安全性評価について，CREDENCE 試験の eGFR 層別解析の結果，TA-7284-14 試験の eGFR 層別解析の結果，及び 2 つの大規模 CV アウトカム試験{CANVAS 試験（DIA3008 試験）及び CANVAS-R 試験（DIA4003 試験）} を統合した CANVAS Program の eGFR 層別解析から得られた安全性データを用いて評価した．

2.5.5.1.1　CREDENCE 試験

CREDENCE 試験では，有害事象（重篤及び非重篤），低血糖，臨床検査，バイタルサイン（脈拍数，血圧），及び身体検査を通じて安全性を評価した．CREDENCE 試験ではまた，糖尿病性ケトアシドーシス，骨折，及び切断などのカナグリフロジン投与と関連性があるとされている個別安全性リスクについて，これらの有害事象を発現しやすいことが想定される腎機能低下患者におけるカナグリフロジン投与のベネフィット・リスクのバランスを検討するために，事象別の電子症例報告書（以下，eCRF）を通じて追加データを収集した．更に，糖尿病性ケトアシドーシス，骨折，膵炎，及び腎細胞癌の有害事象には，盲検化された独立した専門家による判定を実施した．

有害事象は，発現した被験者の割合，及び 1000 人年あたりの事象発現率の両方を用いて，投与群別に要約した．特記していない限り，CREDENCE 試験の治験薬投与下で発現した有害事象の安全性解析及び要約は，On-treatment 解析対象集団に基づいている．

(1)　追加解析：治験薬投与期の最終測定時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の被験者のコホート

CKD と顕性アルブミン尿を伴う患者で eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満となったときにカナグリフロジンの投与を継続した場合の安全性を評価するため，治験薬投与期の最終測定時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者のコホートについて得られているデータを記述するために，いくつかの追加解析を実施した．これらの解析の詳細及び結果を 2.7.4.2.1.6 に示した．

2.5.5.1.2　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験の安全性評価項目は，有害事象，低血糖，臨床検査値，安静時標準 12 誘導心電図，バイタルサインであった．安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として，解析を実施した．なお，一部の評価項目については，eGFR（30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満，45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満，60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）などを層別因子として部分集団解析を実施した．

また，TA-7284-14 試験では，カナグリフロジンの薬理作用及びこれまでに実施された非臨床試験，臨床試験，並びに市販後安全性情報などの結果から注目すべき有害事象を以下のとおりとした．

- 下肢切断（下肢イベント含む），体液量減少，骨折，浸透圧利尿，腎関連有害事象，糖尿病性ケトアシドーシス，急性膵炎，尿路感染，上部尿路感染，女性生殖器感染症，男性生殖器感染症，低血糖，悪性腫瘍（乳癌，膀胱癌，腎細胞癌，ライディッヒ細胞腫瘍，褐色細胞腫，結腸直腸癌を含む）

注目すべき有害事象の集計対象とする PT は，CREDENCE 試験で使用された PT リストに準じて選定した．

下肢切断については，eCRF にてすべての有害事象について切断の有無を収集し，PT リストと切断の有無にて集計した．悪性腫瘍については，TA-7284-14 試験では ICH 国際医薬用語集（以下，MedDRA）標準検索式（Standardised MedDRA query，以下，SMQ）の「悪性腫瘍」を用いて集計した．なお，TA-7284-14 試験では，有効性，安全性評価項目に関する判定委員会は設置せず，治験責任（分担）医師から報告された有害事象について，PT リストに基づいて集計した．

低血糖は，治験責任（分担）医師により表 2.7.4.1－4 に基づき，「重大な低血糖」「症候性低血糖」「無症候性低血糖」「推定症候性低血糖」「相対的低血糖」のいずれかに分類され，eCRF の低血糖欄に入力された．低血糖の集計にあたっては，eCRF の低血糖欄に入力された事象をすべて有害事象として集計した．また，低血糖を PT 別に集計する際，「無症候性低血糖」は「血中ブドウ糖減少」，その他に分類された低血糖については付随する症状を踏まえて検討し，「低血糖昏睡」「低血糖性意識消失」「低血糖性痙攣」「低血糖」のいずれかの PT として集計した．

2.5.5.2　有害事象

2.5.5.2.1　有害事象の要約

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

On-treatment 解析対象集団の有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象，及び死亡の発現率を，人年あたりの曝露期間について調整し，投与群別に表 2.5.5.2－1 に要約した．

表 2.5.5.2－1　有害事象の要約（全集団，On-treatment）

	Placebo (N=2197)		Canagliflozin (N=2200)		IRD
	n (%)	Rate (/1000 subject-years)	n (%)	Rate (/1000 subject-years)	(/1000 subject-year) [95% CI]
Any adverse event	1860 (84.7)	379.28	1784 (81.1)	351.40	-27.88 [-51.62, -4.15]
Adverse events leading to discontinuation	286 (13.0)	58.32	267 (12.1)	52.59	-5.73 [-14.99, 3.53]
Serious adverse events	806 (36.7)	164.36	737 (33.5)	145.17	-19.19 [-34.64, -3.73]
Serious adverse events leading to discontinuation	159 (7.2)	32.42	134 (6.1)	26.39	-6.03 [-12.79, 0.73]
Death	122 (5.6)	24.88	109 (5.0)	21.47	-3.41 [-9.41, 2.60]

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: The denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
Note: Death is based on the number of subjects who experienced a fatal adverse event.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: 95% CI is based on the Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
Modified from: 5.3.5.1－1 添付 TSFAE00A_AE_IRD

治験責任（分担）医師が報告した死亡の発現率は，On-treatment 解析対象集団（曝露後 30 日までに発現した有害事象）｛IRD（1000 人年あたり）：-3.41，95%CI：-9.41～2.60｝及び On-study 解析対象集団（GTED 以前の最終観察日までのすべての有害事象を含む）（IRD：-6.19，95%CI：-12.78～0.40）のいずれについても，両投与群で同程度であった（表 2.5.5.2－1，5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_Fatal_OS_A）．On-study 解析対象集団のすべての死亡に関する個々の被験者の叙述は，5.3.5.1－1 に記載している．原因を問わないすべての死亡は有効性の副次評価項目であり，2.5.4.4.1 に提示した．

重篤な有害事象の発現率は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも低かった｛IRD（1000 人年あたり）：-19.19，95%CI：-34.64～-3.73）（表 2.5.5.2－1）．重篤な有害事象は，CSR で SOC 別，PT 別，及び転帰別に要約している（5.3.5.1－1 添付 TSFAE05_SAE）．両投与群で最も多く報告された重篤な有害事象は，肺炎（カナグリフロジン群 2.9%，プラセボ群 3.9%），急性腎障害（カナグリフロジン群 1.9%，プラセボ群 2.3%），及び心不全（カナグリフロジン群 1.5%，プラセボ群 2.3%）であった．被験者の 0.5%以上で報告された重篤な有害事象に関して，カナグリフロジン群で有害事象を発現した被験者の割合は，一過性脳虚血発作（カナグリフロジン群 0.5%，プラセボ群 0.2%）及び皮膚潰瘍（カナグリフロジン群 0.8%，プラセボ群 0.4%）を除いて，プラセボ群と同程度か，それより低かった（5.3.5.1－1 第 6.1.4.2 項）．

壊死性筋膜炎の有害事象が 1 件発現したが，これはカナグリフロジン群の男性被験者で，浸潤性角化型扁平上皮癌の治療としての環状切除後に生じた，陰嚢と陰茎のフルニエ一壊疽として報告された．カナグリフロジンの投与は中止され，外科手術後に本事象は回復した．（5.3.5.1－1 第 6.1.4.2 項）．

治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率は，両投与群で同程度であった｛IRD（1000 人年あたり）：-5.73，95%CI：-14.99～3.53）（表 2.5.5.2－1）．治験薬投与の中止に至った有害事象のうち最も多く報告された有害事象は，血中クレアチニン増加（カナグリフロジン群 0.8%，プラセボ群 0.7%），皮膚潰瘍（カナグリフロジン群 0.8%，プラセボ群 0.7%），末期腎疾患（カ

ナグリフロジン群 0.5%, プラセボ群 0.5%), 及び糸球体濾過率減少（カナグリフロジン群 0.5%, プラセボ群 0.5%）であった．0.2%以上の被験者で報告された治験薬投与の中止に至った有害事象に関して，カナグリフロジン群で有害事象を発現した被験者の割合は，おおむねプラセボ群と同程度か，それより低かった（5.3.5.1－1 第 6.1.4.3 項）.

カナグリフロジン群の方がプラセボ群と比較して発現率が低いか同程度という投与群間の関係は，3 つの eGFR 層でおおむね同様であり，最も低い eGFR 層では両投与群ともに，有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象，及び死亡の発現率がおおむね高かった.

2)　日本人集団

日本人集団における有害事象の要約を表 2.5.5.2－2 に示した.

日本人集団では，有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象，重篤な有害事象及び死亡の 1000 人年あたりの事象発現率は両投与群で同程度であった.

全集団と日本人集団の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率を比較すると，全集団ではプラセボ群及びカナグリフロジン群でそれぞれ 379.28 及び 351.40 であり，日本人集団ではそれぞれ 376.12 及び 362.96 と大きな差は認められなかった．同様に，治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は全集団ではプラセボ群及びカナグリフロジン群でそれぞれ 58.32 及び 52.59 であり，日本人集団ではそれぞれ 50.63 及び 41.09 と大きな差は認められなかった．一方，重篤な有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率を比較すると，全集団ではプラセボ群及びカナグリフロジン群でそれぞれ 164.36 及び 145.17 であり，日本人集団ではそれぞれ 122.96 及び 130.12 と日本人集団で低い結果であった．また，死亡の 1000 人年あたりの事象発現率に関しても，全集団ではプラセボ群及びカナグリフロジン群でそれぞれ 24.88 及び 21.47 であり，日本人集団ではそれぞれ 7.23 及び 6.85 と日本人集団で低い結果であった.

以上より，有害事象の要約に関して，日本人集団の有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象, 重篤な有害事象及び死亡の 1000 人年あたりの事象発現率は両投与群で同程度であり，かつ，各項目の 1000 人年あたりの事象発現率も全集団と大きな違いは認められなかった.

また，eGFR 層別の有害事象の要約に関しては，日本人集団で全集団より発現率が高い項目が一部に認められたが，全体的には，いずれの eGFR 層も両投与群間の関係は，全集団の結果と大きな違いはなかった.

日本人集団において死亡した被験者数はプラセボ群で 1 名，カナグリフロジン群で 2 名であった．なお，プラセボ群の 1 名は原因を問わないすべての死亡として集計され，カナグリフロジン群の 2 名は EAC によって，いずれも「原因不明の死亡」と判定された．「原因不明の死亡」と判定されたカナグリフロジン群の 2 名は，統計解析計画書に従って，「CV 死」として集計された．カナグリフロジン群の 2 名のうち，1 名（[redacted]）は治験薬の投与終了後，約 2 ヶ月後に発現した死亡であり，もう 1 名（[redacted]）については，糖尿病性ニューロパチー，糖尿

病性網膜症，高脂血症，高血圧，末梢血管障害，及び慢性心不全を含む合併症に加え，狭心症及び冠動脈バイパス術の既往もあり，CV 疾患のリスク因子を有する被験者であった．死亡したカナグリフロジン群の被験者に関する詳細は 2.7.4 に記載した．

表 2.5.5.2－2　有害事象の要約（日本人集団，On-treatment）

(Study 28431754-DNE3001: On-Treatment Analysis Set, Japan)

	Placebo (N=53)		Cana (N=57)	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]
Any Adverse Events	52 (98.1)	376.12	53 (93.0)	362.96
Adverse Events Leading to Discontinuation	7 (13.2)	50.63	6 (10.5)	41.09
Adverse Events Related to Study Drug [a]	17 (32.1)	122.96	16 (28.1)	109.57
Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	3 (5.7)	21.70	2 (3.5)	13.70
Serious Adverse Events	17 (32.1)	122.96	19 (33.3)	130.12
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	1 (1.9)	7.23	2 (3.5)	13.70
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a]	1 (1.9)	7.23	2 (3.5)	13.70
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	1 (1.9)	7.23	0	0.00
Death	1 (1.9)	7.23	1 (1.8)	6.85

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: [a] Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: [b] The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.1.1.1（改変）

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における有害事象の要約を表 2.5.5.2－3 に示した.

TA-7284-14 試験では，中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して，カナグリフロジン群で高かったが，有害事象，重篤な有害事象，死亡の発現割合は両投与群で同程度であった.

CREDENCE 試験の全集団と 1000 人年あたりの事象発現率（プラセボ群，カナグリフロジン群）を比較すると，TA-7284-14 試験では，有害事象（TA-7284-14 試験：485.99, 494.64, CREDENCE 試験：379.28，351.40）は高く，治験薬投与の中止に至った有害事象（TA-7284-14 試験：34.71，76.10，CREDENCE 試験：58.32，52.59），重篤な有害事象（TA-7284-14 試験：114.56，148.74，CREDENCE 試験：164.36，145.17）は同程度であった．また，死亡（TA-7284-14 試験：6.94，13.84，CREDENCE 試験：24.88，21.47）は低かったが，全般的に両試験間で大きな違いは認められなかった．以上より，有害事象の要約に関して，全般的に TA-7284-14 試験は CREDENCE 試験と大きな違いはなく，両試験で類似した結果であった.

また，eGFR 層別の有害事象の要約に関しても，全般的に TA-7284-14 試験は CREDENCE 試験と大きな違いはなく，両試験で類似した結果であった.

TA-7284-14 試験において死亡した被験者の割合はカナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）であった．内訳は，カナグリフロジン群は自殺既遂，急性心筋梗塞，心筋梗塞，死亡（治療期開始日翌日の死亡）が各 1 名，プラセボ群は急性骨髄性白血病，死亡が各 1 名であり，死亡した 6 名とも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．カナグリフロジン群で急性心筋梗塞，心筋梗塞，治療期開始日翌日の死亡を発現した被験者については，CV 疾患のリスク因子を複数有しており，これらの有害事象の発現は被験者の背景因子に起因する可能性が高いと考える．死亡したカナグリフロジン群の被験者に関する詳細は 2.7.4 に記載した.

TA-7284-14 試験における重篤な有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 27.9%（43/154 名），プラセボ群 21.4%（33/154 名）であり，最も多く認められた事象は白内障｛カナグリフロジン群 5.8%（9/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）｝，心筋梗塞｛カナグリフロジン群 3.9%（6/154 名），プラセボ群 0.6%（1/154 名）｝であった．心筋梗塞については，両投与群 7 名とも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断されており，被験者の背景因子に起因する可能性が高いと考える．非致死性の心筋梗塞を発現したカナグリフロジン群の被験者 5 名に関する詳細は 2.7.4 に記載した.

また，TA-7284-14 試験における中止に至った有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 14.3%（22/154 名），プラセボ群 6.5%（10/154 名）であり，最も多く認められた有害事象は心筋梗塞｛カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群は 0%（0/154 名）｝であった．死亡した被験者及び非致死性の重篤な心筋梗塞を発現した症例の詳細については，2.7.4 に記載した.

表 2.5.5.2－3　有害事象の要約（TA-7284-14 試験，SAF）

	Placebo (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)
Subjects with at least one TEAE	140 (90.9) 485.99	143 (92.9) 494.64
Subjects with at least one adverse drug reaction	31 (20.1) 107.61	35 (22.7) 121.07
Subjects with at least one TESAE	33 (21.4) 114.56	43 (27.9) 148.74
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	1 (0.6) 3.47	2 (1.3) 6.92
Subjects with at least one TEAE leading to discontinuation of study drug	10 (6.5) 34.71	22 (14.3) 76.10
Subjects with at least one adverse drug reaction leading to discontinuation of study drug	1 (0.6) 3.47	4 (2.6) 13.84
Subjects with TEAE leading to death	2 (1.3) 6.94	4 (2.6) 13.84
Subjects with adverse drug reaction leading to death	0	0

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event, TESAE: Treatment Emergent Serious Adverse Event
Source: 5.3.5.1－2 表 12.2.1－1

2.5.5.2.2　比較的よく見られる有害事象

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

全体的に，報告された有害事象の発現率は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも低かった｛IRD（1000 人年あたり）：-27.88，95%CI：-51.62～-4.15｝（表 2.5.5.2－1）．治験薬投与期にカナグリフロジン群の被験者の 5%以上で報告された個別の有害事象の PT は，低血糖（10.2%），尿路感染（10.0%），高血圧（6.8%），血中クレアチニン増加（6.5%），高カリウム血症（6.1%），鼻咽頭炎（5.9%），及び末梢性浮腫（5.5%）であった．これらのカナグリフロジン群で比較的よく見られた有害事象のそれぞれの発現割合は，プラセボ群と比べて低いか同程度（差が 1%未満）であった（5.3.5.1－1 第 6.1.3 項）．

2)　日本人集団

日本人集団のいずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象の内訳を，PT 別に表 2.7.4.7－2 に集計した．

日本人集団において，PT 別で最も多く認められた有害事象は上咽頭炎｛カナグリフロジン群 52.6%（30/57 名），プラセボ群 52.8%（28/53 名）｝であり，次に低血糖｛カナグリフロジン群 12.3%（7/57 名），プラセボ群 15.1%（8/53 名）｝であった．これらの有害事象の発現割合は両投与群間で同程度であった．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験の有害事象の内訳を表 2.7.4.7－3 に示した．

PT 別で最も多く認められた有害事象は上咽頭炎｛カナグリフロジン群 35.1%（54/154 名），プラセボ群 37.0%（57/154 名）｝であり，次に低血糖｛カナグリフロジン群 22.1%（34/154 名），プラセボ群 20.8%（32/154 名）｝，血中ブドウ糖減少｛カナグリフロジン群 17.5%（27/154 名），プラセボ群 14.9%（23/154 名）｝」であった．これらの有害事象の発現割合は両投与群間で同程度であった．

2.5.5.2.3　副作用

(1)　CREDENCE 試験

CREDENCE 試験において，プラセボ群よりもカナグリフロジン群の方が発現率が高かった有害事象（重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象を含む）を PT についてスクリーニングした．カナグリフロジン群とプラセボ群の不均衡についての有害事象のスクリーニングには，次のアルゴリズムを使用した．

1)　投与群間の発現率の差の 95%CI に 0 が含まれておらず，カナグリフロジン群の方が発現率が高い（いずれかの投与群で 4 名以上発現した有害事象について）
2)　有害事象を発現した被験者数がカナグリフロジン群で 4 名以上であり，プラセボ群では 0 名であった（すなわち 95%CI が計算不能であった）

これらのスクリーニング基準を用いて特定された事象のうち，いくつかの PT（多尿，糖尿病性ケトアシドーシス，腟分泌物，亀頭包皮炎，真菌性性器感染，低血圧，膵炎）は，カナグリフロジンの既知の注目すべき有害事象を特定するために事前に規定した PT 分類に含まれているものであり（表 2.7.4.2－12），また，国内添付文書に記載されている副作用（外陰部腟カンジダ症，亀頭包皮炎，多尿，低血圧，及び糖尿病性ケトアシドーシス）も含まれていた．

表 2.7.4.2－12 の残りの有害事象（結腸癌）及びスクリーニング基準によって特定された他の 15 の有害事象（以下に列挙）については，これらの事象をカナグリフロジンの副作用として特定するのに十分な情報が存在するか否かを判定するための総合評価を実施した．

- その他の有害事象：臍ヘルニア，腎疾患による浮腫，血清フェリチン減少，虚血性脳小血管疾患，肺臓炎，肺線維症，脱毛症，耳鳴，胃食道逆流性疾患，非心臓性胸痛，高リン酸塩血症，糖尿病性足病変，陰部そう痒症，変形性脊椎症，及び便秘（表 2.7.4.2－13）

有害事象の発現率と特性（重篤度，程度，治験薬の処置，転帰，生物学的妥当性など）の解析及び個別症例報告の考察を含めた総合評価の結果は，CSR 第 6.1.6 項（5.3.5.1－1 第 6.1.6 項）及び CSR 添付 SCREEN_AE（5.3.5.1－1 添付 SCREEN_AE）に記載した．

CREDENCE 試験では，カナグリフロジンの新規の副作用は特定されなかった．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験の副作用の内訳を表 2.7.4.7－4 に示した．

PT 別で最も多く認められた副作用は，低血糖｛カナグリフロジン群 8.4%（13/154 名），プラセボ群 6.5%（10/154 名）｝であり，発現割合は両投与群間で同程度であった．また，低血糖については，有害事象の発現割合もカナグリフロジン群 22.1%（34/154 名），プラセボ群 20.8%（32/154 名）であり両投与群間で同程度であった．

2.5.5.2.4　注目すべき有害事象

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

CREDENCE 試験のカナグリフロジン群及びプラセボ群で発現した注目すべき有害事象の要約を表 2.5.5.2－4 に示した．これらの注目すべき有害事象は，CREDENCE 試験の治験実施計画書及び統計解析計画書に事前に規定されており，これらの事象の特定に用いる PT も事前に規定されていた．

表 2.5.5.2－4　注目すべき有害事象の要約（全集団）

	Placebo (N=2197)		Canagliflozin (N=2200)		Canagliflozin vs. Placebo	
	n (%)	Rate (/1000 subject-years)	n (%)	Rate (/1000 subject-years)	IRD (/1000 subject-years)	95% CI
On-study Analysis Set						
Lower limb amputation	63 (2.9)	11.19	70 (3.2)	12.34	1.16	(-2.87, 5.18)
Fracture (adjudicated)	68 (3.1)	12.09	67 (3.0)	11.80	-0.29	(-4.35, 3.77)
DKA (adjudicated)	2 (0.1)	0.35	12 (0.5)	2.08	1.73	(0.32, 3.14)
Malignancy (Renal cell) (adjudicated)	3 (0.1)	0.52	1 (<0.1)	0.17	-0.35	(-1.22, 0.52)
Malignancy (Bladder)	9 (0.4)	1.57	10 (0.5)	1.73	0.16	(-1.41, 1.73)
Malignancy (Breast)	3 (0.4)	1.59	8 (1.1)	4.08	2.49	(-1.25, 6.23)
Pheochromocytoma	0	0.00	0	0.00	0.00	
Leydig cell tumors	0	0.00	0	0.00	0.00	
On-treatment Analysis Set						
Renal-related AEs (including AKI)	388 (17.7)	79.12	290 (13.2)	57.12	-22.00	(-32.27, -11.73)
Hypoglycemia	240 (10.9)	48.94	225 (10.2)	44.32	-4.62	(-13.12, 3.88)
UTI	221 (10.1)	45.07	245 (11.1)	48.26	3.19	(-5.30, 11.69)
Volume depletion	115 (5.2)	23.45	144 (6.5)	28.36	4.91	(-1.42, 11.25)
Osmotic diuresis	40 (1.8)	8.16	51 (2.3)	10.05	1.89	(-1.89, 5.67)
Hepatic injury	32 (1.5)	6.53	28 (1.3)	5.52	-1.01	(-4.11, 2.09)
Hypersensitivity/cutaneous reactions	30 (1.4)	6.12	23 (1.0)	4.53	-1.59	(-4.51, 1.34)
Male GMI	3 (0.2)	0.92	28 (1.9)	8.41	7.49	(4.08, 10.91)
Female GMI	10 (1.4)	6.14	22 (2.9)	12.60	6.46	(-0.26, 13.17)
VTE	16 (0.7)	3.26	21 (1.0)	4.14	0.87	(-1.58, 3.33)
Pancreatitis (adjudicated)	2 (0.1)	0.41	5 (0.2)	0.98	0.58	(-0.68, 1.83)
Photosensitivity	1 (<0.1)	0.20	1 (<0.1)	0.20	-0.01	(-0.79, 0.78)

AE: adverse event; AKI: acute kidney injury; Cana: canagliflozin; CI: confidence interval; DKA: diabetic ketoacidosis; GMI: genital mycotic infection; IRD: incidence rate difference; VTE: venous thromboembolic events; UTI: urinary tract infection
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: For amputation and fracture, incidence rates per 1000 subject-years are calculated from Day1 to the first event date. For other adverse events, incidence rates per 1000 subject-years are either calculated using the total of each subject's exposure of study medication plus 30 days (On-treatment analysis set) or the total follow-up time (for On-study analysis set).
Note: 95% CI is based on the Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
Note: Denominators are restricted to the respective gender for Leydig cell tumor and breast cancer, and male and female mycotic genital infections.
Modified from: 5.3.5.1－1 Table 49, Table 59, 添付 TSFAE00_PANC_ADJ, 添付 TSFAE00_AE_B, 添付 TSFAE00_AE_B_OS, 添付 TSFAE00_AE_B_OS2

次項からは（2.5.5.2.4.1～2.5.5.2.4.9），注目すべき有害事象のうち，下肢切断，骨折，体液量減少及び浸透圧利尿，急性腎障害を含む腎関連有害事象，糖尿病性ケトアシドーシス，悪性腫瘍，急性膵炎，男性及び女性生殖器感染症について考察を示した．

注目すべき有害事象のうち，肝障害，尿路感染，低血糖，及び過敏症／皮膚反応については，CREDENCE 試験では，両投与群間に不均衡は認められなかった．各有害事象についての考察は，CSR に記載されている（それぞれ 5.3.5.1－1 第 6.1.5.8 項，第 6.1.5.9 項，第 6.1.5.12 項，及び第 6.1.5.16 項）．注目すべき点として，CREDENCE 試験では高度な低血糖（意識消失，痙攣発作又は他者の補助が必要な低血糖）の発現はまれであり，両投与群ともに 1000 人年あた

りの事象発現率は，0.1 未満であった（5.3.5.1－1 Table 97）.

2)　日本人集団

日本人集団の注目すべき有害事象の要約を表 2.5.5.2－5 に示した.

日本人集団では，注目すべき有害事象のうち，下肢切断，糖尿病性ケトアシドーシス，腎細胞癌，乳癌，褐色細胞腫，ライディッヒ細胞腫瘍，男性生殖器感染症，女性生殖器感染症，静脈血栓塞栓症，膵炎，及び光線過敏症は両投与群で発現しなかった．日本人集団で発現した注目すべき有害事象の詳細については 2.5.5.2.4.1～2.5.5.2.4.9 の各項に記載した.

日本人集団における低血糖の有害事象については，表 2.5.5.2－5 に示したとおり，カナグリフロジン群 12.3%（7/57 名），プラセボ群 15.1%（8/53 名）で，両投与群間で同程度であった．また，生化学根拠のある低血糖の発現割合は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 40.4%（23/57 名），24.5%（13/53 名）であり，カナグリフロジン群の方が高かった（表 2.7.4.7－7）．一方で，高度な低血糖の発現割合については，プラセボ群で 5.7%（3/53 名）であったが，カナグリフロジン群では認められなかった（表 2.7.4.7－7）.

表 2.5.5.2－5　注目すべき有害事象の要約（日本人集団）

(Study 28431754-DNE3001: Japan)	Placebo (N=53)		Cana (N=57)		Cana vs. Placebo	
	n(%)	Rate(/1000 Subject-years)	n(%)	Rate(/1000 Subject-years)	IRD(/1000 Subject-years)	95% CI
On-study Analysis Set						
Lower limb amputation	0	0.00	0	0.00	0.00	
Fracture (adjudicated)	2 (3.8)	13.53	3 (5.3)	18.54	5.01	(-31.92, 41.94)
DKA (adjudicated)	0	0.00	0	0.00	0.00	
Malignancy (Renal cell) (adjudicated)	0	0.00	0	0.00	0.00	
Malignancy (Bladder)	1 (1.9)	6.69	2 (3.5)	12.17	5.48	(-24.74, 35.70)
Malignancy (Breast)	0	0.00	0	0.00	0.00	
Pheochromocytoma	0	0.00	0	0.00	0.00	
Leydig cell tumors	0	0.00	0	0.00	0.00	
On-treatment Analysis Set						
Renal related AEs (including AKI)	9 (17.0)	65.10	5 (8.8)	34.24	-30.86	(-87.08, 25.37)
Hypoglycemia	8 (15.1)	57.86	7 (12.3)	47.94	-9.93	(-67.45, 47.60)
UTI	4 (7.5)	28.93	6 (10.5)	41.09	12.16	(-36.52, 60.83)
Volume depletion	12 (22.6)	86.80	10 (17.5)	68.48	-18.32	(-86.38, 49.75)
Osmotic diuresis	4 (7.5)	28.93	2 (3.5)	13.70	-15.24	(-57.57, 27.10)
Hepatic injury	1 (1.9)	7.23	3 (5.3)	20.54	13.31	(-21.51, 48.14)
Hypersensitivity/cutaneous Reactions	1 (1.9)	7.23	2 (3.5)	13.70	6.46	(-27.04, 39.97)
Male GMI	0	0.00	0	0.00	0.00	
Female GMI	0	0.00	0	0.00	0.00	
VTE	0	0.00	0	0.00	0.00	
Pancreatitis (adjudicated)	0	0.00	0	0.00	0.00	
Photosensitivity	0	0.00	0	0.00	0.00	

AE: adverse event; AKI: acute kidney injury; Cana: canagliflozin; CI: confidence interval; DKA: diabetic ketoacidosis; GMI:genital mycotic infection; IRD: incidence rate difference; VTE: venous thromboembolic events; UTI: urinary tract infection

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.

Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.

Note: For amputation and fracture, incidence rates per 1000 subject-years are calculated from Day 1 to the first event date. For other adverse events, incidence rates per 1000 subject-years are either calculated using the total of each subject's exposure of study medication plus 30 days (on-treatment analysis set) or the total follow-up time (for on-study analysis set).

Note: 95% CI is based on the Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).

Note: Denominators are restricted to the respective gender for Leydig cell tumor and breast cancer, and male and female mycotic genital infections.

Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.16.1

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における注目すべき有害事象の要約を表 2.5.5.2－6 に示した．TA-7284-14 試験では，注目すべき有害事象のうち，下肢切断，乳癌，膀胱癌，ライディッヒ細胞腫瘍，褐色細胞腫は両投与群で発現しなかった. カナグリフロジン群では, 注目すべき有害事象のうち，体液量減少，骨折，浸透圧利尿，腎関連有害事象，糖尿病ケトアシドーシス，急性膵炎，尿路感染，上部尿路感染，男性生殖器感染症，低血糖，悪性腫瘍が認められたが，全般的にプラセボ群の発現割合と大きな違いはなかった.

次項からは（2.5.5.2.4.1～2.5.5.2.4.9），注目すべき有害事象のうち，下肢切断，骨折，体液量減少及び浸透圧利尿，腎関連有害事象，糖尿病性ケトアシドーシス，悪性腫瘍，膵炎，男性及び女性生殖器感染症について考察を示した.

TA-7284-14 試験において，低血糖は，カナグリフロジン群 27.9%（43/154 名），プラセボ群 27.9%（43/154 名）に認められ，両投与群間で同程度であった．また，低血糖の有害事象の PT 別の集計では，低血糖の発現割合がカナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 22.1%（34/154 名）及び 20.8%（32/154 名），血中ブドウ糖減少の発現割合がカナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 17.5%（27/154 名）及び 14.9%（23/154 名）であり，これらの有害事象の発現割合は両投与群間で同程度であった. 重篤な有害事象として低血糖がカナグリフロジン群 2 名に認められたが，ブドウ糖投与又は投薬処置により回復，経過観察目的のため入院となり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された.

表 2.5.5.2－6　注目すべき有害事象の要約（TA-7284-14 試験，SAF）

	Placebo (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Amputation	0		0	
Volume Depletion	8 (5.2)	27.77	4 (2.6)	13.84
Fracture	9 (5.8)	31.24	4 (2.6)	13.84
Osmotic Diuresis	2 (1.3)	6.94	4 (2.6)	13.84
Renal Related Adverse Events	6 (3.9)	20.83	6 (3.9)	20.75
Diabetic Ketoacidosis	3 (1.9)	10.41	4 (2.6)	13.84
Acute Pancreatitis	0		1 (0.6)	3.46
Urinary Tract Infection	6 (3.9)	20.83	4 (2.6)	13.84
Upper Urinary Tract Infection	2 (1.3)	6.94	2 (1.3)	6.92
Female Mycotic Genital Infection	1 (4.0)	21.49	0	
Male Mycotic Genital Infection	0		1 (0.9)	4.74
Hypoglycemia	43 (27.9)	149.27	43 (27.9)	148.74
Malignancy	7 (4.5)	24.30	7 (4.5)	24.21
Breast Cancer	0		0	
Bladder Cancer	0		0	
Renal Cell Carcinoma	0		1 (0.6)	3.46
Leydig Cell Tumors	0		0	
Pheochromocytoma	0		0	
Colorectal Cancer	2 (1.3)	6.94	2 (1.3)	6.92
Other	6 (3.9)	20.83	4 (2.6)	13.84

Female Mycotic Genital Infection and Male Mycotic Genital Infection:Percentages are calculated with the number of subjects by sex as the denominator
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－1

2.5.5.2.4.1　下肢切断及び下肢イベント

(1) CREDENCE 試験

1) 全集団

下肢切断は，CVD のリスクが高い 2 型糖尿病の被験者においてカナグリフロジン群の方がプラセボ群と比較して本事象のリスクが高かった CANVAS Program からの結果に基づき（100 人年あたり 0.63 及び 0.34），カナグリフロジンの副作用として特定された（Neal 2017）．CREDENCE 試験の対象集団は，腎機能障害，長期の糖尿病罹患期間（中央値で約 15 年），腎症（100%），末梢性ニューロパチー（約 40%），末梢血管疾患（以下，PVD）（約 24%），及び切断の既往（約 5%）により，切断の有害事象のリスクが高い集団である（Boyko 2018）．そのため，CREDENCE 試験では，CANVAS Program で切断のリスクが特定されて以降，このリスクを適切に評価できるように，かつ切断の有害事象に関する情報を収集できるように細心の注意を払った．具体的には，下肢イベント及び切断処置に関する情報を捕捉するための専用の eCRF の使用（後ろ向きの収集も含め），及び追加の切断の有害事象について，治験依頼者の臨床データベース及び医薬品安全性監視データベースの検索を実施した．また，治験責任（分担）医師には，切断の前駆状態の可能性のあるすべての下肢イベントの情報を専用の eCRF に記録すること，及びそのような状態を発現した被験者では治験薬投与を中断することを指示した．CREDENCE 試験で切断の有害事象の情報収集に使用した方法，及び非外傷性下肢イベントの包括的解析の結果は，CSR に記載している（5.3.5.1－1 第 6.1.5.1 項）．

- CREDENCE 試験の 2 型糖尿病と CKD を有する被験者における非外傷性下肢切断のリスクについては，カナグリフロジン群とプラセボ群の間で差は認められなかった（HR：1.11，95%CI：0.79～1.56）（表 2.7.4.2－19）．

- CREDENCE 試験の On-study 解析対象集団では，カナグリフロジン群の計 70 名（3.2%）及びプラセボ群の計 63 名（2.9%）の被験者が非外傷性下肢切断を発現し，1000 人年あたりの事象発現率は，それぞれ 12.34 及び 11.19 であった（IRD：1.16，95%CI：-2.87～5.18）（表 2.5.5.2－4）．

- CREDENCE 試験経過中の下肢切断の時間的推移は，カナグリフロジン群とプラセボ群で同様であった（5.3.5.1－1 Figure 30）．

- 切断の解剖学的特性（切断の大小及び部位）は，カナグリフロジン群とプラセボ群で同様であった．被験者に発現した最高位別の下肢切断に関する結果に基づくと，カナグリフロジン群で下肢切断を発現した被験者の約 69%が，足趾又は中足骨の切断であった（表 2.7.4.2－20）．これは，切断を受けた被験者の 71%で最高位の切断が足趾又は中足骨であった CANVAS 試験の所見と一致している（Neal 2017）．

- 足趾又は中足骨に及ぶ小切断の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 8.33 及び 6.12 であった（HR：1.37，95%CI：0.88～2.11）．

- 足関節又は膝関節の上/下に及ぶ切断の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 3.82 及び 4.90 であった（HR：0.78，95%CI：0.44～1.36）.

- eGFR 層別の非外傷性下肢切断の全体的な発現率に一貫した投与群差は認められず（表 2.7.4.7－1），これらの有害事象のリスクに特定の傾向は認められなかった（HR は，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満及び 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層でそれぞれ 1.36 及び 1.40，eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の層で 0.64）（表 2.7.4.2－21）.

- 多変量解析で切断のリスクの最も関連性の強いリスク因子だったのは，切断の既往，PVD の既往，ベースラインの HbA1c が 8%超，男性，ベースライン時のニューロパチー，及びベースライン時のループ利尿薬の使用であった．これらの有意なベースラインのリスク因子について調整した場合，カナグリフロジンの切断のリスクの HR は 1.03（95%CI：0.73～1.45）となり（表 2.7.4.2－22），主解析の結果（HR：1.11，95%CI：0.079～1.56）と一致していた.

- ランダム化後の下肢イベントの発現率はカナグリフロジン群とプラセボ群で均衡しており，これらの有害事象のリスクに投与群間の差は認められなかった（HR：1.09，95%CI：0.93～1.27）（表 2.7.4.2－25）.

2)　日本人集団

日本人集団において，下肢切断は認められなかった.

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験において，下肢切断は認められなかった.

TA-7284-14 試験における下肢イベントの有害事象の内訳は表 2.7.4.2－26 に示した．下肢イベントの有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 4.5%（7/154 名），プラセボ群 6.5%（10/154 名）で，両投与群間で同程度であった.

重篤な有害事象は，蜂巣炎（カナグリフロジン群 1 名），末梢動脈閉塞性疾患（カナグリフロジン群 1 名）であった．副作用は，末梢動脈閉塞性疾患（カナグリフロジン群 1 名），皮膚潰瘍（カナグリフロジン群 1 名）であり，末梢動脈閉塞性疾患（カナグリフロジン群 1 名）は重篤な副作用であった．また，中止に至った有害事象は，皮膚潰瘍 2 名（カナグリフロジン群 1 名，プラセボ群 1 名），末梢動脈閉塞性疾患（カナグリフロジン群 1 名）であった.

2.5.5.2.4.2　骨折

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

CREDENCE 試験では，補足的な eCRF を用いて潜在的な骨折の有害事象に関する情報を収集し，骨折の可能性を示唆する追加の有害事象又は処置を特定するために，治験依頼者の臨床データベースの検索を実施した．CREDENCE 試験で特定された骨折の有害事象は，独立専門

家委員会がそのすべてを判定し，骨折の有害事象の発現を確認するとともに，骨折のタイプと部位を特定した．CREDENCE 試験で判定された骨折の詳細な考察は，CSR に記載している（5.3.5.1－1 第 6.1.5.2 項）．

- 骨折の有害事象のリスクについて，カナグリフロジン群とプラセボ群による差は認められなかった（HR：0.98；95%CI：0.70～1.37）（表 2.7.4.2－28）

- 治験中に計 135 名の被験者が判定済みの骨折の有害事象を発現し，On-study 解析対象集団における判定済み骨折の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 11.80 及び 12.09）｛IRD（1000 人年あたり）：-0.29，95%CI：-4.35～3.77｝（表 2.5.5.2－4）．

- 骨折の有害事象に関する初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，両投与群でおおむね重なり合っていた（図 2.7.4.2－3）．

- 判定済みの骨折の有害事象に関するタイプ別及び各解剖学的部位別の発現率に，明らかな投与群差は認められなかった（表 2.7.4.2－30，5.3.5.1－1 Table 61）．

- 各 eGFR 層別でも，判定済みの骨折の有害事象の発現率は両投与群で同程度であった．両投与群ともに，骨折の発現率は最も高い eGFR 層（60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）で最も低かった（表 2.7.4.7－1）．カナグリフロジン群における eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満，45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満，及び 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の各 eGFR 層の骨折の有害事象に関する HR は，それぞれ 1.04，0.82，及び 1.08 であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE20KK1A_FR_OS）．

- 両投与群ともに，骨折の大多数は転倒に関連しており，ほとんどの転倒は浮動性めまいを伴わない平衡障害に起因するもので，低血糖や血圧低下（起立性低血圧を含む）に起因するものは少数であった（表 2.7.4.2－31）．

2)　日本人集団

日本人集団の骨折の有害事象の要約を表 2.7.4.2－32 に示した．

日本人集団の骨折の有害事象の発現割合は投与群間で同程度であり，カナグリフロジン群で 5.3%（3/57 名），プラセボ群で 3.8%（2/53 名）であった．1000 人年あたりの事象発現率はカナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 18.26 及び 13.38 であった．全集団の 1000 人年あたりの事象発現率と比較すると，日本人集団が数値的に高い値であったが，明らかな差は認められなかった．また，日本人集団では，骨折に関して，治験薬投与の中止に至った有害事象，重篤な有害事象を発現した被験者は，両投与群でいなかった．

日本人集団のタイプ別の骨折の有害事象の発現率を表 2.7.4.2－33 に示した．日本人集団の両投与群で発現した骨折はすべて軽度外傷性であった．

日本人集団の解剖学的部位別の骨折の有害事象の発現率を表 2.7.4.2－34 に示した．日本人集団では，プラセボ群で被験者 2 名が，上肢の骨折を発現しており，カナグリフロジン群では，

1 名が下肢の骨折，2 名がその他の骨折を発現していた．

以上より，日本人集団で認められた骨折の有害事象について，全集団で認められた結果と明らかな差は認められなかった．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における骨折の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－35 に示した．また，TA-7284-14 試験では，判定委員会は設置せず，治験責任（分担）医師から報告された有害事象について，PT リストに基づいて集計した．

骨折の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 5.8%（9/154 名）であり，カナグリフロジン群の方が低かった．

2.5.5.2.4.3　体液量減少及び浸透圧利尿

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

CREDENCE 試験における体液量減少及び浸透圧利尿の有害事象の詳細は，それぞれ CSR 第 6.1.5.3 項及び第 6.1.5.13 項に記載している（5.3.5.1－1　第 6.1.5.3 項及び第 6.1.5.13 項）．

- CREDENCE 試験の On-treatment 解析対象集団における体液量減少の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 28.36 及び 23.45 であった（表 2.7.4.2－36）｛IRD（1000 人年あたり）：4.91，95%CI：-1.42～11.25）（5.3.5.1－1　添付 TSFAE00_AE_B）．
  浸透圧利尿の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 10.05 及び 8.16 であった（5.3.5.1－1 Table 102）｛IRD（1000 人年あたり）：1.89，95%CI：-1.89～5.67）（5.3.5.1－1　添付 TSFAE00_AE_B）．

- 両投与群ともに，報告された体液量減少及び浸透圧利尿の有害事象の大多数は，程度が軽度又は中等度，また非重篤であり，治験薬投与の中止にも至らなかった．また，これらの有害事象のうち，重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率については，プラセボ群と比較してカナグリフロジン群で上昇は認められなかった（5.3.5.1－1 Table 64，Table 102）．

- 体液量減少の有害事象に関する初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロットは，これらの有害事象の発現がカナグリフロジン群でプラセボ群よりも早期であったことを示しており，カナグリフロジン群では 1 日目から 26 週後にかけて急激な発現増加が見られたが（図 2.7.4.2－5），この所見は eGFR の急激な低下が認められた時期と一致している（2.5.4.4.4）．
  浸透圧利尿の有害事象の初回発現は，カナグリフロジン群で 13 週後までに発現が上昇しており，プラセボ群よりも早期であった（5.3.5.1－1　添付 GSFAE06_OSMO）．

- 両投与群ともに，最も多く認められた体液量減少の有害事象は低血圧であり（表 2.7.4.2－37），本事象の発現率はカナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも高かった

｛IRD（1000 人年あたり）：5.29，95%CI：1.45～9.12）（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_A）．
最も多く認められた浸透圧利尿の有害事象は，両投与群ともに頻尿と口内乾燥であった（5.3.5.1－1 Table 103）．

- 体液量減少の有害事象の発現率は，最も低い eGFR 層（30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満）で数値的にカナグリフロジン群の方がプラセボ群より高かったが，eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満及び 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層では，これらの有害事象の発現率は両投与群で同程度であった（表 2.7.4.7－1）．
カナグリフロジン群では，浸透圧利尿の有害事象の発現率と eGFR 層の間には，明らかな関連性は認められなかった（5.3.5.1－1 第 6.1.5.13 項，表 2.7.4.7－1）．

- カナグリフロジンの第 III 相及び第 IV 相臨床試験からの過去の所見と合致して，CREDENCE 試験においても，ループ利尿薬の使用と 75 歳以上の年齢がそれぞれ，体液量減少の有害事象に関するリスク因子であった（表 2.7.4.2－38）．

2)　日本人集団

日本人集団の体液量減少の有害事象の要約を表 2.7.4.2－39 に示した．

日本人集団で体液量減少の有害事象の発現割合は，プラセボ群よりカナグリフロジン群の方が低く，カナグリフロジン群で 17.5%（10/57 名），プラセボ群で 22.6%（12/53 名）であった．また，1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 68.48 及び 86.80 であった．日本人集団では，重篤な有害事象は発現せず，治験薬投与の中止に至った有害事象は，カナグリフロジン群の 1 名のみに発現した．また，副作用の発現割合は，カナグリフロジン群の方が低く，カナグリフロジン群で 3.5%（2/57 名），プラセボ群で 13.2%（7/53 名）であった．

日本人集団の体液量減少の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－40 に示した．

日本人集団で最も多く認められた体液量減少の有害事象の PT は脱水であり，その発現割合はカナグリフロジン群で 8.8%（5/57 名），プラセボ群で 17.0%（9/53 名）であった．日本人集団で認められた体液量減少の有害事象の PT は，全集団で多く認められた PT と同様であり，全集団の結果と同様であった．

また，表 2.5.5.2－5 に示したとおり，日本人集団での浸透圧利尿の有害事象の発現割合は，プラセボ群よりカナグリフロジン群の方が低く，カナグリフロジン群で 3.5%（2/57 名），プラセボ群で 7.5%（4/53 名）であった．また，1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 13.70 及び 28.93 であった．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における体液量減少の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－41 に示した．

体液量減少の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 5.2%（8/154 名）であり，カナグリフロジン群の方が低かった．

重篤な有害事象は，脱水（プラセボ群 1 名）であった．副作用は，低血圧（カナグリフロジ

ン群 1 名），脱水（プラセボ群 1 名）であった．

また，TA-7284-14 試験における浸透圧利尿の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－73 に示した．

浸透圧利尿の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）であり，両投与群間で同程度であった．また，副作用は，頻尿（カナグリフロジン群 4 名）であった．

2.5.5.2.4.4　腎関連有害事象

(1) CREDENCE 試験

1) 全集団

CREDENCE 試験では，CV イベント及び腎イベントの可能性がある事象をすべて有害事象として報告することと規定し，それらの事象を EAC による判定に提出することとした．腎関連有害事象に関する結果は，CSR 第 6.1.5.4.1 項に提示している（5.3.5.1－1 第 6.1.5.4.1 項）．

- On-treatment 解析対象集団における腎関連有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群より統計学的に有意に低かった｛それぞれ 57.12 及び 79.12，IRD（1000 人年あたり）：-22.00，95%CI：-32.27～-11.73｝（表 2.5.5.2－4）．

- 重篤な有害事象又は治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率も，カナグリフロジン群の方が低かった（表 2.7.4.2－42）．

- 3 つの eGFR 層すべてにおいても，腎関連有害事象の発現率はカナグリフロジン群の方がプラセボ群より低かった（表 2.7.4.7－1）．両投与群ともに，これらの有害事象の発現率は，腎機能が最も低い eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層で最も高かった．

CREDENCE 試験における急性腎障害の有害事象は，カナグリフロジン群（86 名，3.9%）の方がプラセボ群（98 名，4.5%）よりも数値的に少なかった（5.3.5.1－1 Table 68）．

有効性評価項目に用いられた用語のいくつかは，腎関連有害事象の特定に用いる PT 一覧にも含まれていた（血中クレアチニン増加など）．そのため，安全性に関する腎関連有害事象が過剰に報告される可能性を考慮するため，腎関連の有効性評価項目のイベントと判定された有害事象を除外し，腎関連有害事象の安全性に関する解析を実施した．CSR 第 6.1.5.4 項に記載しているとおり（5.3.5.1－1 第 6.1.5.4 項），EAC によって有効性評価項目のイベントと判定された事象を除外した腎関連有害事象の解析でも，同様の結果が得られた．

2) 日本人集団

日本人集団の腎関連有害事象の要約を表 2.7.4.2－44 に示した．

日本人集団の腎関連有害事象の発現割合はカナグリフロジン群の方が低く，カナグリフロジン群で 8.8%（5/57 名），プラセボ群で 17.0%（9/53 名）であった．1000 人年あたりの事象発現

率は，カナグリフロジン群，プラセボ群でそれぞれ 34.24，65.10 であり，両投与群ともに全集団よりも低かった．また，治験薬投与の中止に至った有害事象は，プラセボ群の 2 名のみに発現し，重篤な有害事象，死亡については，両投与群とも認められなかった．

日本人集団の腎関連有害事象の内訳を表 2.7.4.2－45 に示した．日本人集団で，最も多く認められた PT は，血中クレアチニン増加であった．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における腎関連有害事象の内訳を表 2.7.4.2－46 に示した．

腎関連有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 3.9%（6/154 名），プラセボ群 3.9%（6/154 名）であり，両投与群間で同程度であった．

重篤な有害事象は，急性腎障害（カナグリフロジン群 1 名），腎不全（プラセボ群 1 名）であった．また，副作用は，カナグリフロジン群では腎機能障害，急性腎障害，血中クレアチニン増加の各 1 名，プラセボ群は血中尿素増加 1 名であり，このうち中止に至った副作用は，カナグリフロジン群の腎機能障害のみであった．

2.5.5.2.4.5　糖尿病性ケトアシドーシス

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

CREDENCE 試験では，事前に定めた PT 一覧を用いて糖尿病性ケトアシドーシス及びケトンに関連している可能性のある有害事象を特定し，そのすべてについて独立専門家委員会による判定を実施した．糖尿病性ケトアシドーシスに関する解析手法の考察，並びに On-study 及び On-treatment 解析対象集団から得られた結果は，CSR 第 6.1.5.6 項に提示している（5.3.5.1－1 第 6.1.5.6 項）．

- CREDENCE 試験の GTED までに発現し，判定基準に合致した有害事象 78 件のうち，糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定されたのは 22 件であった．これらの有害事象のうち 20 件はカナグリフロジン群の 12 名（0.5%）で報告され，2 件はプラセボ群の 2 名（0.1%）で報告された．On-study 解析対象集団において判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 2.08 及び 0.35 であった｛IRD（1000 人年あたり）：1.73，95%CI：0.32～3.14｝（表 2.5.5.2－4，5.3.5.1－1 添付 TSFAE29P_DKA_ADJ_OS，添付 TSFAE00_AE_B_OS）．

- On-treatment 解析対象集団における 1000 人年あたりの事象発現率もカナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 2.17 及び 0.20 であり，On-study 解析対象集団と同様の結果であった（表 2.7.4.2－64）｛IRD（1000 人年あたり）：1.96，95%CI：0.51～3.42）（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_DKA_ADJ）．

- 判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象において，重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率も，On-study 及び On-treatment 解析対象集団

の両方で，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも高かった（5.3.5.1－1 Table 80，添付 TSFAE29_DKA_ADJ_OS）．On-study 解析対象集団にて，判定された糖尿病性ケトアシドーシスの重篤な有害事象における 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 1.56 及び 0.35 であり，治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，それぞれ 1.04 及び 0.17 であった．

- On-study 解析対象集団において，判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者の半数超が，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 の層であった（カナグリフロジン群の 12 名中 7 名，プラセボ群の 1 名）．更に，ITT 解析対象集団と比較して，判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者は，糖尿病罹患期間がより長く（平均値で 23.6 年，ITT 解析対象集団で 15.8 年），ベースラインの HbA_{1c} がより高く（平均値で 8.9%，ITT 解析対象集団で 8.3%），ベースラインの eGFR がより低かった（平均値で 52.9 mL/min/1.73m^2，ITT 解析対象集団で 56.2 mL/min/1.73m^2）（5.3.5.1－1 第 6.1.5.6 項）．カナグリフロジンを投与された被験者は，糖尿病が進行しているほど糖尿病性ケトアシドーシスに対する感受性が高いことが，過去に報告されている（Erondu 2015）．

- カナグリフロジン群では，判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象のすべてがインスリン治療中に発現し，被験者 12 名のうち 3 名が自己免疫性糖尿病のエビデンス（成人潜在性自己免疫性糖尿病又はグルタミン酸デカルボキシラーゼ 65 抗体検査陽性）を示した（5.3.5.1－1 Table 82）

2)　日本人集団

日本人集団において，糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象は認められなかった．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の内訳を表 2.7.4.2－66 に示した．また，TA-7284-14 試験では，判定委員会は設置せず，治験責任（分担）医師から報告された有害事象について，PT リストに基づいて集計した．

糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 1.9%（3/154 名）であり，両投与群で同程度であった．プラセボ群の血中ケトン体増加 1 名を除いて治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．

2.5.5.2.4.6　悪性腫瘍

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

On-study 解析対象集団における SOC の「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれる新生物の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 25.68 及び 24.14 であり，両投与群で均衡していた（表 2.7.4.2－47）．CREDENCE 試験では，注目すべき有害事象として乳癌，膀胱癌，腎細胞癌，ライディッヒ細胞腫瘍，及び褐色細胞腫を規定し，これらの悪性腫瘍が報告されたときは実施医

療機関から追加情報を収集した．

CREDENCE 試験では，ライディッヒ細胞精巣癌と褐色細胞腫は認められなかった．

On-study 解析対象集団における膀胱癌の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は低く，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 1.73（10 名），1.57（9 名）であり同程度であった｛IRD（1000 人年あたり）：0.16，95%CI：-1.41～1.73）（表 2.5.5.2－4，5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B_OS2）．

CREDENCE 試験では，治験責任（分担）医師が報告した腎癌の可能性のあるすべての有害事象（腎細胞癌の報告を含む）を独立した専門家が審査し，腎細胞癌の有害事象を判定した．CREDENCE 試験で，治験責任（分担）医師が報告した腎細胞癌の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 0.17（1 名）及び 0.52（3 名）であり，治験責任（分担）医師が報告した腎癌の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 0.69（4 名）及び 1.40（8 名）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B_OS2，表 2.7.4.2－57）．また，判定で確定された腎細胞癌の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 0.17（1 名）及び 0.87（5 名）であり，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも数値的に低かった（表 2.7.4.2－57）．更に，カナグリフロジン群で腎細胞癌と判定された被験者 1 名には，治験前に腎細胞癌の既往があった（5.3.5.1－1 第 6.1.5.5.3 項）．したがって，交絡因子のない腎細胞癌と判定された被験者（有害事象の発現がランダム化後 180 日を超えて，かつ治験薬投与開始後 90 日を超えて発現したこと，現病歴又は強く示唆する臨床的な叙述があること，かつ治験登録時に腎癌の既往がないこと）は，カナグリフロジン群には認められず，プラセボ群には 1 名認められた．以上の結果から，CREDENCE 試験の対象集団において，カナグリフロジンによる腎細胞癌のリスク上昇は認められなかった．

乳癌の有害事象は，カナグリフロジン群の女性 8 名及びプラセボ群の女性 3 名で認められ，1000 人年あたりの事象発現率はそれぞれ 4.08 及び 1.59 であった（表 2.5.5.2－4）．カナグリフロジンは非臨床試験成績から遺伝毒性及び関連する発癌作用がないことが明らかになっており，限定的な曝露後に発現した悪性腫瘍とカナグリフロジンとの因果関係をありとすることは生物学的に妥当ではないと考えられるため，治験薬投与開始後 180 日以内に発現した乳癌の有害事象を除外した解析を実施した．治験薬投与開始後 180 日以内に発現した乳癌の有害事象はすべてカナグリフロジン群で認められており，除外した後の乳癌の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 3.16 及び 1.96 であった｛IRD（1000 人年あたり）：1.19，95%CI：-2.93～5.31｝（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_OS_BREAST）．

結腸癌の PT は，有害事象スクリーニングプロセスによって特定された．カナグリフロジン群の被験者 9 名及びプラセボ群の被験者 1 名が結腸癌の有害事象を発現し，1000 人年あたりの事象発現率はそれぞれ 1.56 及び 0.17 であった｛IRD（1000 人年あたり）：1.39，95%CI：0.20～2.57）（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_NLM_A_OS）．この不均衡について更に詳細を解析するために，MedDRA 高位語の「悪性結腸直腸新生物」からの 42 語のリストに該当したすべての有害事象について審査を実施した．この用語リストに含まれるすべての有害事象について，治験

薬投与開始後 180 日以内に発現した 3 件の有害事象を除外した場合の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 2.14 及び 0.86 であった｛IRD（1000 人年あたり）：1.27，95%CI：-0.43～2.98）（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_OS_CR）．結腸癌を発現したすべての個別症例についての包括的な解析から，多くの被験者に交絡因子としての併発症（既存の貧血など）及び肥満や喫煙などのリスク因子があったことが明らかになった．更に，過去のカナグリフロジンの臨床試験では消化器系悪性腫瘍のシグナルは認められておらず，非臨床試験成績でもヒトに関係する発癌性の所見は特定されなかった．以上のことから，結腸癌がカナグリフロジンに関連する副作用である可能性は低いと考える（5.3.5.1－1 第 6.1.5.5.6 項）．

2)　日本人集団

SOC の「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」に含まれる新生物の有害事象の要約について，日本人集団の結果を表 2.7.4.2－48 に示した．日本人集団での発現割合は，カナグリフロジン群で 21.1%（12/57 名），プラセボ群で 11.3%（6/53 名）であった．日本人集団では，悪性腫瘍に関する注目すべき有害事象のうち，腎細胞癌，乳癌，褐色細胞腫，ライディッヒ細胞腫瘍は両投与群で発現しなかった．

日本人集団の膀胱癌の有害事象の要約を表 2.7.4.2－55 に示した．日本人集団で膀胱癌の有害事象を発現した被験者数は，カナグリフロジン群で 2 名，プラセボ群で 1 名であり，いずれも重篤な有害事象であった．

日本人集団の結腸直腸癌の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－62 に示した．全集団の解析で不均衡が認められていた PT である結腸癌に関しては，日本人集団のカナグリフロジン群の 1 名で発現していた．なお，このカナグリフロジン群 1 名は，治験薬投与開始から 180 日以内に結腸癌の有害事象を発現していた（5.3.5.1－1 添付 LSFAE14_MALG）．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における悪性腫瘍の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－49 に示した．また，TA-7284-14 試験では，SMQ「悪性腫瘍」を用いて集計した．悪性腫瘍の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 4.5%（7/154 名），プラセボ群 4.5%（7/154 名）であり，両投与群間で同程度であった．また，治験薬との因果関係はいずれも「合理的な可能性なし」と判断された．

TA-7284-14 試験では，悪性腫瘍に関する注目すべき有害事象のうち，乳癌，膀胱癌，ライディッヒ細胞腫瘍，褐色細胞腫は両投与群で発現しなかった．

TA-7284-14 試験における腎細胞癌の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－58 に示した．TA-7284-14 試験では，判定委員は設置せず，治験責任（分担）医師から報告された有害事象について，PT リストに基づいて集計した．腎細胞癌の有害事象は，カナグリフロジン群 1 名の腎癌のみが発現した．

TA-7284-14 試験における結腸直腸癌の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－63 に示した．

結腸直腸癌の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 1.3%（2/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）であり，両投与群間で同程度であった．

2.5.5.2.4.7　急性膵炎

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

急性膵炎の可能性のある有害事象について，事前に規定した広域の PT 一覧を用いたスクリーニングで特定され，特定されたすべての有害事象が，独立膵炎判定委員会によって急性膵炎の有害事象か否かが判定された．急性膵炎の解析手法の考察，及び結果は，CSR 第 6.1.5.7 項に提示している（5.3.5.1－1 第 6.1.5.7 項）．

- On-treatment 解析対象集団にて，判定基準に合致した有害事象 27 件（カナグリフロジン群 13 件，プラセボ群 14 件）のうち，8 件（カナグリフロジン群 6 件，プラセボ群 2 件）が急性膵炎の有害事象と判定された．判定された急性膵炎の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 0.98 及び 0.41 であった｛IRD（1000 人年あたり）：0.58，95%CI：-0.68～1.83）（表 2.5.5.2－4）．

- カナグリフロジン群の被験者における 6 件の判定された急性膵炎の有害事象のうち，程度が軽度であった有害事象は 4 件であり，治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった．

- カナグリフロジン群で発現し，判定された 6 件の急性膵炎の有害事象では，増悪因子は特定されなかったが，カナグリフロジン群の被験者のうち 2 名には膵炎の既往があった．

2)　日本人集団

日本人集団において，急性膵炎の有害事象は認められなかった．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における急性膵炎の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－68 に示した．また，TA-7284-14 試験では，判定委員会は設置せず，治験責任（分担）医師から報告された有害事象について，PT リストに基づいて集計した．急性膵炎の有害事象は，カナグリフロジン群 1 名の膵炎のみであり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．

2.5.5.2.4.8　男性生殖器感染症

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

CREDENCE 試験における男性生殖器感染症の有害事象に関する包括的考察は，CSR 第 6.1.5.10 項に記載した（5.3.5.1－1 第 6.1.5.10 項）．

CREDENCE 試験の On-treatment 解析対象集団において，男性生殖器感染症の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 8.41 及び 0.92 であり，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも高かった（表 2.7.4.2－69）．IRD は 7.49（95%CI：4.08～10.91）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B）．

男性生殖器感染症の有害事象の発現率と eGFR 層の間には，明らかな関連性は認められなかった．3 つの eGFR 層すべてにおいて，男性生殖器感染症の有害事象の発現率は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも高かった．

- eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層におけるカナグリフロジン群及びプラセボ群の 1000 人年あたりの事象発現率はそれぞれ 5.25 及び 0 であり，IRD は 5.25（有害事象の発現はカナグリフロジン群のみ）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B_GROUP1）．

- eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の層におけるカナグリフロジン群及びプラセボ群の 1000 人年あたりの事象発現率はそれぞれ 11.21 及び 2.26 であり，IRD は 8.95（95%CI：0.70～17.20）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B_GROUP2）．

- eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層におけるカナグリフロジン群及びプラセボ群の 1000 人年あたりの事象発現率はそれぞれ 8.59 及び 0.71 であり，IRD は 7.88（95%CI：2.44～13.32）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B_GROUP3）．

2)　日本人集団

日本人集団において，男性生殖器感染症の有害事象は認められなかった．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における男性生殖器感染症の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－70 に示した．

男性生殖器感染症の有害事象は，カナグリフロジン群 1 名の亀頭包皮炎のみであり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．

2.5.5.2.4.9　女性生殖器感染症

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

CREDENCE 試験における女性生殖器感染症の有害事象に関する包括的考察は，CSR 第 6.1.5.11 項に記載した（5.3.5.1－1 第 6.1.5.11 項）．

CREDENCE 試験の On-treatment 解析対象集団において，女性生殖器感染症の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 12.60 及び 6.14 であった（表 2.7.4.2－71）．IRD は 6.46（95%CI：-0.26～13.17）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B）．

カナグリフロジン群における女性生殖器感染症の有害事象の発現率は，eGFR の低い層ほど低下した．プラセボ群では，発現率と eGFR 層の間に関連性は認められなかった．eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満及び 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層における発現率は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも高かった．

- eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層におけるカナグリフロジン群及びプラセボ群の 1000 人年あたりの事象発現率はそれぞれ 6.33 及び 9.88 であり，IRD は-3.55（95%CI：-17.76～10.67）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B_GROUP1）．

- eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の層におけるカナグリフロジン群及びプラセボ群の 1000 人年あたりの事象発現率はそれぞれ 9.50 及び 1.92 であり，IRD は 7.58（95%CI：-3.15～18.31）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B_GROUP2）.

- eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層におけるカナグリフロジン群及びプラセボ群の 1000 人年あたりの事象発現率はそれぞれ 18.76 及び 7.10 であり，IRD は 11.65（95%CI：-0.69～24.00）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B_GROUP3）.

2) 日本人集団

日本人集団において，女性生殖器感染症の有害事象は認められなかった.

(2) TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における女性生殖器感染症の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－72 に示した.

女性生殖器感染症の有害事象は，プラセボ群 1 名の性器カンジダ症のみであり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された.

2.5.5.2.5　CREDENCE 試験の安全性評価の結論

安全性解析対象集団には，計 4397 名の被験者（カナグリフロジン群 2200 名，プラセボ群 2197 名）が含まれた．治験薬への曝露期間の平均値は 115 週間（最大 227 週間までの範囲），追跡期間の中央値は 136 週間（最大 236 週間までの範囲）であった.

有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，プラセボ群と比較してカナグリフロジン群の方が低かった．治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率は，両投与群で同程度であった．CREDENCE 試験で発現した有害事象は，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 試験の結果に基づくカナグリフロジンの新規副作用は特定されなかった.

カナグリフロジン群は，プラセボ群と比較して，下肢切断の発現率増加と関連せず（HR：1.11，95%CI：0.79～1.56），切断の前駆状態の可能性があるとみなされる有害事象の増加とも関連しなかった（HR：1.09，95%CI：0.93～1.27）．同様に，カナグリフロジン群は，全体でも，いずれの eGFR 層においても，骨折の有害事象のリスク増大と関連しなかった（HR：0.98，95%CI：0.70～1.37）.

CREDENCE 試験では，体液量減少，腎関連有害事象（急性腎障害を含む）の解析を実施した．体液量減少の有害事象の発現率は，最も低い eGFR 層ではカナグリフロジン群の方が高かったが，それより高い eGFR 層では投与群間に差は認められなかった．腎関連有害事象（急性腎障害を含む）については，全体でもいずれの eGFR 層においても，プラセボ群と比較してカナグリフロジン群における発現率の上昇は認められなかった．また，低血糖についても，全体及びすべての eGFR 層において投与群間に差は認められなかった.

On-treatment 解析対象集団では，独立判定委員会によって判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象はまれであったが（カナグリフロジン群の被験者 11 名で 12 件，プラセボ群の

被験者 1 名で 1 件), 発現率の上昇とカナグリフロジン投与との間に関連性が認められた（IRD: 1.96，95%CI : 0.51～3.42）．eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満の層には，カナグリフロジン群の被験者 6 名及びプラセボ群の被験者 1 名が含まれた．On-study 解析対象集団において判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象は 22 件であり，カナグリフロジン群の被験者 12 名（0.5%）で 20 件，プラセボ群の被験者 2 名（0.1%）で 2 件であった．On-study 解析対象集団において判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 2.08 及び 0.35 であり，IRD は 1.73（95%CI : 0.32～3.14）であった．治験中に糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定された被験者 8 名（カナグリフロジン群の被験者 12 名中 7 名，プラセボ群の被験者 1 名）のスクリーニング時の eGFR は，30 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満であった．カナグリフロジン群における治験薬投与期及び治験中のすべての判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象は，インスリンを使用していた被験者で発現し，その被験者 12 名中 3 名は自己免疫性糖尿病のエビデンスを示し，大多数は判定委員会が特定した増悪因子が 1 つ以上存在していた．ほとんどの糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象は，程度が軽度又は中等度と判定された．CREDENCE 試験における高度な糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者の管理が比較的複雑であったことを示唆するものは認められなかった．

新生物の有害事象が発現した被験者数は，両投与群で均衡していた．有害事象の特定対象を拡大して判定を実施しても，腎細胞癌の有害事象の数値的な増加は認められなかった．膀胱癌及び乳癌の有害事象の発現率は両投与群で均衡していた．有害事象スクリーニングでは結腸癌の有害事象の増加が検出されたが（IRD : 1.39，95%CI : 0.20～2.57），カナグリフロジン群の被験者 9 名中 6 名には，限られた曝露期間，ベースライン時に貧血が認められており治験開始前からの既存疾患の可能性が示唆されていること，又はリスク因子としての喫煙による交絡が認められた．結腸癌の有害事象の発現日が治験薬投与開始から 180 日以内であった被験者は，カナグリフロジン群には 2 名いたが，プラセボ群にはいなかった．これらの被験者（及びすべての被験者の治験薬投与開始から 180 日以内）を除外すると，IRD は 1.28（95%CI : -0.06～2.62）となった．すべての結腸直腸癌の有害事象を考慮した場合，増加は認められなかった（IRD : 1.21，95%CI : -0.29～2.71）．

判定された膵炎の有害事象における統計学的に有意な増加は認められず（IRD : 0.58, 95%CI : -0.68～1.83），これらの発現はまれであった（カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ被験者 5 名及び 2 名）．

尿へのグルコース排泄の増加を伴う SGLT2 阻害の機序との関連が示唆される結果であるが，CREDENCE 試験の男性及び女性被験者における生殖器感染症の有害事象はカナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも多く発現し，この不均衡は 3 つの eGFR 層のすべてを通じて明らかであった．

治験薬投与期の最終時点の eGFR 値が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者の部分集団の追加解析では，有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率は，この部分集団の方が，全体的な On-treatment 解析対象集団よりも数値的に高かったが，プ

ラセボ群とカナグリフロジン群で比較すると発現率は全般的に同程度であった．また，この部分集団でのカナグリフロジン群とプラセボ群の間に，死亡（原因を問わないすべての死亡，CV 死，又は腎死を含む）の不均衡は認められず，切断と骨折を含む注目すべき有害事象及び腎イベント，CV イベント（ESKD，MACE，及び入院に至る心不全を含む）は，治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった部分集団の両投与群で均衡しており，全般的に治験対象集団全体で認められた両投与群間の関係と一致していた．したがって，eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満にまで低下した 2 型糖尿病を伴う CKD 患者において，透析開始又は腎移植まではカナグリフロジン 100 mg の投与を継続することの安全性が裏付けられた．

2.5.5.2.6　安全性に関する CREDENCE 試験の全集団と日本人集団の結果の一貫性

安全性解析対象集団に含まれた日本人被験者数は，プラセボ群 53 名，カナグリフロジン群 57 名の計 110 名であった．日本人集団の治験薬の曝露期間の平均値は，131.06 週間であり，カナグリフロジン群で 129.86 週間，プラセボ群で 132.35 週間であった．また，追跡期間の平均値は 148.83 週間であり，カナグリフロジン群及びプラセボ群では，それぞれ 150.42 週間及び 147.11 週間で，両投与群の曝露期間，追跡期間は同程度であった．

日本人集団では，有害事象の要約に関して，有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象，重篤な有害事象及び死亡の 1000 人年あたりの事象発現率は両投与群で同程度であり，かつ，各項目の 1000 人年あたりの事象発現率も全集団と大きな違いは認められなかった．

日本人集団の eGFR 層別の有害事象の要約に関し，全集団より発現率が高い項目が一部に認められたが，全体的には，いずれの eGFR 層においても両投与群間の関係は，全集団の結果と大きな違いはなかった．

日本人集団において死亡した被験者数はプラセボ群で 1 名，カナグリフロジン群で 2 名であった．なお，プラセボ群の 1 名は原因を問わないすべての死亡として集計され，カナグリフロジン群の 2 名は EAC によって，いずれも「原因不明の死亡」と判定された．「原因不明の死亡」と判定されたカナグリフロジン群の 2 名は，統計解析計画書に従って，「CV 死」として集計された．カナグリフロジン群の 2 名のうち，1 名（[redacted]）は治験薬の投与終了から約 2 ヶ月後に発現した死亡であり，もう 1 名（[redacted]）については，糖尿病性ニューロパチー，糖尿病性網膜症，高脂血症，高血圧，末梢血管障害，及び慢性心不全を含む合併症に加え，狭心症及び冠動脈バイパス術の既往もあり，CV 疾患のリスク因子を有する被験者であった．

注目すべき有害事象のうち，日本人集団では下肢切断，糖尿病性ケトアシドーシス，腎細胞癌，乳癌，褐色細胞腫，ライディッヒ細胞腫瘍，男性生殖器感染症，女性生殖器感染症，静脈血栓塞栓症，膵炎，及び光線過敏症は両投与群で発現しなかった．

日本人集団の骨折の有害事象の発現割合は投与群間で同程度であり，カナグリフロジン群で 5.3%（3/57 名），プラセボ群で 3.8%（2/53 名）であった．骨折に関して，治験薬投与の中止に至った有害事象，重篤な有害事象を発現した被験者は，両投与群でいなかった．1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 18.26 及び 13.38 であっ

た．また，全集団の 1000 人年あたりの事象発現率と比較すると，日本人集団の方が数値的に高い値であったが，明らかな差は認められなかった．

日本人集団での体液量減少の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群で 17.5%（10/57 名），プラセボ群で 22.6%（12/53 名）であり，プラセボ群よりカナグリフロジン群の方が低かった．また，1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群それぞれ 68.48 及び 86.80 であった．日本人集団では，重篤な有害事象は発現せず，治験薬投与の中止に至った有害事象は，カナグリフロジン群の 1 名のみに発現した．日本人集団で最も多く認められた体液量減少の有害事象の PT は脱水であり，その発現割合はカナグリフロジン群で 8.8%（5/57 名），プラセボ群で 17.0%（9/53 名）であった．日本人集団で認められた体液量減少の有害事象の PT は，全集団で多く認められた PT と同様であり，全集団の結果と同様であった．

日本人集団の腎関連有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群で 8.8%（5/57 名），プラセボ群で 17.0%（9/53 名）であり，プラセボ群よりカナグリフロジン群の方が低かった．1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 34.24，65.10 であり，両投与群ともに全集団よりも低かった．また，治験薬投与の中止に至った有害事象は，プラセボ群の 2 名のみに発現し，重篤な有害事象，死亡については，両投与群で認められなかった．また，日本人集団で，最も多く認められた PT は，血中クレアチニン増加であった．

日本人集団での新生物の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群で 21.1%（12/57 名），プラセボ群で 11.3%（6/53 名）であり，悪性腫瘍の注目すべき有害事象のうち膀胱癌，及び有害事象のスクリーニングプロセスで特定された結腸直腸癌が発現した．日本人集団で膀胱癌の有害事象を発現した被験者数は，カナグリフロジン群で 2 名，プラセボ群で 1 名であり，すべて重篤な有害事象であった．また，結腸直腸癌の有害事象を発現した被験者数は，カナグリフロジン群で 2 名，プラセボ群で 1 名であり，すべて重篤な有害事象であった．また，結腸癌の有害事象を発現したカナグリフロジン群 1 名は，治験薬投与開始から 180 日以内の発現であった．

日本人集団での浸透圧利尿の有害事象の発現割合は，プラセボ群よりカナグリフロジン群の方が低く，カナグリフロジン群で 3.5%（2/57 名），プラセボ群で 7.5%（4/53 名）であった．また，1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 13.70 及び 28.93 であった．

日本人集団における低血糖の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 12.3%（7/57 名），プラセボ群 15.1%（8/53 名）で，両投与群間で同程度であった．また，生化学根拠のある低血糖の発現割合は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 40.4%（23/57 名），24.5%（13/53 名）であり，カナグリフロジン群の方が高かった．一方で，高度な低血糖の発現割合については，プラセボ群で 5.7%（3/53 名）であったが，カナグリフロジン群では認められなかった．

日本人集団の治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者の部分集団における有害事象の要約では，プラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の方が有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率が低く，死亡は両投与群で発現しなかった．また，尿路感染を除く注目すべき有害事象，腎

イベント及び CV イベントに関しても，プラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の方が 1000 人年あたりの事象発現率が低かった．日本人集団における治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった部分集団について，日本人集団全体と比較して安全性に大きな懸念は認められず，また，全集団の結果とも大きな差は認められなかった．

以上より，日本人集団の安全性評価に関して，有害事象の要約，eGFR 層別の有害事象の要約，注目すべき有害事象，及び治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者の部分集団の結果において，全体的にプラセボ群とカナグリフロジン群の関係は全集団と同様の結果であったことから，安全性評価について，全集団と日本人集団で一貫性が認められたと考える．

2.5.5.2.7　安全性に関する CREDENCE 試験と TA-7284-14 試験の結果の類似性

TA-7284-14 試験における安全性解析対象集団は 308 名（カナグリフロジン群 154 名，プラセボ群 154 名）であり，治療期に移行したすべての被験者が含まれた．また，治験薬の曝露期間の平均値は両投与群で 93.12 週間であり，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 93.14 週間及び 93.10 週間であった．

有害事象の要約に関して，全般的に TA-7284-14 試験は CREDENCE 試験と大きな違いはなく，両試験で類似した結果であった．また，eGFR 層別の有害事象の要約に関しても，全般的に TA-7284-14 試験は CREDENCE 試験と大きな違いはなく，両試験で類似した結果であった．

TA-7284-14 試験で死亡した被験者の割合はカナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）であった．内訳は，カナグリフロジン群は自殺既遂，急性心筋梗塞，心筋梗塞，死亡（治療期開始日翌日の死亡）が各 1 名，プラセボ群は急性骨髄性白血病，死亡が各 1 名であり，死亡した 6 名とも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．カナグリフロジン群で急性心筋梗塞，心筋梗塞，治療期開始日翌日の死亡を発現した被験者については，CV 疾患のリスク因子を複数有しており，これらの有害事象の発現は被験者の背景因子に起因する可能性が高いと考える．また，重篤な有害事象として発現した心筋梗塞の発現割合は，カナグリフロジン群 3.9%（6/154 名），プラセボ群 0.6%（1/154 名）｝であった．心筋梗塞については，両投与群 7 名とも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断されており，被験者の背景因子に起因する可能性が高いと考える．

TA-7284-14 試験では，注目すべき有害事象のうち，下肢切断，乳癌，膀胱癌，ライディッヒ細胞腫瘍，褐色細胞腫は両投与群で発現しなかった．TA-7284-14 試験における下肢イベントの有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 4.5%（7/154 名），プラセボ群 6.5%（10/154 名）で，両投与群で同程度であった．骨折の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 5.8%（9/154 名）であり，カナグリフロジン群の方が低かった．体液量減少の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 5.2%（8/154 名）であり，カナグリフロジン群の方が低かった．腎関連有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 3.9%（6/154 名），プラセボ群 3.9%（6/154 名）であり，両投与群で同程度であった．悪性

腫瘍の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 4.5%（7/154 名），プラセボ群 4.5%（7/154 名）であり，両投与群で同程度であった．悪性腫瘍のうち，腎細胞癌の有害事象は，カナグリフロジン群 1 名の腎癌のみが発現し，結腸直腸癌の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 1.3%（2/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）であり，両投与群で同程度であった．糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 1.9%（3/154 名）であり，両投与群で同程度であった．急性膵炎の有害事象は，カナグリフロジン群 1 名の膵炎のみが発現した．男性生殖器感染症の有害事象は，カナグリフロジン群 1 名の亀頭包皮炎のみが発現し，女性生殖器感染症の有害事象は，プラセボ群 1 名の性器カンジダ症のみが発現した．また，浸透圧利尿の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）であり，両投与群で同程度であった．低血糖の発現割合は，カナグリフロジン群 27.9%（43/154 名），プラセボ群 27.9%（43/154 名）に認められ，両投与群間で同程度であった．また，低血糖の有害事象の PT 別の集計では，低血糖の発現割合がカナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 22.1%（34/154 名）及び 20.8%（32/154 名），血中ブドウ糖減少の発現割合がカナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 17.5%（27/154 名）及び 14.9%（23/154 名）であり，これらの有害事象の発現割合は両投与群間で同程度であった．よって，TA-7284-14 試験では，注目すべき有害事象の発現割合について，全般的にカナグリフロジン群とプラセボ群との間に大きな違いはなかった．

以上より，CREDENCE 試験と TA-7284-14 試験の安全性評価に関して，有害事象の要約，eGFR 層別の有害事象の要約，及び注目すべき有害事象の結果において，全般的に両試験の結果に大きな差は認められず，カナグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかったことから，安全性評価について，両試験の類似性が示されたと考える．

2.5.5.3　臨床検査値の評価

CREDENCE 試験の全集団，日本人集団及び TA-7284-14 試験における臨床検査値に関する考察は，2.7.4.3 に記載した．

2.5.5.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

CREDENCE 試験の全集団，日本人集団及び TA-7284-14 試験におけるバイタルサインに関する考察は，2.7.4.4 に記載した．

2.5.5.5　安全性に関する部分集団解析

(1)　CREDENCE 試験

CREDENCE 試験の以下の部分集団解析の結果を含めた．

- eGFR 層別（30 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満，45 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満，及び 60 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）の下肢切断，骨折，体液量減少，腎関連有害事象，糖尿病性ケトアシドーシス，男性及び女性生殖器感染症，及び浸透圧利尿（それぞれ 2.7.4.2.1.5.1.1，2.7.4.2.1.5.1.2，2.7.4.2.1.5.1.3，2.7.4.2.1.5.1.4，2.7.4.2.1.5.1.6，2.7.4.2.1.5.1.8，2.7.4.2.1.5.1.9，2.7.4.2.1.5.1.10）．eGFR 層別の尿路感染の有害事象は，CSR の第 6.1.5.9 項に提示されている（5.3.5.1－1 第 6.1.5.9 項）．eGFR 層別のこれらのすべての注目すべき有害事象の要約は，表 2.7.4.7－1 に提示した．

- 切断の既往，PVD の既往（切断を除く），ニューロパチーの既往，ベースライン時の HbA1c，ベースライン時のループ利尿薬の使用，及び男女別のランダム化後の切断（2.7.4.2.1.5.1.1）

- 年齢，糖尿病の既往，骨折の既往，男女，及び地域別のランダム化後の骨折（2.7.4.2.1.5.1.2）

(2)　TA-7284-14 試験

2.7.4.2.1 に記載したとおり，eGFR 層別の有害事象の要約では，有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，両投与群で同程度であり，各層別の両投与群とも TA-7284-14 試験の全体の結果と大きな差は認められなかった．また，eGFR 層別の注目すべき有害事象の要約では，3 つの eGFR 層において，全般的に両投与群の発現割合に大きな違いはなかった（表 2.7.4.7－8，表 2.7.4.7－9，表 2.7.4.7－10）．

2.5.5.5.1　eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層における安全性評価

カナグリフロジンは，国内添付文書において 2 型糖尿病の中等度腎機能障害患者（eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層）への投与に関して，「投与の必要性を慎重に判断すること」あるいは「継続的に eGFR が 45 mL/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」等と使用が制限されている．

しかしながら，2.7.4.5.1 で示したとおり，CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験の eGFR 層別の部分集団解析にて，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者層でも有害事象の要約，及び注目すべき有害事象について，カナグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった．また，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，初回承認時の HbA1c 改善による有効性評価と異なり，イベント試験において eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73 m^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（Neuen 2018; JRD 2019）．CANVAS Program の eGFR 層別解析では，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満の層の有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の両投与群間の関係は，CANVAS Program 全集団と同様であり，カナグリフロジンの既知の副作用（浸透圧利尿，体液量減少，低血糖，尿路感染，腎関連有害事象，急性腎障害，男性及び女性生殖器感染症）においても，カナグリフロジン群とプラ

セボ群との両投与群間の関係は，各 eGFR 層別でおおむね一致していた（Neuen 2018; JRD 2019）．また，米国では JRD 社が CREDENCE 試験の結果，及び CANVAS Program の eGFR 層別解析結果を基に eGFR 規定について FDA と協議した結果，2020 年 8 月に米国添付文書が改訂され，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満の 2 型糖尿病患者への投与制限が削除された．

以上のように，CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験の部分集団解析の結果，並びに CANVAS Program の eGFR 層別解析結果からも eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者層における安全性が示されていることから，カナグリフロジンはこの患者層に対しても，安全に使用できると考える．

2.5.5.6　市販後データ

カナグリフロジンは国内において，2014 年 7 月に 2 型糖尿病の効能・効果で製造販売承認を取得し，海外においては，主に共同開発会社である JRD 社により，2020 年 6 月現在，米国，欧州を含む世界 80 ヶ国以上で承認を取得している．また，2 型糖尿病を伴う CKD 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 ヶ国以上で承認を取得している．

20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの市販後の使用実績において，承認適応症に対するカナグリフロジンのベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好であった．カナグリフロジンの国内市販後において実施中の製造販売後調査及び国内市販後における副作用のまとめは，第[redacted]回安全性定期報告書（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に記載のとおりである．また，海外も含めた最新の市販後の使用実績の要約は，各国規制当局に提出される定期的ベネフィットリスク評価報告書（PBRER）（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に記載しており，承認適応症において，ベネフィット・リスクプロファイルに変更を要する新たな安全性検討事項は認められなかった．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2 型糖尿病の有病率は最近の数十年間で劇的に上昇しており（IDF 2019），これが世界中の腎不全患者の急激な増加の背景となっていると考えられる．現在，世界中で腎不全の治療を受けている患者は 300 万人を超えると推定され，この患者数は，2035 年までに 500 万人超まで増加すると予想されている（Liyanage 2015）．ほとんどの国で 2 型糖尿病は腎不全の主因となっており（Tuttle 2014），2 型糖尿病における原因を問わないすべての死亡及び CV 死は，相当な割合が CKD の合併に起因するとされている（Afkarian 2013）．さらに，2 型糖尿病における腎機能障害は，高度な治療を必要とし，多額の医療費を生じさせる（Burke 2012）．本邦では糖尿病性腎症が 1998 年より維持透析（血液透析・腹膜透析）導入の主な原疾患となっている．また，2016 年末時点で人工透析を実施している患者数は約 32.9 万人であり，人工透析に係る総医療費は約 1.57 兆円と推計され，国民医療費の約 4%を占めていることから，透析導入者数の抑制が社会的命題となっている．

2.5.6.1.2　現行の治療

アルブミン尿の発症と進行を防ぐ方策としては厳格な血糖コントロールが確立されているが，集中的な血糖コントロールによって ESKD のような腎アウトカム，腎死，又は血清クレアチニンの倍化のリスクを減少させることができるか否かについては，エビデンスが得られていない（Coca 2012）．本邦における 2 型糖尿病における腎臓保護を適応として承認されている医薬品は，現在のところ ARB のみである．腎機能が低下している患者では広く RAS 阻害薬を使用することが推奨されているが，依然として，2 型糖尿病と CKD を合併している患者では，ESKD や CV イベントを発症するリスク及び死亡リスクが高い状況にある．

一方，米国では SGLT2 阻害薬であるカナグリフロジン及びダパグリフロジンがそれぞれ，2 型糖尿病かつ顕性アルブミン尿の患者及び CKD 患者を対象に腎不全，CV 死，入院に至るうっ血性心不全のリスク減少を効能・効果として承認され，新たなメカニズムの薬剤として使用されている．

以上のことから，本邦の医療現場からも糖尿病患者の腎機能を保護する新規薬剤の開発が喫緊の優先事項として求められている．

2.5.6.2　ベネフィット

カナグリフロジンは，食事療法や運動療法と併用することにより HbA1c を有意に低下させることが臨床試験及び市販後のデータで示されており，また CV 疾患の既往又はリスク因子を有する 2 型糖尿病患者において脳卒中，非致死性心筋梗塞及び CV 死の主要心血管イベント（以下，MACE）のリスクを減少させることも CANVAS Program で示されている．今回，実施した CREDENCE 試験の有効性データでは，2 型糖尿病において示されていたカナグリ

フロジンのベネフィットが，CKD 患者にまで拡大したことを示している．具体的には，SGLT2 阻害薬を用いて実施された初めての前向き腎アウトカム試験である CREDENCE 試験において，カナグリフロジンは，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血清クレアチニンの倍化，ESKD，腎死及び CV 死という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．また，このカナグリフロジンの腎臓保護作用に関するベネフィットは，最適化された RAS 阻害薬による治療下で得られたものであったが（被験者の 90%超が治験期間全体を通じて ACEi 又は ARB 治療を継続），このことは，試験結果の臨床的意義を強固なものにしている．

CKD 患者において，透析や腎移植が必要な ESKD への進行を遅延させることは，患者とその家族にとってだけでなく，医療費の低減という観点からも，極めて大きな意味を持つ．2 型糖尿病を合併した CKD 患者における腎アウトカムに対するカナグリフロジンの有効性は，副次評価項目である腎臓の複合評価項目（ESKD，血清クレアチニンの倍化，及び腎死）のリスクを 34%減少させたことによっても示された．また，カナグリフロジンはプラセボと比較して有意に ESKD への進行の初回発現リスクを 32%減少させ，ESKD 評価項目の構成要素である「透析又は腎移植」及び「eGFR15 mL/min/1.73m^2 未満」をそれぞれ 26%，40%減少させた．

2 型糖尿病は，心不全及び心不全関連アウトカムの発現リスクを増大させるが（Mentz 2014），CKD はこのリスクを更に高める．CKD を合併した 2 型糖尿病患者において，カナグリフロジンは，腎臓に対する意義のある有効性を示すことに加えて，MACE，CV 死及び入院に至る心不全の複合評価項目，並びに入院に至る心不全（単独評価項目）といういくつかの CV アウトカムのリスクも統計学的に有意に減少させることが，事前に設定した階層的逐次検定を用いて示された．カナグリフロジンによる主要 CV イベント又は入院に至る心不全のリスク減少は複数の部分集団において一貫して認められたことから，カナグリフロジンが，腎機能障害の程度やアテローム動脈硬化性 CV 疾患又は心不全の既往の有無に関わらず，広範な患者において CV イベントを予防することが示唆された．

以上のとおり，CREDENCE 試験の所見は，カナグリフロジンが 2 型糖尿病における腎臓及び CV 保護のための重要な治療選択肢となり得ることを示した．また，CANVAS 試験で最初に認められた探索的な腎臓保護作用に関するベネフィットをより頑健なものにするとともに，CANVAS Program で認められたカナグリフロジンの CV ベネフィットは 2 型糖尿病を伴う CKD 患者への効果も期待できることを示している．更に，これらのカナグリフロジンのベネフィットは CREDENCE 試験における日本人集団の結果が全集団と一貫した結果であったこと，また TA-7284-14 試験においても CREDENCE 試験と類似した結果が得られたことから，日本人患者にも該当することが示された．

2.5.6.3　リスク

CREDENCE 試験において，カナグリフロジンに関連した，有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率の上昇は認められなかった．さらに，CREDENCE 試験で認められたカナグリフロジンの有害事象のプロファイルは，既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた．また，CREDENCE 試験の結果に基づくカナグリフロジンの新規副作用は特定されなかった．以上の結果から，カナグリフロジンは 2 型糖尿病を伴う CKD 治療に安全に使用できることが示唆された．

eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満かつ顕性アルブミン尿の被験者が多い CREDENCE 試験の対象集団において，プラセボ群と比較して，カナグリフロジン群で急性腎障害を含む腎関連有害事象の発現頻度の減少が認められた．急性腎障害は CKD の進行を早めるとされていることを考慮すると，カナグリフロジン群で認められた急性腎障害の発現頻度の減少は，注目すべき結果と考える（Hsu 2016）．

大規模な後ろ向き研究では，eGFR 減少と腎癌のリスク増加の間に関連性があることが示されている（Lowrance 2014）．CREDENCE 試験では，治験責任（分担）医師が報告した腎癌又は確認された（独立した専門家によって判定された）腎癌の発現率は低く，件数的には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．更に，カナグリフロジン群で腎細胞癌が確認された被験者 1 例には，同種の癌の既往があった．したがって，平均 2.6 年間追跡された CKD 患者（約 60%が eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）において，カナグリフロジンによる腎細胞癌のリスク増加は認められなかった．

高カリウム血症は，CKD 患者において，RAS 阻害薬投与時に多く見られる副作用であり，その副作用のために RAS 阻害薬が投与中止となり，心腎ベネフィットを得られる機会を失うことも多い．更に，高カリウム血症は，CKD 患者における死亡，CV 疾患，及び入院のリスク増加と関連している（Luo 2016；Nakhoul 2015）．CREDENCE 試験の注目すべき安全性の所見は，臨床検査値異常又は有害事象として報告された高カリウム血症の発現頻度に関し，カナグリフロジンによる増加が認められなかったことである．

CREDENCE 試験では，CKD 患者における体液量減少及び浸透圧利尿の発現率が，カナグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった．

糖尿病性ケトアシドーシスは，SGLT2 阻害薬を服用している 2 型糖尿病患者で見られる，まれではあるが，重篤な有害事象である（Erondu 2015；Qiu 2017）．CREDENCE 試験のカナグリフロジン群で判定された糖尿病性ケトアシドーシスの発現はスクリーニング時 eGFR が 45 mL/分/1.73m^2 未満の被験者層で最も多かったものの，カナグリフロジン群で確認された糖尿病性ケトアシドーシスの件数は非常に少なく，そのすべてがインスリン使用被験者であった．

CANVAS Program において，カナグリフロジン投与による下肢切断リスクの増加が，また CANVAS 試験において，カナグリフロジンによる骨折リスク軽度増加が示唆されている（Neal 2017）．一方，CREDENCE 試験の被験者集団では，カナグリフロジン投与と関連のある下肢切断リスクの増加や下肢切断の前駆状態の可能性があると考えられるイベントの

リスク増加は認められなかった．同様に骨折リスクに関しても，カナグリフロジン投与と関連のある増加は認められなかった．

以上のカナグリフロジン投与によるリスクは CREDENCE 試験において日本人集団の結果と全集団の結果との間に一貫性があったこと，TA-7284-14 試験においても CREDENCE 試験と類似した結果が得られたことから，日本人患者においても同様と考えている．

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

以上，述べてきたように，CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験の結果から，2 型糖尿病を伴う CKD 患者において，従来の標準治療へのカナグリフロジン治療の追加は，標準治療単独の場合と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある，腎イベント及び CV イベントのリスク減少との頑健な臨床的ベネフィットをもたらすことが示された．CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験で認められたカナグリフロジンの安全性プロファイルは許容できるものであり，下肢切断，骨折，及び腎細胞癌のリスク増加は認められず，新規の副作用も特定されなかった．

したがって，カナグリフロジンの 2 型糖尿病を伴う CKD 患者の治療におけるベネフィット・リスクバランスは良好であることが裏付けられた．

2.5.7　参考文献

Abdul-Ghani 2011; 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.

Afkarian 2013; 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.

Afkarian 2016; 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.

Ahmad 2015; Ahmad J. Management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective. Diabetes Metab Syndr. 2015;9:343-358.

Amin 2013; 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.

Boyko 2018; 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.

Brenner 2001; 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.

Burke 2012, 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.

Casas 2005; 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.

Cherney 2013; 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.

Coca 2012; 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.

Erondu 2015; 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.

Hanai 2009; 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.

Hicks 2015; 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.

Hicks 2018; Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. 2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. Circulation. 2018;137:961–972.

Holtkamp 2011; 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.

Hsu 2016; Hsu RK, Hsu C. The role of acute kidney injury in chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2016;36:283-292.

IDF 2019; International Diabetes Foundation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. 2019[Internet]. [cited 2021 Jun 7]. Available from: https://www.diabetesatlas.org.

Jardine 2017; 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.

JRD 2019; Janssen Research & Development, LLC. Clinical Overview.

Katayama 2011; 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.

Kramer 2018; 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.

Lambers Heerspink 2014, 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.

Lamos 2013; 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.

Levey 2014; 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.

Lewis 2001; 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.

Liyanage 2015; 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.

Lowrance 2014; Lowrance WT, Ordonez J, Udaltsova N, et al. CKD and the risk of incidence cancer. J Am Soc Nephrol. 2014;25:2327-2334.

Luo 2016; 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.

Matsushita 2016; 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.

Mentz 2014; 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.

Nagasu 2021; 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.

Nakhoul 2015; 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.

Neal 2017; 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.

Neuen 2018; 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.

Neuen 2019; 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.

Ninomiya 2009; 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.

NKF 2007; 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.

NKF 2012; National Kidney Foundation (NKF). KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. Am J Kidney Dis. 2012;60:850-886.

Qiu 2017; 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).

Schefold 2016; 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.

Tanaka 2015; 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.

Thomson 2012; 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.

Trevisan 2017; Trevisan R, Dodesini AR. The hyperfiltering kidney in diabetes. Nephron. 2017;136:277-280.

Tuttle 2014; 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.

Ueshima 2008; Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: A selected review. Circulation. 2008;118:2702-2709.

Viberti 2002; 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.

Wada 2014; 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.

Yokoyama 2011, 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.

Zinman 2015; 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.

井関 2018; 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.

厚生労働省 2018; 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

曽根 2009; 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.

新田 2020; 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.

日本腎臓学会 2018; 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

羽田 2014; 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.