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）

2.7　臨床概要
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

田辺三菱製薬株式会社

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）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
JRD 社	Janssen Research & Development, LLC	Janssen Research & Development 社
SGLT	Sodium Glucose co-transporter	ナトリウムーグルコース共輸送体

目次

略語・略号一覧.....3
2.7　臨床概要.....4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要.....4
2.7.1.1　背景及び概観.....4
2.7.1.1.1　製剤開発の概略.....4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約.....6
2.7.1.2.1　溶出試験.....6
2.7.1.2.2　海外第 I 相試験の統合データを用いた薬物動態解析.....6
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....6

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

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．本承認事項一部変更申請において，国際共同治験である CREDENCE 試験及び国内第 III 相長期投与試験（以下，TA-7284-14 試験）を評価資料としており，本項では，CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験で使用した製剤の処方，溶出試験成績及び生物学的同等性について示した．なお，本承認事項一部変更申請において，新たな生体試料中薬物濃度測定及び食事の影響の検討は行われていない．

2.7.1.1.1　製剤開発の概略

CREDENCE 試験で使用した製剤は Janssen Research & Development 社（以下，JRD 社）で製造され，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．各錠剤の処方を表 2.7.1.1－1 及び表 2.7.1.1－2 に示した．INVOKANA tablets 100 mg とカナグル錠　100 mg の処方変更水準は「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日，薬生薬審発 0319 第 1 号，別紙 3）」の E 水準に該当するが，相対的バイオアベイラビリティ（以下，BA）又は溶出挙動の検討により，生物学的同等性が担保されている（図 2.7.1.1－1，初回承認時 CTD 2.7.1.3.1）．

INVOKANA tablets 100 mg と当該オーバーカプセル化製剤間の生物学的同等性について，溶出試験及び健康成人及び 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検討した．これらの溶出試験及び薬物動態解析について 2.7.1.2.1 及び 2.7.1.2.2 に示した．

表 2.7.1.1－1　CREDENCE 試験で使用した錠剤の処方

成分	配合目的	分量
カナグリフロジン水和物	主薬	102.0 mg
結晶セルロース	賦形剤	39.3 mg
乳糖	賦形剤	39.3 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤	6.0 mg
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	12.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.5 mg
OPADRYII Yellow	コーティング剤	8.0 mg
合計		208.0 mg

表 2.7.1.1－2　TA-7284-14 試験で使用した錠剤の処方

成分	配合目的	分量
カナグリフロジン水和物	主薬	102.0 mg
D-マンニトール	賦形剤	18.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤	4.0 mg
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	5.6 mg
フマル酸ステアリルナトリウム	滑沢剤	4.0 mg
タルク	滑沢剤	1.4 mg
OPADRYII Yellow	コーティング剤	9.3 mg
合計		144.3 mg

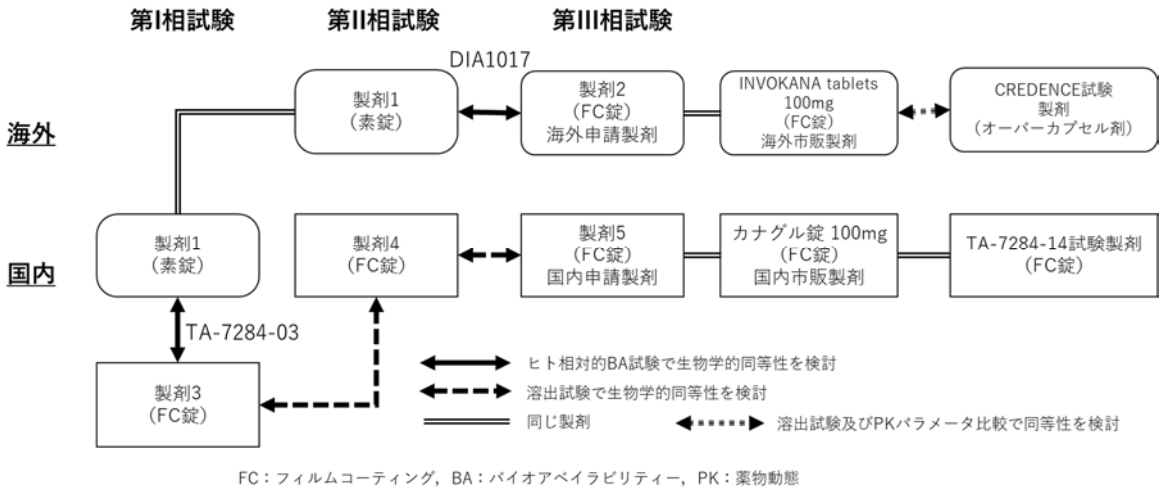


図 2.7.1.1－1　INVOKANA tablets 100 mg とカナグル錠 100 mg の生物学的同等性

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　溶出試験

資料番号：5.3.1.3－1（参考資料）

試験液にラウリル硫酸ナトリウム 0.75%を添加した水 600 mL を使用したパドル法毎分 75 回転での溶出条件で，INVOKANA tablets 100 mg とオーバーカプセル化製剤について溶出の比較を行った．試料中の濃度測定には高速液体クロマトグラフィーを用いた．両製剤の溶出挙動の f2 関数の値は 53 であった．

2.7.1.2.2　海外第 I 相試験の統合データを用いた薬物動態解析

資料番号：5.3.1.1－1（参考資料）

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）で得られた薬物動態パラメータを統合し，単回投与及び反復投与後におけるオーバーカプセル化製剤と非カプセル化製剤を経口投与した際の用量補正した薬物動態パラメータ（AUC／投与量，C_{max}／投与量）を評価した．オーバーカプセル化製剤と非カプセル化製剤において，単回投与及び反復投与後のいずれの薬物動態パラメータについても，幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は，80～125%の範囲内であった（表 2.7.1.2－1）．

表 2.7.1.2－1　オーバーカプセル化製剤と非カプセル化製剤における薬物動態パラメータ

用法	薬物動態パラメータ	オーバーカプセル化製剤		非カプセル化製剤		幾何平均値の比（%）	幾何平均値の比の90%信頼区間	
		N	幾何平均	N	幾何平均		下限	上限
単回投与	$AUC_{0-\infty}$／投与量（ng·h/mL/mg）	17	67.51	238	72.84	92.68	81.25	105.73
	C_{max}／投与量（ng/mL/mg）	100	8.44	245	9.32	90.61	84.76	96.86
定常状態	$AUC_{0-\tau,ss}$／投与量（ng·h/mL/mg）	61	71.20	188	72.67	97.97	90.59	105.96
	C_{max}／投与量（ng/mL/mg）	61	10.29	188	10.44	98.56	90.56	107.27

Modified from: 5.3.1.1-1 Table 3

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

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．INVOKANA tablets 100 mg の溶出試験において，当該オーバーカプセル化製剤は INVOKANA tablets 100 mg と同様の溶出挙動を示した（2.7.1.2.1）．また，非カプセル化製剤と当該オーバーカプセル化製剤間の生物学的同等

性について，両製剤投与後の薬物動態パラメータに差は認められなかった（2.7.1.2.2）.

INVOKANA tablets 100 mg は，初回承認時 CTD 2.7.1.3.1 記載の海外申請製剤から変更はない．また，TA-7284-14 試験で使用したカナグル錠 100 mg も，初回承認時 CTD 2.7.1 記載の国内申請製剤から変更はない．INVOKANA tablets 100 mg と TA-7284-14 試験使用製剤については，初回承認時 CTD2.7.1.3.1 に記載したように，生物学的同等性が担保されている（図 2.7.1.1－1）.

以上のことから，CREDENCE 試験で使用した製剤と TA-7284-14 試験で使用した製剤は，生物学的同等性が担保されていると考える.

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）

2.7　臨床概要
2.7.3　臨床的有効性の概要

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.3　臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　CREDENCE 試験 6
2.7.3.1.2　TA-7284-14 試験 14
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.3.2.1　CREDENCE 試験 16
2.7.3.2.2　TA-7284-14 試験 17
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.3.3.1　試験対象集団 19
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 49
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 91
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 94
2.7.3.4.1　用法・用量 94
2.7.3.4.2　eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層 94
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 94

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
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
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
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
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
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
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1	グルカゴン様ペプチド 1
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
ITT	Intent-to-Treat	－
JRD 社	Janssen Research & Development, LLC	Janssen Research & Development 社
L-FABP	Fatty acid binding protein, L-type	尿中 L 型脂肪酸結合蛋白
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	－
MRA	Mineralocorticoid Receptor Antagonist	ミネラロコルチコイド受容体拮抗薬
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N－アセチルグルコサミニダーゼ
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term	基本語
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System	レニン－アンジオテンシン－アルドステロン系
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差

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）
SGLT	Sodium Glucose co-transporter	ナトリウムーグルコース共輸送体
TNFR1	Tumor necrosis factor receptor 1	可溶性腫瘍壊死因子レセプター1
TNFR2	Tumor necrosis factor receptor 2	可溶性腫瘍壊死因子レセプター2

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

カナグリフロジンの 2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病（以下，CKD）患者に対する有効性は，共同開発会社である Janssen Research & Development 社（以下，JRD 社）が実施した第 III 相国際共同治験の Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation 試験（以下，CREDENCE 試験）（DNE3001 試験），及び国内で実施した第 III 相長期投与試験（TA-7284-14 試験）を用いて評価し，これらの 2 試験を有効性評価に用いた主要な臨床試験と定義した. なお, CREDENCE 試験を pivotal 試験とし, TA-7284-14 試験を「CREDENCE 試験を pivotal 試験として国内承認申請に用いることの妥当性を確認することを目的とした試験」として位置づけ，日本人における補完的なデータを収集することを目的として実施した.

臨床データパッケージの概括を図 2.7.3.1－1 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・心血管（以下, CV）イベント，及び推算糸球体濾過量（以下，eGFR），尿中アルブミン／クレアチニン比（以下，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 発生割合が末期腎臓病（以下, 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.

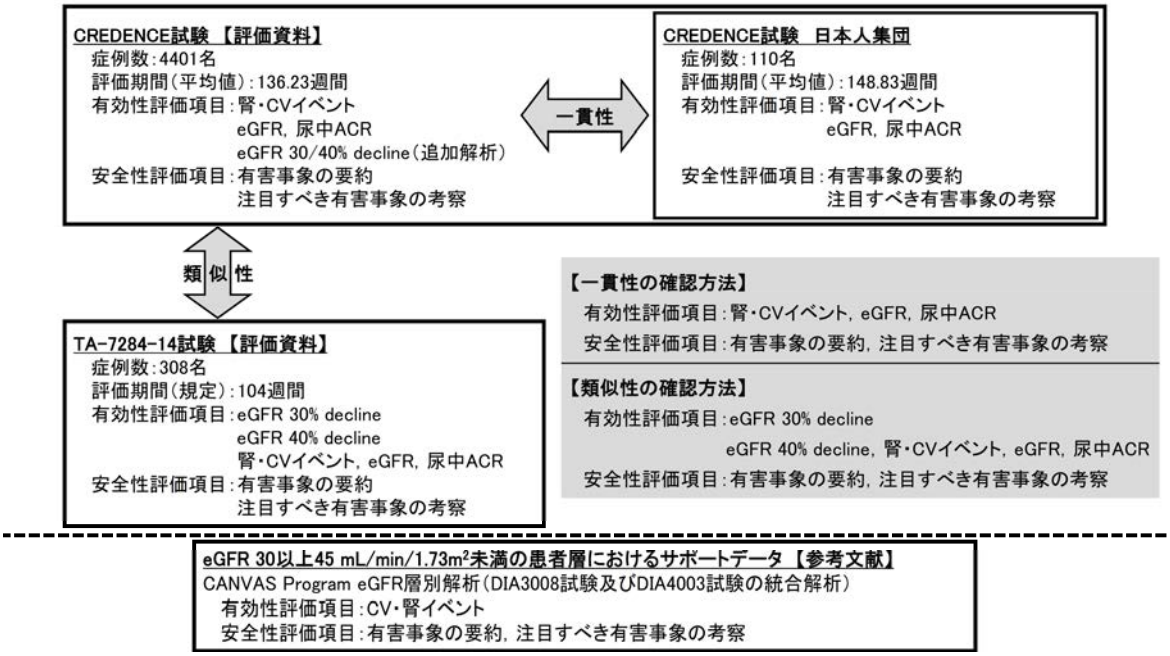


図 2.7.3.1－1　臨床データパッケージの概括

2.7.3.1.1　CREDENCE 試験

資料番号：5.3.5.1－1（評価資料）

(1)　試験デザイン

CREDENCE 試験は，最大承認用量のアンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下，ACEi）又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下，ARB）による標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の 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，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．図 2.7.3.1－2 に試験デザインを示した．

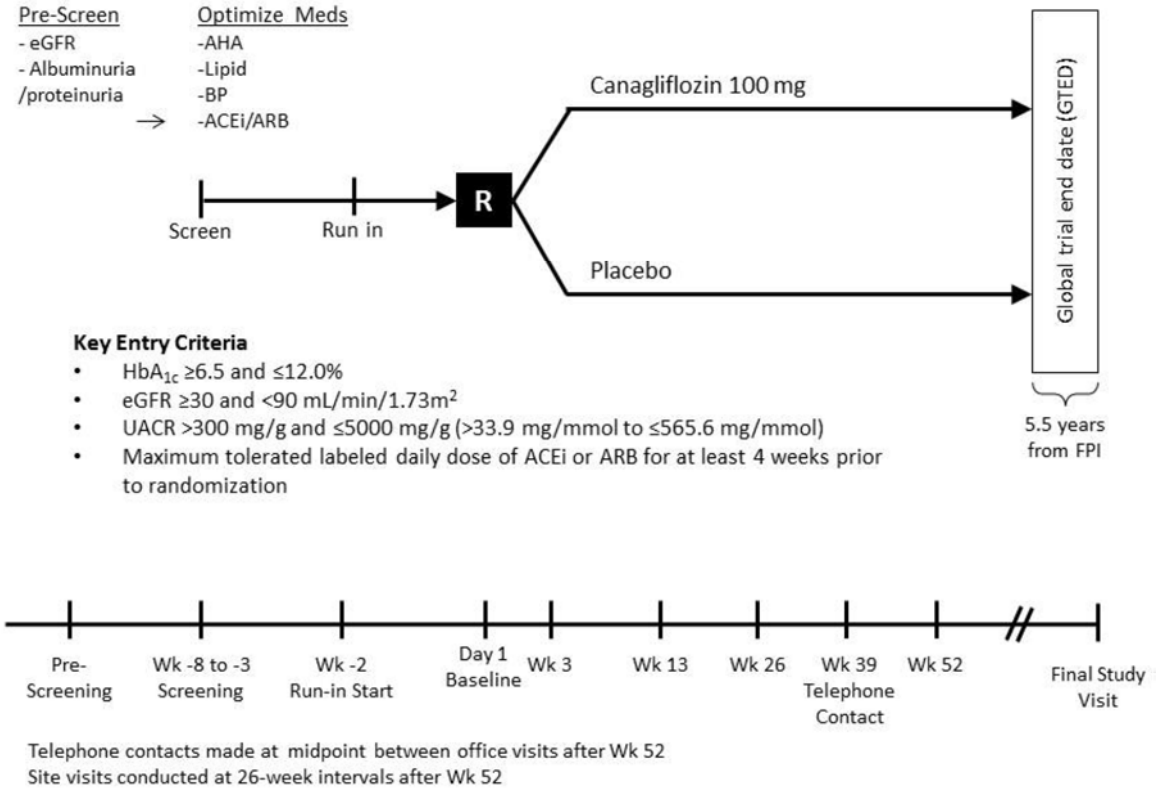


図 2.7.3.1－2　試験デザイン

ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; AHA: antihyperglycemic agent; ARB: angiotensin receptor blocker; BP: blood pressure; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FPI: first patient in; UACR: urine albumin-to-creatinine ratio
Note: An interim analysis was planned when approximately 405 subjects had an adjudicated event within the primary composite endpoint.
Modified from: 5.3.5.1－1 Figure 1

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%，治験薬の投与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）．

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．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，それ以降グローバル治験終了日（以下，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，独立データモニタリング委員会（以下，IDMC）が，盲検解除された投与群ごとの[redacted]及び[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)　監視委員会

外部の科学専門家で構成された運営委員会（Steering Committee）は，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行うこととした．評価項目判定委員会（以下，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・CV イベントを盲検下で評価した．IDMC は，計画された中間解析の結果を審査し，治験を計画どおり継続すべきか，又は有効性，無益性，安全性の理由から変更若しくは終了すべきかの勧告を行った．

(3)　有効性に関する目的

1)　主要目的

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て，以下の評価項目のリスク低減についてカナグリフロジンの有効性をプラセボとの比較により評価した．

- 血清クレアチニンの倍化，ESKD，腎死，及び CV 死から成る複合評価項目

2)　副次目的

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て，以下の評価項目のリスク低減についてカナグリフロジンの有効性をプラセボとの比較により評価した．

- 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
- 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｛3-point Major Adverse Cardiovascular Events（以下，MACE）｝
- 入院に至るうっ血性心不全
- 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 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

3)　探索的目的

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て，以下の評価項目のリスク低減についてカナグリフロジンの有効性をプラセボとの比較により評価した．

- ESKD，腎死，及び CV 死から成る複合評価項目
- 腎臓及び CV の複合評価項目の個々のイベント（血清クレアチニンの倍化，ESKD，腎死，CV 死，致死性又は非致死性心筋梗塞，致死性又は非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全，入院に至る不安定狭心症）

また，以下の項目に対するカナグリフロジンの影響をプラセボとの比較により評価した．

- eGFR の経時的変化
- アルブミン尿の経時的変化

(4)　有効性評価項目

CREDENCE 試験では，表 2.7.3.1－1 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．

表 2.7.3.1－1　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 hospitalization for heart failure
	• Composite of CV death, nonfatal MI, and nonfatal stroke (ie, 3-point MACE)
	• Hospitalized heart failure
	• Renal composite endpoint of doubling of serum creatinine, ESKD, and renal death
	• CV death
	• All-cause death
	• CV composite endpoint of CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, hospitalized heart failure, and hospitalized unstable angina

CV: cardiovascular; ESKD: end-stage kidney disease; MACE: major cardiovascular adverse event; 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｛慢性腎臓病疫学共同研究（以下，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 2.7.3.1－1）は，欧州医薬品庁の「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ナトリウムーグルコース共輸送体（以下，SGLT）2 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）.

(5)　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は，CREDENCE 試験の治験総括報告書（以下，CSR）の付録 9（5.3.5.1－1 付録 9）に掲載している.

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%とした前提に基づいている）．これには，主要評価項目に含まれる判定済みのイベントを約 405 名の被験者が発現した時点での解析の実施が計画されていた，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（以下，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）．主解析，主要評価項目及び副次評価項目の感度分析，並びに探索的解析は，統計解析計画書に詳細を記載している（5.3.5.1－1 付録 9）．

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 2.7.3.1－1 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，信頼区間（以下，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，ハザード比（以下，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．

部分集団解析の詳細は統計解析計画書の第 5.3 項（5.3.5.1－1 付録 9）に記載した．これら

の検定では多重性の調整は実施しなかった.

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.

(6)　対象集団

臨床的に重要な腎アウトカムへの進行を抑えるカナグリフロジンの薬効を評価するようにデザインされた臨床試験を実施するためには, 十分に高度な腎機能障害がある集団を組み入れる必要があった．CREDENCE 試験の選択基準と除外基準は，腎臓病進行のリスクがある広範な 2 型糖尿病患者を組み入れるようにデザインされた（5.3.5.1－1 第 3.2 項）.

eGFR が 30 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満，及び尿中 ACR が 300 mg/g（33.9 mg/mmol）を超えて 5000 mg/g（565.6 mg/mmol）以下である被験者を特定するために，診療カルテの調査，臨床検査による eGFR（CKD-EPI 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 の評価，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.

年齢 30 歳以上，2 型糖尿病の臨床診断，及び腎臓病理を説明づける 2 型糖尿病以外の診断が存在しない腎臓病という条件に合致した被験者を適格とした．ただし，一般的な臨床実務に従い，臨床診断に当たっては腎生検は不要とした.

治験実施計画書のとおり，すべての被験者が 30 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR，かつ尿中 ACR が 300 mg/g（33.9 mg/mmol）を超えて 5000 mg/g（565.6 mg/mmol）以下のアルブミン尿であり, 非糖尿病性腎臓病を示唆する既知の既往又は臨床的なエビデンスがある被験者は除外された．本試験への登録要件に糖尿病性網膜症は含まれていなかったが，被験者の約 43%に糖尿病性網膜症の既往があった（2.7.3.3.1.3，表 2.7.3.3－9）．2 型糖尿病の患者において，腎症と網膜症の両方を合併する場合，糖尿病性腎症と診断される場合が多いことが想定されるが，糖尿病性腎症患者のかなりの割合に網膜症が存在しないことが，文献によって報告されている．Christensen らは，顕性アルブミン尿がある 2 型糖尿病患者のうち，網膜症陰性（直接検眼鏡検査で瞳孔散大により評価）と診断された患者の 69%（34/49 名）で, diabetic glomerulopathy が生検で確認されたと報告した（Christensen 2001）．Serra らが実施した調査の結果は，顕性アルブミン尿がある 2 型糖尿病の被験者のうち，網膜症陰性（蛍光眼底血管造影法による診断）の被験者の 83%（29/35 名）で，diabetic glomerulopathy が腎生検で確認されたことを示していた（Serra 2002）．Olsen らは，程度を問わず蛋白尿がある患者のうち，腎生検を受けた患者の 31%（9/29 名）に腎臓の典型的な糖尿病性病変が認められたが，糖尿病性網膜症（眼底検査で増殖性変化又は背景変化が存在することと定義）の徴候は認められなかったと報告した（Olsen 1996）.

すべての被験者に，ランダム化前の少なくとも 4 週間は，最大承認用量の ACEi 又は ARB を継続的に服用することを要求し，治験期間全体を通じて，糖尿病と CV に対する地域の標準治療に準じた投薬を維持した．治験終了時に，ほぼ 90%の被験者が ACEi 又は ARB を服用していた．また，治験期間全体を通じて，どちらの投与群においても，CV リスクを管理するための併用薬が高い割合で使用されていた. CREDENCE 試験における CV リスク因子の管理は,

スイス（Corcillo 2017）及び英国（Hill 2014）の 2 型糖尿病と CKD を有する患者，並びに米国の糖尿病患者（Ali 2013）の大規模な集団の試験で過去に達成された目標と同等のものであった．

RAAS を遮断しても持続するアルブミン尿は，糖尿病性腎臓病（DKD）進行の強力な予測因子であることが知られており，悪化率はベースラインのアルブミン尿の程度と正の相関関係にある（de Zeeuw 2004）．安全性に関する問題が生じる可能性があるため，ACEi と ARB の併用，又は直接レニン阻害薬若しくはミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（以下，MRA）の使用は，禁止とした（治験実施計画書の改訂 INT-[redacted]でベースライン後の MRA の使用は許容された）．糖尿病性ケトアシドーシスの既往を有する被験者，非糖尿病性腎臓病，又は 1 型糖尿病である被験者，及び免疫抑制薬による腎臓病の治療歴，透析又は腎移植による治療歴のある被験者は除外した．その他の重要な除外基準は，ランダム化前 12 週以内の SGLT2 阻害薬（カナグリフロジンを含む）の併用，コントロールされていない高血圧，過去 12 週以内の CV イベントの既往，ニューヨーク心臓協会の心機能分類でクラス IV の心不全の合併若しくは既往，又はスクリーニング時の血中カリウム値が 5.5 mmol/L を超えた被験者であった．

2.7.3.1.2　TA-7284-14 試験

資料番号：5.3.5.1－2（評価資料）

(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

(4)　対象集団

TA-7284-14 試験は，CREDENCE 試験との類似性を評価する目的から，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.

主な選択基準として，30 歳以上の日本人患者，性別は不問，日本糖尿病学会の診断基準により 2 型糖尿病と診断された患者，ACEi 又は ARB をスクリーニング期開始日の 5 週以上前から最大承認用量で使用している患者{ただし, 治験責任（分担）医師が医学的な判断のもと，最大承認用量の使用が適切でないと判断した場合にはその限りではない．なお，ACEi と ARB の併用は不可とする}，また，臨床検査受託機関による中央測定にて，日本人の GFR 推算式により算出した eGFR が 30 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満，及び尿中 ACR が 300 mg/g Cr 以上 5000 mg/g Cr 以下である患者，等を設定した.

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

CREDENCE 試験，TA-7284-14 試験の結果を以下に要約する．両試験の CSR の要約は 2.7.6 に記載している.

2.7.3.2.1　CREDENCE 試験

(1)　被験者の内訳

事前スクリーニングを実施した被験者数は計 12900 名であり，うち 8932 名をスクリーニン

グした．また，ランダム化した被験者数は計 4401 名であり，2199 名及び 2202 名をそれぞれプラセボ群及びカナグリフロジン群に割り付けた．ランダム化した被験者のうち 4 名（各投与群 2 名ずつ）は治験薬の投与を受けなかったため，この 4 名は，On-treatment 及び On-study 解析対象集団からは除外したが，ITT 解析対象集団には含めた．

(2) 有効性の結果

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，これにより本試験は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．その有効性は，腎機能障害の程度が異なる部分集団及びベースラインの尿中 ACR の程度が異なる部分集団を含む，事前に規定した部分集団で一貫していた．

カナグリフロジン群は，プラセボ群と比較して以下の副次評価項目のリスクも有意に減少させた．

- 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）
- 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）

副次評価項目である CV 死についての 22%というリスク低減は，統計的に有意ではなかった．これにより，階層的逐次検定で残った 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 値は名目値とみなす．しかしながら，原因を問わないすべての死亡，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，入院に至る心不全，及び入院に至る不安定狭心症から成る複合評価項目）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が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%低減させていたことを示していた．

2.7.3.2.2　TA-7284-14 試験

(1) 被験者の内訳

治療期に移行した 308 名（カナグリフロジン群 154 名，プラセボ群 154 名）のうち，FAS から除外した被験者はいなかった．

(2) 有効性の結果

主要評価項目である治療期 104 週後の eGFR 30% decline 発生割合（主解析）は，Multiple imputation 法により欠測を補完した解析では，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 18.2%，29.5%であり，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，11.3%（95%CI：1.2～21.5）であり，統計学的に有意であった．また，副次解析，感度分析，及び治

験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象とした解析においても同様の結果が認められ，結果の頑健性が確認された．

副次評価項目である治療期 104 週後の eGFR 40% decline 発生割合は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 10.1%，13.9%であり，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，3.8%（95%CI：-4.1～11.7）であった．

治療期 104 週後の観察期開始日及び治療期開始日の平均値からの eGFR の変化量（LSMean±SE）は，カナグリフロジン群では-10.39±0.83 mL/min/1.73m^2，プラセボ群は-11.49±0.83 mL/min/1.73m^2 であり，投与群間差（LSMean）は 1.09 mL/min/1.73m^2（95%CI：-1.21～3.40，p=0.351）であった．カナグリフロジン群では治療期 4 週後に急激な低下を示したが，その後は経過とともに低下の程度が減弱したのに対し，プラセボ群は治療期初期から進行性の直線的低下が認められた．これまでに報告されているカナグリフロジンの投与初期に認められる急激な eGFR 低下が糖尿病性腎症患者においても認められたが，それ以降は経時的な低下を抑制することが示唆された．

副次評価項目のイベント項目の中で CREDENCE 試験の主要な複合評価項目である「ESRD の初回発現，血清クレアチニンの倍化，腎死及び CV 死から成る複合評価項目」の HR は 0.60（95%CI：0.23～1.55，p=0.293）であり，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%のリスク低減が認められた．1）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），2）入院に至るうっ血性心不全（HR：0.34），3）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）では HR が 1.0 を下回り，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．

一方，1）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），2）CV 死（HR：2.76），3）原因を問わないすべての死亡（HR：3.77），4）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）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．カナグリフロジン群でイベントの発現率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（[redacted]），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治療期開始日翌日の死亡が 1 名（[redacted]），自殺既遂が 1 名（[redacted]）含まれていた．

副次評価項目で設定した臨床検査項目は，尿中 ACR の変化率（Geometric LSMean）の投与群間比が 0.520（95%CI：0.418～0.646，p<0.001）であり，カナグリフロジン群はプラセボ群に対して統計学的に有意に尿中 ACR を 48%低下させた．その他の臨床検査項目の変化量のプラセボ群との LSMean の差は，HbA1c（-0.23%），空腹時血糖（-10.00 mg/dL），収縮期血圧（-4.17 mmHg）及び拡張期血圧（-1.40 mmHg），HDL-C（2.30 mg/dL），空腹時中性脂肪（-34.21 mg/dL），体重（-0.81 kg），空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の Geometric LSMean の投与群間比

は 61.670 であり，いずれもプラセボ群との差が認められ，糖尿病性腎症の患者に対してもカナグリフロジンの効果が示唆された．

有効性評価項目である eGFR 30% decline 発生割合及び eGFR 40% decline 発生割合の部分集団解析を行った結果，ほぼすべての部分集団で投与群間差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値が 0 を上回り，カナグリフロジン群で一貫した効果が認められた．

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

(1) CREDENCE 試験

1) 全集団

CREDENCE 試験でスクリーニングした被験者 12900 名のうち，34 ヶ国の実施医療機関 690 ヶ所からの 4401 名がランダム化された．カナグリフロジン群が 2202 名，プラセボ群が 2199 名であった．ランダム化された被験者のうち 4 名（各投与群 2 名ずつ）を除くすべての被験者に治験薬を投与した．そのため，この 4 名は，On-treatment 及び On-study 解析対象集団（4397 名）からは除外したが，ITT 解析対象集団（4401 名）には含めた．ランダム化された被験者の約 27%は北米の実施医療機関で登録された（1182 名）．残りの被験者は，欧州（864 名，20%），中南米（941 名，21%），又はその他の地域（1414 名，32%）の実施医療機関でランダム化された（5.3.5.1－1 第 4.1 項，5.3.5.1－1 添付 TSIDEM01_REGION）．

プラセボ群の被験者の約 70%及びカナグリフロジン群の被験者の約 75%は，GTED の通知の時点で治験薬を使用中であった．治験薬投与の中止率は，プラセボ群の方が，カナグリフロジン群よりも高く，プラセボ群，カナグリフロジン群でそれぞれ 658 名（29.9%）及び 543 名（24.7%）であり，100 人年あたりの治験薬投与の中止率は，それぞれ 13.9 及び 11.1 であった．両投与群ともに，治験薬投与の中止理由としては，有害事象と個人的理由が最も多かった（それぞれ 12.5%及び 8.3%であった）（5.3.5.1－1 Table 3）．[redacted]でランダム化された被験者[redacted]は，カナグリフロジンの他試験｛CANVAS 試験（DIA3008 試験）｝における下肢切断の発現率上昇に関する治験依頼者からの通知を受けて[redacted]規制当局が国内で実施中のすべての試験におけるカナグリフロジン投与を中止したことにより，治験薬の使用を中止した．治験薬を中止したすべての被験者（[redacted]の実施医療機関の被験者を含む）を，GTED まで（又は GTED 以前に死亡した場合は死亡時まで）追跡した．

CREDENCE 試験のデータの頑健性は，試験を完遂した被験者の割合の高さに反映されており（治験薬の使用あり又はなしの被験者の 99.1%を，死亡まで又は GTED の通知から GTED までの期間の最終来院まで追跡した），これは両投与群で同程度であった（5.3.5.1－1 Table 2）．生存状態は被験者の 99.9%について評価されており，試験終了時に生存状態が不明であった被験者は 6 名のみであった．連絡がつかなかった被験者については，GTED の通知後に死亡していないか公的記録等を調査することにより，生存状態を評価した．CREDENCE 試験における

臨床検査値以外の試験アウトカム指標の確認の頑健性は，その高い試験完遂率と生存状態評価率により保証されている．

2)　日本人集団

CREDENCE 試験に組入れられた日本人の被験者数は，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．日本人集団の被験者の治験完了及び中止の情報を表 2.7.3.3－1 に示した．日本人集団では，両投与群ともすべての被験者が試験を完遂し，生存状態についても，すべての被験者で報告されていた．

また，日本人集団の被験者の治験薬投与の中止理由を表 2.7.3.3－2 に示した．治験薬投与を中止した被験者数は，プラセボ群で 10 名（18.9%），カナグリフロジン群で 12 名（21.1%）であり，両投与群で同程度であった．また，治験薬投与の中止理由のなかで最も多かったのは，有害事象と個人的理由であり，それぞれ 13 名（11.8%），6 名（5.5%）であった．

表 2.7.3.3－1 被験者の治験完了及び中止の情報（日本人集団，すべてのランダム化された被験者）

(Study 28431754-DNE3001: All Randomized Subjects Analysis Set, Japan)	Placebo (N=53) n (%)	Cana (N=57) n (%)	Total (N=110) n (%)
Subjects in ITT analysis set	53 (100.0)	57 (100.0)	110 (100.0)
Completed Study*	53 (100.0)	57 (100.0)	110 (100.0)
Final vital status known**	53 (100.0)	57 (100.0)	110 (100.0)
Alive	52 (98.1)	55 (96.5)	107 (97.3)
Died	1 (1.9)	2 (3.5)	3 (2.7)
Final Vital Status Unknown	0	0	0

Note: *A subject is considered as having completed the study, regardless of whether the subject is on or off study drug, if the subject is followed until a time point between the notification of the global trial end date (GTED) and the GTED, or until the time of death for subjects who died prior to the GTED.
Note: *Not including results from the search of public records.
Note: **Including results from the search of public records.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.2.1.1

表 2.7.3.3－2　被験者の治験薬投与の中止理由（日本人集団，On-treatment）

(Study 28431754-DNE3001: On-Treatment Analysis Set, Japan)	Placebo (N=53) n (%)	Cana (N=57) n (%)	Total (N=110) n (%)
Primary reason for discontinuation	10 (18.9)	12 (21.1)	22 (20.0)
Discontinuation rate per 100 person-years	7.44	8.46	7.96
Adverse Event	7 (13.2)	6 (10.5)	13 (11.8)
Subject Discontinued For Personal Reasons	2 (3.8)	4 (7.0)	6 (5.5)
Dialysis Or Renal Transplantation	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Other	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (1.8)

Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.2.2.1

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験の同意登録した被験者は 627 名であり，このうち 253 名が観察期移行前に中止し，374 名が観察期登録された．観察期に 66 名が中止し，ランダム化されたのは，カナグリフロジン群 154 名，プラセボ群 154 名の合計 308 名であった．ランダム化された被験者のすべてに治験薬が投与された．

治療期に移行した被験者の要約を表 2.7.3.3－3 に示した．治療期に中止した被験者は，カナグリフロジン群 30 名（19.5%），プラセボ群 27 名（17.5%）であり，カナグリフロジン群 124 名（80.5%），プラセボ群 127 名（82.5%）の合計 251 名が治療期 104 週後の評価を完了した．主な中止理由は，有害事象がカナグリフロジン群 22 名（14.3%），プラセボ群 10 名（6.5%），被験者からの中止の申し入れがカナグリフロジン群 4 名（2.6%），プラセボ群 13 名（8.4%）であった．

表 2.7.3.3－3　治療期に移行した被験者の要約（TA-7284-14 試験，FAS）

	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)	Total (N=308) n(%)
Number of Subjects Completed Treatment Period	127 (82.5)	124 (80.5)	251 (81.5)
Number of Subjects Discontinued During Treatment Period	27 (17.5)	30 (19.5)	57 (18.5)
and primary reason for Discontinuation:			
Withdrawal by Subject	13 (8.4)	4 (2.6)	17 (5.5)
Failure to Meet Randomization Criteria	0	0	0
Adverse Event	10 (6.5)	22 (14.3)	32 (10.4)
Progressive Disease	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Pregnancy	0	0	0
Physician Decision	3 (1.9)	3 (1.9)	6 (1.9)
Number of Subjects Completed Follow-up Period	145 (94.2)	146 (94.8)	291 (94.5)
Number of Subjects Discontinued During Follow-up Period	9 (5.8)	8 (5.2)	17 (5.5)

Percentages are calculated using the number of randomized Subjects in each group as denominator.
Source: 5.3.5.1－2 表 10.1－1

2.7.3.3.1.2　追跡期間，曝露の程度

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

CREDENCE 試験における被験者（治験薬の使用あり又はなし）の追跡期間の総計は 11490.6 人年であり，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 5768.8 人年及び 5721.8 人年であった．両投与群で追跡期間は同程度であり，すべての被験者（治験薬の使用あり又はなし）の追跡期間の平均値は 136.23 週間で，被験者の 30%超が少なくとも 156 週間の追跡を受けた（5.3.5.1－1 添付 TSIDS03A）．

CREDENCE 試験で治験薬投与を受けた被験者 4397 名における治験薬の曝露期間の平均値は，両投与群で 114.6 週間（最大 227 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 4915.8 人年及び 4742.6 人年であった．曝露期間は治験薬投与を受けたすべての被験者の 40.6%で 130 週間（2.5 年）以上であった．どちらの投与群についても，本試験の追跡期間の大部分（83～85%）において治験薬が投与されていた．

2)　日本人集団

日本人集団の被験者の追跡期間を表 2.7.3.3－4 に示した．日本人集団におけるすべての被験者の追跡期間の総計は 313.7 人年であり，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 164.3 人年及び 149.4 人年であった．追跡期間の平均値は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 150.42 週間，147.11 週間であり，両投与群で同程度であった．また，日本人集団全体の追跡期間の平均値は 148.83 週間であり，全集団と大きな差は認められなかった．

日本人集団の治験薬の曝露期間を表 2.7.3.3－5 に示した．日本人集団の治験薬の総曝露期間は 276.3 人年であり，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 141.9 人年及び 134.4 人年であった．治験薬の曝露期間の平均値は両投与群で 131.06 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，129.86 週間及び 132.35 週間であった．また，治験薬の曝露期間においても全集団と日本人集団で大きな差は認められなかった．

表 2.7.3.3－4　被験者の追跡期間（日本人集団，ITT）

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

	----- Placebo ----- (N=53)	------- Cana ------ (N=57)	------ Total ------ (N=110)
Study duration (weeks)			
N	53	57	110
Mean (SD)	147.11 (26.453)	150.42 (24.825)	148.83 (25.558)
Median	146.71	152.14	148.14
Range	(56.6;186.9)	(44.7;185.3)	(44.7;186.9)
Total Study Duration (subject years)	149.4	164.3	313.7

Note: The study duration is defined as the number of days from Day 1 to the earlier of the last trial contact date and refuse to follow-up date (inclusive).
Note: Information obtained through public search is not included in the calculation of study duration.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.3.2.1

表 2.7.3.3－5　治験薬の曝露期間（日本人集団，On-treatment）

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

	----- Placebo ----- (N=53)	------- Cana ------ (N=57)	------ Total ------ (N=110)
Total duration of exposure (weeks)			
N	53	57	110
Category, n (%)			
<13 Weeks	0	3 (5.3)	3 (2.7)
13-<26 Weeks	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (1.8)
26-<52 Weeks	2 (3.8)	4 (7.0)	6 (5.5)
52-<78 Weeks	2 (3.8)	0	2 (1.8)
78-<104 Weeks	5 (9.4)	1 (1.8)	6 (5.5)
104-<130 Weeks	12 (22.6)	9 (15.8)	21 (19.1)
130-<156 Weeks	14 (26.4)	22 (38.6)	36 (32.7)
>=156 Weeks	17 (32.1)	17 (29.8)	34 (30.9)
Mean (SD)	132.35 (37.556)	129.86 (47.825)	131.06 (43.006)
Median	138.14	143.57	142.00
Range	(18.0;179.9)	(1.9;182.0)	(1.9;182.0)
Total Exposure (subject-years)	134.4	141.9	276.3

Note: Treatment duration is defined as the amount of elapsed time between the first and the last day that study medication was taken (the difference in relative study days between the last and first dose of study medication, plus one day).
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.3.1.1

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における治験薬の曝露期間を表 2.7.3.3－6 に示した．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．

表 2.7.3.3－6　治験薬の曝露期間（TA-7284-14 試験，FAS）

		Placebo	TA-7284 100mg	Total
	Statistics	(N=154)	(N=154)	(N=308)
Exposure duration (Week)	n	154	154	308
	Mean	93.10	93.14	93.12
	SD	26.28	26.13	26.17
	Median	104.00	104.00	104.00
	(Min, Max)	(2.0, 105.0)	(0.1, 105.0)	(0.1, 105.0)
Exposure duration				
<13 (week)	n(%)	6 (3.9)	4 (2.6)	10 (3.2)
13=<, <26 (week)	n(%)	2 (1.3)	6 (3.9)	8 (2.6)
26=<, <52 (week)	n(%)	10 (6.5)	6 (3.9)	16 (5.2)
52=<, <78 (week)	n(%)	6 (3.9)	6 (3.9)	12 (3.9)
78=< (week)	n(%)	130 (84.4)	132 (85.7)	262 (85.1)

Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Source: 5.3.5.1－2 表 12.1－1

2.7.3.3.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

ベースラインの人口統計学的特性は，投与群間でおおむね同様であった（表 2.7.3.3－7）．被験者全体の年齢の中央値は 64.0 歳であり，被験者の 66.1%が男性であった．被験者の約 67%は白人であり，約 20%がアジア人，約 5%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった．また，全被験者の約 32%がヒスパニック又はラテン系民族であった．

ベースラインの人口統計学的特性は，各 eGFR 層別の投与群間においておおむね同様であった（5.3.5.1－1 添付 TSIDEM09_GFR）．

表 2.7.3.3－7　ベースラインの人口統計学的特性（全集団，ITT）

	----- Placebo ---- (N=2199)	------ Cana ------ (N=2202)	------ Total ----- (N=4401)
Sex, n (%)			
N	2199	2202	4401
Male	1467 (66.7)	1440 (65.4)	2907 (66.1)
Female	732 (33.3)	762 (34.6)	1494 (33.9)
Age (Years)			
N	2199	2202	4401
Category, n (%)			
< 65	1151 (52.3)	1193 (54.2)	2344 (53.3)
≥ 65	1048 (47.7)	1009 (45.8)	2057 (46.7)
Mean (SD)	63.2 (9.23)	62.9 (9.17)	63.0 (9.20)
Median	64.0	64.0	64.0
Range	(34;89)	(30;86)	(30;89)
Age (Years)			
N	2199	2202	4401
Category, n (%)			
< 75	1971 (89.6)	1986 (90.2)	3957 (89.9)
≥ 75	228 (10.4)	216 (9.8)	444 (10.1)
Mean (SD)	63.2 (9.23)	62.9 (9.17)	63.0 (9.20)
Median	64.0	64.0	64.0
Range	(34;89)	(30;86)	(30;89)
Age (Years)			
N	2199	2202	4401
Category, n (%)			
< 55	384 (17.5)	400 (18.2)	784 (17.8)
55 - < 65	767 (34.9)	793 (36.0)	1560 (35.4)
65 - < 75	820 (37.3)	793 (36.0)	1613 (36.7)
≥ 75	228 (10.4)	216 (9.8)	444 (10.1)
Mean (SD)	63.2 (9.23)	62.9 (9.17)	63.0 (9.20)
Median	64.0	64.0	64.0
Range	(34;89)	(30;86)	(30;89)
Race, n (%)			
N	2199	2202	4401
White	1444 (65.7)	1487 (67.5)	2931 (66.6)
Black or African American	112 (5.1)	112 (5.1)	224 (5.1)
Asian	452 (20.6)	425 (19.3)	877 (19.9)
American Indian or Alaska Native	42 (1.9)	36 (1.6)	78 (1.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	16 (0.7)	9 (0.4)	25 (0.6)
Multiple	32 (1.5)	32 (1.5)	64 (1.5)
Other	91 (4.1)	95 (4.3)	186 (4.2)
Unknown	6 (0.3)	1 (<0.1)	7 (0.2)
Not Reported	4 (0.2)	5 (0.2)	9 (0.2)
Ethnicity, n (%)			
N	2199	2202	4401
Hispanic or Latino	706 (32.1)	717 (32.6)	1423 (32.3)
Not Hispanic or Latino	1457 (66.3)	1436 (65.2)	2893 (65.7)
Not Reported	20 (0.9)	24 (1.1)	44 (1.0)
Unknown	16 (0.7)	25 (1.1)	41 (0.9)

表 2.7.3.3－7　ベースラインの人口統計学的特性（全集団，ITT）（続き）

	----- Placebo ---- (N=2199)	------ Cana ------ (N=2202)	------ Total ----- (N=4401)
Region, n (%)			
N	2199	2202	4401
North America	608 (27.6)	574 (26.1)	1182 (26.9)
Central/South America	465 (21.1)	476 (21.6)	941 (21.4)
Europe	410 (18.6)	454 (20.6)	864 (19.6)
Rest of the World	716 (32.6)	698 (31.7)	1414 (32.1)

Note: Percentages calculated with the number of subjects with non-missing values in each group as the denominator.
cana: canagliflozin; SD: standard deviation
Tsidem01.rtf generated by tsidem01.sas, 24JAN2019 14:35

ベースラインの人体測定学的特性｛体重及び body mass index（以下，BMI)｝は，カナグリフロジン群とプラセボ群でおおむね同様であった（表 2.7.3.3－8）．米国の国立衛生研究所の基準（NIH 1998）に基づくと，対象集団の 54%近くが肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）であり，すべての被験者の BMI の中央値は 30.5 kg/m^2 であった．

表 2.7.3.3－8　ベースラインの人体測定学的特性（全集団，ITT）

	----- Placebo ---- (N=2199)	------ Cana ------ (N=2202)	------ Total ----- (N=4401)
Baseline Weight (kg)			
N	2198	2202	4400
Mean (SD)	86.9 (20.66)	87.2 (20.80)	87.1 (20.73)
Median	84.5	84.5	84.5
Range	(40;196)	(38;199)	(38;199)
Baseline BMI (kg/m^2)			
N	2196	2196	4392
Category, n (%)			
< 30	1028 (46.8)	998 (45.4)	2026 (46.1)
≥ 30	1168 (53.2)	1198 (54.6)	2366 (53.9)
Mean (SD)	31.3 (6.18)	31.4 (6.17)	31.3 (6.18)
Median	30.4	30.6	30.5
Range	(15;63)	(15;71)	(15;71)

Note: Percentages calculated with the number of subjects with non-missing values in each group as the denominator.
cana: canagliflozin; SD: standard deviation
Tsidem02.rtf generated by tsidem02.sas, 24JAN2019 14:36

ベースラインの糖尿病の特性は，投与群間でおおむね同様であった（表 2.7.3.3－9）．被験者の多くはベースライン時に軽度から中等度の高血糖であり，これは，すべての被験者のベースラインの HbA1c の平均値が 8.27%，被験者の 53.2%のベースライン HbA1c が 8.0%以上であったことに反映されていた．被験者の大多数は 10 年以上前から糖尿病を罹患していた．

治験対象集団の全員がベースライン時に腎症の微小血管合併症に罹患していたが，その集団の 64.3%に少なくとも 2 つの微小血管合併症があり，糖尿病性網膜症と糖尿病性ニューロパチーはそれぞれすべての被験者の 42.8%及び 48.8%が既往を有していた（表 2.7.3.3－9 及び 5.3.5.1－1 添付 TSIDEM09）．また，すべての被験者の 27.3%には 3 つの微小血管合併症があ

り，約 16 年という糖尿病罹患期間の平均値を反映していた．

ベースライン eGFR の平均値は 56.2 mL/min/1.73m^2 であり，すべての被験者のうち約 60%が 60.0 mL/min/1.73m^2 未満のベースライン eGFR で，カナグリフロジン群とプラセボ群の間に著しい差はなかった．スクリーニング時の 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 未満の層に含まれた被験者の割合は，それぞれ 29.8%，29.1%，及び 41.1%であった．スクリーニング時に eGFR の測定が実施されなかった 2 名を含めて，少数（56 名）の被験者は誤った eGFR 層に層別化された（5.3.5.1－1 添付 TSIDS06）．ベースラインの尿中 ACR の平均値は 1380.9 mg/g であり，すべての被験者のうち 46.6%の被験者の尿中 ACR が 1000 mg/g を超えていた．組入れに適格となるためにはスクリーニング時の尿中 ACR に基づいて顕性アルブミン尿と判定されなければならなかったが，すべての被験者の 12.0%はベースライン時に正常又は微量アルブミン尿に分類された．

収縮期血圧の平均値は 140.0 mmHg，拡張期血圧の平均値は 78.3 mmHg であった．ベースラインの脂質に関しては，両投与群は十分に均衡していた．HDL-C の平均値は 1.15 mmol/L（44.5 mg/dL），LDL-C の平均値は 2.49 mmol/L（96.4 mg/dL），及び中性脂肪の平均値は 2.23 mmol/L（197.9 mg/dL）であった．ベースライン時に HDL-C の閾値｛1.01 mmol/L（39 mg/dL）以上｝及び LDL-C の閾値｛1.81 mmol/L（70 mg/dL）超｝を上回っていた被験者と下回っていた被験者の割合は，両投与群で同様であった．

ベースラインの糖尿病の特性は，各 eGFR 層の両投与群でおおむね同様であった（5.3.5.1－1 添付 TSIDEM09_GFR）．

表 2.7.3.3－9　ベースラインの糖尿病の特性（全集団，ITT）

	------- Placebo ------- (N=2199)	--------- Cana -------- (N=2202)	-------- Total -------- (N=4401)
Baseline Hemoglobin A1c (%)			
N	2198	2201	4399
Category, n (%)			
< 7	327 (14.9)	323 (14.7)	650 (14.8)
7 - < 8	702 (31.9)	704 (32.0)	1406 (32.0)
8 - < 9	589 (26.8)	555 (25.2)	1144 (26.0)
9 - ≤ 10	344 (15.7)	405 (18.4)	749 (17.0)
> 10	236 (10.7)	214 (9.7)	450 (10.2)
Mean (SD)	8.26 (1.322)	8.27 (1.305)	8.27 (1.313)
Median	8.10	8.10	8.10
Range	(5.3;14.7)	(5.2;14.3)	(5.2;14.7)
Subjects in Randomization Strata, n (%)			
N	2199	2202	4401
Screening eGFR 30 to <45 mL/min/1.73 m2	656 (29.8)	657 (29.8)	1313 (29.8)
Screening eGFR 45 to <60 mL/min/1.73 m2	639 (29.1)	640 (29.1)	1279 (29.1)
Screening eGFR 60 to <90 mL/min/1.73 m2	904 (41.1)	905 (41.1)	1809 (41.1)

表 2.7.3.3－9　ベースラインの糖尿病の特性（全集団，ITT）（続き）

	------- Placebo ------- (N=2199)	--------- Cana -------- (N=2202)	-------- Total -------- (N=4401)
Duration of Diabetes (Years)			
N	2199	2202	4401
Category, n (%)			
<10	550 (25.0)	563 (25.6)	1113 (25.3)
≥ 10	1649 (75.0)	1639 (74.4)	3288 (74.7)
Mean (SD)	16.02 (8.577)	15.55 (8.676)	15.78 (8.629)
Median	15.00	15.00	15.00
Range	(0.1;57.7)	(0.0;55.0)	(0.0;57.7)
Subjects with microvascular complications of diabetes, n (%)			
N	2199	2202	4401
Any	2199 (100)	2202 (100)	4401 (100)
Autonomic Neuropathy	121 (5.5)	112 (5.1)	233 (5.3)
Other Diabetic Neuropathy	327 (14.9)	327 (14.9)	654 (14.9)
Peripheral Diabetic Neuropathy	894 (40.7)	890 (40.4)	1784 (40.5)
Diabetic Retinopathy	947 (43.1)	935 (42.5)	1882 (42.8)
Diabetic Nephropathy	2199 (100)	2202 (100)	4401 (100)
Subjects with number of microvascular complications of diabetes, n (%)			
N	2199	2202	4401
≥ 1	2199 (100)	2202 (100)	4401 (100)
1	794 (36.1)	779 (35.4)	1573 (35.7)
2	793 (36.1)	834 (37.9)	1627 (37.0)
3	612 (27.8)	589 (26.7)	1201 (27.3)
≥ 2	1405 (63.9)	1423 (64.6)	2828 (64.3)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m2)			
N	2199	2201	4400
Category, n (%)			
< 15	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
15 - < 30	89 (4.0)	83 (3.8)	172 (3.9)
30 - < 45	597 (27.1)	594 (27.0)	1191 (27.1)
45 - < 60	636 (28.9)	630 (28.6)	1266 (28.8)
60 - < 90	770 (35.0)	788 (35.8)	1558 (35.4)
≥ 90	106 (4.8)	105 (4.8)	211 (4.8)
Mean (SD)	56.0 (18.33)	56.3 (18.16)	56.2 (18.24)
Median	54.0	55.0	54.0
Range	(12;113)	(11;124)	(11;124)
Baseline ACR(mg/g)			
N	2199	2202	4401
Mean (SD)	1396.5 (1322.15)	1365.3 (1370.18)	1380.9 (1346.34)
Median	931.0	923.0	927.0
Range	(3;11437)	(4;14435)	(3;14435)
Baseline ACR(mg/mmol)			
N	2199	2202	4401
Mean (SD)	157.93 (149.537)	154.41 (154.959)	156.17 (152.267)
Median	105.30	104.40	104.75
Range	(0.3;1293.8)	(0.4;1632.6)	(0.3;1632.6)

表 2.7.3.3－9　ベースラインの糖尿病の特性（全集団，ITT）（続き）

	------- Placebo ------- (N=2199)	--------- Cana --------- (N=2202)	-------- Total -------- (N=4401)
Baseline ACR Group (mg/g), n (%)			
N	2199	2202	4401
≤ 1000	1163 (52.9)	1185 (53.8)	2348 (53.4)
> 1000	1036 (47.1)	1017 (46.2)	2053 (46.6)
Baseline Albuminuria, n (%)			
N	2199	2202	4401
Normo-albuminuria	15 (0.7)	16 (0.7)	31 (0.7)
Micro-albuminuria	245 (11.1)	251 (11.4)	496 (11.3)
Non-nephrotic range macroalbuminuria	1669 (75.9)	1702 (77.3)	3371 (76.6)
Nephrotic range macroalbuminuria	270 (12.3)	233 (10.6)	503 (11.4)
Baseline Systolic Blood Pressure (mm Hg)			
N	2199	2202	4401
Category, n (%)			
≤ 140	1189 (54.1)	1205 (54.7)	2394 (54.4)
>140	1010 (45.9)	997 (45.3)	2007 (45.6)
Mean (SD)	140.2 (15.63)	139.8 (15.59)	140.0 (15.61)
Median	140.0	139.0	140.0
Range	(90;199)	(89;198)	(89;199)
Baseline Diastolic Blood Pressure (mm Hg)			
N	2199	2202	4401
Category, n (%)			
≤ 90	2025 (92.1)	2017 (91.6)	4042 (91.8)
>90	174 (7.9)	185 (8.4)	359 (8.2)
Mean (SD)	78.4 (9.38)	78.2 (9.36)	78.3 (9.37)
Median	80.0	79.0	79.0
Range	(46;118)	(43;110)	(43;118)
Baseline Serum HDL Cholesterol (mmol/L) – Fasting			
N	2188	2186	4374
Category, n (%)			
< 1.01	791 (36.2)	823 (37.6)	1614 (36.9)
≥ 1.01	1397 (63.8)	1363 (62.4)	2760 (63.1)
Mean (SD)	1.150 (0.3377)	1.150 (0.3553)	1.150 (0.3466)
Median	1.090	1.090	1.090
Range	(0.28;3.05)	(0.26;4.35)	(0.26;4.35)
Baseline Serum HDL Cholesterol (mg/dL) – Fasting			
N	2188	2186	4374
Mean (SD)	44.5 (13.06)	44.5 (13.75)	44.5 (13.41)
Median	42.0	42.0	42.0
Range	(11;118)	(10;168)	(10;168)
Baseline Serum LDL Cholesterol (mmol/L) – Fasting			
N	2188	2186	4374
Category, n (%)			
≤ 1.81	617 (28.2)	646 (29.6)	1263 (28.9)
>1.81	1571 (71.8)	1540 (70.4)	3111 (71.1)
Mean (SD)	2.481 (1.0321)	2.507 (1.1035)	2.494 (1.0683)
Median	2.330	2.310	2.320
Range	(0.25;9.35)	(0.17;8.59)	(0.17;9.35)

表 2.7.3.3－9　ベースラインの糖尿病の特性（全集団，ITT）（続き）

	------- Placebo ------- (N=2199)	--------- Cana -------- (N=2202)	-------- Total -------- (N=4401)
Baseline Serum LDL Cholesterol (mg/dL) – Fasting			
N	2188	2186	4374
Mean (SD)	95.9 (39.92)	97.0 (42.68)	96.4 (41.32)
Median	90.0	89.0	90.0
Range	(10;362)	(7;332)	(7;362)
Baseline Triglycerides (mmol/L)			
N	2188	2186	4374
Mean (SD)	2.225 (1.6722)	2.244 (1.5868)	2.234 (1.6300)
Median	1.790	1.840	1.810
Range	(0.35;23.41)	(0.34;22.11)	(0.34;23.41)
Baseline Triglycerides (mg/dL)			
N	2188	2186	4374
Mean (SD)	197.0 (148.11)	198.8 (140.54)	197.9 (144.37)
Median	159.0	163.0	160.0
Range	(31;2073)	(30;1958)	(30;2073)
History of Amputation, n (%)			
N	2199	2202	4401
Yes	115 (5.2)	119 (5.4)	234 (5.3)
No	2084 (94.8)	2083 (94.6)	4167 (94.7)

Note: Percentages calculated with the number of subjects with non-missing values in each group as the denominator.
Note: Non-nephrotic range macroalbuminuria is defined as ACR >300 mg/g and ≤ 3000 mg/g.
Note: Nephrotic range macroalbuminuria is defined as ACR > 3000 mg/g.
Note: ACR = Urine albumin/creatinine; cana: canagliflozin; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; SD: standard deviation
tsidem03.rtf generated by tsidem03.sas, 24JAN2019 14:36

被験者の 96.8%に高血圧の既往があった（表 2.7.3.3－10）．ベースラインの血圧（表 2.7.3.3－9）と，被験者は最大承認用量の ACEi 又は ARB を服用することという治験実施計画書に規定された選択基準から，高血圧が標準治療によって部分的に管理されていたことが示唆された．

CV 疾患の既往に関しては，アテローム動脈硬化性血管疾患の既往がある被験者の割合は全体で 50.4%かつ両投与群で均衡しており（表 2.7.3.3－10），29.8%に冠動脈疾患の既往，23.8%に末梢血管疾患の既往，15.9%に脳血管疾患の既往，及び 14.8%に心不全の既往があった．

表 2.7.3.3－10　ベースラインの CV 疾患の既往（全集団，ITT）

	-------- Placebo -------- (N=2199)	---------- Cana --------- (N=2202)	--------- Total --------- (N=4401)
History of CV Disease, n (%)			
Yes	1107 (50.3)	1113 (50.5)	2220 (50.4)
Atherosclerotic Vascular Disease History(a), n (%)			
History of Coronary	660 (30.0)	653 (29.7)	1313 (29.8)
History of Cerebrovascular	358 (16.3)	342 (15.5)	700 (15.9)
History of Peripheral Vascular Disease	515 (23.4)	531 (24.1)	1046 (23.8)
Any	1107 (50.3)	1113 (50.5)	2220 (50.4)
History of Hypertension, n (%)			
Yes	2129 (96.8)	2131 (96.8)	4260 (96.8)
History of Heart Failure, n (%)			
Yes	323 (14.7)	329 (14.9)	652 (14.8)

Note: (a) Some participants had ≥ 1 type of atherosclerotic disease.
Tsidem09_cvh.rtf generated by tsidem09_cvh.sas, 24JAN2019 14:36

2)　日本人集団

日本人集団の主要な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3－11 に示した．

日本人集団の年齢の平均値は 64.1 歳であり，被験者の 80.0%が男性であった．また，HbA1c の平均値は 7.67%, 糖尿病罹患期間の平均値は 17.61 年, eGFR の平均値は 62.0 mL/min/1.73m^2, 尿中 ACR の中央値は 903.0 mg/g であり, 収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はそれぞれ 142.8 mmHg，77.6 mmHg，BMI の平均値は 27.0 kg/m^2 であった．また，eGFR 層に関して，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 未満に層別された被験者は，それぞれ 20.9%，22.7%，及び 56.4%であった．CV 疾患の既往に関しては，日本人集団全体で 41.8%であり，心不全の既往は 5.5%であった．日本人集団において，カナグリフロジン群, プラセボ群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．

全集団と比較すると，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．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．

表 2.7.3.3－11　主要な人口統計学的及び他の基準値の特性（日本人集団，ITT）

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

	Placebo (n=53)	Japan Cana (n=57)	Total (n=110)
Age, year, Mean(SD)	63.3(8.85)	64.8(7.05)	64.1(7.96)
Sex, n (%)			
Male	44(83.0)	44(77.2)	88(80.0)
Female	9(17.0)	13(22.8)	22(20.0)
Race, n (%)			
White	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Asian	53(100.0)	57(100.0)	110(100.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Multiple	0	0	0
Others	0	0	0
Unknown	0	0	0
Not reported	0	0	0
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	53(100.0)	57(100.0)	110(100.0)
Unknown	0	0	0
Not reported	0	0	0
Baseline BMI, kg/m2, Mean(SD)	27.0 (4.19)	27.0 (3.76)	27.0 (3.96)
Baseline HbA1c, %, Mean(SD)	7.60 (0.995)	7.72 (0.834)	7.67 (0.913)
Duration of Diabetes, years, Mean(SD)	17.85 (9.031)	17.38 (8.549)	17.61 (8.747)
Subjects in Randomization Strata, n(%)			
Screening eGFR 30 to <45 ml/min/1.73m2	8(15.1)	15(26.3)	23(20.9)
Screening eGFR 45 to <60 ml/min/1.73m2	16(30.2)	9(15.8)	25(22.7)
Screening eGFR 60 to <90 ml/min/1.73m2	29(54.7)	33(57.9)	62(56.4)

表 2.7.3.3－11　主要な人口統計学的及び他の基準値の特性（日本人集団，ITT）（続き）

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

	Japan		
	Placebo (n=53)	Cana (n=57)	Total (n=110)
Baseline eGFR, mL/min/1.73m2, Mean(SD)	61.7 (15.91)	62.2 (18.69)	62.0 (17.33)
Baseline UACR, mg/g, Median	872.0	941.0	903.0
Baseline SBP, mmHg, Mean(SD)	143.8 (14.73)	141.8 (15.41)	142.8 (15.05)
Baseline DBP, mmHg, Mean(SD)	78.0 (10.71)	77.3 (9.99)	77.6 (10.30)
Medical History			
Hypertension	50(94.3)	57(100.0)	107(97.3)
Heart failure	3(5.7)	3(5.3)	6(5.5)
CV disease	21(39.6)	25(43.9)	46(41.8)
Retinopathy	35(66.0)	41(71.9)	76(69.1)
Neuropathy	28(52.8)	27(47.4)	55(50.0)
Baseline Use			
Insulin	27(50.9)	28(49.1)	55(50.0)
Statin	40(75.5)	41(71.9)	81(73.6)
Antithrombotic	25(47.2)	24(42.1)	49(44.5)
RAAS inhibitor	2(3.8)	4(7.0)	6(5.5)
Beta blocker	7(13.2)	9(15.8)	16(14.5)
Diuretic	15(28.3)	13(22.8)	28(25.5)

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.1.2.2（改変）

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3－12 に示した.

被験者の年齢の中央値は 65.0 歳であり，被験者の 79.2%が男性であった．また，糖尿病罹患期間の平均値は 15.97 年, eGFR の平均値は 56.60 mL/min/1.73m^2, 尿中 ACR の平均値は 1036.42 mg/g，HbA1c の平均値は 7.76%であり，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はそれぞれ 140.77 mmHg 及び 78.89 mmHg，BMI の中央値は 26.39 kg/m^2 であった．また，eGFR 層に関して，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 未満に層別された被験者は，それぞれ 26.3%，32.1%及び 41.6%であった．両投与群のベースラインにおける人口統計学的及び他の基準値の特性において明らかな差は認められなかった.

なお，TA-7284-14 試験と CREDENCE 試験の全集団を比較すると，TA-7284-14 試験の方が男性比率及び LDL-C が高値（男性比率: 79.2%及び 66.1%, LDL-C: 114.1 mg/dL 及び 96.4 mg/dL）で，体重，BMI，HbA1c，及び尿中 ACR は低値であった（体重：70.50 kg 及び 84.5 kg，BMI：26.39 kg/m^2 及び 30.5 kg/m^2，HbA1c：7.76%及び 8.27%，尿中 ACR：1036.42 mg/g 及び 1380.9 mg/g）．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（年齢: 65.0 歳及び 64.0 歳, 糖尿病罹患期間: 15.97 年及び 15.78 年, eGFR: 56.60 mL/min/1.73m^2 及び 56.2 mL/min/1.73m^2, 収縮期血圧: 140.77 mmHg 及び 140.0 mmHg, 拡張期血圧: 78.89 mmHg 及び 78.3 mmHg）であった．以上より，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.

表 2.7.3.3－12　人口統計学的及び他の基準値の特性（TA-7284-14 試験，FAS）

	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)	Total (N=308)
SEX				
Male	n(%)	129 (83.8)	115 (74.7)	244 (79.2)
Female	n(%)	25 (16.2)	39 (25.3)	64 (20.8)
Age (years)	n	154	154	308
	Mean	62.4	62.5	62.5
	SD	11.1	10.5	10.7
	Median	65.0	64.0	65.0
	(Min, Max)	(32, 85)	(32, 85)	(32, 85)
Age Category				
<55	n(%)	37 (24.0)	38 (24.7)	75 (24.4)
55=<, <65	n(%)	36 (23.4)	41 (26.6)	77 (25.0)
65=<, <75	n(%)	62 (40.3)	60 (39.0)	122 (39.6)
75=<	n(%)	19 (12.3)	15 (9.7)	34 (11.0)
Height (cm)	n	154	154	308
	Mean	164.91	163.94	164.43
	SD	7.70	8.45	8.08
	Median	165.50	165.65	165.50
	(Min, Max)	(141.4, 183.4)	(141.8, 181.2)	(141.4, 183.4)
Weight (kg)	n	154	154	308
	Mean	73.97	71.94	72.96
	SD	15.49	14.31	14.92
	Median	70.20	70.75	70.50
	(Min, Max)	(41.9, 121.9)	(40.0, 122.8)	(40.0, 122.8)
BMI (kg/m^2)	n	154	154	308
	Mean	27.06	26.66	26.86
	SD	4.52	4.41	4.46
	Median	26.57	26.22	26.39
	(Min, Max)	(18.8, 42.3)	(17.3, 43.9)	(17.3, 43.9)
BMI Category				
<30	n(%)	118 (76.6)	127 (82.5)	245 (79.5)
30=<	n(%)	36 (23.4)	27 (17.5)	63 (20.5)

表 2.7.3.3－12　人口統計学的及び他の基準値の特性（TA-7284-14 試験，FAS）（続き）

	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)	Total (N=308)
RACE				
Asian(Japanese)	n(%)	154 (100)	154 (100)	308 (100)
Asian(Other)	n(%)	0	0	0
Other	n(%)	0	0	0
Disease duration of Diabetic Nephropathy (years)	n	148	147	295
	Mean	4.53	4.75	4.64
	SD	3.63	3.87	3.75
	Median	3.80	3.83	3.83
	(Min, Max)	(0.2, 19.1)	(0.2, 21.4)	(0.2, 21.4)
Disease duration of Diabetic Nephropathy Category				
<10	n(%)	133 (86.4)	128 (83.1)	261 (84.7)
10=<	n(%)	15 (9.7)	19 (12.3)	34 (11.0)
Unknown	n(%)	6 (3.9)	7 (4.5)	13 (4.2)
Disease duration of Type2 Diabetes (years)	n	153	148	301
	Mean	16.49	15.43	15.97
	SD	8.98	8.64	8.81
	Median	15.32	14.42	14.95
	(Min, Max)	(0.6, 52.0)	(1.2, 46.8)	(0.6, 52.0)
Disease duration of Type2 Diabetes Category				
<10	n(%)	42 (27.3)	39 (25.3)	81 (26.3)
10=<	n(%)	111 (72.1)	109 (70.8)	220 (71.4)
Unknown	n(%)	1 (0.6)	6 (3.9)	7 (2.3)
Medical Condition				
Dyslipidemia	n(%)	131 (85.1)	134 (87.0)	265 (86.0)
Hypertension	n(%)	154 (100)	154 (100)	308 (100)
Medical History of Fracture				
Yes	n(%)	50 (32.5)	53 (34.4)	103 (33.4)
No	n(%)	104 (67.5)	101 (65.6)	205 (66.6)
Average number of Cigarettes per day (number)	n	49	52	101
	Mean	16.7	19.0	17.9
	SD	9.1	7.8	8.5
	Median	20.0	20.0	20.0
	(Min, Max)	(1, 40)	(1, 40)	(1, 40)

表 2.7.3.3－12　人口統計学的及び他の基準値の特性（TA-7284-14 試験，FAS）（続き）

	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)	Total (N=308)
Smoking				
Never	n(%)	45 (29.2)	45 (29.2)	90 (29.2)
Former	n(%)	60 (39.0)	57 (37.0)	117 (38.0)
Current	n(%)	49 (31.8)	52 (33.8)	101 (32.8)
Observation Period eGFR (mL/min/1.73m^2)	n	154	154	308
	Mean	56.46	56.74	56.60
	SD	14.12	15.23	14.66
	Median	55.95	55.65	55.85
	(Min, Max)	(30.4, 89.2)	(30.1, 88.1)	(30.1, 89.2)
Observation Period eGFR Category				
30=<, <45	n(%)	40 (26.0)	41 (26.6)	81 (26.3)
45=<, <60	n(%)	50 (32.5)	49 (31.8)	99 (32.1)
60=<, <90	n(%)	64 (41.6)	64 (41.6)	128 (41.6)
Week0 eGFR (mL/min/1.73m^2)	n	154	154	308
	Mean	55.17	56.25	55.71
	SD	13.64	15.46	14.57
	Median	55.15	54.90	55.15
	(Min, Max)	(29.1, 90.4)	(28.6, 100.2)	(28.6, 100.2)
UACR (mg/g Cr)	n	154	154	308
	Mean	968.63	1104.20	1036.42
	SD	912.49	1022.47	969.84
	Median	629.55	712.15	682.55
	(Min, Max)	(108.3, 5323.7)	(59.3, 5205.6)	(59.3, 5323.7)
UACR Category				
=<1000	n(%)	106 (68.8)	93 (60.4)	199 (64.6)
1000<	n(%)	48 (31.2)	61 (39.6)	109 (35.4)
HbA1c (%)	n	154	154	308
	Mean	7.77	7.75	7.76
	SD	1.05	1.10	1.07
	Median	7.50	7.55	7.50
	(Min, Max)	(6.3, 12.1)	(6.3, 11.9)	(6.3, 12.1)

表 2.7.3.3－12　人口統計学的及び他の基準値の特性（TA-7284-14 試験，FAS）（続き）

	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)	Total (N=308)
HbA1c Category				
<7	n(%)	30 (19.5)	40 (26.0)	70 (22.7)
7=<, <8	n(%)	79 (51.3)	61 (39.6)	140 (45.5)
8=<, <9	n(%)	24 (15.6)	36 (23.4)	60 (19.5)
9=<, =<10	n(%)	13 (8.4)	9 (5.8)	22 (7.1)
10<	n(%)	8 (5.2)	8 (5.2)	16 (5.2)
Fasting blood sugar (mg/dL)	n	154	154	308
	Mean	154.5	146.9	150.7
	SD	46.8	38.8	43.0
	Median	144.5	140.5	143.0
	(Min, Max)	(76, 371)	(66, 296)	(66, 371)
Systolic blood pressure (mmHg)	n	154	154	308
	Mean	140.77	140.77	140.77
	SD	15.02	15.01	14.99
	Median	140.00	139.00	140.00
	(Min, Max)	(95.0, 176.0)	(93.0, 178.0)	(93.0, 178.0)
Systolic blood pressure Category				
=<140	n(%)	79 (51.3)	81 (52.6)	160 (51.9)
140<	n(%)	75 (48.7)	73 (47.4)	148 (48.1)
Diastolic blood pressure (mmHg)	n	154	154	308
	Mean	79.05	78.73	78.89
	SD	9.85	10.96	10.40
	Median	78.50	80.00	80.00
	(Min, Max)	(54.0, 98.0)	(45.0, 99.0)	(45.0, 99.0)
Diastolic blood pressure Category				
=<90	n(%)	135 (87.7)	131 (85.1)	266 (86.4)
90<	n(%)	19 (12.3)	23 (14.9)	42 (13.6)
HDL-C (mg/dL)	n	154	154	308
	Mean	48.6	49.6	49.1
	SD	14.3	11.5	13.0
	Median	45.5	49.0	47.0
	(Min, Max)	(27, 102)	(25, 84)	(25, 102)

表 2.7.3.3－12　人口統計学的及び他の基準値の特性（TA-7284-14 試験，FAS）（続き）

	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)	Total (N=308)
LDL-C (mg/dL)	n	154	154	308
	Mean	113.7	114.5	114.1
	SD	32.3	31.9	32.1
	Median	108.5	115.0	112.0
	(Min, Max)	(48, 219)	(49, 224)	(48, 224)
Triglyceride (mg/dL)	n	154	154	308
	Mean	192.9	191.5	192.2
	SD	130.6	171.3	152.0
	Median	152.0	143.0	147.0
	(Min, Max)	(41, 780)	(43, 1295)	(41, 1295)
UGCR (mg/mg Cr)	n	131	122	253
	Mean	2.24	1.99	2.12
	SD	5.43	5.00	5.22
	Median	0.20	0.30	0.20
	(Min, Max)	(0.0, 42.7)	(0.0, 31.3)	(0.0, 42.7)

表 2.7.3.3－12　人口統計学的及び他の基準値の特性（TA-7284-14 試験，FAS）（続き）

	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)	Total (N=308)
Erythropoietin (mIU/mL)	n	154	154	308
	Mean	11.95	11.49	11.72
	SD	8.48	9.11	8.79
	Median	10.70	9.65	9.85
	(Min, Max)	(2.5, 81.9)	(1.9, 83.7)	(1.9, 83.7)
C-peptide (ng/mL)	n	154	154	308
	Mean	2.21	1.94	2.08
	SD	1.42	1.19	1.32
	Median	1.80	1.70	1.80
	(Min, Max)	(0.1, 11.2)	(0.1, 8.5)	(0.1, 11.2)
High-sensitive CRP (mg/dL)	n	154	154	308
	Mean	0.1064	0.1039	0.1052
	SD	0.1168	0.1221	0.1193
	Median	0.0610	0.0570	0.0585
	(Min, Max)	(0.004, 0.500)	(0.004, 0.500)	(0.004, 0.500)
Serum cystatin C (mg/L)	n	154	154	308
	Mean	1.166	1.163	1.165
	SD	0.286	0.254	0.270
	Median	1.120	1.130	1.130
	(Min, Max)	(0.72, 2.02)	(0.62, 1.92)	(0.62, 2.02)
Urinary transferrin (mg/g Cr)	n	154	154	308
	Mean	113.77	121.32	117.54
	SD	148.99	130.58	139.91
	Median	78.15	73.45	74.90
	(Min, Max)	(8.1, 1302.2)	(8.0, 858.3)	(8.0, 1302.2)
NAG (IU/L)	n	154	154	308
	Mean	20.85	17.88	19.36
	SD	15.61	12.74	14.30
	Median	16.70	13.55	15.95
	(Min, Max)	(1.4, 117.8)	(1.9, 62.4)	(1.4, 117.8)

表 2.7.3.3－12　人口統計学的及び他の基準値の特性（TA-7284-14 試験，FAS）（続き）

	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)	Total (N=308)
L-FABP (μg/gCr)	n	154	154	308
	Mean	31.56	32.89	32.22
	SD	31.93	38.70	35.43
	Median	19.85	19.50	19.75
	(Min, Max)	(2.7, 171.0)	(1.4, 262.0)	(1.4, 262.0)
TNFR1 (pg/mL)	n	154	154	308
	Mean	2137.5	2146.0	2141.8
	SD	648.5	621.7	634.2
	Median	2005.0	2070.0	2030.0
	(Min, Max)	(1110, 4360)	(990, 4650)	(990, 4650)
TNFR2 (pg/mL)	n	154	154	308
	Mean	4280.8	4255.5	4268.1
	SD	1339.0	1239.3	1288.1
	Median	3985.0	4150.0	4070.0
	(Min, Max)	(2150, 9360)	(1850, 8160)	(1850, 9360)
Week0 eGFRcys (mL/min/1.73m^2)	n	154	154	308
	Mean	64.54	63.54	64.04
	SD	17.96	16.56	17.25
	Median	62.65	62.20	62.50
	(Min, Max)	(30.6, 114.6)	(33.9, 111.7)	(30.6, 114.6)
eGFRcys Category				
<45	n(%)	24 (15.6)	18 (11.7)	42 (13.6)
45=<, <60	n(%)	45 (29.2)	53 (34.4)	98 (31.8)
60=<	n(%)	85 (55.2)	83 (53.9)	168 (54.5)

Week0 eGFR: eGFR of Treatment start date
Week0 eGFRcys: eGFRcys of Treatment start date
UACR: Urine Albumin-to-Creatinine Ratio
UGCR: Fasting urinary glucose / creatinine ratio
Source: 5.3.5.1－2 表 11.2－1

2.7.3.3.1.4　併用療法

(1) CREDENCE 試験

1) 全集団

現在の標準治療に加えたカナグリフロジンの作用を確実に評価するため，治験責任（分担）医師には，試験中に CV 疾患のリスク因子（HbA1c，血圧，脂質）を管理するよう推奨した．

すべての被験者に，ランダム化前の少なくとも 4 週間は，最大承認用量の ACEi 又は ARB を安定的に服用することを規定した（2.7.3.1.1）．治験責任（分担）医師が最大承認用量の服用を明記していた被験者の割合は全体で 72%であり，投与群間に差はなかった．残りの被験者について治験責任（分担）医師は，最大承認用量の ACEi 又は ARB を投与しなかった主因として，潜在的な低血圧，急性腎不全，及び高カリウム血症の懸念を挙げていた（5.3.5.1－1 Table 8）．ほとんど（92.1%）の被験者がベースライン時に ACEi 又は ARB 以外の CV 療法を受けており，抗血栓薬（アスピリンを含む）の服用が 59.6%，スタチン系薬剤の服用が 69.0%であった（5.3.5.1－1 Table 10）．ほぼすべての被験者（99.5%）がベースライン時に高血糖治療薬を併用しており，インスリンの併用が 65.5%，ビグアナイド薬の併用が 57.8%であり，CREDENCE 試験の対象集団が長期間にわたり糖尿病であったことが更に明確になった（5.3.5.1－1 Table 12）．

血糖，収縮期血圧，又は LDL-C の目標値を達成していた被験者の割合，及びスタチン系薬剤を併用していた被験者の割合は，ベースライン時に両投与群で十分に均衡しており，約半数の被験者が 8%未満という HbA1c の目標値（46.7%）又は 140 mmHg 未満という収縮期血圧の目標値（49.6%）を達成し，58.5%の被験者が 100 mg/dL 未満という LDL-C の目標値を満たしていた（5.3.5.1－1 添付 TSICVRF00）．

治験終了時に 89.9%の被験者（ITT 解析対象集団）がまだ ACEi 又は ARB を併用しており，これは両投与群で均衡していたが，このことは，本治験の追跡期間中もこれらの薬剤の併用に関して治験実施計画書に定められた標準治療が遵守されていたことを示している（5.3.5.1－1 Table 9）．投与期間中に CV 療法を開始した被験者の割合は，プラセボ群（40.3%）の方がカナグリフロジン群（31.1%）よりも大きく，新たに開始された CV 治療薬で最も多かったのは，両群ともにカルシウムチャネル遮断薬とループ利尿薬であった（5.3.5.1－1 Table 11）．同様に，治験薬投与中に新たに高血糖治療薬を開始した被験者の割合は，プラセボ群（19.8%）の方がカナグリフロジン群（14.9%）よりも大きく，新たに開始された高血糖治療薬のうち，最も多かったのは，両群ともにインスリンとジペプチジルペプチダーゼ 4（以下，DPP-4）阻害薬であった（5.3.5.1－1 Table 13）．ランダム化後のいずれかの時点で，併用禁止薬であるカナグリフロジン以外の SGLT2 阻害薬を使用した被験者の割合は小さく，プラセボ群で 1.5%，カナグリフロジン群で 1.1%であった（5.3.5.1－1 Table 14）．両投与群のこの少数の被験者が，有効性に関する結果に影響を及ぼした可能性は低い．

2) 日本人集団

日本人集団のランダム化時点の ACEi 又は ARB の併用情報を表 2.7.3.3－13 に示した．日本

人集団で最大承認用量のACEi又はARBを併用していた被験者の割合は全体で61.8%であり，全集団（72%，5.3.5.1－1 Table 8）と大きな差はなかった．残りの被験者について，治験責任（分担）医師が，最大承認用量のACEi又はARBを投与しなかった主因としては潜在的な低血圧であり，全集団と同様であった．

表 2.7.3.3－13　ランダム化時点のACEi又はARBの併用情報（日本人集団，ITT）

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

	Japan (n=110)
No. of Subjects on ACEi/ARB at Maximum Labeled Dose	68 (61.8)
No. of Subjects on ACEi/ARB Not at Maximum Labeled Dose	42 (38.2)
Dose limiting factor	
Hypotension	36 (85.7)
Acute Renal Failure	1 (2.4)
Hyperkalemia	3 (7.1)
Cough	0
Hypersensitivity Reaction	0
Other	4 (9.5)
No. of Subjects on ACEi/ARB at Randomization	110 (100.0)
No. of Subjects Not on ACEi/ARB at Randomization	0

Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.1.9.2（改変）

日本人集団のベースライン時点の併用薬の内訳を表 2.7.3.3－14 に示した．日本人集団において94.5%の被験者がベースライン時にACEi又はARB以外のCV療法を受けており，抗血栓薬（アスピリンを含む）の服用が44.5%，スタチン系薬剤の服用が73.6%であり，全集団とおおむね同様であった（抗血栓薬：59.6%，スタチン系薬剤：69.0%，5.3.5.1－1 Table 10）．一方，カルシウムチャネル遮断薬の服用は71.8%，β遮断薬の服用は14.5%であり，全集団と差が認められた（カルシウムチャネル遮断薬：48.4%，β遮断薬：40.2%，5.3.5.1－1 Table 10）．また，日本人集団のほぼすべての被験者（95.5%）がベースライン時に高血糖治療薬を併用していた．治療薬の内訳はDPP-4阻害薬が55.5%，インスリンが50.0%，ビグアナイド薬が36.4%であった．

日本人集団のベースライン後に開始した併用薬の内訳を表 2.7.3.3－15 に示した．日本人集団で，投与期間中にCV療法を開始した被験者の割合は，プラセボ群とカナグリフロジン群で同様であり，それぞれ30.2%及び31.6%であった．また，新たに開始されたCV治療薬で最も多かったのは，日本人集団全体で抗血栓薬（アスピリンを含む）とループ利尿薬であった．同様にベースライン後に新たに高血糖治療薬を開始した被験者の割合は，プラセボ群の方がカナグリフロジン群よりも大きく，それぞれ34.0%及び28.1%であった．新たに開始された高血糖治療薬のうち最も多かったのは，日本人集団全体でグルカゴン様ペプチド1（GLP-1）受容体作動薬とDPP-4阻害薬であった．ランダム化後のいずれかの時点で，併用禁止薬であるカナグリフロジン以外のSGLT2阻害薬を使用した被験者はいなかった．

表 2.7.3.3－14　ベースライン時点の併用薬の内訳（日本人集団，ITT）

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

	Placebo (n=53)	Cana (n=57)	Total (n=110)
Cardiovascular Therapies (not including ACEi/ARBs)			
Total no. subjects with therapy	50 (94.3)	54 (94.7)	104 (94.5)
Anti-thrombotics (including aspirin)	25 (47.2)	24 (42.1)	49 (44.5)
Beta-blocker	7 (13.2)	9 (15.8)	16 (14.5)
Calcium channel blocker	39 (73.6)	40 (70.2)	79 (71.8)
Diuretic Loop	7 (13.2)	7 (12.3)	14 (12.7)
Diuretic Non-Loop	8 (15.1)	6 (10.5)	14 (12.7)
MRA	0	0	0
Statins	40 (75.5)	41 (71.9)	81 (73.6)
AHA Medication			
Total no. subjects with therapy	50 (94.3)	55 (96.5)	105 (95.5)
Alpha glucosidase inhibitors	14 (26.4)	17 (29.8)	31 (28.2)
Biguanides	22 (41.5)	18 (31.6)	40 (36.4)
Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors	30 (56.6)	31 (54.4)	61 (55.5)
GLP-1 agonist	11 (20.8)	8 (14.0)	19 (17.3)
Insulin	27 (50.9)	28 (49.1)	55 (50.0)
SGLT2 inhibitor	0	0	0
Sulfonylurea	16 (30.2)	20 (35.1)	36 (32.7)
Thiazolidinediones (PPARγ)	9 (17.0)	11 (19.3)	20 (18.2)
Other AHA agents	9 (17.0)	6 (10.5)	15 (13.6)

AHA: antihyperglycemic agent
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.4.1.1

表 2.7.3.3－15　ベースライン後に開始した併用薬の内訳（日本人集団，ITT）

(Study 28431754-DNE3001: Intent-To-Treat Analysis Set, Japan)	Placebo (n=53)	Cana (n=57)	Total (n=110)
Cardiovascular Therapies (not including ACEi/ARBs)			
Total no. subjects with therapy	16 (30.2)	18 (31.6)	34 (30.9)
Anti-thrombotics (including aspirin)	5 (9.4)	9 (15.8)	14 (12.7)
Beta-blocker	4 (7.5)	6 (10.5)	10 (9.1)
Calcium channel blocker	5 (9.4)	1 (1.8)	6 (5.5)
Diuretic Loop	8 (15.1)	4 (7.0)	12 (10.9)
Diuretic Non-Loop	5 (9.4)	4 (7.0)	9 (8.2)
MRA	1 (1.9)	0	1 (0.9)
Statins	4 (7.5)	1 (1.8)	5 (4.5)
AHA Medication			
Total no. subjects with therapy	18 (34.0)	16 (28.1)	34 (30.9)
Alpha glucosidase inhibitors	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Biguanides	4 (7.5)	1 (1.8)	5 (4.5)
Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors	6 (11.3)	5 (8.8)	11 (10.0)
GLP-1 agonist	6 (11.3)	8 (14.0)	14 (12.7)
Insulin	3 (5.7)	3 (5.3)	6 (5.5)
SGLT2 inhibitor	0	0	0
Sulfonylurea	2 (3.8)	0	2 (1.8)
Thiazolidinediones (PPARγ)	3 (5.7)	0	3 (2.7)

AHA: antihyperglycemic agent
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.4.2.1

2.7.3.3.1.5　CV リスク因子についての被験者管理

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

ベースライン時の CV リスク因子についての被験者管理は，両投与群で十分に均衡していた（5.3.5.1－1 添付 TSICVRF00）．治験薬投与の 1 年後，2 年後，及び 3 年後時点の投与群間の最も顕著な差は収縮期血圧の管理であり，収縮期血圧 140 mmHg 未満を達成した被験者の割合は，プラセボ群（36.8%）と比較してカナグリフロジン群（45.9%）の方が高かった（表 2.7.3.3－16，5.3.5.1－1 添付 TSICVRF01 及び TSICVRF02）．被験者の大多数は，治験期間中 ACEi 又は ARB を併用しており，投与群間に著しい差はなかった（2.7.3.3.1.4）．

表 2.7.3.3－16　治療期 156 週時点での CV リスク因子の管理（全集団，ITT）

	Placebo (N=904) n (%)	Cana (N=928) n (%)	Total (N=1832) n (%)
HbA_{1c} < 7%	193 (21.3)	197 (21.2)	390 (21.3)
HbA_{1c} < 8%	402 (44.5)	460 (49.6)	862 (47.1)
SBP < 140 mm Hg	333 (36.8)	426 (45.9)	759 (41.4)
LDL-C < 100 mg/dL	418 (46.2)	427 (46.0)	845 (46.1)
Statin	660 (73.0)	696 (75.0)	1356 (74.0)
Anti-thrombotics (including aspirin)	582 (64.4)	622 (67.0)	1204 (65.7)
ACEi/ARB use	840 (92.9)	872 (94.0)	1712 (93.4)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: LDL-C:1 mg/dL = 0.2586 mmol/L.
ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; cana: canagliflozin; HbA1c: hemoglobin A1c; LDL: low density lipoprotein; SBP: systolic blood pressure
tsicvrf03.rtf generated by tsicvrf03.sas, 24JAN2019 14:35

2)　日本人集団

治療期 156 週時点での CV リスク因子の被験者管理における日本人集団の結果を表 2.7.3.3－17 に示した．日本人集団の結果は全集団と類似しており，収縮期血圧 140 mmHg 未満を達成した被験者の割合が，プラセボ群（40.7%）と比較してカナグリフロジン群（61.8%）の方が高く，それ以外の項目に関しては，両投与群で均衡していた．

また，全集団の結果と比較すると，HbA1c が 7%未満及び 8%未満を達成した被験者の割合が，両投与群とも日本人集団の方が全集団よりも高かった．2.7.3.3.1.3 に示したとおり，ベースラインの HbA1c の平均値は日本人集団の方が全集団より 0.60%低かったため，このことが反映されたものと考えられる．

表 2.7.3.3－17　治療期 156 週時点での CV リスク因子の管理（日本人集団，ITT）

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

	Placebo (N=27) n(%)	Cana (N=34) n(%)	Total (N=61) n(%)
HbA1c < 7%	9 (33.3)	14 (41.2)	23 (37.7)
HbA1c < 8%	21 (77.8)	25 (73.5)	46 (75.4)
SBP < 140 mmHg	11 (40.7)	21 (61.8)	32 (52.5)
LDL-C < 100 mg/dL	12 (44.4)	16 (47.1)	28 (45.9)
Statin	20 (74.1)	23 (67.6)	43 (70.5)
Anti-thrombotics (including aspirin)	13 (48.1)	14 (41.2)	27 (44.3)
ACEi/ARB use	26 (96.3)	31 (91.2)	57 (93.4)

ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; cana: canagliflozin; HbA1c: hemoglobin A1c; LDL: low density lipoprotein; SBP: systolic blood pressure

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

Note: LDL-C:1 mg/dL = 0.2586 mmol/L.

Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.5.1.1

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本項には，CREDENCE 試験の全集団，日本人集団，及び TA-7284-14 試験の有効性の結果を示した．有効性評価にあたっては，CREDENCE 試験の全集団における有効性評価，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 試験の日本人集団 110 名（プラセボ群 53 名，カナグリフロジン群 57 名）について，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，CREDENCE 試験の全集団と TA-7284-14 試験について，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．更に，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．

2.7.3.3.2.1　腎・CV イベント

(1)　CREDENCE 試験

1)　主要評価項目

(a)　全集団

CREDENCE 試験では，事前に規定したとおり，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，中間解析を実施した．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）．IDMC の勧告に基づいて治験終了の決定が下され，GTED の発表に続いて，最終来院が実施された．GTED 期間終了までに，計 585 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が，EAC によって確認された（5.3.5.1－1 第 3.1.1 項）．

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．腎死を除いて，主要評価項目の個々のイベントについて相当数のイベントの発現が認められ，ESKD の総イベント数は 281 名及び CV 死の総イベント数は 250 名であった．主要評価項目のすべてのイベント（腎死を含む）においてカナグリフロジン群が有利であった（表 2.7.3.3－18）．

表 2.7.3.3－18　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

主要評価項目の初回発現の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3－1 に示した．主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線の分離は，52 週後という早期に明らかとなった．6 ヶ月間隔で認められる顕著な変曲は，この評価項目に関連した臨床検査の評価時期を反映していると考えられる．

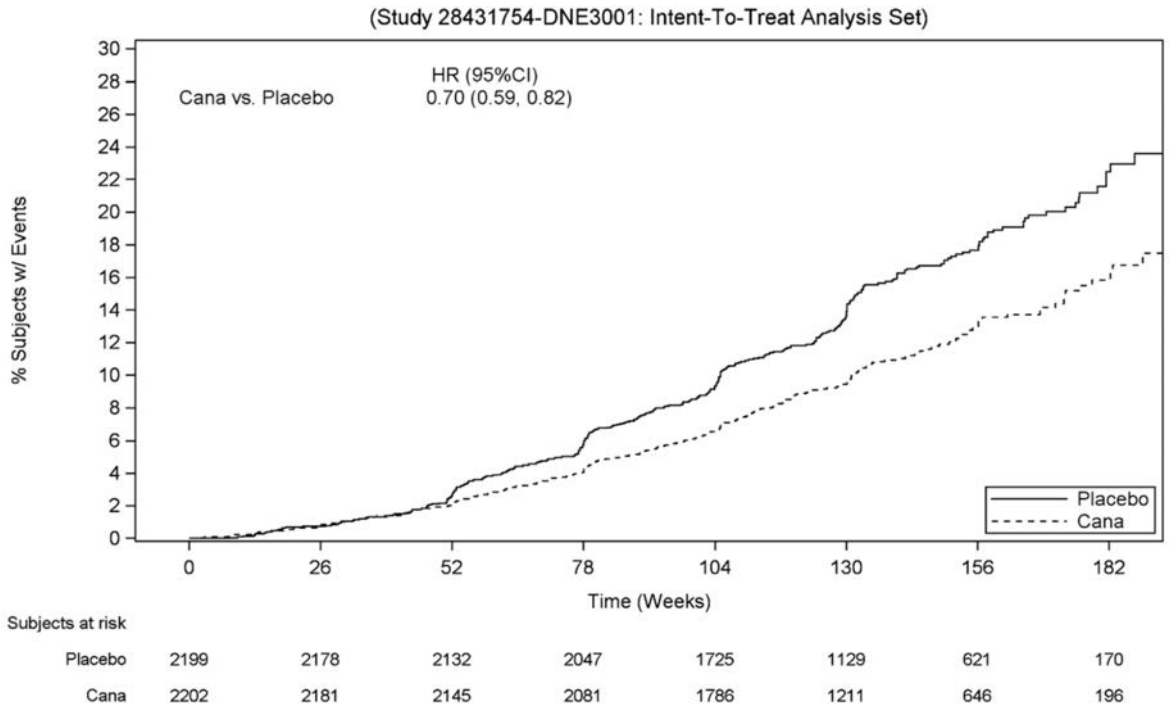


図 2.7.3.3－1　主要評価項目の初回発現の Kaplan-Meier プロット（全集団，ITT）

cana: canagliflozin CI: confidence interval; HR: hazard ratio
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，有効性の主解析の頑健性は，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）.

主要評価項目から臨床検査の評価である血清クレアチニンの倍化を除外した事前に定めた解析の結果も（表 2.7.3.3－19），有効性の主解析の結果と一致していた（HR：0.73，95%CI：0.61～0.87，p=0.0004）.

表 2.7.3.3－19　ESKD，腎死，及び CV 死の複合評価項目（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]	P-value
Composite of ESKD, Renal/CV Death	287/2199 (13.1)	51.19	214/2202 (9.7)	37.58	0.73 (0.61, 0.87)	0.0004	0.0004
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 strata (≥ 30 to <45, ≥ 45 to <60, ≥ 60 to <90 mL/min/1.73m^2).
Note: [c] Log-Rank Test stratified by screening eGFR strata (≥ 30 to <45, ≥ 45 to <60, ≥ 60 to <90 mL/min/1.73m^2) is provided as a supportive analysis.
tefrncv02.rtf generated by tefrncv02.sas, 24JAN2019 13:56

(b)　日本人集団

日本人集団の主要評価項目を表 2.7.3.3－20 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 2.7.3.3－20　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）（表 2.7.3.3－7）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）（表 2.7.3.3－9，表 2.7.3.3－10）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．

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）（図 2.7.3.3－2）．特に，効果の大きさは，被験者のすべての人種及び民族を通じて，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）．

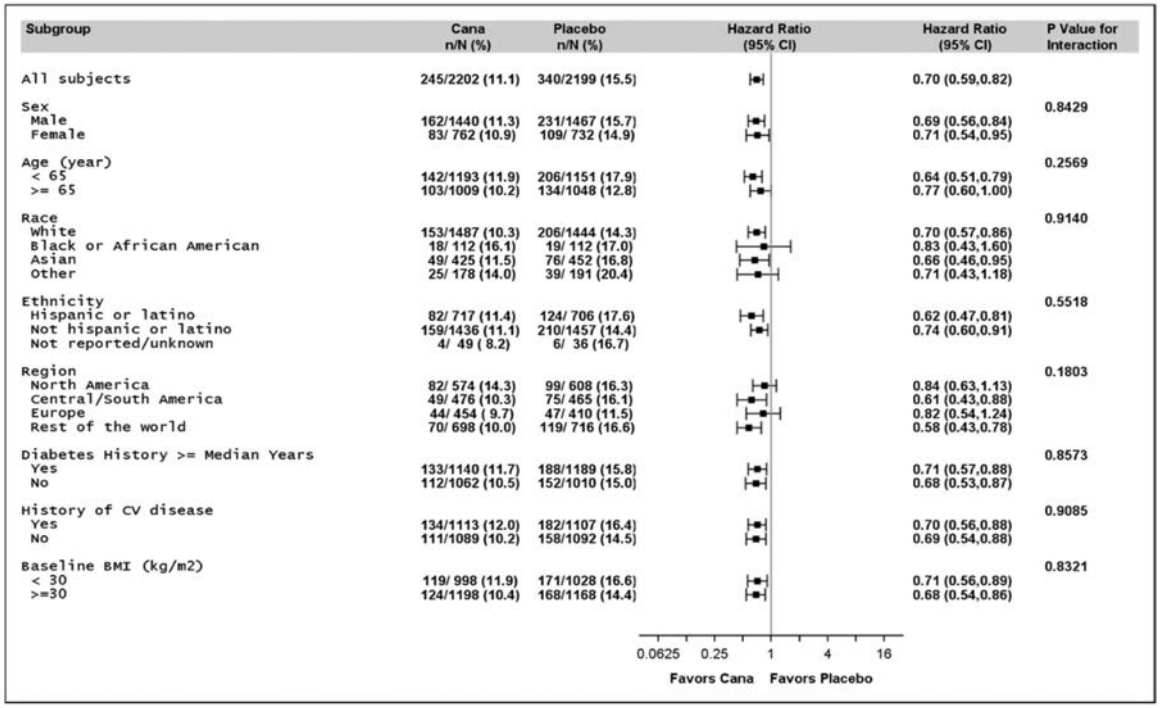


図 2.7.3.3－2　主要評価項目の部分集団解析（全集団，ITT）

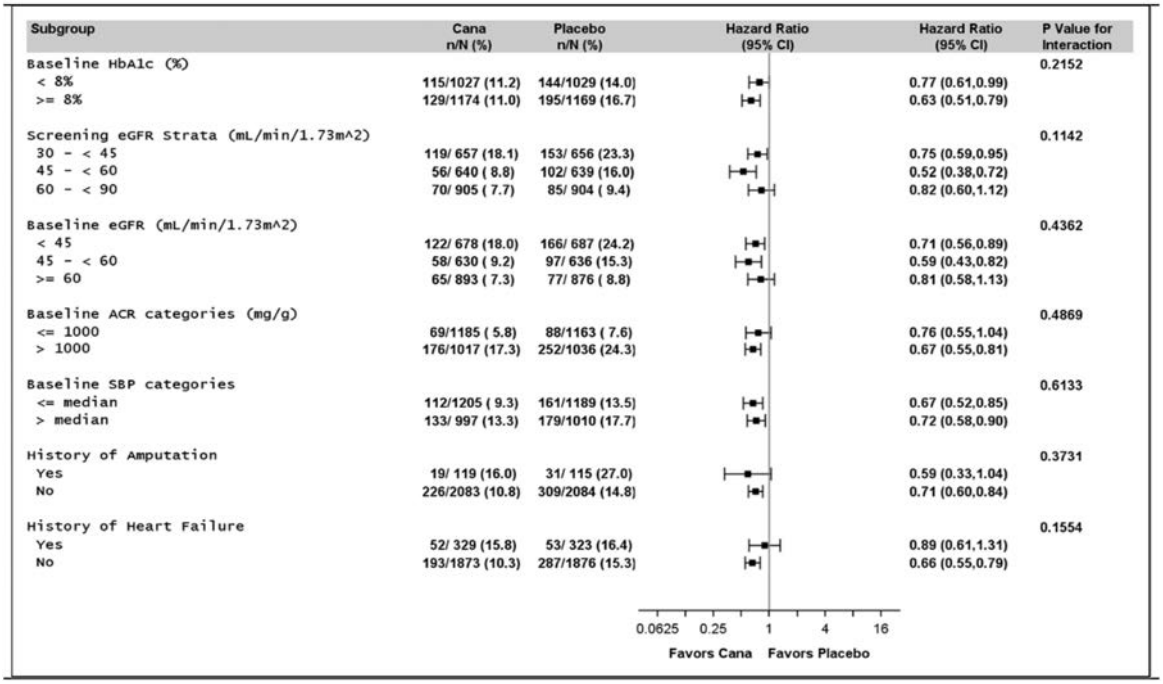


図 2.7.3.3－2　主要評価項目の部分集団解析（全集団，ITT）（続き）

ACR: albumin-to-creatinine ratio; cana: canagliflozin CI: confidence interval; CV: cardiovascular; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HbA1c: hemoglobin A1C; HR: hazard ratio; SBP: systolic blood pressure
[GEFRNCV04D_PC.rtf] [JNJ-28431754B¥DNE3001¥DBR_FINAL¥RE_CSR¥gefrncv04d_pc.sas] 27JAN2019, 21:25

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．カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，CV 死と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 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のリスクを有意に低減した（図 2.7.3.3－3）．

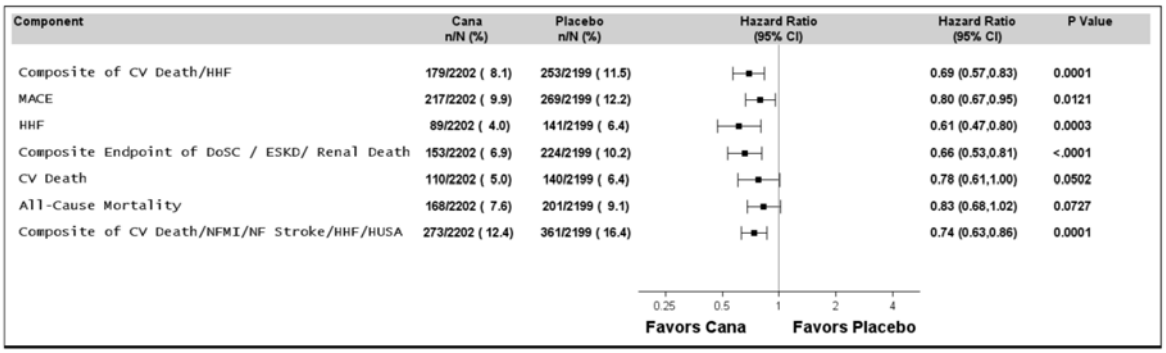


図 2.7.3.3－3　副次評価項目（全集団，ITT）

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

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の複合評価項目のリスクを有意に低減した（HR：0.69，95%CI：0.57～0.83，p=0.0001）．この複合評価項目に含まれるどちらのイベントについても相当数のイベント発現が認められ，どちらのイベントについてもカナグリフロジン群が有利であった．この複合評価項目の Kaplan-Meier 曲線の分離は，52 週後という早期に明らかとなった（5.3.5.1－1 Figure 11）．概して，CV 死及び入院に至るうっ血性心不全の複合評価項目に対する有効性については，事前に定めた部分集団間に異質性は認められなかった（両側 α 水準 0.10）．一方，ベースラインの収縮期血圧の中央値，切断の既往，及び BMI の層別については有意な異質性（p<0.10）が認められたが，いずれの部分集団についても HR は 1.0 未満であった．効果の大きさは，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 Figure 12）．

カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，MACE のリスクを有意に低減した（HR：0.80，95%CI：0.67～0.95，p=0.0121）．この複合評価項目に含まれるいずれのイベント（CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中）についても相当数のイベント発現が認められ，いずれのイベントについてもカナグリフロジン群が有利であった．MACE の Kaplan-Meier 曲線の分離は，52 週後という早期に明らかとなった（5.3.5.1－1 Figure 14）．全体として，MACE に関しては，ほとんどの部分集団で異質性は認められなかった（両側 α 水準 0.10）．ベースラインの切断の既往に関しては異質性が認められたが（p<0.1），既往あり及び既往なしについての HR は 1.0 未満であった．効果の大きさは，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 Figure 15）．

カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，入院に至るうっ血性心不全のリスクを有意に低減した（HR：0.61，95%CI：0.47～0.80，p=0.0003）．入院に至るうっ血性心不全の Kaplan-Meier 曲線の分離は，投与開始から 26 週以内に明らかとなった（5.3.5.1－1 Figure 13）．概して，入院に至るうっ血性心不全に対する有効性については，事前に定めた部分集団間に異質性

は認められなかった（両側 α 水準 0.10）（5.3.5.1－1 Figure 16）．一方，ベースラインの収縮期血圧の中央値の層別については異質性が認められたが（交互作用 p=0.0228），どちらの部分集団についても HR は 1.0 未満であった．効果の大きさは，3 つの eGFR 層別，及び 2 つの尿中 ACR 層別で同程度であった．

表 2.7.3.3－21 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，血清クレアチニンの倍化，ESKD 及び腎死の腎臓の複合評価項目のリスクを有意に低減した（HR：0.66，95%CI：0.53～0.81，p<0.0001）．この複合評価項目の腎死（計 7 名）を除く個々のイベントでは，ESKD の全 281 名（カナグリフロジン群で 116 名及びプラセボ群で 165 名）を含めて，相当数のイベント発現が認められた．腎臓の複合評価項目の腎死以外の個々のイベントについて，カナグリフロジン群で有意にリスクを低減した．

表 2.7.3.3－21　腎臓の複合評価項目（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]	P-value
Composite Endpoint of DoSC / ESKD/ Renal Death	224/2199 (10.2)	40.36	153/2202 (6.9)	26.99	0.66 (0.53, 0.81)	< 0.0001	< 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			

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.
tefrn02.rtf generated by tefrn02.sas, 24JAN2019 13:55

腎臓の複合評価項目の Kaplan-Meier 曲線の分離は，投与開始から 52 週以内に明らかとなった（5.3.5.1－1 Figure 17）．6 ヶ月間隔で認められる顕著な変曲は，この評価項目に寄与した臨床検査の評価時期を反映していると考えられた．

全体として，腎臓の複合評価項目に対する有効性に関して，事前に定めた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）．効果の大きさは，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 Figure 18）．

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）の発現割合は，プラセボ群よりもカナグリフロジン群の方が低かった（5.3.5.1－1 添付 TEFRN02A_ESKD_ITT）．表 2.7.3.3－22 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，ESKD のリスクを有意に低減した（HR : 0.68，95%CI : 0.54～0.86，p=0.0015）．ESKD に含まれる各項目の 1000 人年あたりの事象発現率は，プラセボ群よりもカナグリフロジン群の方が低かった．

表 2.7.3.3－22　ESKD（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]	P-value
ESKD	165/2199 (7.5)	29.44	116/2202 (5.3)	20.37	0.68 (0.54, 0.86)	0.0015	0.0014
eGFR was < 15mL/min/1.73 m2	125/2199 (5.7)	22.21	78/2202 (3.5)	13.64	0.60 (0.45, 0.80)		
Dialysis was initiated and Kidney transplantation	100/2199 (4.5)	17.69	76/2202 (3.5)	13.28	0.74 (0.55, 1.00)		
Dialysis was initiated	98/2199 (4.5)	17.33	75/2202 (3.4)	13.10	0.75 (0.55, 1.01)		

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.
Modified from: tefrn03.rtf generated by tefrn03.sas, 24JAN2019 13:56

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示されなかった（相対リスク減少 22%，p=0.0502）（図 2.7.3.3－3）．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．

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）．

(b)　日本人集団

日本人集団の副次評価項目を図 2.7.3.3－4 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）

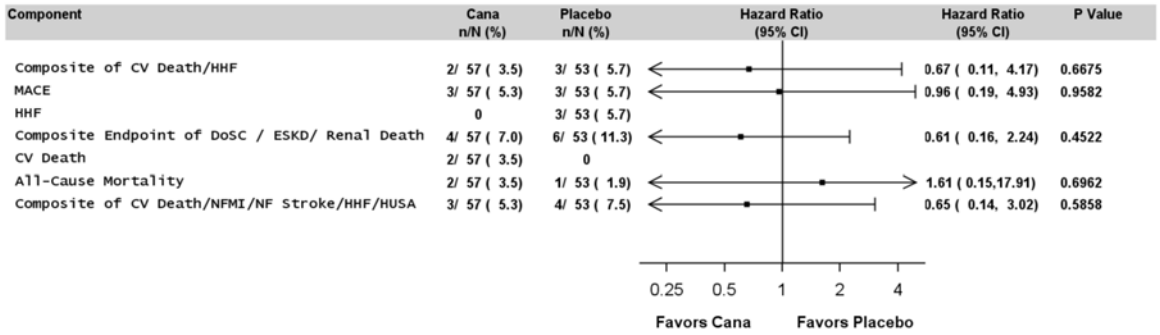


図 2.7.3.3－4　副次評価項目（日本人集団，ITT）

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

日本人集団の ESKD を表 2.7.3.3－23 に示した．カナグリフロジン群ではプラセボ群と比較して，ESKD のリスクを数値的に 25%低減した（HR：0.75，95%CI：0.16～3.52，p=0.7105）．また，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）の発現割合及び 1000 人年あたりの事象発現率は，プラセボ群よりもカナグリフロジン群の方が低かった．

表 2.7.3.3－23　ESKD（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]
ESKD	4/53 (7.5)	27.61	3/57 (5.3)	18.50	0.75 (0.16, 3.52)	0.7105
eGFR was < 15mL/min/1.73m2	4/53 (7.5)	27.61	3/57 (5.3)	18.50	0.75 (0.16, 3.52)	0.7105
Dialysis was initiated and Kidney transplantation	2/53 (3.8)	13.63	1/57 (1.8)	6.11	0.33 (0.03, 3.97)	0.3797
Dialysis was initiated	2/53 (3.8)	13.63	1/57 (1.8)	6.11	0.33 (0.03, 3.97)	0.3797

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).
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.2.1.12.1

4)　探索的評価項目

試験の早期中止に関する IDMC の意思決定に情報を提供するため，事前に定めた中間解析として，主要評価項目に加えて ESKD，腎死，及び CV 死の複合評価項目（主要評価項目の臨床アウトカムに相当）の解析を実施した．カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して，ESKD，腎死，及び CV 死の複合評価項目のリスクを数値的に低減し（HR：0.73，95%CI：0.61～0.87），この複合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が有利であった（5.3.5.1－1 Table 30）．主要評価項目の場合と同様に，Kaplan-Meier 曲線の分離は，52 週という早期に明らかとなった（5.3.5.1－1　添付 GEFRNCV02）．

(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 2.7.3.3－5 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．

Endpoint	Placebo n/N (%)	TA-7284 100mg n/N (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Composite endpoint of end-stage Renal disease (ESRD), doubling of serum creatinine, and renal or cardiovascular (CV) death	11/ 154 (7.1)	7/ 154 (4.5)	0.60 (0.23, 1.55)	0.293
Composite endpoint of CV death and hospitalized congestive heart failure	4/ 154 (2.6)	4/ 154 (2.6)	0.96 (0.24, 3.86)	0.958
Composite endpoint of CV death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke	3/ 154 (1.9)	9/ 154 (5.8)	2.95 (0.80, 10.89)	0.105
Hospitalized congestive heart failure	3/ 154 (1.9)	1/ 154 (0.6)	0.34 (0.03, 3.23)	0.345
Renal composite endpoint of ESRD, doubling of serum creatinine, and renal death	10/ 154 (6.5)	4/ 154 (2.6)	0.38 (0.12, 1.22)	0.103
CV death	1/ 154 (0.6)	3/ 154 (1.9)	2.76 (0.29, 26.56)	0.379
All cause death	1/ 154 (0.6)	4/ 154 (2.6)	3.77 (0.42, 33.76)	0.235
CV composite endpoint of CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, hospitalized congestive heart failure, and hospitalized unstable angina	7/ 154 (4.5)	10/ 154 (6.5)	1.42 (0.54, 3.72)	0.481
ESRD	2/ 154 (1.3)	2/ 154 (1.3)	0.92 (0.13, 6.54)	0.933
Doubling of serum creatinine	10/ 154 (6.5)	4/ 154 (2.6)	0.38 (0.12, 1.22)	0.103
Renal death	0	0		
Non-fatal myocardial infarction	1/ 154 (0.6)	5/ 154 (3.2)	5.19 (0.61, 44.40)	0.133
Non-fatal stroke	1/ 154 (0.6)	1/ 154 (0.6)	0.97 (0.06, 15.51)	0.983
Hospitalized unstable angina	2/ 154 (1.3)	0		

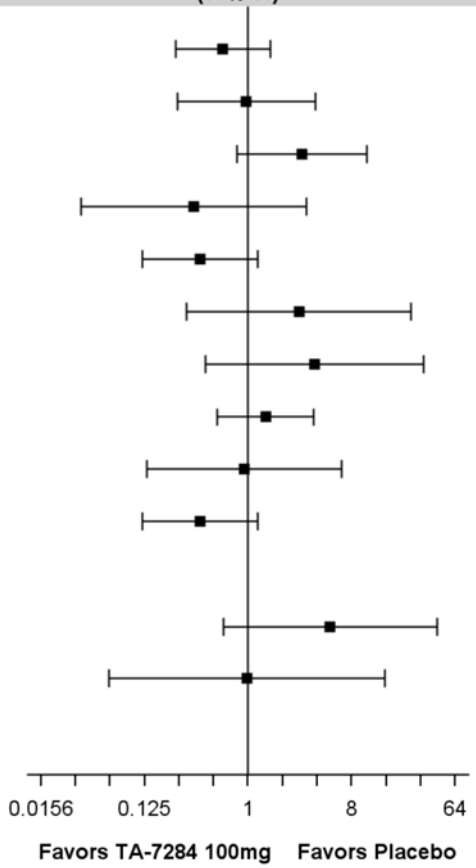


図 2.7.3.3－5　副次評価項目の各イベント（TA-7284-14 試験，FAS）

Source: 5.3.5.1－2 Figure 14.2.5.1

2.7.3.3.2.2　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 2.7.3.3－24，表 2.7.3.3－25 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 2.7.3.3－24　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 2.7.3.3－25　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

2.7.3.3.2.3　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 2.7.3.3－26，表 2.7.3.3－27 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 2.7.3.3－26　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 2.7.3.3－27　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

2.7.3.3.2.4　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 2.7.3.3－6）．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（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）．

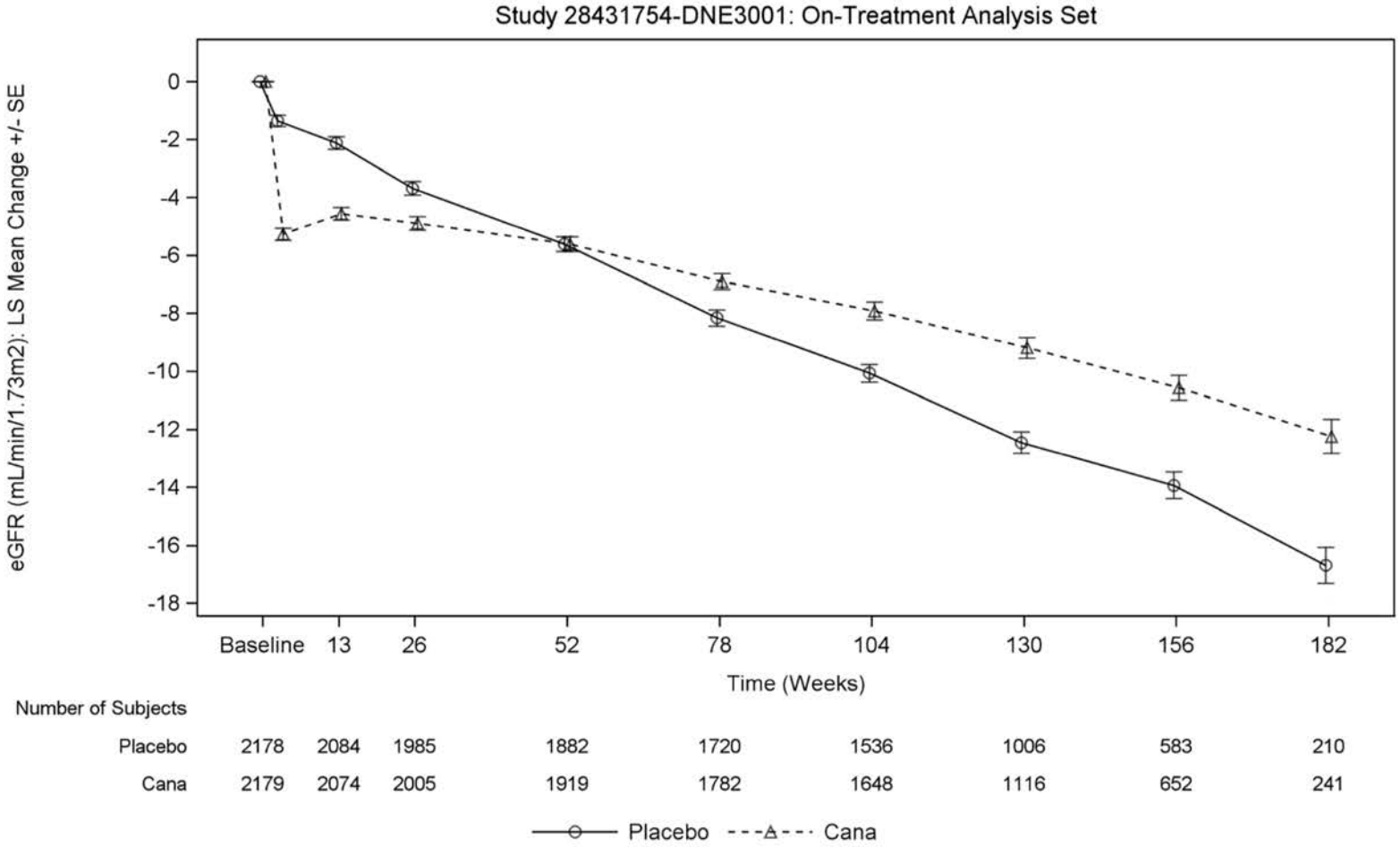


図 2.7.3.3－6　eGFR の変化量（LSMean）の推移（全集団，On-treatment）

cana: canagliflozin; eGFR: estimated glomerular filtration rate; LS: least squares; SE: standard error
[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 2.7.3.3－7 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．

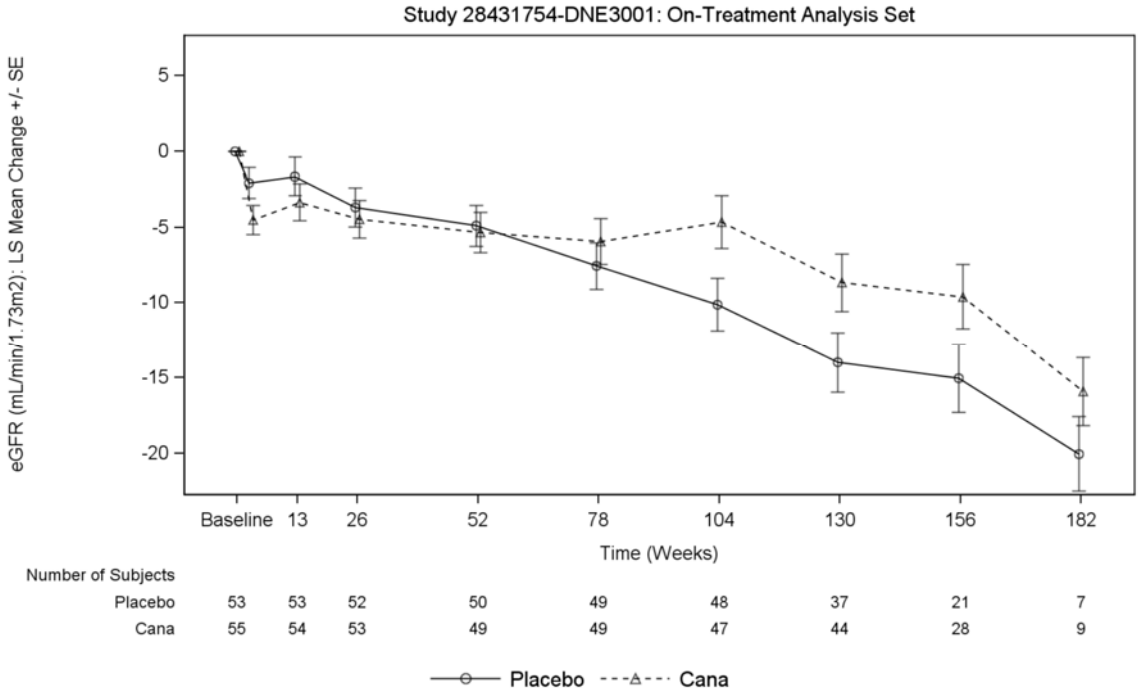


図 2.7.3.3－7　eGFR の変化量（LSMean）の推移（日本人集団，On-treatment）

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 2.7.3.3－8 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 2.7.3.3－9 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）.

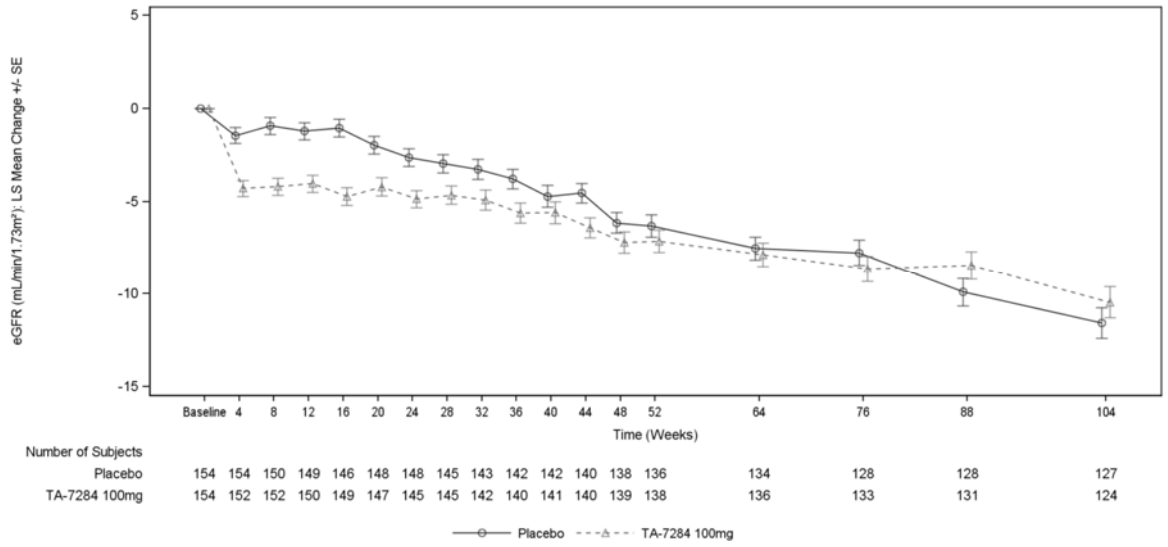


図 2.7.3.3－8　eGFR の変化量（LSMean）の推移（TA-7284-14 試験，FAS）

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

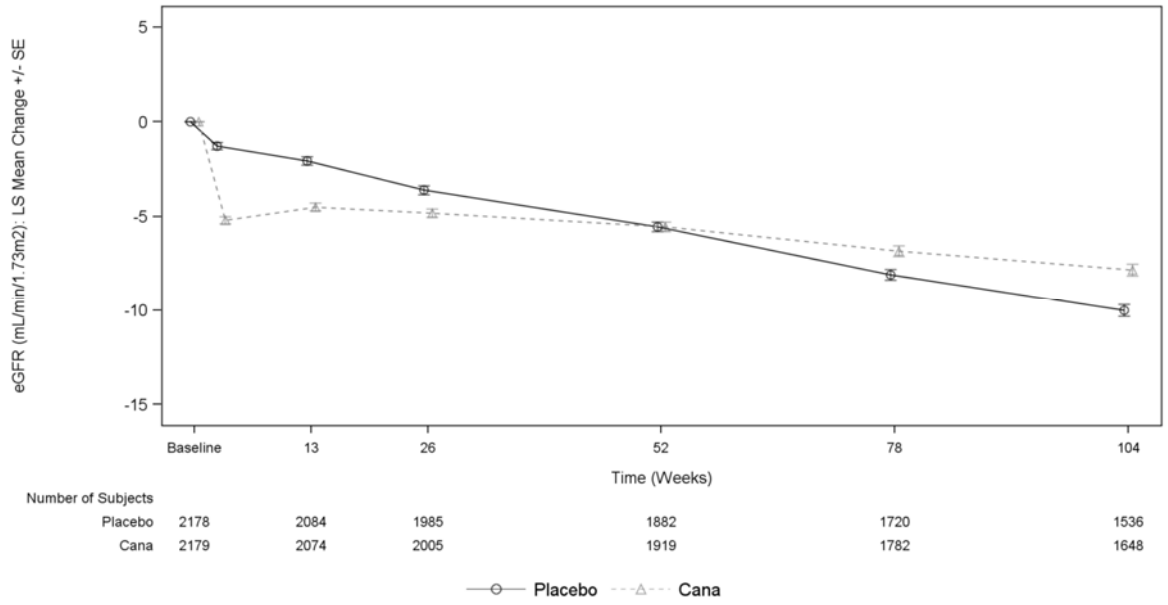


図 2.7.3.3－9　CREDENCE 試験の 104 週後までの eGFR の変化量（LSMean）の推移（全集団，On-treatment）

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

2.7.3.3.2.5　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．

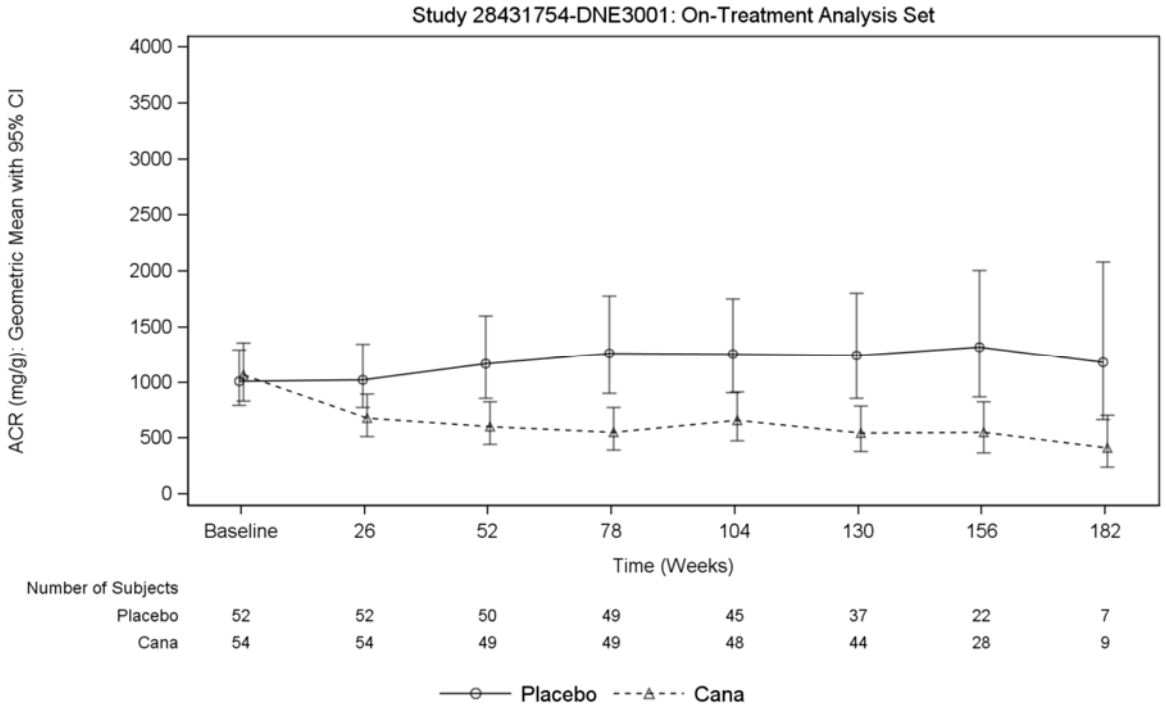


図 2.7.3.3－10　尿中 ACR の幾何平均値の推移（日本人集団，On-treatment）

Source: 5.3.5.4－1 Figure 14.2.5.1.1

(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，比較のため，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）．

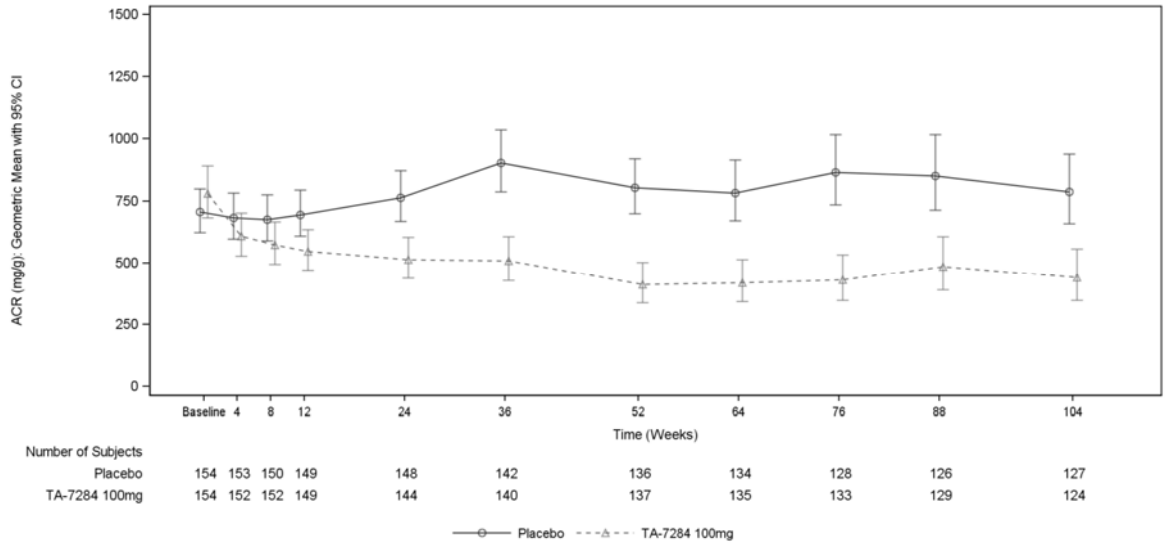


図 2.7.3.3－11　尿中 ACR の幾何平均値の推移（TA-7284-14 試験，FAS）

Source: 5.3.5.1－2 図 11.4.1－3

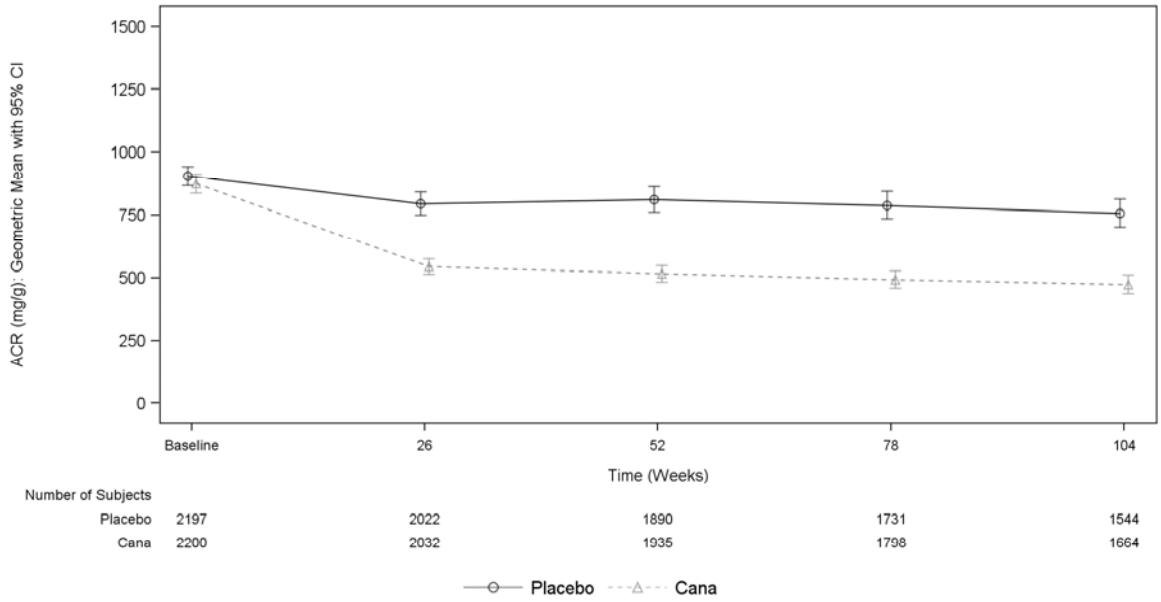


図 2.7.3.3－12　CREDENCE 試験の 104 週後までの尿中 ACR の幾何平均値の推移（全集団，On-treatment）

Source: 5.3.5.4－2 Figure 14.2.2.1

2.7.3.3.2.6　HbA1c，収縮期血圧及び拡張期血圧

(1) CREDENCE 試験

1) 全集団

On-treatment 解析対象集団で，カナグリフロジン群において，差としては大きくはないが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）．2.7.3.1.1 に記述したとおり，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．

表 2.7.3.3－28 に示したとおり，ベースラインの HbA1c の平均値はすべての eGFR 層を通じて同程度であった．

表 2.7.3.3－28　eGFR 層別の HbA1c の平均値，LSMean の変化量（全集団，On-treatment）

	Placebo					Cana					Cana Minus Placebo	
	N	Mean	SD	Change from Baseline LS Mean SE		N	Mean	SD	Change from Baseline LS Mean SE		LS Mean 95%CI(a)	
Screening eGFR 30 to <45 mL/min/1.73 m²												
Hemoglobin A1c (%)												
Baseline	631	8.17	1.291			620	8.15	1.274				
Week 13	622	7.99	1.377	-0.16	0.039	605	7.75	1.270	-0.39	0.039	-0.23 (-0.338; -0.123)	
Week 26	585	8.01	1.547	-0.15	0.050	584	7.85	1.387	-0.29	0.051	-0.15 (-0.286; -0.005)	
Week 52	537	7.96	1.543	-0.19	0.055	551	7.87	1.412	-0.28	0.055	-0.09 (-0.246; 0.058)	
Week 78	488	7.89	1.455	-0.27	0.056	490	7.89	1.335	-0.25	0.056	0.02 (-0.137; 0.174)	
Week 104	419	7.86	1.454	-0.27	0.058	446	7.83	1.219	-0.29	0.057	-0.02 (-0.178; 0.142)	
Week 130	263	7.77	1.387	-0.40	0.068	297	7.82	1.316	-0.32	0.065	0.08 (-0.106; 0.262)	
Week 156	142	7.60	1.323	-0.48	0.081	164	7.70	1.237	-0.30	0.076	0.17 (-0.043; 0.392)	
Week 182	51	7.70	1.304	-0.46	0.147	63	7.67	1.256	-0.47	0.137	-0.01 (-0.401; 0.380)	
Screening eGFR 45 to <60 mL/min/1.73 m²												
Hemoglobin A1c (%)												
Baseline	619	8.21	1.289			618	8.18	1.279				
Week 13	610	8.10	1.419	-0.09	0.038	611	7.77	1.306	-0.39	0.038	-0.30 (-0.406; -0.193)	
Week 26	584	8.08	1.497	-0.10	0.046	599	7.84	1.328	-0.32	0.045	-0.22 (-0.349; -0.097)	
Week 52	535	8.08	1.384	-0.09	0.049	565	7.86	1.417	-0.29	0.048	-0.20 (-0.335; -0.066)	
Week 78	487	8.03	1.515	-0.16	0.056	533	7.86	1.417	-0.26	0.054	-0.10 (-0.255; 0.049)	
Week 104	436	7.99	1.451	-0.20	0.056	493	7.81	1.294	-0.30	0.053	-0.11 (-0.259; 0.043)	
Week 130	281	8.12	1.513	-0.15	0.069	334	7.82	1.427	-0.26	0.065	-0.12 (-0.301; 0.071)	
Week 156	165	7.93	1.418	-0.20	0.081	200	7.55	1.202	-0.37	0.076	-0.17 (-0.390; 0.043)	
Week 182	58	8.00	1.494	-0.21	0.115	81	7.49	1.100	-0.49	0.103	-0.27 (-0.573; 0.031)	
Screening eGFR 60 to <90 mL/min/1.73 m²												
Hemoglobin A1c (%)												
Baseline	877	8.38	1.373			877	8.41	1.320				
Week 13	855	8.21	1.432	-0.16	0.033	863	7.84	1.267	-0.54	0.033	-0.38 (-0.474; -0.293)	
Week 26	843	8.24	1.492	-0.13	0.037	843	7.92	1.315	-0.49	0.037	-0.36 (-0.468; -0.261)	
Week 52	798	8.24	1.524	-0.11	0.041	804	7.92	1.305	-0.47	0.041	-0.36 (-0.471; -0.241)	
Week 78	761	8.13	1.480	-0.21	0.045	761	7.96	1.376	-0.41	0.045	-0.20 (-0.326; -0.078)	
Week 104	678	8.09	1.472	-0.23	0.047	710	7.90	1.319	-0.47	0.046	-0.24 (-0.367; -0.110)	
Week 130	471	8.04	1.503	-0.24	0.056	494	8.00	1.403	-0.41	0.055	-0.17 (-0.326; -0.017)	
Week 156	273	8.04	1.565	-0.22	0.070	288	8.06	1.498	-0.37	0.068	-0.15 (-0.343; 0.039)	
Week 182	101	7.79	1.478	-0.31	0.096	97	7.94	1.229	-0.37	0.093	-0.06 (-0.319; 0.202)	

Note: (a) Pairwise comparison: CIs are based on a mixed model for repeated measures including the fixed effects of treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value and baseline-by-visit interaction.
Note: The table includes only the subjects who had both baseline and any post-baseline HbA1c measurements. eGFR: estimated glomerular filtration rate; HbA1c: hemoglobin A1c; LS: least squares
tefohba1c02_abs_gfr.rtf generated by tefohba1c02_abs_gfr.sas, 24JAN2019 13:54

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（表 2.7.3.3－29，及び表 2.7.3.3－29 の脚注）．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 2.7.3.3－29）．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 2.7.3.3－29　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

2.7.3.3.2.7　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 ケ国の 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．

2.7.3 に示した 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．

2.7.3.3.2.8　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，2.7.3.3.2.1 に示したとおり，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（2.7.3.3.2.1）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，それぞれ 2.7.3.3.2.4，2.7.3.3.2.5 に示したとおり，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．

2.7.3.3.2.9　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 試験の CV の複合評価項目を表 2.7.3.3－30 に，CREDENCE 試験の全集団，及び日本人集団の個々のイベントをそれぞれ表 2.7.3.3－31，表 2.7.3.3－32 に示した．TA-7284-14 試験，CREDENCE 試験の全集団及び日本人集団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，変化量（LSMean±SE）の投与群間差は 2.30 mg/dL（95%CI：0.28～4.33，p=0.026）であった（5.3.5.1－2 Table 14.2.2.2.1.6）．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，変化量（LSMean±SE）の投与群間差は -34.21 mg/dL（95%CI：-64.53～-3.89，p=0.027）であった（5.3.5.1－2 Table 14.2.2.2.1.7）．治療期 104 週後の LDL-C の変化量（平均値±SD）は，カナグリフロジン群では 2.6±26.9 mg/dL，プラセボ群は -0.2±28.1 mg/dL であり，いずれの群も明らかな変動なく推移した（5.3.5.1－2 Table 14.3.3.1.2）．

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.

表 2.7.3.3－30　CV の複合評価項目（TA-7284-14 試験，FAS）

Endpoint	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
CV composite endpoint of CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, hospitalized congestive heart failure, and hospitalized unstable angina	n(%)	7 (4.5)	10 (6.5)
	Rate(/1000 subject-years)	24.54	34.78
	Hazard Ratio(95% CI)		1.42 (0.54, 3.72)
	p-value		0.481
CV death	n(%)	1 (0.6)	3 (1.9)
	Rate(/1000 subject-years)	3.47	10.38
	Hazard Ratio(95% CI)		2.76 (0.29, 26.56)
	p-value		0.379
Non-fatal myocardial infarction	n(%)	1 (0.6)	5 (3.2)
	Rate(/1000 subject-years)	3.48	17.37
	Hazard Ratio(95% CI)		5.19 (0.61, 44.40)
	p-value		0.133
Non-fatal stroke	n(%)	1 (0.6)	1 (0.6)
	Rate(/1000 subject-years)	3.48	3.46
	Hazard Ratio(95% CI)		0.97 (0.06, 15.51)
	p-value		0.983
Hospitalized congestive heart failure	n(%)	3 (1.9)	1 (0.6)
	Rate(/1000 subject-years)	10.43	3.46
	Hazard Ratio(95% CI)		0.34 (0.03, 3.23)
	p-value		0.345
Hospitalized unstable angina	n(%)	2 (1.3)	0
	Rate(/1000 subject-years)	6.96	-
	Hazard Ratio(95% CI)		-
	p-value		-

Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－16

表 2.7.3.3－31　CREDENCE 試験の個々のイベント（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]	P-value
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
Non-Fatal MI	87/2199 (4.0)	15.51	71/2202 (3.2)	12.50	0.81 (0.59, 1.10)	0.1771	0.1763
Non-Fatal Stroke	66/2199 (3.0)	11.72	53/2202 (2.4)	9.31	0.80 (0.56, 1.15)	0.2219	0.2209
MI (Fatal/Non-Fatal)	95/2199 (4.3)	16.93	83/2202 (3.8)	14.62	0.86 (0.64, 1.16)	0.3274	0.3264
Stroke (Fatal/Non-Fatal)	80/2199 (3.6)	14.20	62/2202 (2.8)	10.89	0.77 (0.55, 1.08)	0.1289	0.1278
All-Cause Mortality	201/2199 (9.1)	35.00	168/2202 (7.6)	29.04	0.83 (0.68, 1.02)	0.0727	0.0716
HHF	141/2199 (6.4)	25.33	89/2202 (4.0)	15.65	0.61 (0.47, 0.80)	0.0003	0.0003
HUSA	22/2199 (1.0)	3.86	13/2202 (0.6)	2.26	0.58 (0.29, 1.16)	0.1249	0.1204

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: HHF=Hospitalized Heart Failure; HUSA=Hospitalized Unstable Angina.
tefrncv08.rtf generated by tefrncv08.sas, 24JAN2019 13:57
Source: 5.3.5.1－1 Table 31:

表 2.7.3.3－32　CREDENCE 試験の個々のイベント（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]
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		
Non-Fatal MI	3/53 (5.7)	20.77	1/57 (1.8)	6.09	0.34 (0.03, 3.44)	0.3596
Non-Fatal Stroke [c]	0	0.00	0	0.00		
MI (Fatal/Non-Fatal)	3/53 (5.7)	20.77	1/57 (1.8)	6.09	0.34 (0.03, 3.44)	0.3596
Stroke (Fatal/Non-Fatal) [c]	0	0.00	0	0.00		
All-Cause Mortality	1/53 (1.9)	6.69	2/57 (3.5)	12.17	1.61 (0.15, 17.91)	0.6962
HHF [c]	3/53 (5.7)	20.53	0	0.00		
HUSA [c]	0	0.00	0	0.00		

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 due to the small number of events in each group.
Note: HHF=Hospitalized Heart Failure; HUSA=Hospitalized Unstable Angina
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.2.1.8.1

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

(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行い，それぞれ図 2.7.3.3－13 及び図 2.7.3.3－14 に示した．

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．

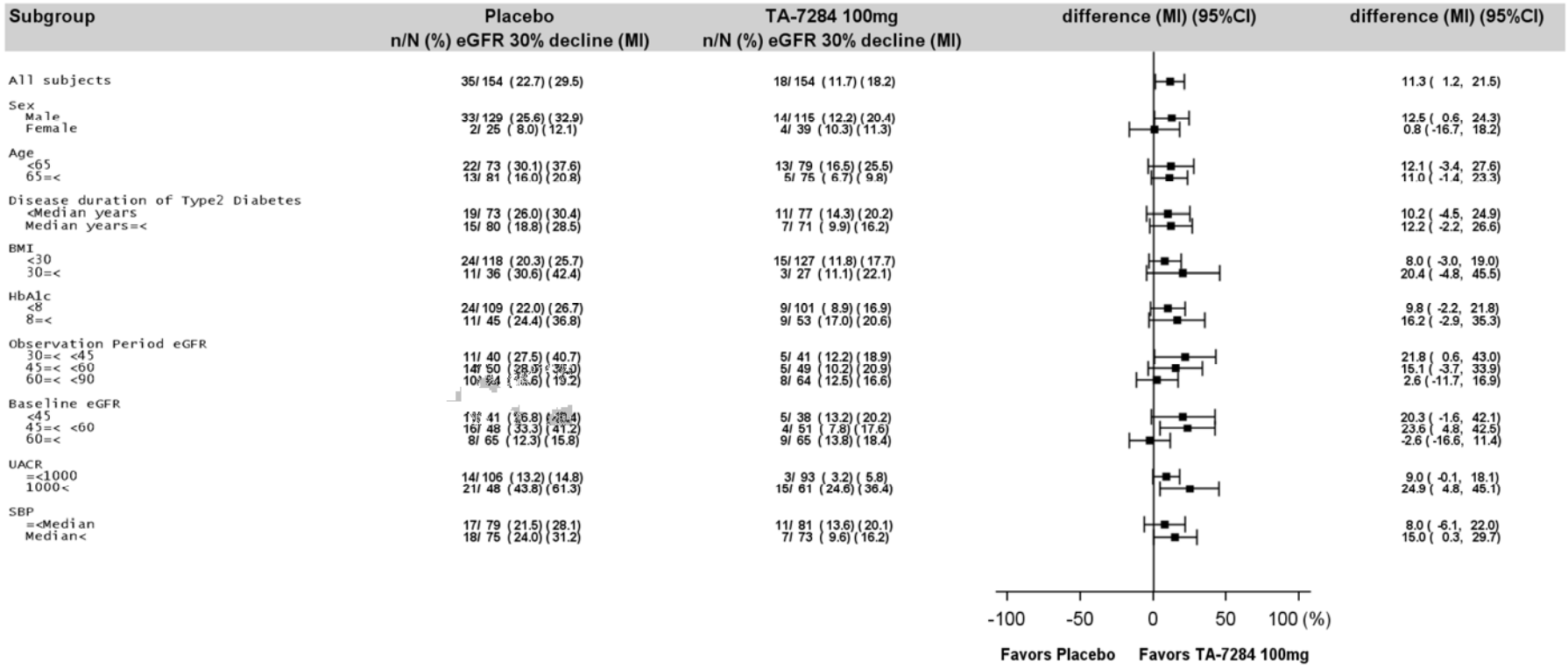


図 2.7.3.3－13　eGFR 30% decline 発生割合の部分集団解析（TA-7284-14 試験，FAS）

difference (MI): 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.
UACR: Urine Albumin-to-Creatinine Ratio
Source: 5.3.5.1－2 図 11.4.2－1

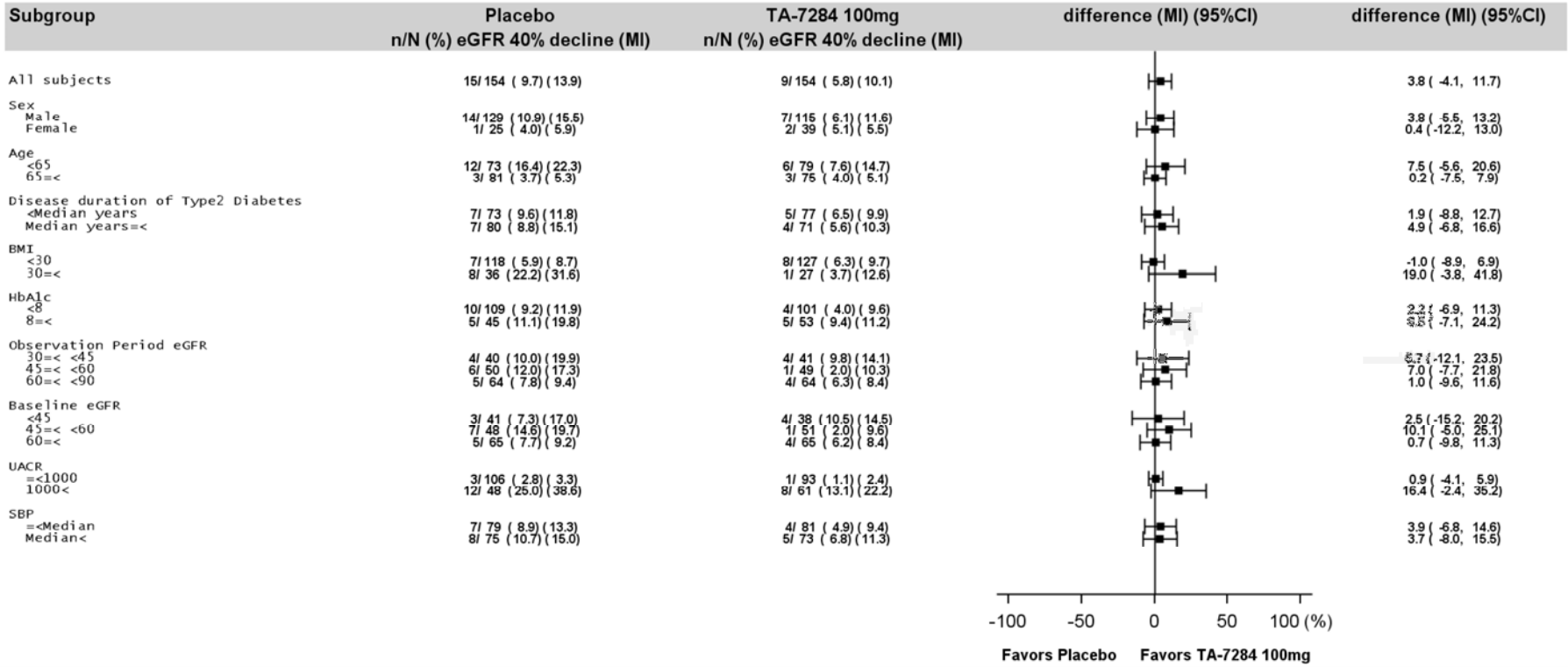


図 2.7.3.3－14　eGFR 40% decline 発生割合の部分集団解析（TA-7284-14 試験，FAS）

difference (MI): 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.
UACR: Urine Albumin-to-Creatinine Ratio
Source: 5.3.5.1－2 図 11.4.2－2

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法・用量

国内添付文書での 2 型糖尿病の適応における用量は，100 mg である．

CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験は両試験ともカナグリフロジン群の用量は 100 mg であることから，2 型糖尿病を伴う CKD の適応における用量についても 100 mg が妥当と考える．また，既にカナグリフロジン 100 mg を服用している患者は，eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満まで低下した場合も服用を継続することができる一方で，eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の場合は投与を開始しないことが妥当と考える．

2.7.3.4.2　eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層

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 で示した通り，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．

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

CREDENCE 試験の全集団の結果では，カナグリフロジン群が示した主要評価項目及び統計学的に有意な副次評価項目（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）のリスク減少，並びに CV 死及び原因を問わないすべての死亡の良好なリスク減少は，減弱の徴候を示すことなく，中央値で 137 週

間の追跡期間にわたって持続した．カナグリフロジン群で認められた eGFR の低下，アルブミン尿，体重，及び血圧の低減も同様に，長期間にわたり安定していた．これら有効性の結果は日本人集団でも一貫しており，TA-7284-14 試験でも類似の結果が得られた．

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）

2.7　臨床概要
2.7.4　臨床的安全性の概要

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.4　臨床的安全性の概要 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
2.7.4.2　有害事象 37
2.7.4.2.1　有害事象の解析 38
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 146
2.7.4.2.3　CREDENCE 試験の安全性評価の結論 146
2.7.4.2.4　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 148
2.7.4.2.5　安全性に関する CREDENCE 試験と TA-7284-14 試験の結果の類似性 150
2.7.4.3　臨床検査値の評価 151
2.7.4.3.1　CREDENCE 試験 151
2.7.4.3.2　TA-7284-14 試験 162
2.7.4.4　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 163
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 166
2.7.4.5.1　内因性要因，外因性要因 166
2.7.4.5.2　薬物相互作用 167
2.7.4.5.3　妊娠及び授乳時の使用 167
2.7.4.5.4　過量投与 168
2.7.4.5.5　薬物乱用 168
2.7.4.5.6　離脱症状及び反跳現象 168
2.7.4.5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 168
2.7.4.6　市販後データ 168
2.7.4.7　付録 170

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
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index	－
CI	Confidence Interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CV	Cardiovascular	心血管
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
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
ESKD	End-Stage Kidney Disease	末期腎臓病
FAC	Fracture Adjudication Committee	独立骨折判定委員会
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
GAD	Glutamic Acid Decarboxylase	グルタミン酸デカルボキシラーゼ
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
LADA	Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood	成人潜在性自己免疫性糖尿病
L-FABP	Fatty acid binding protein, L-type	尿中 L 型脂肪酸結合蛋白
LLN	Lower Limit of Normal	基準値下限
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	－
MedDRA	－	ICH 国際医薬用語集
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N－アセチルグルコサミニダーゼ

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）
PAC	Pancreatitis Adjudication Committee	膵炎判定委員会
PDLC	Predefined Limits of Change	事前に規定した変化の範囲
PT	Preferred Term	基本語
PVD	Peripheral Vascular Disease	末梢血管疾患
SAF	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
SGLT	Sodium Glucose co-transporter	ナトリウムーグルコース共輸送体
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TNFR1	Tumor necrosis factor receptor 1	可溶性腫瘍壊死因子レセプター1
TNFR2	Tumor necrosis factor receptor 2	可溶性腫瘍壊死因子レセプター2
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

カナグリフロジンの 2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病（以下，CKD）患者に対する安全性は，共同開発会社である Janssen Research & Development 社（以下，JRD 社）が実施した第 III 相国際共同治験の Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation 試験（以下，CREDENCE 試験）（DNE3001 試験），及び国内で実施した第 III 相長期投与試験（TA-7284-14 試験）を用いて評価し，これらの 2 試験を安全性評価に用いた主要な臨床試験と定義した. なお, CREDENCE 試験を pivotal 試験とし, TA-7284-14 試験を「CREDENCE 試験を pivotal 試験として国内承認申請に用いることの妥当性を確認することを目的とした試験」として位置づけ，日本人における補完的なデータを収集することを目的として実施した.

臨床データパッケージの概括を図 2.7.4.1－1 に示した．安全性の評価にあたっては，CREDENCE 試験の全集団における安全性評価に加えて，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．更に推算糸球体濾過量（以下，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 つの大規模心血管（以下，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.

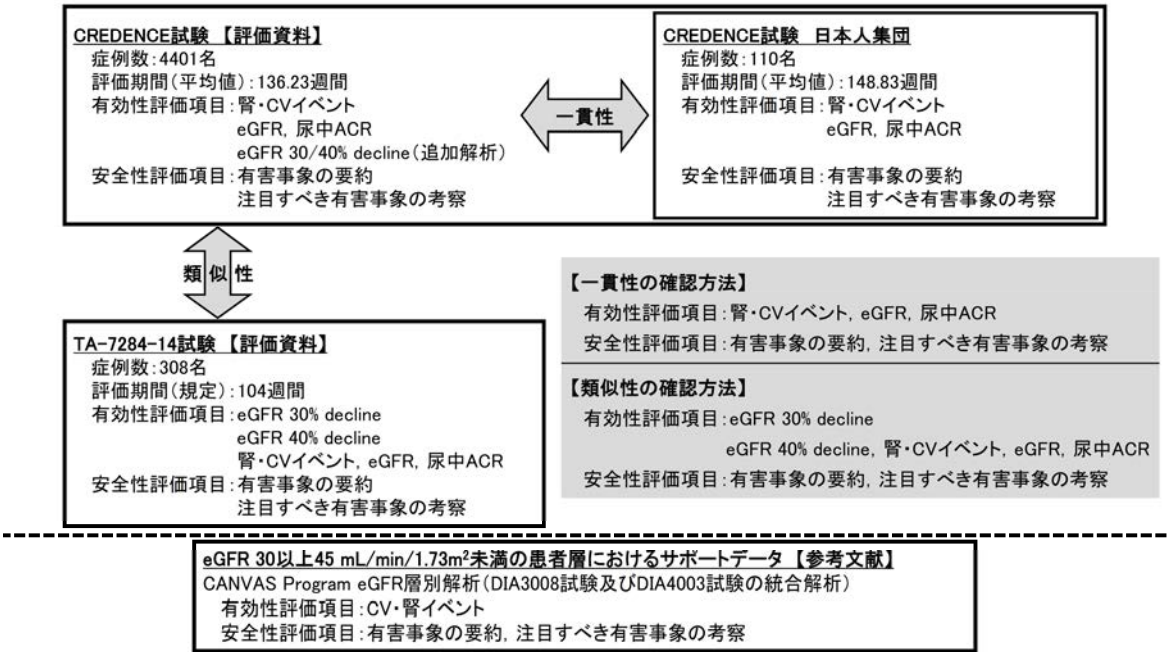


図 2.7.4.1－1　臨床データパッケージの概括

2.7.4.1.1.1　CREDENCE 試験

(1)　試験デザイン

CREDENCE 試験は，最大承認用量のアンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下，ACEi）又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下，ARB）による標準治療を受けている 2 型糖尿病で，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，カナグリフロジン 100 mg がプラセボと比較して，血清クレアチニンの倍化，末期腎臓病（以下，ESKD），腎死及び CV 死の複合評価項目のリスクを低減するか否かを評価することを主目的とした国際共同，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，2 群試験であった．本治験ではまた 2.7.3 に記載の有効性の副次評価項目として事前に規定した臨床的に意味のあるアウトカムに対するカナグリフロジンの作用，並びに全体的な安全性及び忍容性を評価した．

CREDENCE 試験の主な試験デザインを表 2.7.4.1－1 に示した．

表 2.7.4.1－1　CREDENCE 試験の主な試験デザイン

Subject population	Men or women ≥30 years-old with T2DM, HbA_{1c} ≥6.5% to ≤12.0%, Stage 2 or 3 CKD and macroalbuminuria, who were receiving standard of care including a maximum tolerated labeled daily dose of an ACEi or ARB
Renal function for study entry	eGFR ≥30 to <90 mL/min/1.73 m^2
Urinary ACR for study entry	>300 mg/g to ≤5,000 mg/g (>33.9 mg/mmol to ≤565.6 mg/mmol)
Renal function for study drug discontinuation	Initiated chronic dialysis or renal transplantation
Independent Data Monitoring Committee	Reviewed unblinded data safety information on a periodic basis during the study.
Study treatment regimen	Placebo QD or canagliflozin 100 mg QD
Stratification	Subjects were stratified according to their screening eGFR value (ie, pretreatment eGFR value most proximate to the baseline visit) and randomized within the following 3 strata: 1) ≥30 to <45 mL/min/1.73m^2, 2) ≥45 to <60 mL/min/1.73m^2, 3) ≥60 to <90 mL/min/1.73m^2
Number of subjects randomized	Total: 4,401 Placebo: 2,199 Canagliflozin 100 mg: 2,202
First subject signed informed consent	21 February 2014
Last observation for last subject	30 October 2018

Key: ACEi=angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACR=albumin-to-creatinine ratio, ARB=angiotensin receptor blocker, CKD=chronic kidney disease, eGFR=estimated glomerular filtration rate, HbA1c=hemoglobin A1c, T2DM=type 2 diabetes mellitus, QD=once daily.

また，主な選択基準及び除外基準を表 2.7.4.1－2 に示した．選択基準及び除外基準の網羅的な一覧は，CREDENCE 試験の治験総括報告書（以下，CSR）に記載した（5.3.5.1－1）．

表 2.7.4.1－2　主な選択基準及び除外基準

Key inclusion criteria	Aged ≥30 years with a diagnosis of T2DM and HbA_{1c} level ≥6.5% to ≤12.0% at screening
	eGFR ≥30 to <90 mL/min/1.73 m^2 (as determined using the CKD-EPI equation)
	Urinary ACR >300 mg/g to ≤5,000 mg/g (>33.9 mg/mmol to ≤565.6 mg/mmol)
	On a stable maximum tolerated labeled daily dose of ACEi or ARB for at least 4 weeks prior to randomization
Key exclusion criteria	History of diabetic ketoacidosis, T1DM, hereditary glucose-galactose malabsorption, or primary renal glucosuria
	Known medical history or clinical evidence suggesting nondiabetic renal disease
	Renal disease that required treatment with immunosuppressive therapy or a history of chronic dialysis or renal transplant
	Uncontrolled hypertension (systolic blood pressure ≥180 and/or diastolic blood pressure ≥100 mmHg) by Week -2
	Blood potassium level >5.5 mmol/L during screening
	Myocardial infarction, unstable angina, revascularization procedure (eg, stent or bypass graft surgery), or cerebrovascular accident within 12 weeks before randomization, or a revascularization procedure was planned during the study, or history of NYHA Class IV cardiac disease
	ECG findings within 12 weeks before randomization that would require urgent diagnostic evaluation or intervention (eg, new clinically important arrhythmia or conduction disturbance)
	History of atraumatic amputation within past 12 months of screening, or an active skin ulcer, osteomyelitis, gangrene, or critical ischemia of the lower extremity within 6 months of screening. (Note: this exclusion criterion was introduced in protocol Amendment INT-[redacted])
	Combination use of ACEi and ARB or use of MRA or a DRI. (Note: postrandomization use of MRAs was prohibited until INT-[redacted] Thereafter, treatment with an MRA was allowed if determined medically necessary over the course of the double-blind treatment period, while continuing on study drug.)

Key: ACEi=angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACR=albumin-to-creatinine ratio, ARB=angiotensin receptor blocker, CKD-EPI=Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration, DRI=direct renin inhibitor, eGFR=estimated glomerular filtration rate, ECG=electrocardiogram, HbA1c=hemoglobin A1c, MRA=mineralocorticoid receptor antagonist, NYHA=New York Heart Association, T1DM=type 1 diabetes mellitus, T2DM=type 2 diabetes mellitus.

CREDENCE 試験では，次に挙げる独立データモニタリング委員会（以下，IDMC）及び判定委員会を設置した．有効性評価項目の血清クレアチニンの倍化，ESKD，腎死，CV 死，入院に至る心不全，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，原因を問わないすべての死亡及び入院に至

る不安定狭心症については，評価項目判定委員会（以下，EAC）による評価判定を実施した．糖尿病性ケトアシドーシス，膵炎，腎細胞癌，及び骨折に関する有害事象の判定は，それぞれの判定委員会が実施した．これらの委員会については，CSR で詳細を説明しており（5.3.5.1－1 第 3.1.1 項），各委員会の業務手順書は，CSR の Supporting Documents に含まれている（5.3.5.1－1）．

CREDENCE 試験は事象観察試験として，計 4200 名の被験者を，カナグリフロジン 100 mg 又はプラセボの投与に 1：1 の比率でランダムに割付けることを計画した．中間解析は，追跡期間の平均が 2 年以上，かつ約 405 名の被験者が主要評価項目と判定されたイベントを発現した時点で計画どおり実施された．中間解析で検討されたデータセットには，EAC によって確認された主要評価項目を発現した被験者 413 名のデータが含まれていた．IDMC 業務手順書に定められた有効性に関する目的が達成されていたことから，IDMC は，事前に規定された治験中止基準に基づき，早期中止を勧告した．これを受けてグローバル治験終了日（以下，GTED）が発表され，GTED までに最終来院が実施された．中間解析に関する詳細な追加情報は，CSR 第 3.1 項，第 3.5.4 項，第 3.11 項に記載されている（5.3.5.1－1 第 3.1 項，第 3.5.4 項，第 3.11 項）．試験デザインの詳細は，CSR 第 3.1 項に記載されている（5.3.5.1－1 第 3.1 項）．有害事象，臨床検査，及びバイタルサインの最終解析の所見は 2.7.4 に示した．

(2)　安全性解析

治験薬投与下の安全性の解析及び要約は，特記していない限り On-treatment 解析対象集団に基づいて解析した．臨床検査又はバイタルサインの測定値に基づく解析では，ベースライン後に少なくとも 1 回の評価を受けていることを解析対象集団に含める要件とした．ベースラインからの変化を評価する場合は，ベースラインの測定値があることも要件とした．臨床検査結果及びバイタルサイン測定値については，欠測値の補完を行わなかった．安全性解析の結果についての仮説検定は実施しなかった．

安全性及び忍容性に関する試験の目的は，すべての有害事象の発現割合，臨床検査結果並びにその他の安全性及び忍容性に関する測定値に基づいて評価することであった．

1)　追加解析：治験薬投与期の最終測定時点の推算糸球体濾過量が 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，推算糸球体濾過量（以下，eGFR）の測定値が 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，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．

(3)　解析対象集団

解析対象集団は以下の 3 つで，次の 2 つの要素で定義した（表 2.7.4.1－3）．

1)　解析に含める対象集団
2)　解析に含める期間

表 2.7.4.1－3　解析対象集団

Analysis Set	Analysis Population	Data Period
Intent-to-treat	Randomized subjects	Day 1 to the last study contact date up to the GTED[a]
On-study	Treated subjects	Day 1 to the last study contact date up to the GTED[a]
On-treatment	Treated subjects	Day 1 to the last dose date plus X[b] days or the last study contact date, whichever was earlier

a) For each subject, data collected up to the final visit was used for analysis. If the final visit could not be arranged, the reported data such as public search of mortality was bounded by the GTED.
b) X is 2 days for laboratory and vital sign measurements, and 30 days for adverse events, CV, renal, and mortality endpoints.

Key: CV=cardiovascular; GTED=global trial end date.

(4)　被験者情報

ベースラインの人口統計学的特性，人体測定学的特性及び疾患の特性は，記述統計量（被験者数，平均値，標準偏差，中央値及び範囲）を用いて要約し，Intent-to-Treat（以下，ITT）解析対象集団の投与群別と両投与群を統合した全体の数値を示した．

投与期間は，治験薬が服用された投与開始日から投与最終日まで両日を含む経過時間と定義した．投与期間の区分ごとの記述統計量（被験者数，平均値，標準偏差，中央値及び範囲）は，投与群別及び全体の数値を示した．

要約されたデータの詳細は，CSR 付録 9（5.3.5.1－1 付録 9）にある統計解析計画書に記載した．

被験者の内訳並びに治験前からの使用薬剤及び治験期間中に使用していた併用薬については，CSR（5.3.5.1－1 第 4.1 項，第 4.3 項）で考察した．

(5)　有害事象

治験責任（分担）医師が有害事象を特定するために報告した用語は，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（以下，MedDRA）のデータベースロック時の最新版（Version 21.0）に従ってコード化した．

すべての有害事象の発現割合（各カテゴリーの有害事象を 1 回以上経験した被験者の数及び割合）並びに有害事象，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を投与群別に要約した．投与群間の発現率の差（以下，IRD）及び対応する 95%信頼区間（以下，CI）を示した．

また，死亡した被験者，有害事象により治験薬投与を中止した被験者，重篤な有害事象を発現した被験者又は注目すべき有害事象を発現した被験者については，その一覧と文章による説明を適宜示した．

1)　注目すべき有害事象

治験責任（分担）医師から追加情報を収集するものとして事前に規定した下記の有害事象については，CREDENCE 試験の統計解析計画書（5.3.5.1－1 付録 9）に記載した更に詳細な解析を実施した．

- 悪性腫瘍（腎細胞癌を含む），重度の過敏症反応（血管浮腫，アナフィラキシー，スティーブンス・ジョンソン症候群など），光線過敏性反応，肝機能障害の重篤な有害事

象，腎毒性/急性腎障害，静脈血栓塞栓症，糖尿病性ケトアシドーシス，膵炎，骨折，及び下肢切断

糖尿病性ケトアシドーシス，膵炎，腎細胞癌及び骨折の主要解析は，判定委員会による判定結果に基づいて実施した．糖尿病性ケトアシドーシス，下肢切断，悪性腫瘍，骨折などに関しては，On-treatment 解析対象集団及び On-study 解析対象集団の両方について解析した．

注目すべき有害事象のそれぞれについて収集された追加情報の発現割合及び記述統計量は，投与群別に要約した．また，それぞれの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は，程度別及び治験薬投与との関連性別に要約した．

判定済み骨折や下肢切断などの一部の事象については，初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロットを投与群別に作成した．事象の初回発現までの期間は，治験 1 日目から初回発現の発症日までの日数と定義した．リスクがある被験者の数は次第に減少したため，投与群間の比較を明確に示すことができる十分数の被験者を反映させるため，Kaplan-Meier プロットは 182 週後までのものを示した．

頻度が低かった事象を除くほとんどの注目すべき有害事象の要約は，スクリーニング時 eGFR の層別（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）に示した．

2)　低血糖

すべての低血糖は，電子症例報告書（以下，eCRF）の低血糖専用ページに報告された．治験責任（分担）医師が低血糖を有害事象若しくは重篤な有害事象と判断した場合には，該当の事象を eCRF の有害事象/重篤な有害事象ページにも記録し，上記の有害事象一覧表に示した．低血糖のすべての追加解析は，eCRF の低血糖専用ページを用いて収集された情報に基づいて解析した．

eCRF の低血糖専用ページに生化学根拠のある低血糖又は高度な低血糖の報告があった場合，根拠のある低血糖を発現した被験者として集計した．生化学根拠のある低血糖及び高度な低血糖の定義については，CSR 付録 9 にある統計解析計画書（5.3.5.1－1 付録 9）の第 6.4 項「Hypoglycemia」に記載した．低血糖の定義に用いた「70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下」という血糖値の基準は，糖尿病用医薬品についての臨床検査に関する米国食品医薬品局（以下，FDA）及び欧州医薬品庁の最新ガイドラインに基づき設定した．

根拠のある低血糖（生化学根拠のある低血糖又は高度な低血糖）を発現した被験者の割合，また，生化学根拠のある低血糖又は高度な低血糖を発現した被験者それぞれの割合を投与群別に集計した．生化学根拠のある低血糖を発現した被験者については，根拠となった血糖値によって層別し，70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下，56 mg/dL（3.1 mmol/L）未満，及び 36 mg/dL（2.0 mmol/L）未満の被験者の割合を投与群別に集計した．高度な低血糖を発現した被験者については，eCRF の高度な低血糖に関連した 3 つの条件（低血糖の発現により他者の補助が必要であった場合，低血糖により被験者に意識消失が発現した場合，又は低血糖により被験者に痙攣発作が発現した場合）のそれぞれに該当した被験者の割合を投与群別に集計した．

生化学根拠のある低血糖及び高度な低血糖について，それぞれの低血糖の発現割合に関する

記述統計量及び人年あたりの事象発現率（発現件数/総曝露期間）を投与群別に集計した．

根拠のある低血糖（生化学根拠のある低血糖又は高度な低血糖）が 0 件，1 件，2 件又は 3 件以上の被験者及び高度な低血糖が 0 件，1 件，2 件又は 3 件以上の被験者を，投与群別に集計した．

最後に，根拠のある低血糖（生化学根拠のある低血糖又は高度な低血糖）の基準に合致しているか否かにかかわらず，eCRF に報告されたすべての低血糖を発現した被験者の割合も集計した．

(6)　臨床検査

臨床検査の結果は，臨床検査の種類別に要約し，正常基準範囲を示した．臨床検査値の事前に規定した変化の範囲（predefined limits of change，以下 PDLC）は，統計解析計画書（5.3.5.1－1 付録 9）に示した．いずれかの投与群で 4 名以上の被験者で認められた各 PDLC について，カナグリフロジン群とプラセボ群の発生割合の差とその 95%CI を示した．対応する一覧も示した．PDLC は，On-treatment 解析対象集団（治験薬投与期間中及び最終投与から最大 2 日後までの測定値に基づく）及び On-study 解析対象集団（治験薬の二重盲検下の最終投与の時期とは関係なくすべての測定値）について示した．国際単位と慣例的単位の両方に基づく要約を示した．

(7)　バイタルサイン

バイタルサインの PDLC は，統計解析計画書（5.3.5.1－1 付録 9）に示した．PDLC を満たした被験者の割合は，脈拍数と座位での血圧値（収縮期血圧及び拡張期血圧）について集計した．いずれかの投与群で 4 名以上の被験者で認められた各 PDLC について，カナグリフロジン群とプラセボ群の割合の差の 95%CI を示した．対応する一覧表も示した．PDLC は，On-treatment 解析対象集団（治験薬投与期間中及び最終投与から最大 2 日後までの測定値に基づく）及び On-study 解析対象集団（治験薬の二重盲検下の最終投与の時期とは関係なくすべての測定値）について示した．

2.7.4.1.1.2　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．

TA-7284-14 試験は，CREDENCE 試験との類似性を評価する目的から，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．主な選択基準として，30 歳以上の日本人患者，性別は不問，日本糖尿病学会の診断基準により 2 型糖尿病と診断された患者，ACEi 又は ARB をスクリーニング期開始日の 5 週以上前から最大承認用量で使用してい

る患者｛ただし，治験責任（分担）医師が医学的な判断のもと，最大承認用量の使用が適切でないと判断した場合にはその限りではない．なお，ACEi と ARB の併用は不可とする｝，また，臨床検査受託機関による中央測定にて，日本人の糸球体濾過量（以下，GFR）推算式により算出した eGFR が 30 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満，及び尿中アルブミン／クレアチニン比（以下，尿中 ACR）が 300 mg/g Cr 以上 5000 mg/g Cr 以下である患者等を設定した．

また，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しなかった．

(2) 安全性解析

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．

(3) 有害事象

有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，副作用，重篤な副作用，中止に至った副作用及び死亡に至った副作用の発現被験者，発現割合及び 1000 人年あたりの事象発現率を投与群別に示した．また，治験責任（分担）医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 20.1 に従って読み替えた．集計には基本語（以下，PT）を使用し，器官別大分類（以下，SOC）を用いて器官分類を行った．

1) 注目すべき有害事象

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 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．

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．

表 2.7.4.1－4　低血糖の分類

重大な低血糖	他者により，積極的に糖質，グルカゴン投与，又はその他の蘇生処置を必要とするイベント
症候性低血糖	低血糖症の典型的な症状があり，血糖値が 70 mg/dL 以下のイベント
無症候性低血糖	低血糖症の典型的な症状はないが，血糖値が 70 mg/dL 以下のイベント
推定症候性低血糖	血糖値は測定されていないが，血糖値の 70 mg/dL 以下への低下により生じたと推定できる低血糖症状を伴うイベント
相対的低血糖	糖尿病患者の典型的な低血糖症状があると推定されるが血糖値が 70 mg/dL 超のイベント

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．

(4)　臨床検査値，安静時標準 12 誘導心電図，バイタルサインに対する解析方法

計量値は時点ごとに投与群別の記述統計量を算出した. 併せてベースライン値からの変化量の投与群別の記述統計量を算出した. 計数値は時点ごとにベースライン値を基準とした推移の投与群別のシフトテーブルを示した.

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の治験完了及び中止の情報

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

治験薬投与中止の理由を含む被験者の内訳については，詳細を CSR に示した（5.3.5.1－1 第 4.1 項）.

CREDENCE 試験でスクリーニングした被験者 12900 名のうち，34 ヶ国の実施医療機関 690 ヶ所からの 4401 名がランダム化された．カナグリフロジン群が 2202 名，プラセボ群が 2199 名であった．ランダム化された被験者のうち 4 名（各投与群 2 名ずつ）を除くすべての被験者に治験薬を投与した．そのため，この 4 名は，On-treatment 及び On-study 解析対象集団（4397 名）からは除外したが，ITT 解析対象集団（4401 名）には含めた．ランダム化された被験者の約 27%は北米の実施医療機関で登録された（1182 名）．残りの被験者は，欧州（864 名，20%），中南米（941 名，21%），又はその他の地域（1414 名，32%）の実施医療機関でランダム化された（5.3.5.1－1 第 4.1 項，5.3.5.1－1 添付 TSIDEM01_REGION）.

プラセボ群の被験者の約 70%及びカナグリフロジン群の被験者の約 75%は，GTED の通知の時点で治験薬を使用中であった．治験薬投与の中止率は，プラセボ群の方が，カナグリフロジン群よりも高く，プラセボ群及びカナグリフロジン群でそれぞれ 658 名（29.9%）及び 543 名（24.7%）であり，100 人年あたりの治験薬投与の中止率は，それぞれ 13.9 及び 11.1 であった．両投与群ともに，治験薬投与の中止理由としては，有害事象と個人的理由が最も多かった（それぞれ 12.5%及び 8.3%であった）（5.3.5.1－1 Table 3）．[redacted]でランダム化された被験者[redacted]は，カナグリフロジンの他試験｛CANVAS 試験（DIA3008 試験）｝における下肢切断の発現率上昇に関する治験依頼者からの通知を受けて[redacted]規制当局が国内で実施中のすべての試験におけるカナグリフロジン投与を中止したことにより，治験薬の使用を中止した．治験薬を中止したすべての被験者（[redacted]の実施医療機関の被験者を含む）を，GTED まで（又は GTED 以前に死亡した場合は死亡時まで）追跡した．

2)　日本人集団

CREDENCE 試験に組入れられた日本人の被験者数は，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．日本人集団の被験者の治験完了及び中止の情報を表 2.7.4.1－5 に示した．日本人集団では，両投与群ともすべての被験者が試験を完遂し，生存状態についても，すべての被験者で報告されていた．

また，日本人集団の被験者の治験薬投与の中止理由を表 2.7.4.1－6 に示した．治験薬投与を中止した被験者数は，プラセボ群で 10 名（18.9%），カナグリフロジン群で 12 名（21.1%）であり，両投与群で同程度であった．また，治験薬投与の中止理由のなかで最も多かったのは，有害事象と個人的理由であり，それぞれ 13 名（11.8%），6 名（5.5%）であった．

表 2.7.4.1－5　被験者の治験完了及び中止の情報（日本人集団，すべてのランダム化された被験者）

(Study 28431754-DNE3001: All Randomized Subjects Analysis Set, Japan)	Placebo (N=53) n (%)	Cana (N=57) n (%)	Total (N=110) n (%)
Subjects in ITT analysis set	53 (100.0)	57 (100.0)	110 (100.0)
Completed Study*	53 (100.0)	57 (100.0)	110 (100.0)
Final vital status known**	53 (100.0)	57 (100.0)	110 (100.0)
Alive	52 (98.1)	55 (96.5)	107 (97.3)
Died	1 (1.9)	2 (3.5)	3 (2.7)
Final Vital Status Unknown	0	0	0

Note: *A subject is considered as having completed the study, regardless of whether the subject is on or off study drug, if the subject is followed until a time point between the notification of the global trial end date (GTED) and the GTED, or until the time of death for subjects who died prior to the GTED.
Note: *Not including results from the search of public records.
Note: **Including results from the search of public records.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.2.1.1

表 2.7.4.1－6　被験者の治験薬投与の中止理由（日本人集団，On-treatment）

(Study 28431754-DNE3001: On-Treatment Analysis Set, Japan)	Placebo (N=53) n (%)	Cana (N=57) n (%)	Total (N=110) n (%)
Primary reason for discontinuation	10 (18.9)	12 (21.1)	22 (20.0)
Discontinuation rate per 100 person-years	7.44	8.46	7.96
Adverse Event	7 (13.2)	6 (10.5)	13 (11.8)
Subject Discontinued For Personal Reasons	2 (3.8)	4 (7.0)	6 (5.5)
Dialysis Or Renal Transplantation	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Other	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (1.8)

Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.2.2.1

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験の同意登録した被験者は 627 名であり，このうち 253 名が観察期移行前に中止し，374 名が観察期登録された．観察期に 66 名が中止し，ランダム化されたのは，カナグリフロジン群 154 名，プラセボ群 154 名の合計 308 名であった．ランダム化された被験者のすべてに治験薬が投与された．

治療期に移行した被験者の要約を表 2.7.4.1－7 に示した．治療期に中止した被験者は，カナグリフロジン群 30 名（19.5%），プラセボ群 27 名（17.5%）であり，カナグリフロジン群 124 名（80.5%），プラセボ群 127 名（82.5%）の合計 251 名が治療期 104 週後の評価を完了した．主な中止理由は，有害事象がカナグリフロジン群 22 名（14.3%），プラセボ群 10 名（6.5%），被験者からの中止の申し入れがカナグリフロジン群 4 名（2.6%），プラセボ群 13 名（8.4%）であった．

表 2.7.4.1－7　治療期に移行した被験者の要約（TA-7284-14 試験，FAS）

	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)	Total (N=308) n(%)
Number of Subjects Completed Treatment Period	127 (82.5)	124 (80.5)	251 (81.5)
Number of Subjects Discontinued During Treatment Period	27 (17.5)	30 (19.5)	57 (18.5)
and primary reason for Discontinuation:			
Withdrawal by Subject	13 (8.4)	4 (2.6)	17 (5.5)
Failure to Meet Randomization Criteria	0	0	0
Adverse Event	10 (6.5)	22 (14.3)	32 (10.4)
Progressive Disease	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Pregnancy	0	0	0
Physician Decision	3 (1.9)	3 (1.9)	6 (1.9)
Number of Subjects Completed Follow-up Period	145 (94.2)	146 (94.8)	291 (94.5)
Number of Subjects Discontinued During Follow-up Period	9 (5.8)	8 (5.2)	17 (5.5)

Percentages are calculated using the number of randomized Subjects in each group as denominator.
Source: 5.3.5.1－2 表 10.1－1

2.7.4.1.2.2　治験薬の曝露期間，追跡期間

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

治験薬の総曝露期間は 9658.4 人年であり，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 4915.8 人年及び 4742.6 人年であった．治験薬の曝露期間の平均値は，114.62 週間（カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 116.59 週間及び 112.64 週間）であり，すべての被験者の 40.6%で曝露期間が 130 週間を超えていた（表 2.7.4.1－8）．

表 2.7.4.1－8　治験薬の曝露期間（全集団，On-treatment）

	----- Placebo ----- (N=2197)	------- Cana ------ (N=2200)	------ Total ------ (N=4397)
Total duration of exposure (weeks)			
N	2197	2200	4397
Category, n (%)			
<13 weeks	56 (2.5)	72 (3.3)	128 (2.9)
13-<26 weeks	91 (4.1)	62 (2.8)	153 (3.5)
26-<52 weeks	132 (6.0)	118 (5.4)	250 (5.7)
52-<78 weeks	164 (7.5)	127 (5.8)	291 (6.6)
78-<104 weeks	410 (18.7)	401 (18.2)	811 (18.4)
104-<130 weeks	500 (22.8)	478 (21.7)	978 (22.2)
130-<156 weeks	429 (19.5)	483 (22.0)	912 (20.7)
≥ 156 weeks	415 (18.9)	459 (20.9)	874 (19.9)
Mean (SD)	112.64 (46.681)	116.59 (46.663)	114.62 (46.708)
Median	116.71	120.86	118.71
Range	(0.4;225.9)	(0.9;227.4)	(0.4;227.4)
Total Exposure (subject years)	4742.6	4915.8	9658.4

Note: Total exposure time for each subject is defined as the number of days from Day 1 to the last dose date (inclusive) and is expressed in weeks.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
tsiexp01.rtf generated by tsiexp01.sas, 24JAN2019 14:38

治験薬を服用した期間にかかわらず，すべての被験者の追跡期間の総計は 11490.6 人年であり，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 5768.8 人年及び 5721.8 人年であった．すべての被験者の追跡期間の平均値は 136.23 週間であり，カナグリフロジン群及びプラセボ群で追跡期間は同程度であった（5.3.5.1－1 Table 17）．

2)　日本人集団

日本人集団の治験薬の曝露期間を表 2.7.4.1－9 に示した．日本人集団の治験薬の総曝露期間は 276.3 人年であり，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 141.9 人年及び 134.4 人年であった．治験薬の曝露期間の平均値は両投与群で 131.06 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 129.86 週間及び 132.35 週間であった．また，治験薬の曝露期間においても全集団と日本人集団で大きな差は認められなかった．

日本人集団の被験者の追跡期間を表 2.7.4.1－10 に示した．日本人集団におけるすべての被験者の追跡期間の総計は 313.7 人年であり，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 164.3 人年及び 149.4 人年であった．追跡期間の平均値は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 150.42 週間及び 147.11 週間であり，両投与群で同程度であった．また，日本人集団全体の追跡期間の平均値は 148.83 週間であり，全集団と大きな差は認められなかった．

表 2.7.4.1－9　治験薬の曝露期間（日本人集団，On-treatment）

(Study 28431754-DNE3001: On-Treatment Analysis Set, Japan)	----- Placebo ----- (N=53)	------- Cana ------ (N=57)	------ Total ------ (N=110)
Total duration of exposure (weeks)			
N	53	57	110
Category, n (%)			
<13 Weeks	0	3 (5.3)	3 (2.7)
13-<26 Weeks	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (1.8)
26-<52 Weeks	2 (3.8)	4 (7.0)	6 (5.5)
52-<78 Weeks	2 (3.8)	0	2 (1.8)
78-<104 Weeks	5 (9.4)	1 (1.8)	6 (5.5)
104-<130 Weeks	12 (22.6)	9 (15.8)	21 (19.1)
130-<156 Weeks	14 (26.4)	22 (38.6)	36 (32.7)
>=156 Weeks	17 (32.1)	17 (29.8)	34 (30.9)
Mean (SD)	132.35 (37.556)	129.86 (47.825)	131.06 (43.006)
Median	138.14	143.57	142.00
Range	(18.0;179.9)	(1.9;182.0)	(1.9;182.0)
Total Exposure (subject-years)	134.4	141.9	276.3

Note: Treatment duration is defined as the amount of elapsed time between the first and the last day that study medication was taken (the difference in relative study days between the last and first dose of study medication, plus one day).
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.3.1.1

表 2.7.4.1－10　被験者の追跡期間（日本人集団，ITT）

(Study 28431754-DNE3001: Intent-To-Treat Analysis Set, Japan)	----- Placebo ----- (N=53)	------- Cana ------ (N=57)	------ Total ------ (N=110)
Study duration (weeks)			
N	53	57	110
Mean (SD)	147.11 (26.453)	150.42 (24.825)	148.83 (25.558)
Median	146.71	152.14	148.14
Range	(56.6;186.9)	(44.7;185.3)	(44.7;186.9)
Total Study Duration (subject years)	149.4	164.3	313.7

Note: The study duration is defined as the number of days from Day 1 to the earlier of the last trial contact date and refuse to follow-up date (inclusive).
Note: Information obtained through public search is not included in the calculation of study duration.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.1.3.2.1

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における治験薬の曝露期間を表 2.7.4.1－11 に示した．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．

表 2.7.4.1－11　治験薬の曝露期間（TA-7284-14 試験，FAS）

		Placebo	TA-7284 100mg	Total
	Statistics	(N=154)	(N=154)	(N=308)
Exposure duration (Week)	n	154	154	308
	Mean	93.10	93.14	93.12
	SD	26.28	26.13	26.17
	Median	104.00	104.00	104.00
	(Min, Max)	(2.0, 105.0)	(0.1, 105.0)	(0.1, 105.0)
Exposure duration				
<13 (week)	n(%)	6 (3.9)	4 (2.6)	10 (3.2)
13=<, <26 (week)	n(%)	2 (1.3)	6 (3.9)	8 (2.6)
26=<, <52 (week)	n(%)	10 (6.5)	6 (3.9)	16 (5.2)
52=<, <78 (week)	n(%)	6 (3.9)	6 (3.9)	12 (3.9)
78=< (week)	n(%)	130 (84.4)	132 (85.7)	262 (85.1)

Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Source: 5.3.5.1－2 表 12.1－1

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

ベースラインの人口統計学的特性は，投与群間でおおむね同様であった（表 2.7.4.1－12）．被験者全体の年齢の中央値は 64.0 歳であり，被験者の 66.1%が男性であった．被験者の約 67%は白人であり，約 20%がアジア人，約 5%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった．また，約 32%がヒスパニック又はラテン系民族であった．ベースラインの人口統計学的特性は，各 eGFR 層別の投与群間において，おおむね同様であった（5.3.5.1－1 添付 TSIDEM09_GFR）．

表 2.7.4.1－12　ベースラインの人口統計学的特性（全集団，ITT）

	----- Placebo ---- (N=2199)	------ Cana ------ (N=2202)	------ Total ----- (N=4401)
Sex, n (%)			
N	2199	2202	4401
Male	1467 (66.7)	1440 (65.4)	2907 (66.1)
Female	732 (33.3)	762 (34.6)	1494 (33.9)
Age (Years)			
N	2199	2202	4401
Category, n (%)			
< 65	1151 (52.3)	1193 (54.2)	2344 (53.3)
≥ 65	1048 (47.7)	1009 (45.8)	2057 (46.7)
Mean (SD)	63.2 (9.23)	62.9 (9.17)	63.0 (9.20)
Median	64.0	64.0	64.0
Range	(34;89)	(30;86)	(30;89)

表 2.7.4.1－12　ベースラインの人口統計学的特性（全集団，ITT）（続き）

	----- Placebo ---- (N=2199)	------ Cana ------ (N=2202)	------ Total ----- (N=4401)
Age (Years)			
N	2199	2202	4401
Category, n (%)			
< 75	1971 (89.6)	1986 (90.2)	3957 (89.9)
≥ 75	228 (10.4)	216 (9.8)	444 (10.1)
Mean (SD)	63.2 (9.23)	62.9 (9.17)	63.0 (9.20)
Median	64.0	64.0	64.0
Range	(34;89)	(30;86)	(30;89)
Age (Years)			
N	2199	2202	4401
Category, n (%)			
< 55	384 (17.5)	400 (18.2)	784 (17.8)
55 - < 65	767 (34.9)	793 (36.0)	1560 (35.4)
65 - < 75	820 (37.3)	793 (36.0)	1613 (36.7)
≥ 75	228 (10.4)	216 (9.8)	444 (10.1)
Mean (SD)	63.2 (9.23)	62.9 (9.17)	63.0 (9.20)
Median	64.0	64.0	64.0
Range	(34;89)	(30;86)	(30;89)
Race, n (%)			
N	2199	2202	4401
White	1444 (65.7)	1487 (67.5)	2931 (66.6)
Black or African American	112 (5.1)	112 (5.1)	224 (5.1)
Asian	452 (20.6)	425 (19.3)	877 (19.9)
American Indian or Alaska Native	42 (1.9)	36 (1.6)	78 (1.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	16 (0.7)	9 (0.4)	25 (0.6)
Multiple	32 (1.5)	32 (1.5)	64 (1.5)
Other	91 (4.1)	95 (4.3)	186 (4.2)
Unknown	6 (0.3)	1 (<0.1)	7 (0.2)
Not Reported	4 (0.2)	5 (0.2)	9 (0.2)
Ethnicity, n (%)			
N	2199	2202	4401
Hispanic or Latino	706 (32.1)	717 (32.6)	1423 (32.3)
Not Hispanic or Latino	1457 (66.3)	1436 (65.2)	2893 (65.7)
Not Reported	20 (0.9)	24 (1.1)	44 (1.0)
Unknown	16 (0.7)	25 (1.1)	41 (0.9)
Region, n (%)			
N	2199	2202	4401
North America	608 (27.6)	574 (26.1)	1182 (26.9)
Central/South America	465 (21.1)	476 (21.6)	941 (21.4)
Europe	410 (18.6)	454 (20.6)	864 (19.6)
Rest of the World	716 (32.6)	698 (31.7)	1414 (32.1)

Note: Percentages calculated with the number of subjects with non-missing values in each group as the denominator.
tsidem01.rtf generated by tsidem01.sas, 24JAN2019 14:35

ベースラインの人体測定学的特性｛体重及び Body Mass Index（以下，BMI）｝は，カナグリフロジン群とプラセボ群でおおむね同様であった（表 2.7.4.1－13）．米国の国立衛生研究所の基準（NIH 1998）に基づくと，治験対象集団の 54%近くが肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）であり，BMI の中央値は 30.5 kg/m^2 であった．

表 2.7.4.1－13　ベースラインの人体測定学的特性（全集団，ITT）

	----- Placebo ---- (N=2199)	------ Cana ------ (N=2202)	------ Total ----- (N=4401)
Baseline Weight (kg)			
N	2198	2202	4400
Mean (SD)	86.9 (20.66)	87.2 (20.80)	87.1 (20.73)
Median	84.5	84.5	84.5
Range	(40;196)	(38;199)	(38;199)
Baseline BMI (kg/m^2)			
N	2196	2196	4392
Category, n (%)			
< 30	1028 (46.8)	998 (45.4)	2026 (46.1)
≥ 30	1168 (53.2)	1198 (54.6)	2366 (53.9)
Mean (SD)	31.3 (6.18)	31.4 (6.17)	31.3 (6.18)
Median	30.4	30.6	30.5
Range	(15;63)	(15;71)	(15;71)

Note: Percentages calculated with the number of subjects with non-missing values in each group as the denominator.
tsidem02.rtf generated by tsidem02.sas, 24JAN2019 14:36

ベースラインの糖尿病の特性は，表 2.7.4.1－14 に示したように，投与群間でおおむね同様であった．

ベースラインの HbA1c の平均値は 8.27%であり，ベースラインの HbA1c が 8.0%以上であった被験者の割合は 53.2%であった．これは，CREDENCE 試験に組入れられた被験者が，軽度から中等度の高血糖であったことを反映していた．

すべての被験者が，ベースライン時点で腎症の微小血管合併症を有していたが，そのうちの 64.3%に 2 つ以上の微小血管合併症があり，糖尿病性網膜症と糖尿病性ニューロパチーは，それぞれ 42.8%及び 48.8%で既往を有していた（表 2.7.4.1－14，5.3.5.1－1 添付 TSIDEM09）．また，すべての被験者の 27.3%には，3 つの微小血管合併症があり，約 16 年という糖尿病罹患期間の平均値を反映していた．

ベースラインの eGFR の平均値は 56.2 mL/min/1.73m^2 であり，ベースラインの eGFR が 60.0 mL/min/1.73m^2 未満の被験者の割合は約 60%であり，カナグリフロジン群とプラセボ群の間に著しい差はなかった．ベースラインの糖尿病の特性は，各 eGFR 層別の投与群においておおむね同様であった（5.3.5.1－1 添付 TSIDEM09_GFR）．

ベースラインの尿中 ACR の平均値は 1380.9 mg/g であり，ベースラインの尿中 ACR が 1000 mg/g を超えた被験者の割合は 46.6%であった．

ベースラインの収縮期血圧の平均値は 140.0 mmHg であり，拡張期血圧の平均値は 78.3 mmHg であった（表 2.7.4.1－14）．ベースラインの脂質に関連した臨床検査値は，両投与群で十分に均衡していた．

下肢切断の既往がある被験者の割合は 5.3%であり，両投与群で同様であった（表 2.7.4.1－14）．

表 2.7.4.1－14　ベースラインの糖尿病の特性（全集団，ITT）

	------- Placebo ------- (N=2199)	--------- Cana -------- (N=2202)	-------- Total -------- (N=4401)
Baseline Hemoglobin A1c (%)			
N	2198	2201	4399
Category, n (%)			
< 7	327 (14.9)	323 (14.7)	650 (14.8)
7 - < 8	702 (31.9)	704 (32.0)	1406 (32.0)
8 - < 9	589 (26.8)	555 (25.2)	1144 (26.0)
9 - ≤ 10	344 (15.7)	405 (18.4)	749 (17.0)
> 10	236 (10.7)	214 (9.7)	450 (10.2)
Mean (SD)	8.26 (1.322)	8.27 (1.305)	8.27 (1.313)
Median	8.10	8.10	8.10
Range	(5.3;14.7)	(5.2;14.3)	(5.2;14.7)
Subjects in Randomization Strata, n (%)			
N	2199	2202	4401
Screening eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m^2	656 (29.8)	657 (29.8)	1313 (29.8)
Screening eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m^2	639 (29.1)	640 (29.1)	1279 (29.1)
Screening eGFR 60 to <90 mL/min/1.73m^2	904 (41.1)	905 (41.1)	1809 (41.1)
Duration of Diabetes (Years)			
N	2199	2202	4401
Category, n (%)			
<10	550 (25.0)	563 (25.6)	1113 (25.3)
≥ 10	1649 (75.0)	1639 (74.4)	3288 (74.7)
Mean (SD)	16.02 (8.577)	15.55 (8.676)	15.78 (8.629)
Median	15.00	15.00	15.00
Range	(0.1;57.7)	(0.0;55.0)	(0.0;57.7)
Subjects with microvascular complications of diabetes, n (%)			
N	2199	2202	4401
Any	2199 (100)	2202 (100)	4401 (100)
Autonomic Neuropathy	121 (5.5)	112 (5.1)	233 (5.3)
Other Diabetic Neuropathy	327 (14.9)	327 (14.9)	654 (14.9)
Peripheral Diabetic Neuropathy	894 (40.7)	890 (40.4)	1784 (40.5)
Diabetic Retinopathy	947 (43.1)	935 (42.5)	1882 (42.8)
Diabetic Nephropathy	2199 (100)	2202 (100)	4401 (100)
Subjects with number of microvascular complications of diabetes, n (%)			
N	2199	2202	4401
≥ 1	2199 (100)	2202 (100)	4401 (100)
1	794 (36.1)	779 (35.4)	1573 (35.7)
2	793 (36.1)	834 (37.9)	1627 (37.0)
3	612 (27.8)	589 (26.7)	1201 (27.3)
≥ 2	1405 (63.9)	1423 (64.6)	2828 (64.3)

表 2.7.4.1－14　ベースラインの糖尿病の特性（全集団，ITT）（続き）

	------- Placebo ------- (N=2199)	--------- Cana -------- (N=2202)	-------- Total -------- (N=4401)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2)			
N	2199	2201	4400
Category, n (%)			
< 15	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
15 - < 30	89 (4.0)	83 (3.8)	172 (3.9)
30 - < 45	597 (27.1)	594 (27.0)	1191 (27.1)
45 - < 60	636 (28.9)	630 (28.6)	1266 (28.8)
60 - < 90	770 (35.0)	788 (35.8)	1558 (35.4)
≥ 90	106 (4.8)	105 (4.8)	211 (4.8)
Mean (SD)	56.0 (18.33)	56.3 (18.16)	56.2 (18.24)
Median	54.0	55.0	54.0
Range	(12;113)	(11;124)	(11;124)
Baseline ACR(mg/g)			
N	2199	2202	4401
Mean (SD)	1396.5 (1322.15)	1365.3 (1370.18)	1380.9 (1346.34)
Median	931.0	923.0	927.0
Range	(3;11437)	(4;14435)	(3;14435)
Baseline ACR(mg/mmol)			
N	2199	2202	4401
Mean (SD)	157.93 (149.537)	154.41 (154.959)	156.17 (152.267)
Median	105.30	104.40	104.75
Range	(0.3;1293.8)	(0.4;1632.6)	(0.3;1632.6)
Baseline ACR Group (mg/g), n (%)			
N	2199	2202	4401
≤ 1000	1163 (52.9)	1185 (53.8)	2348 (53.4)
> 1000	1036 (47.1)	1017 (46.2)	2053 (46.6)
Baseline Albuminuria, n (%)			
N	2199	2202	4401
Normo-albuminuria	15 (0.7)	16 (0.7)	31 (0.7)
Micro-albuminuria	245 (11.1)	251 (11.4)	496 (11.3)
Non-nephrotic range macroalbuminuria	1669 (75.9)	1702 (77.3)	3371 (76.6)
Nephrotic range macroalbuminuria	270 (12.3)	233 (10.6)	503 (11.4)
Baseline Systolic Blood Pressure (mmHg)			
N	2199	2202	4401
Category, n (%)			
≤140	1189 (54.1)	1205 (54.7)	2394 (54.4)
>140	1010 (45.9)	997 (45.3)	2007 (45.6)
Mean (SD)	140.2 (15.63)	139.8 (15.59)	140.0 (15.61)
Median	140.0	139.0	140.0
Range	(90;199)	(89;198)	(89;199)
Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
N	2199	2202	4401
Category, n (%)			
≤90	2025 (92.1)	2017 (91.6)	4042 (91.8)
>90	174 (7.9)	185 (8.4)	359 (8.2)
Mean (SD)	78.4 (9.38)	78.2 (9.36)	78.3 (9.37)
Median	80.0	79.0	79.0
Range	(46;118)	(43;110)	(43;118)

表 2.7.4.1－14　ベースラインの糖尿病の特性（全集団，ITT）（続き）

	------- Placebo ------- (N=2199)	--------- Cana -------- (N=2202)	-------- Total -------- (N=4401)
Baseline Serum HDL Cholesterol (mmol/L) - Fasting			
N	2188	2186	4374
Category, n (%)			
< 1.01	791 (36.2)	823 (37.6)	1614 (36.9)
≥ 1.01	1397 (63.8)	1363 (62.4)	2760 (63.1)
Mean (SD)	1.150 (0.3377)	1.150 (0.3553)	1.150 (0.3466)
Median	1.090	1.090	1.090
Range	(0.28;3.05)	(0.26;4.35)	(0.26;4.35)
Baseline Serum HDL Cholesterol (mg/dL) - Fasting			
N	2188	2186	4374
Mean (SD)	44.5 (13.06)	44.5 (13.75)	44.5 (13.41)
Median	42.0	42.0	42.0
Range	(11;118)	(10;168)	(10;168)
Baseline Serum LDL Cholesterol (mmol/L) - Fasting			
N	2188	2186	4374
Category, n (%)			
≤ 1.81	617 (28.2)	646 (29.6)	1263 (28.9)
>1.81	1571 (71.8)	1540 (70.4)	3111 (71.1)
Mean (SD)	2.481 (1.0321)	2.507 (1.1035)	2.494 (1.0683)
Median	2.330	2.310	2.320
Range	(0.25;9.35)	(0.17;8.59)	(0.17;9.35)
Baseline Serum LDL Cholesterol (mg/dL) - Fasting			
N	2188	2186	4374
Mean (SD)	95.9 (39.92)	97.0 (42.68)	96.4 (41.32)
Median	90.0	89.0	90.0
Range	(10;362)	(7;332)	(7;362)
Baseline Triglycerides (mmol/L)			
N	2188	2186	4374
Mean (SD)	2.225 (1.6722)	2.244 (1.5868)	2.234 (1.6300)
Median	1.790	1.840	1.810
Range	(0.35;23.41)	(0.34;22.11)	(0.34;23.41)
Baseline Triglycerides (mg/dL)			
N	2188	2186	4374
Mean (SD)	197.0 (148.11)	198.8 (140.54)	197.9 (144.37)
Median	159.0	163.0	160.0
Range	(31;2073)	(30;1958)	(30;2073)
History of Amputation, n (%)			
N	2199	2202	4401
Yes	115 (5.2)	119 (5.4)	234 (5.3)
No	2084 (94.8)	2083 (94.6)	4167 (94.7)

Note: Percentages calculated with the number of subjects with non-missing values in each group as the denominator.
Note: Non-nephrotic range macroalbuminuria is defined as ACR >300 mg/g and ≤ 3000 mg/g.
Note: Nephrotic range macroalbuminuria is defined as ACR > 3000 mg/g.
Note: ACR=Urine albumin/creatinine.
tsidem03.rtf generated by tsidem03.sas, 24JAN2019 14:36

また，ランダム化されたすべての被験者のうち 96.8%に高血圧の既往があった（表 2.7.4.1－15）．ベースラインの血圧（表 2.7.4.1－14）と，被験者は最大承認用量の ACEi 又は ARB を服

用することという治験実施計画書に規定された選択基準から，高血圧が標準治療によって部分的に管理されていたことが示唆された．

CV 疾患の既往に関して，アテローム動脈硬化性血管疾患の既往がある被験者の割合は50.4%であり，両投与群で均衡していた（表 2.7.4.1－15）．

表 2.7.4.1－15　ベースラインの CV 疾患の既往（全集団，ITT）

	-------- Placebo -------- (N=2199)	---------- Cana --------- (N=2202)	--------- Total --------- (N=4401)
History of CV Disease, n (%)			
Yes	1107 (50.3)	1113 (50.5)	2220 (50.4)
Atherosclerotic vascular disease history(a), n (%)			
History of Coronary	660 (30.0)	653 (29.7)	1313 (29.8)
History of Cerebrovascular	358 (16.3)	342 (15.5)	700 (15.9)
History of Peripheral Vascular Disease	515 (23.4)	531 (24.1)	1046 (23.8)
Any	1107 (50.3)	1113 (50.5)	2220 (50.4)
History of hypertension, n (%)			
Yes	2129 (96.8)	2131 (96.8)	4260 (96.8)
History of Heart Failure, n (%)			
Yes	323 (14.7)	329 (14.9)	652 (14.8)

Note: (a) Some participants had ≥ 1 type of atherosclerotic disease.
tsidem09_cvh.rtf generated by tsidem09_cvh.sas, 24JAN2019 14:36

2)　日本人集団

日本人集団の主要な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1－16 に示した．

日本人集団の年齢の平均値は 64.1 歳であり，被験者の 80.0%が男性であった．また，HbA1c の平均値は 7.67%, 糖尿病罹患期間の平均値は 17.61 年, eGFR の平均値は 62.0 mL/min/1.73m^2, 尿中 ACR の中央値は 903.0 mg/g であり，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は，それぞれ 142.8 mmHg，77.6 mmHg，BMI の平均値は 27.0 kg/m^2 であった．また，eGFR 層に関して，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 未満に層別された被験者は，それぞれ 20.9%，22.7%，及び 56.4%であった．CV 疾患の既往に関しては，日本人集団全体で 41.8%であり，心不全の既往は 5.5%であった．日本人集団において，カナグリフロジン群，プラセボ群の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．

全集団と比較すると，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．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.