表 2.7.4.1－16　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 2.7.4.1－16　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 2.7.4.1－17 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%，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 2.7.4.1－17　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 2.7.4.1－17　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 2.7.4.1－17　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 2.7.4.1－17　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 2.7.4.1－17　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 2.7.4.1－17　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 2.7.4.1－17　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

2.7.4.2　有害事象

(1)　CREDENCE 試験

本項の CREDENCE 試験からの有害事象及びその他の安全性データの概要は，二重盲検下の治験薬投与を 1 回以上受け，On-treatment 解析対象集団及び On-study 解析対象集団に含められた被験者 4397 名に基づいている．注意すべきこととして，この 2 つの解析対象集団の区別は解析に含める期間に関係しており，詳細については 2.7.4.1.1.1（表 2.7.4.1－3）に記述した．

ほとんどの安全性に関する記述には，CREDENCE 試験の On-treatment 解析対象集団を用いた要約及び解析を示した．この理由は，On-treatment 解析対象集団に治験薬の曝露と時間的関連性のある事象（治験薬の最後の曝露から 30 日以内に発現した有害事象，及び治験薬の最後の曝露から 2 日以内の臨床検査値又はバイタルサイン測定値）が含まれているためである．比較的発現率が低く，かつ治験薬の曝露と事象発現の間に時間的遅れが発生する可能性がある有害事象（下肢切断，骨折，悪性腫瘍，環状切除及び死亡）については，2.7.4 又は CREDENCE 試験の CSR（5.3.5.1－1）に On-study 解析対象集団の結果を示した．

CREDENCE 試験の治験実施計画書で指定されている注目すべき有害事象で，既知の副作用にも含まれている事象は，2.7.4.2.1.5 示した．注目すべき有害事象は，事前に規定した PT を用いて特定され，CSR に記載した（5.3.5.1－1 添付 PT1）．特筆すべき点として，その他の 2 つの有害事象（腎結石症及び高カリウム血症）は，事前に規定した用語分類を用いて追跡されたが，いずれも注目すべき有害事象とはみなされなかった．腎結石症は CSR 第 6.1.5.4.2 項（5.3.5.1－1 第 6.1.5.4.2 項）に記載し，高カリウム血症については 2.7.4.3.1.1 でカリウムの臨床検査値異常とともに考察した．

CKD 患者におけるカナグリフロジンの使用は，血糖コントロールの有効性の低下が予期されるため，制限されてきた．この集団における有害事象の詳細な評価を行うため，CREDENCE 試験の各 eGFR 層について層別の解析を実施した．選択された注目すべき有害事象については，これらのデータを詳細に示した．要約表は表 2.7.4.7－1 に示した．

CREDENCE 試験では，糖尿病性ケトアシドーシスの発現率は低かったが，詳細を示した（2.7.4.2.1.5.1.6）．

また，CREDENCE 試験における有害事象の新たな不均衡の有無を確認するために，事前に規定したスクリーニングを実施した．このスクリーニングプロセス及び結果は，2.7.4.2.1.1.2 の副作用の考察に示した．CREDENCE 試験では，新規の副作用は特定されなかった．

CREDENCE 試験の治験期間を考慮し，被験者の発現割合に加えて，人年あたりの事象発現率も示した．投与群間を比較するため，カナグリフロジン群とプラセボ群の人年あたりの事象発現率の差である IRD，及び 95%CI を示した．

(2)　CREDENCE 試験の日本人集団の追加解析

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，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．

(3)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における安全性解析対象集団は 308 名（カナグリフロジン群 154 名，プラセボ群 154 名）であり，治療期に移行したすべての被験者が含まれた．

本概要では，TA-7284-14 試験における安全性の結果を示した上で，有害事象の要約，及び注目すべき有害事象について，CREDENCE 試験の全集団と TA-7284-14 試験の安全性の結果の類似性を評価した．

2.7.4.2.1　有害事象の解析

(1)　有害事象の要約

1)　CREDENCE 試験

(a)　全集団

On-treatment 解析対象集団における有害事象の要約を表 2.7.4.2－1 に示した．有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率はプラセボ群よりカナグリフロジン群の方が低く，IRD は-27.88（95%CI：-51.62～-4.15）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00A_AE_IRD）．治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は両投与群で同程度であり，IRD は-5.73（95%CI：-14.99～3.53）であった．重篤な有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率も，プラセボ群よりカナグリフロジン群の方が低く，IRD は-19.19（95%CI：-34.64～-3.73）であった．死亡の 1000 人年あたりの事象発現率は両投与群で同程度であり，IRD は-3.41（95%CI：-9.41～2.60）であった．死亡については，2.7.4.2.1.2 で考察した．

表 2.7.4.2－1　有害事象の要約（全集団，On-treatment）

	------- Placebo ------- ------- (N=2197) ------		--------- Cana -------- ------- (N=2200) ------	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	1860 (84.7)	379.28	1784 (81.1)	351.40
Adverse Events Leading to Discontinuation	286 (13.0)	58.32	267 (12.1)	52.59
Adverse Events Related to Study Drug*	361 (16.4)	73.61	469 (21.3)	92.38
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	55 (2.5)	11.22	75 (3.4)	14.77
Serious Adverse Events	806 (36.7)	164.36	737 (33.5)	145.17
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	159 (7.2)	32.42	134 (6.1)	26.39
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	42 (1.9)	8.56	62 (2.8)	12.21
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	15 (0.7)	3.06	16 (0.7)	3.15
Death	122 (5.6)	24.88	109 (5.0)	21.47

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: *Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
tsfae00a_ae.rtf generated by tsfae00a_ae.sas, 24JAN2019 14:01

(b)　日本人集団

日本人集団における有害事象の要約を表 2.7.4.2－2 に示した.

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

全集団（表 2.7.4.2－1）と日本人集団の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率を比較すると，全集団ではプラセボ群及びカナグリフロジン群でそれぞれ 379.28 及び 351.40 であり，日本人集団ではそれぞれ 376.12 及び 362.96 と大きな差は認められなかった．同様に，治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は全集団ではプラセボ群及びカナグリフロジン群でそれぞれ 58.32 及び 52.59 であり，日本人集団ではそれぞれ 50.63 及び 41.09 と大きな差は認められなかった．一方，重篤な有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率を比較すると，全集団ではプラセボ群及びカナグリフロジン群でそれぞれ 164.36 及び 145.17 であり，日本人集団ではそれぞれ 122.96 及び 130.12 と日本人集団で低い結果であった. また，死亡の 1000 人年あたりの事象発現率に関しても，全集団ではプラセボ群及びカナグリフロジン群でそれぞれ 24.88 及び 21.47 であり，日本人集団ではそれぞれ 7.23 及び 6.85 と日本人集団で低い結果であった.

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

表 2.7.4.2－2　有害事象の要約（日本人集団，On-treatment）

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

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

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

2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2－3 に示した.

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

CREDENCE 試験の全集団（表 2.7.4.2－1）と 1000 人年あたりの事象発現率（プラセボ群，カナグリフロジン群）を比較すると，TA-7284-14 試験では，有害事象（TA-7284-14 試験：485.99，494.64，CREDENCE 試験：379.28，351.40）は高く，治験薬投与の中止に至った有害事象（TA-7284-14 試験：34.71，76.10，CREDENCE 試験：58.32，52.59），重篤な有害事象（TA-7284-14 試験：114.56，148.74，CREDENCE 試験：164.36，145.17）は同程度であった．また，死亡（TA-7284-14 試験：6.94，13.84，CREDENCE 試験：24.88，21.47）は低かったが，全般的に両試験間で大きな違いは認められなかった.

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

表 2.7.4.2－3　有害事象の要約（TA-7284-14 試験，SAF）

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

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

(2)　eGFR 層別の有害事象の要約

1)　CREDENCE 試験

(a)　全集団

eGFR 層別の有害事象の要約では，両投与群ともに eGFR が低いほど，有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率が上昇した（表 2.7.4.2－4）．死亡については，カナグリフロジン群では，発現率と eGFR 層に関連性は認められなかったが，プラセボ群では，eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層で最も発現率が低く，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満，及び 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の層の発現率は同程度であった．有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象，及び死亡の投与群間の結果は，表 2.7.4.2－1 と同様であった．表 2.7.4.2－1 で認められたとおり，重篤な有害事象の発現率は，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満，及び 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の層ではカナグリフロジン群の方が低かったが，eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層ではカナグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった．

表 2.7.4.2－4　eGFR 層別の有害事象の要約（全集団，On-treatment）

	------- Placebo -------		--------- Cana --------	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
eGFR Stratum ≥ 30 to <45 mL/min/1.73m²	N=656		N=655	
Any Adverse Events	572 (87.2)	413.51	563 (86.0)	394.78
Adverse Events Leading to Discontinuation	118 (18.0)	85.30	112 (17.1)	78.54
Adverse Events Related to Study Drug*	127 (19.4)	91.81	181 (27.6)	126.92
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	25 (3.8)	18.07	39 (6.0)	27.35
Serious Adverse Events	283 (43.1)	204.59	249 (38.0)	174.60
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	71 (10.8)	51.33	54 (8.2)	37.87
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	16 (2.4)	11.57	24 (3.7)	16.83
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	10 (1.5)	7.23	9 (1.4)	6.31
Death	41 (6.3)	29.64	34 (5.2)	23.84
eGFR Stratum ≥ 45 to <60 mL/min/1.73m²	N= 638		N= 640	
Any Adverse Events	544 (85.3)	387.66	521 (81.4)	345.69
Adverse Events Leading to Discontinuation	86 (13.5)	61.28	68 (10.6)	45.12
Adverse Events Related to Study Drug*	115 (18.0)	81.95	135 (21.1)	89.57
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	16 (2.5)	11.40	19 (3.0)	12.61
Serious Adverse Events	249 (39.0)	177.44	213 (33.3)	141.33
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	48 (7.5)	34.21	35 (5.5)	23.22
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	12 (1.9)	8.55	20 (3.1)	13.27
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	3 (0.5)	2.14	2 (0.3)	1.33
Death	39 (6.1)	27.79	29 (4.5)	19.24
eGFR Stratum ≥60 to <90 mL/min/1.73m²	N= 903		N= 905	
Any Adverse Events	744 (82.4)	351.37	700 (77.3)	326.55
Adverse Events Leading to Discontinuation	82 (9.1)	38.73	87 (9.6)	40.59
Adverse Events Related to Study Drug*	119 (13.2)	56.20	153 (16.9)	71.37
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	14 (1.6)	6.61	17 (1.9)	7.93
Serious Adverse Events	274 (30.3)	129.40	275 (30.4)	128.29
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	40 (4.4)	18.89	45 (5.0)	20.99
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	14 (1.6)	6.61	18 (2.0)	8.40
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	2 (0.2)	0.94	5 (0.6)	2.33
Death	42 (4.7)	19.84	46 (5.1)	21.46

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: *Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
Modified from: 5.3.5.1－1 Table 42, Table 43, Table 44

(b)　日本人集団

日本人集団の eGFR 層別の有害事象の要約を表 2.7.4.2－5，表 2.7.4.2－6 及び表 2.7.4.2－7 に示した．

eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m² 未満，及び 45 以上 60 mL/min/1.73m² 未満の層では，有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象，重篤な有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率はプラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の方が低かった．eGFR が 60 以上 90

mL/min/1.73m^{2}未満の層に関しては，有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は両投与群で同程度であり，プラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の方が重篤な有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は高かった．全体的には，いずれの eGFR 層も両投与群間の関係は，日本人集団全体の結果（表 2.7.4.2－2）と大きな違いはなかった．

全集団の結果（表 2.7.4.2－4）と比較すると，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^{2}未満の層では，有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は同程度であり，重篤な有害事象は日本人集団の方が低かった．eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^{2}未満の層では，有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は同程度であり，重篤な有害事象は全集団より日本人集団の方が高かった．また，eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^{2}未満の層では，治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は同程度であった．日本人集団で全集団より発現率が高い項目が一部に認められたが，全体的には，いずれの eGFR 層も両投与群間の関係は，全集団の結果と大きな違いはなかった．

表 2.7.4.2－5　eGFR 層別（30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満）の有害事象の要約（日本人集団，On-treatment）

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

	Placebo (N=8)		Cana (N=15)	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]
Any Adverse Events	8 (100.0)	398.26	15 (100.0)	375.05
Adverse Events Leading to Discontinuation	2 (25.0)	99.56	3 (20.0)	75.01
Adverse Events Related to Study Drug [a]	4 (50.0)	199.13	6 (40.0)	150.02
Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	1 (12.5)	49.78	1 (6.7)	25.00
Serious Adverse Events	2 (25.0)	99.56	3 (20.0)	75.01
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	1 (12.5)	49.78	1 (6.7)	25.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a]	1 (12.5)	49.78	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	1 (12.5)	49.78	0	0.00
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: [a] Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: [b] The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.1.3.1（改変）

表 2.7.4.2－6　eGFR 層別（45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満）の有害事象の要約（日本人集団，On-treatment）

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

	Placebo (N=16)		Cana (N=9)	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]
Any Adverse Events	16 (100.0)	403.20	7 (77.8)	332.69
Adverse Events Leading to Discontinuation	3 (18.8)	75.60	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug [a]	5 (31.3)	126.00	2 (22.2)	95.06
Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	1 (6.3)	25.20	0	0.00
Serious Adverse Events	10 (62.5)	252.00	4 (44.4)	190.11
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a]	0	0.00	1 (11.1)	47.53
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: [a] Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: [b] The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.1.4.1（改変）

表 2.7.4.2－7　eGFR 層別（60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）の有害事象の要約（日本人集団，On-treatment）

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

	Placebo (N=29)		Cana (N=33)	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]
Any Adverse Events	28 (96.6)	356.76	31 (93.9)	364.76
Adverse Events Leading to Discontinuation	2 (6.9)	25.48	3 (9.1)	35.30
Adverse Events Related to Study Drug [a]	8 (27.6)	101.93	8 (24.2)	94.13
Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	1 (3.4)	12.74	1 (3.0)	11.77
Serious Adverse Events	5 (17.2)	63.71	12 (36.4)	141.20
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	1 (3.0)	11.77
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a]	0	0.00	1 (3.0)	11.77
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	1 (3.4)	12.74	1 (3.0)	11.77

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: [a] Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: [b] The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.1.5.1（改変）

2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験の eGFR 層別の有害事象の要約を表 2.7.4.2－8, 表 2.7.4.2－9 及び表 2.7.4.2－10 に示した.

eGFR 層別での有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，両投与群で同程度であり，各層別の両投与群とも TA-7284-14 試験の全体の結果（表 2.7.4.2－3）と大きな差は認められなかった．中止に至った有害事象の投与群間の関係は，いずれの eGFR 層でも全体の結果と変わらず 1000 人年あたりの事象発現率はカナグリフロジン群の方が高かったが，重篤な有害事象については，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層でカナグリフロジン群の方が低かった．また，死亡については，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層ではプラセボ群 1 名，カナグリフロジン群 3 名，eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の層ではプラセボ群 1 名，eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層ではカナグリフロジン群 1 名が認められた.

CREDENCE 試験の全集団の結果（表 2.7.4.2－4）と比較すると，有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率はいずれの eGFR 層でも両投与群とも TA-7284-14 試験の方が高かった．中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，TA-7284-14 試験の方が，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層のプラセボ群で低く，eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の層のカナグリフロジン群で高かったが，全般的に両試験間で大きな違いは認められなかった．また，重篤な有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率においては，両投与群とも eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層で TA-7284-14 試験の方が低かったが，全般的に両試験間で大きな違いは認められなかった.

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

表 2.7.4.2－8　eGFR 層別（30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満）の有害事象の要約（TA-7284-14 試験，SAF）

	Placebo (N=40) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=41) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Subjects with at least one TEAE	36 (90.0)	494.62	39 (95.1)	492.27
Subjects with at least one adverse drug reaction	13 (32.5)	178.61	10 (24.4)	126.22
Subjects with at least one TESAE	13 (32.5)	178.61	12 (29.3)	151.47
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	1 (2.5)	13.74	1 (2.4)	12.62
Subjects with at least one TEAE leading to discontinuation of study drug	3 (7.5)	41.22	6 (14.6)	75.73
Subjects with at least one adverse drug reaction leading to discontinuation of study drug	1 (2.5)	13.74	1 (2.4)	12.62
Subjects with TEAE leading to death	1 (2.5)	13.74	3 (7.3)	37.87
Subjects with adverse drug reaction leading to death	0		0	

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event, TESAE: Treatment Emergent Serious Adverse Event
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.1.2

表 2.7.4.2－9　eGFR 層別（45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満）の有害事象の要約（TA-7284-14 試験，SAF）

	Placebo (N=50) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=49) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Subjects with at least one TEAE	46 (92.0)	477.11	46 (93.9)	497.16
Subjects with at least one adverse drug reaction	10 (20.0)	103.72	9 (18.4)	97.27
Subjects with at least one TESAE	9 (18.0)	93.35	17 (34.7)	183.73
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	0		0	
Subjects with at least one TEAE leading to discontinuation of study drug	4 (8.0)	41.49	9 (18.4)	97.27
Subjects with at least one adverse drug reaction leading to discontinuation of study drug	0		0	
Subjects with TEAE leading to death	1 (2.0)	10.37	0	
Subjects with adverse drug reaction leading to death	0		0	

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event, TESAE: Treatment Emergent Serious Adverse Event
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.1.3

表 2.7.4.2－10　eGFR 層別（60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）の有害事象の要約（TA-7284-14 試験，SAF）

	Placebo (N=64) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=64) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Subjects with at least one TEAE	58 (90.6)	487.91	58 (90.6)	494.26
Subjects with at least one adverse drug reaction	8 (12.5)	67.30	16 (25.0)	136.35
Subjects with at least one TESAE	11 (17.2)	92.53	14 (21.9)	119.30
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	0		1 (1.6)	8.52
Subjects with at least one TEAE leading to discontinuation of study drug	3 (4.7)	25.24	7 (10.9)	59.65
Subjects with at least one adverse drug reaction leading to discontinuation of study drug	0		3 (4.7)	25.57
Subjects with TEAE leading to death	0		1 (1.6)	8.52
Subjects with adverse drug reaction leading to death	0		0	

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event, TESAE: Treatment Emergent Serious Adverse Event
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.1.4

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　有害事象

(1) CREDENCE 試験

1) 全集団

いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象の内訳を，PT 別に表 2.7.4.2－11 に集計した．最も多く発現した有害事象のカナグリフロジン群の発現割合は，プラセボ群と同程度か，それより低かった．

表 2.7.4.2－11　いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象の内訳（全集団，On-treatment）

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	Placebo (N=2197) n (%)	Cana (N=2200) n (%)
Total no. subjects with the AEs	1860 (84.7)	1784 (81.1)
Blood and lymphatic system disorders	200 (9.1)	120 (5.5)
Anaemia	145 (6.6)	84 (3.8)
General disorders and administration site conditions	382 (17.4)	288 (13.1)
Oedema peripheral	202 (9.2)	121 (5.5)
Infections and infestations	1016 (46.2)	932 (42.4)
Nasopharyngitis	133 (6.1)	130 (5.9)
Pneumonia	131 (6.0)	98 (4.5)
Upper respiratory tract infection	118 (5.4)	93 (4.2)
Urinary tract infection	199 (9.1)	219 (10.0)
Investigations	451 (20.5)	343 (15.6)
Blood creatinine increased	203 (9.2)	144 (6.5)
Metabolism and nutrition disorders	690 (31.4)	604 (27.5)
Hyperkalaemia	159 (7.2)	135 (6.1)
Hypoglycaemia	237 (10.8)	225 (10.2)
Vascular disorders	387 (17.6)	365 (16.6)
Hypertension	200 (9.1)	150 (6.8)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
tsfae01c.rtf generated by tsfae01c.sas, 24JAN2019 14:03

スクリーニング（2.7.4.2.1.1.2 に記載のとおり）によって，更なる評価が必要なものとして特定された有害事象については，注目すべき有害事象を表 2.7.4.2－12 に，その他の有害事象を表 2.7.4.2－13 に列挙した．表 2.7.4.2－13 に列挙した有害事象の詳細情報は，2.7.4.2.1.1.2 に記載した．

表 2.7.4.2－12　スクリーニングの基準に合致した注目すべき有害事象

Adverse Event of Interest Preferred Term	Criteria
Male Mycotic Genital Infection	
Genital infection fungal	0 placebo; ≥4 canagliflozin
Balanoposthitis	95% CI excluded 0
Malignancies	
Colon cancer	95% CI excluded 0
Female Mycotic Genital Infection	
Vaginal discharge	0 placebo; ≥4 canagliflozin
Osmotic Diuresis	
Polyuria	95% CI excluded 0
Volume Depletion	
Hypotension	95% CI excluded 0
Diabetic ketoacidosis	
Diabetic ketoacidosis	95% CI excluded 0
Pancreatitis	
Pancreatitis	0 placebo; ≥4 canagliflozin

Source: 5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE，添付 TSFAE00_NLM_A (malignancies only)

表 2.7.4.2－13　スクリーニングの基準に合致したその他の有害事象

Preferred Term
Criteria Met: 0 placebo; ≥4 canagliflozin
Umbilical hernia
Oedema due to renal disease
Serum ferritin decreased
Cerebral small vessel ischaemic disease
Pneumonitis
Pulmonary fibrosis
Alopecia
Spinal osteoarthritis[a]
Constipation[b]
Criteria Met: 95% CI excluded 0 and ≥4 canagliflozin
Tinnitus
Gastrooesophageal reflux disease
Non-cardiac chest pain
Hyperphosphataemia
Diabetic foot
Pruritus genital

a)　Identified from serious adverse events.
b)　Identified from adverse events leading to study drug discontinuation.
Source: 5.3.5.1－1 TSFAE00_AE, TSFAE00_NLM_A_OS (malignancies only), TSFAE00_SAE, TSFAE00_DC

2)　日本人集団

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

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

(2)　TA-7284-14 試験

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

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

2.7.4.2.1.1.2　副作用

(1)　CREDENCE 試験

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

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

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

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

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

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

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

(2)　TA-7284-14 試験

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

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

2.7.4.2.1.2　死亡

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

本項で記述する死亡は，治験責任（分担）医師が有害事象 eCRF に記録した，転帰が「死亡」となったすべての有害事象を反映している．治験中に発現したすべての死亡の情報は，判定のために EAC に送られた．ただし，主要評価項目（2.7.3）では，死因が CV 又は腎臓にあると判定された死亡のみを解析した．原因を問わないすべての死亡は，副次評価項目であり，2.7.3 に示した．

On-study 解析対象集団における死亡の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群で，それぞれ 29.15 及び 35.34 であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_FATAL_OS_A）．死亡におけるカナグリフロジン群とプラセボ群の間の IRD は-6.19（95%CI : -12.78～0.40）であった．治験責任（分担）医師の判断による死亡の PT 別の要約は，CSR に記載されている（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_FATAL_OS_A, 添付 TSFAE01_FATAL_OS）．死亡のうち，発現率がプラセボ群よりもカナグリフロジン群の方が高かった事象はなく，IRD の 95%CI に 0 は含まれていなかった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_FATAL_OS，添付 TSFAE01B_FATAL_OS）．

2)　日本人集団

日本人集団における死亡した被験者一覧を表 2.7.4.2－14 に示した．

日本人集団において死亡した被験者数はプラセボ群で 1 名，カナグリフロジン群で 2 名であった．なお，プラセボ群の 1 名は原因を問わないすべての死亡として集計され，カナグリフロジン群の 2 名は EAC によって，いずれも「原因不明の死亡」と判定された．「原因不明の死亡」と判定されたカナグリフロジン群の 2 名は，統計解析計画書に従って，「CV 死」として集計された．

カナグリフロジン群の 2 名について，詳細を以下に記載した．カナグリフロジン群の 2 名のうち，1 名（[redacted]）は治験薬の投与終了後，約 2 ヶ月後に発現した死亡であり，もう 1 名（[redacted]）については，糖尿病性ニューロパチー，糖尿病性網膜症，高脂血症，高血圧，末梢血管障害，及び慢性心不全を含む合併症に加え，狭心症及び冠動脈バイパス術の既往もあり，CV 疾患のリスク因子を有する被験者であった．

- 被験者番号[redacted]（67 歳，男性）

本被験者は喫煙者であり，ベースライン時点で約 18 年前から糖尿病の病歴があり，約 8 年前から糖尿病性腎症の病歴があった．合併症として脂質異常症，頚動脈硬化症，高血圧などを有していた．ベースライン（1 日目）の血清クレアチニン値は 88 µmol/L（正常範囲：40～119 µmol/L）であり，eGFR は 77 mL/min/1.73m^2 であった．

投与 910 日目に被験者の都合（年齢のため来院が困難であった）により治験薬の投与が中止され，限定的な追跡調査に同意した．911 日目に治験終了時来院を実施した．

死亡（報告事象名：death NOS）は，致死的な高度の有害事象として報告され，発現日及び死亡日は 979 日目と報告された．本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．本事象に伴う非致死性の重篤な有害事象は認められなかった．被験者は 946 日目に電話で健康状態が良好であることが確認されたと報告された. 会社の浴槽で死亡しているところが発見され，剖検は実施されなかった．この死亡は「原因不明の死亡」と判定された．

- 被験者番号[redacted]（59 歳，男性）

本被験者には，ベースライン時点で約 25 年前から糖尿病の病歴があり，約 5 年前から糖尿病性腎症の病歴があった. 合併症として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，及び慢性心不全などを有していた．また，狭心症及び冠動脈バイパス術（ランダム化の約 5 年前）の既往もあった．ベースライン（1 日目）の血清クレアチニン値は 88 µmol/L（正常範囲：40～119 µmol/L），eGFR は 83 mL/min/1.73m^2 であった．

死亡（報告事象名：death unascertained）は 313 日目に発現し，致死的な高度の有害事象として報告され，治験薬との因果関係は「多分なし」と判断された．死亡日は 313 日目と報告された．被験者が最後に治験薬の投与を受けたのは 2016 年 10 月であったが，詳細は入手できなかった．本事象に伴う非致死性の重篤な有害事象は認められなかった．この死亡は「原因不明の死亡」と判定された．

表 2.7.4.2－14　死亡した被験者一覧（日本人集団，ITT）

Subject	Treatment	Screening eGFR Stratum	Reported term	System Organ Class /Preferred Term	System Organ Class (MedDRA/J) /Preferred Term (MedDRA/J)	Start date(Study day)	Severity	SAE	Causality	Outcome	End date(Study day) /Ongoing	AE duration (Days)	Action taken with study treatment
[redacted]	Cana	60 - < 90	DEATH(NOS)	General disorders and administration site conditions /Death	一般・全身障害および投与部位の状態 /死亡	09DEC2017 (979)	SEVERE	Serious	NOT RELATED	FATAL	09DEC 2017 (979)		NOT APPLICABLE
[redacted]	Cana	60 - < 90	DEATH UNASCERTAINED	General disorders and administration site conditions /Death	一般・全身障害および投与部位の状態 /死亡	25OCT2016 (313)	SEVERE	Serious	DOUBTFUL	FATAL	25OCT 2016 (313)		DRUG WITHDRAWN
[redacted]	Placebo	60 - < 90	SUICIDE	Psychiatric disorders /Completed suicide	精神障害 /自殺既遂	08JUN2017 (396)	SEVERE	Serious	NOT RELATED	FATAL	08JUN 2017 (396)		DOSE NOT CHANGED

MedDRA Version 21.0
MedDRA/J Version 21.0
Study day is relative day of onset: Day -1 is day before treatment, Day 1 is day of treatment, Day 2 is 1st day after treatment.
Source: 5.3.5.4－1 Listing 16.2.1.1.4

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における死亡した被験者一覧を表 2.7.4.2－15 に示した.

死亡した被験者の割合はカナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）であった．内訳は，カナグリフロジン群は自殺既遂，急性心筋梗塞，心筋梗塞，死亡（治療期開始日翌日の死亡）が各 1 名，プラセボ群は急性骨髄性白血病，死亡が各 1 名であり，死亡した 6 名とも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された.

死亡したカナグリフロジン群の被験者について，詳細を以下に記載した．カナグリフロジン群で急性心筋梗塞，心筋梗塞，治療期開始日翌日の死亡を発現した被験者については，CV 疾患のリスク因子を複数有しており，これらの有害事象の発現は被験者の背景因子に起因する可能性が高いと考える.

- 被験者番号[redacted]（53 歳，男性）

本被験者は，糖尿病の罹患期間が 7.8 年，糖尿病性腎症の罹患期間が 1.2 年であった．合併症として，糖尿病性ニューロパチー，糖尿病網膜症，高血圧，脂質異常症，高尿酸血症，高カリウム血症などを有していた．治療期開始日の eGFR は，35.7 mL/min/1.73m^2 であった.

急性心筋梗塞（報告事象名：Acute myocardial infarction）の経過として，本被験者は，治験薬投与開始 541 日後（TA-7284-14 試験では，治療期用治験薬投与開始日の翌日を治験薬投与開始 1 日後として記載，以下同様）に肩や肩甲骨，背中の痛みを訴え，嘔吐があった．治験薬投与開始 543 日後の未明に苦しんでいたため救急搬送され，翌日に急性心筋梗塞のため死亡した．治験責任医師の報告事象名は「急性心筋梗塞」であり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された.

- 被験者番号[redacted]（59 歳，男性）

本被験者は元喫煙者であり，糖尿病の罹患期間が 33.9 年，糖尿病性腎症の罹患期間は不明であった．合併症として，糖尿病性ニューロパチー，糖尿病網膜症，高血圧，脂質異常症，高尿酸血症，狭心症，脳梗塞，胃食道逆流性疾患などを有していた．また，BMI は 30.5 kg/m^2 で，治療期開始日の eGFR は，37.5 mL/min/1.73m^2 であった.

死亡（報告事象名：Death）の経過として，本被験者は，治験薬投与開始翌日の朝，自宅で死亡が確認され，死亡原因は尿細管壊死であったが，治験責任医師は尿細管壊死が直接の死因とは考えにくいことから「死亡」と報告した．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.

- 被験者番号[redacted]（50 歳，男性）

本被験者は喫煙者であり，糖尿病の罹患期間が 20.9 年，糖尿病性腎症の罹患期間は 1.6 年であった．合併症として，糖尿病性ニューロパチー，糖尿病網膜症，高血圧，脂質異常症，頚動脈狭窄，心室性期外収縮，脂肪肝などを有していた．治療期開始日の eGFR は，40.2 mL/min/1.73m^2 であった.

心筋梗塞（報告事象名：Myocardial infarction）の経過として，本被験者は，治験薬投与開始

207 日後の朝，死亡が確認され，死因は心筋梗塞であった．治験責任医師の報告事象名は「心筋梗塞」であり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．

- 被験者番号[redacted]（59 歳，男性）

本被験者は元喫煙者であり，糖尿病の罹患期間が 24.1 年，糖尿病性腎症の罹患期間は 0.7 年であった．合併症として，高血圧，脂質異常症，高尿酸血症，脂肪肝，先天性ビリルビン代謝異常，良性前立腺肥大症，慢性胃炎などを有していた．治療期開始日の eGFR は，75.8 mL/min/1.73m^2 であった．

自殺既遂（報告事象名：Completed suicide）の経過として，本症例は，治験薬投与開始 161 日後に死亡が確認され，一酸化炭素中毒による自殺であった．治験責任医師の報告事象名は「自殺既遂」であり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．

表 2.7.4.2－15　死亡した被験者一覧（TA-7284-14 試験，SAF）

Subject	Treatment	Observation Period eGFR Category	Reported Term	System Organ Class /Preferred Term	System Organ Class (MedDRA/J) /Preferred Term (MedDRA/J)	Start date (Study day)	Severity	SAE	Causality	Outcome	End date (Study day) /Ongoing	AE duration (Days)	Action taken with study treatment
[redacted]	Placebo	45=<, <60	Acute myeloid leukaemia	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) /Acute myeloid leukaemia	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/急性骨髄性白血病	15JUN2019 (370)	SEVERE	Serious	NO REASONABLEFATAL POSSIBILITY		12OCT2019 (489)	120	DRUG WITHDRAWN
[redacted]	TA-7284 100mg	30=<, <45	Acute myocardial infarction	Cardiac disorders /Acute myocardial infarction	心臓障害/急性心筋梗塞	30JAN2020 (542)	SEVERE	Serious	NO REASONABLEFATAL POSSIBILITY		02FEB2020 (545)	4	DRUG WITHDRAWN
[redacted]	TA-7284 100mg	30=<, <45	Death	General disorders and administration site conditions /Death	一般・全身障害および投与部位の状態/死亡	11MAY2018 (2)	SEVERE	Serious	NO REASONABLEFATAL POSSIBILITY		11MAY2018 (2)	1	DRUG WITHDRAWN
[redacted]	Placebo	30=<, <45	Unknown cause of death	General disorders and administration site conditions /Death	一般・全身障害および投与部位の状態/死亡	28OCT2019 (525)	SEVERE	Serious	NO REASONABLEFATAL POSSIBILITY		28OCT2019 (525)	1	DRUG WITHDRAWN
[redacted]	TA-7284 100mg	30=<, <45	Myocardial infarction	Cardiac disorders /Myocardial infarction	心臓障害/心筋梗塞	30DEC2018 (208)	SEVERE	Serious	NO REASONABLEFATAL POSSIBILITY		30DEC2018 (208)	1	DRUG WITHDRAWN
[redacted]	TA-7284 100mg	60=<, <90	Completed suicide	Psychiatric disorders /Completed suicide	精神障害/自殺既遂	27DEC2018 (162)	SEVERE	Serious	NO REASONABLEFATAL POSSIBILITY		27DEC2018 (162)	1	DRUG WITHDRAWN

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Study day is relative day of onset: Day -1 is day before treatment, Day 1 is day of treatment, Day 2 is 1st day after treatment.
Source: 5.3.5.1－2 Listing 16.2.7.1.4

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

両投与群で最も多く発現した重篤な有害事象の PT は，肺炎（カナグリフロジン群 2.9%，プラセボ群 3.9%）であり，次いで急性腎障害（カナグリフロジン群 1.9%，プラセボ群 2.3%）及び心不全（カナグリフロジン群 1.5%，プラセボ群 2.3%）であった．いずれかの投与群で 0.5%以上発現した重篤な有害事象におけるカナグリフロジン群での発現割合は，一過性脳虚血発作（カナグリフロジン群 0.5%，プラセボ群 0.2%）と皮膚潰瘍（カナグリフロジン群 0.8%，プラセボ群 0.4%）を除くすべての事象でプラセボ群と同程度，若しくは低い発現割合であった（5.3.5.1－1 第 6.1.4.2 項）．重篤な有害事象は SOC，PT 及び転帰に基づいて要約し，CSR に記載した（5.3.5.1－1 添付 TSFAE05_SAE）．

一過性脳虚血発作は，有効性評価項目として事前に規定されていなかったが，当該事象が非致死性脳卒中と判定される可能性がある場合は，EAC によって非致死性脳卒中に該当するかどうかが判定された．Major Adverse Cardiovascular Events（以下，MACE）（CV 死，非致死性心筋梗塞，及び非致死性脳卒中の複合評価項目）の結果は，2.7.3 で考察した．MACE の個々のイベントは，CSR 第 5.2.2 項で考察した（5.3.5.1－1 第 5.2.2 項）．

皮膚潰瘍及び下肢切断の前駆状態の可能性のあるその他の病変のイベントについては，2.7.4.2.1.5.1.1.2 で考察した．

発現の不均衡に関する有害事象のスクリーニング（2.7.4.2.1.1.2）では，膵炎，変形性脊椎症及び肺線維症という 3 つの重篤な有害事象（PT 別）が特定された．そのすべては，発現した被験者数がカナグリフロジン群で 4 名以上であったのに対して，プラセボ群では 0 名であった（表 2.7.4.2－12 及び表 2.7.4.2－13）．膵炎については，2.7.4.2.1.5.1.7 で考察した．変形性脊椎症及び肺線維症については，2.7.4.2.1.1.2 に記載した．

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

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験の重篤な有害事象の内訳を表 2.7.4.7－5 に示した．

重篤な有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 27.9%（43/154 名），プラセボ群 21.4%（33/154 名）であり，最も多く認められた事象は白内障｛カナグリフロジン群 5.8%（9/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）｝，心筋梗塞｛カナグリフロジン群 3.9%（6/154 名），プラセボ群 0.6%（1/154 名）｝であった．

非致死性の心筋梗塞を発現したカナグリフロジン群の被験者 5 名について，詳細を以下に記載した．心筋梗塞については，両投与群 7 名とも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断されており，被験者の背景因子に起因する可能性が高いと考える．なお，致死性の

心筋梗塞を発現した被験者の詳細については 2.7.4.2.1.2 に記載した.

- 被験者番号[redacted]（55 歳，男性）

本被験者は喫煙者であり，糖尿病の罹患期間が 12.2 年，糖尿病性腎症の罹患期間は 1.0 年であった．合併症として，糖尿病性ニューロパチー，糖尿病網膜症，高血圧，左室肥大などを有していた．治療期開始日の eGFR は，78.4 mL/min/1.73m^2 であった．

心筋梗塞（報告事象名：Recent myocardial infarction）の経過として，本被験者は，治験薬投与開始 174 日後の規定検査（心電図）にて V2-5 ST 上昇を認め，急性心筋梗塞と判断し他院に緊急搬送，心臓カテーテル検査により亜急性心筋梗塞と診断，翌日バイパス手術を施行した．治験薬投与開始 184 日後に治験を中止し，治験薬投与開始 187 日後に退院した．転帰は回復であった．治験責任医師は，糖尿病性腎症による合併症発症リスクが関係していると考えられるため，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断した.

- 被験者番号[redacted]（65 歳，男性）

本被験者は喫煙者であり，糖尿病の罹患期間が 1.9 年，糖尿病性腎症の罹患期間は 0.7 年であった．合併症として，糖尿病網膜症，高血圧，脂質異常症などを有していた．治療期開始日の eGFR は，68.7 mL/min/1.73m^2 であった.

心筋梗塞（報告事象名：Myocardial infarction）の経過として，本被験者は，治験薬投与開始 243 日後に他院で診察待ちの際突然胸が苦しくなりその旨を訴えたところ，心筋梗塞と診断，入院した．同日及び翌々日に冠動脈にそれぞれステントを留置した．治験薬投与開始 261 日後に退院した．治験薬投与開始 273 日後に治験を中止し，治験薬投与開始 294 日後に追加ステント留置を目的として再入院し，翌日ステント留置，翌々日に退院した．転帰は回復であった．治験責任医師は，原疾患，合併症に加え，喫煙者であることから，治験薬以外の要因によるものと考え，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断した.

- 被験者番号[redacted]（50 歳，男性）

本被験者は，糖尿病の罹患期間が 15.2 年，糖尿病性腎症の罹患期間は 0.8 年であった．合併症として，糖尿病網膜症，高血圧，高脂血症，腎性貧血，高尿酸血症などを有していた．治療期開始日の eGFR は，46.2 mL/min/1.73m^2 であった.

心筋梗塞（報告事象名：Myocardial infarction）の経過として，本被験者は，治験薬投与開始 707 日後から胃不快感があった．治験薬投与開始 710 日後に心筋梗塞のため他院に入院，冠動脈造影検査にて有意狭窄を認め，ステント留置した．治験薬投与開始 713 日後に治験を中止し，治験薬投与開始 723 日後に退院した．転帰は軽快であった．治験責任医師は，糖尿病や高血圧症，高脂血症など心筋梗塞の要因と考えられる基礎疾患を多く合併しており，それらが心筋梗塞の発症に影響を与えたと考えられることから，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断した.

- 被験者番号[redacted]（45 歳，男性）

本被験者は元喫煙者であり，糖尿病の罹患期間が 15.1 年，糖尿病性腎症の罹患期間は 0.2 年であった．合併症として，糖尿病網膜症，高血圧，脂質異常症，脂肪肝などを有していた．治療期開始日の eGFR は，85.4 mL/min/1.73m^2 であった．

心筋梗塞（報告事象名：Subacute myocardial infarction）の経過として，本被験者は，治験薬投与開始 500 日後に呼吸苦及び胸部不快感があり他院に救急搬送，急性心筋梗塞の診断にて経皮的冠動脈形成術施行，入院した．治験薬投与開始 505 日後に退院した．治験薬投与開始 532 日後の規定来院にて，状態安定しており，治験薬再開に問題ないと判断し，治験薬投与を再開した．転帰は軽快であった．治験責任医師は，2 型糖尿病，高血圧，脂質異常症を合併しており，心筋梗塞を発症しやすい状態であったことから，偶発的に起こった事象と考えられるため，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断した．

- 被験者番号[redacted]（70 歳，男性）

本被験者は喫煙者であり，糖尿病の罹患期間が 4.7 年，糖尿病性腎症の罹患期間は 0.9 年であった．合併症として，高血圧などを有していた．治療期開始日の eGFR は，62.8 mL/min/1.73m^2 であった．

心筋梗塞（報告事象名：Old myocardial infarction）の経過として，本被験者は，治験薬投与開始 728 日後の規定来院にて，安静時 12 誘導心電図検査にて T 波陰転にて虚血性心筋症が疑われ，心エコー検査を実施した．自覚症状はなく，治験薬投与開始 731 日後に入院，心臓カテーテル検査を実施し，陳旧性心筋梗塞と診断された．経皮的冠動脈インターベーションを施行し，ステントを留置した．治験薬投与開始 733 日後に退院した．転帰は軽快であった．治験責任医師は，合併症である高血圧症及び 2 型糖尿病の影響と考えられるため，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断した．

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

最も多く発現した治験薬投与の中止に至った有害事象は，血中クレアチニン増加（カナグリフロジン群 0.8%，プラセボ群 0.7%），皮膚潰瘍（カナグリフロジン群 0.8%，プラセボ群 0.7%），末期腎疾患（カナグリフロジン群 0.5%，プラセボ群 0.5%）及び糸球体濾過率減少（カナグリフロジン群 0.5%，プラセボ群 0.5%）であった．カナグリフロジン群における治験薬投与の中止に至った有害事象の発現割合は，急性心筋梗塞（カナグリフロジン群 0.4%，プラセボ群 0.1%），慢性腎臓病（カナグリフロジン群 0.3%，プラセボ群 0.1%未満），糖尿病性ケトアシドーシス（カナグリフロジン群 0.3%，プラセボ群 0.1%未満）及び便秘（カナグリフロジン群 0.2%，プラセボ群 0%）を除く，すべての PT でプラセボ群と同程度又はそれより低かった（5.3.5.1－1 第 6.1.4.3 項）．

発現の不均衡に関するスクリーニングによって特定された唯一の治験薬投与の中止に至っ

た有害事象は便秘であり，これについては 2.7.4.2.1.1.2 に記載した．スクリーニング基準に合致した，治験薬投与の中止に至った注目すべき有害事象の PT は存在しなかった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_DC）．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験の中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.7－6 に示した．

中止に至った有害事象の発現割合はカナグリフロジン群 14.3%（22/154 名），プラセボ群 6.5%（10/154 名）であり，最も多く認められた有害事象は心筋梗塞｛カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群は 0%（0/154 名）｝であった．死亡した被験者の詳細を 2.7.4.2.1.2 に，非致死性の重篤な心筋梗塞を発現した症例の詳細については，2.7.4.2.1.3 に記載した．

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　注目すべき有害事象

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

CREDENCE 試験のカナグリフロジン群及びプラセボ群で発現した注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2－16 に示した．これらの注目すべき有害事象は，CREDENCE 試験の治験実施計画書及び統計解析計画書に事前に規定されており，これらの事象の特定に用いる PT も事前に規定されていた．

表 2.7.4.2－16　注目すべき有害事象の要約（全集団）

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

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

次項からは（2.7.4.2.1.5.1.1～2.7.4.2.1.5.1.10），注目すべき有害事象のうち，下肢切断，骨折，体液量減少，急性腎障害を含む腎関連有害事象，悪性腫瘍，糖尿病性ケトアシドーシス，急性膵炎，男性及び女性生殖器感染症，浸透圧利尿について考察を示した．

注目すべき有害事象のうち，肝障害，尿路感染，低血糖，及び過敏症／皮膚反応については，CREDENCE 試験では，両投与群間に不均衡は認められなかった．各有害事象についての考察は，CSR に記載されている（それぞれ 5.3.5.1－1 第 6.1.5.8 項，第 6.1.5.9 項，第 6.1.5.12 項，及び第 6.1.5.16 項）．注目すべき点として，CREDENCE 試験では高度な低血糖（意識消失，痙

攣発作又は他者の補助が必要な低血糖）の発現はまれであり，両投与群ともに 1000 人年あたりの事象発現率は，0.1 未満であった（5.3.5.1－1 Table 97）.

2)　日本人集団

日本人集団の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2－17 に示した.

日本人集団では，注目すべき有害事象のうち，下肢切断，糖尿病性ケトアシドーシス，腎細胞癌，乳癌，褐色細胞腫，ライディッヒ細胞腫瘍，男性生殖器感染症，女性生殖器感染症，静脈血栓塞栓症，膵炎，及び光線過敏症は両投与群で発現しなかった．日本人集団で発現した注目すべき有害事象の詳細については 2.7.4.2.1.5.1.1～2.7.4.2.1.5.1.10 の各項に記載した.

日本人集団における低血糖の有害事象については，表 2.7.4.2－17 に示した通り，カナグリフロジン群 12.3%（7/57 名），プラセボ群 15.1%（8/53 名）で，両投与群間で同程度であった．また，生化学根拠のある低血糖の発現割合は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 40.4%（23/57 名），24.5%（13/53 名）であり，カナグリフロジン群の方が高かった（表 2.7.4.7－7）．一方で，高度な低血糖の発現割合については，プラセボ群で 5.7%（3/53 名）であったが，カナグリフロジン群では認められなかった（表 2.7.4.7－7）.

表 2.7.4.2－17　注目すべき有害事象の要約（日本人集団）

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

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

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

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

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

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

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

Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.16.1

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2－18 に示した．TA-7284-14 試験では，注目すべき有害事象のうち，下肢切断，乳癌，膀胱癌，ライディッヒ細胞腫瘍，褐色細胞腫は両投与群で発現しなかった. カナグリフロジン群では, 注目すべき有害事象のうち，体液量減少，骨折，浸透圧利尿，腎関連有害事象，糖尿病ケトアシドーシス，急性膵炎，尿路感染，上部尿路感染，男性生殖器感染，低血糖，悪性腫瘍が認められたが，全般的にプラセボ群の発現割合と大きな違いはなかった.

次項からは（2.7.4.2.1.5.1.1～2.7.4.2.1.5.1.10），注目すべき有害事象のうち，下肢切断，骨折，体液量減少，腎関連有害事象，悪性腫瘍，糖尿病性ケトアシドーシス，膵炎，男性及び女性生殖器感染症，浸透圧利尿について考察を示した.

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

表 2.7.4.2－18　注目すべき有害事象の要約（TA-7284-14 試験，SAF）

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

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

2.7.4.2.1.5.1.1　下肢切断及び下肢イベント

(1) CREDENCE 試験

CREDENCE 試験の治験実施計画書の改訂 INT[redacted] 以降，下肢切断は注目すべき有害事象に追加され，切断処置に関する詳細情報を収集するために[redacted] が導入された．専用の[redacted] が導入されるまでは，切断は治験責任（分担）医師によって，[redacted] に記録されていた．治験責任（分担）医師は，新規に発現したそれぞれの切断について[redacted] へ入力すること，及びランダム化後の 1 日目以降に発現したすべての切断についても遡及的に入力することを指示された．

治験責任（分担）医師は，1 回以上の切断が発現した日付ごとに[redacted] ページへ入力し，[redacted] に入力された日付ごとに 1 件として集計した．なお，同日に同じ解剖学的部位に複数の切断が実施された場合（例えば，足指 2 本の切断），当該切断を 1 件及び 1 部位とみなし，当該被験者を複数の切断を発現した被験者として集計しなかった．一方で，被験者が複数の解剖学的部位の切断を発現した場合は（例えば，足指及び中足骨横断），異なる部位の切断が同日であったか別の日であったかにかかわらず，それぞれの部位について 1 件ずつと集計し，複数の切断を発現した被験者としても集計した．

また，治験依頼者は，[redacted] に治験責任（分担）医師が未入力である切断の有無を確認するために，以下の用語/検索文字列を用いて，治験依頼者の臨床データベース（[redacted]）及び治験依頼者の医薬品安全性監視データベースの検索を実施した．

- ampu（切断），remov（除去），resection（切除），necrosectomy（壊死組織切除），disarticulation（関節離断術），exarticulation（関節離断術），BKA（膝下部切断），及び AKA（膝上部切断）．

更に，改訂 INT[redacted] 以降は，切断の前駆的イベントと考えられる有害事象（下肢イベント）に関する情報を収集するために，[redacted] も導入された．

本項では，次の順で下肢切断の解析結果を記載した．

- 下肢切断の発現率及び部位
- 初回発現までの期間
- 切断に関連するベースライン特性

上記に続いて，切断に関連した可能性のある有害事象（下肢イベント）の発現を次の順で記載した．

- 下肢イベントの発現率及びタイプ
- 下肢イベントのリスク因子
- 施行された治療

(2) TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験において，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．

2.7.4.2.1.5.1.1.1　下肢切断

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

On-study 解析対象集団を用いて，非外傷性下肢切断の有害事象を解析した．

(a)　下肢切断の発現率及び部位

すべての下肢切断の有害事象が非外傷性であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE32_AMP_OS）．ランダム化後に下肢切断を発現した被験者数は 133 名，下肢切断の件数は 183 件であった（表 2.7.4.2－19）．下肢切断を発現した被験者数は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 70 名（87 件）及び 63 名（96 件）であった．下肢切断の 1000 人年あたりの事象発現率は，両投与群間で同程度であり，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 12.34 及び 11.19 であった．IRD は 1.16（95%CI：-2.87～5.18）であった．

表 2.7.4.2－19 に示したとおり，プラセボ群と比較して，カナグリフロジン群と下肢切断の発現率上昇との関連性は認められなかった｛ハザード比（以下，HR）：1.11，95%CI：0.79～1.56｝．上記の解析の前提となった比例ハザード性を評価し，比例ハザード性が成立しないエビデンスは得られなかった（p=0.4228）（図 2.7.4.2－1）．

表 2.7.4.2－19　非外傷性下肢切断の発現率（全集団，On-study）

	Placebo (N=2197)	Cana (N=2200)
Subjects with any event, n(%)	63 (2.9)	70 (3.2)
Number of events	96	87
Subject-year of exposure to first event	5632	5672
Incidence rate(/1000 subject-years) (a)	11.19	12.34
IRD(/1000 subject-years) (minus Placebo) (b)		1.16(-2.87, 5.18)
HR (vs. Placebo) (c)		1.11(0.79, 1.56)

Note: (a) Incidence is based on the number of subjects with at least one amputation and not number of events. Incidence rates are per 1000 subject-years, where a subject's follow-up is calculated from Day 1 to the first amputation event date.
Note: (b) 95% CI is based on Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
Note: (c) Hazard ratio (HR) is from a Cox proportional hazards model stratified by screening eGFR strata (≥ 30 to <45, ≥ 45 to <60, ≥ 60 to <90 mL/min/1.73m^2), and including treatment as the explanatory variable.
tsfae32bb_amp_os.rtf generated by tsfae32bb_amp_os.sas, 24JAN2019 14:14

On-treatment 解析対象集団での解析でも同様の所見が得られた（HR：1.20，95%CI：0.81～1.78）（5.3.5.1－1 添付 TSFAE32BB_AMP）．On-treatment 解析対象集団では，治験薬投与の中止後 30 日を超えて発現した下肢切断 55 件の被験者 33 名（カナグリフロジン群 15 名，プラセボ群 18 名）が除外されていた．

ランダム化後に下肢切断を発現した被験者 133 名の大部分は，下肢切断の発現が 1 件のみで，1 件のみ発現した被験者数はカナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 55 名/70 名（79%），41 名/63 名（65%）であり，両投与群で同様であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE32T_AMP_OS_IRD）．

解剖学的部位別の下肢切断の有害事象の解析は，CSR に示している（5.3.5.1－1 添付 TSFAE32B_AMP_OS）．全体的に下肢切断の解剖学的部位別の分布は，カナグリフロジン群とプラセボ群で同様であり，最も多い切断部位は足指で，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 70.0%（切断した被験者 70 名中 49 名）及び 74.6%（切断した被験者 63 名中 47 名）であった. 解剖学的部位の最高位別の切断の分布もカナグリフロジン群とプラセボ群で同様であった．小切断（足指及び中足骨横断切断）の発現率は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも数値的に高かったが（1000 人年あたりの事象発現率は，それぞれ 8.33 及び 6.12）（HR：1.37，95%CI：0.88～2.11），大切断（足関節及びそれより上部）の発現率は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも数値的に低かった（1000 人年あたりの事象発現率は，それぞれ 3.82 及び 4.90）（HR：0.78，95%CI：0.44～1.36）（表 2.7.4.2－20）.

表 2.7.4.2－20　最高位別の非外傷性下肢切断の発現率（全集団，On-study）

	------ Placebo (N=2197) ------		-------- Cana (N=2200) -------		---------- Cana vs. Placebo ----------			
	n(%)	Rate(/1000 subject-years)	n(%)	Rate(/1000 subject-years)	IRD(/1000 subject-years)	95%CI	HR	95%CI
Total no. subjects with the AEs	63 (2.9)	11.02	70 (3.2)	12.14	1.12	(-2.84, 5.09)	1.11	(0.79, 1.56)
Minor amputation	35 (55.6)	6.12	48 (68.6)	8.33	2.20	(-0.94, 5.35)	1.37	(0.88, 2.11)
Toe	31 (49.2)	5.42	39 (55.7)	6.77	1.34	(-1.55, 4.24)		
Trans-metatarsal	4 (6.3)	0.70	9 (12.9)	1.56	0.86	(-0.48, 2.20)		
Major amputation	28 (44.4)	4.90	22 (31.4)	3.82	-1.08	(-3.55, 1.38)	0.78	(0.44, 1.36)
Ankle	1 (1.6)	0.17	0	0.00	-0.17			
Below-knee	16 (25.4)	2.80	10 (14.3)	1.73	-1.06	(-2.88, 0.75)		
Above-knee	11 (17.5)	1.92	12 (17.1)	2.08	0.16	(-1.56, 1.87)		

Note: Overall percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Percentages calculated with the number of subjects with amputation events in each group as denominator.
Note: The hierarchy of amputation location (lowest to highest): Toes, Trans-metatarsal, Ankle, Below Knee, Above Knee.
Note: Minor amputation - Toes, Trans-metatarsal. Major amputation - Ankle, Below Knee, Above Knee.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: 95% CI for the incidence rate difference (IRD) is based on the Normal approximation.
Note: Hazard ratio (HR) and its 95% CI are from a Cox proportional hazards model stratified by screening eGFR strata (≥ 30 to <45, ≥ 45 to <60, ≥ 60 to <90 mL/min/1.73m^2), and including treatment as the explanatory variable.
Note: Hazard ratio for minor amputation is based on an analysis which excludes subjects with major amputation. Corresponding IR and IRD are based on all subjects in the on-study analysis set.
tsfae32b1_amp_os_irdhr.rtf generated by tsfae32b1_amp_os_irdhr.sas, 24JAN2019 14:14

下肢切断を eGFR 層別に解析した結果を表 2.7.4.2－21 に示した．下肢切断の発現率，下肢切断の発現率に関する投与群間の差に対する eGFR の影響は認められなかった．

表 2.7.4.2－21　eGFR 層別の非外傷性下肢切断の発現率（全集団，On-study）

Subgroup		Placebo (N=2197)	Cana (N=2200)
Screening eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m^2	N	656	655
	Subjects with any event, n(%)	17 (2.6)	23 (3.5)
	Number of events	25	29
	Subject-year of exposure to first event	1674	1674
	Incidence rate(/1000 subject-years) (a)	10.16	13.74
	IRD(/1000 subject-years) (minus Placebo) (b)		3.58(-4.02, 11.18)
	HR (vs. Placebo) (c)		1.36(0.73, 2.54)
Screening eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m^2	N	638	640
	Subjects with any event, n(%)	23 (3.6)	15 (2.3)
	Number of events	34	19
	Subject-year of exposure to first event	1629	1679
	Incidence rate(/1000 subject-years) (a)	14.12	8.93
	IRD(/1000 subject-years) (minus Placebo) (b)		-5.18(-12.72, 2.35)
	HR (vs. Placebo) (c)		0.64(0.33, 1.22)
Screening eGFR 60 to <90 mL/min/1.73m^2	N	903	905
	Subjects with any event, n(%)	23 (2.5)	32 (3.5)
	Number of events	37	39
	Subject-year of exposure to first event	2329	2319
	Incidence rate(/1000 subject-years) (a)	9.87	13.80
	IRD(/1000 subject-years) (minus Placebo) (b)		3.93(-2.45, 10.30)
	HR (vs. Placebo) (c)		1.40(0.82, 2.39)

Note: (a) Incidence is based on the number of subjects with at least one amputation and not number of events. Incidence rates are per 1000 subject-years, where a subject's follow-up is calculated from Day 1 to the first amputation event date.
Note: (b) 95% CI is based on Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
Note: (c) Hazard ratio (HR) is from a Cox proportional hazard model and including treatment as the explanatory variable
tsfae32bb_amp_os_gfr.rtf generated by tsfae32bb_amp_os_gfr.sas, 24JAN2019 14:14

(b)　初回発現までの期間

下肢切断の初回発現までの期間を図 2.7.4.2－1 に示した．下肢切断の初回発現の時間的経過は両投与群で同様であった．

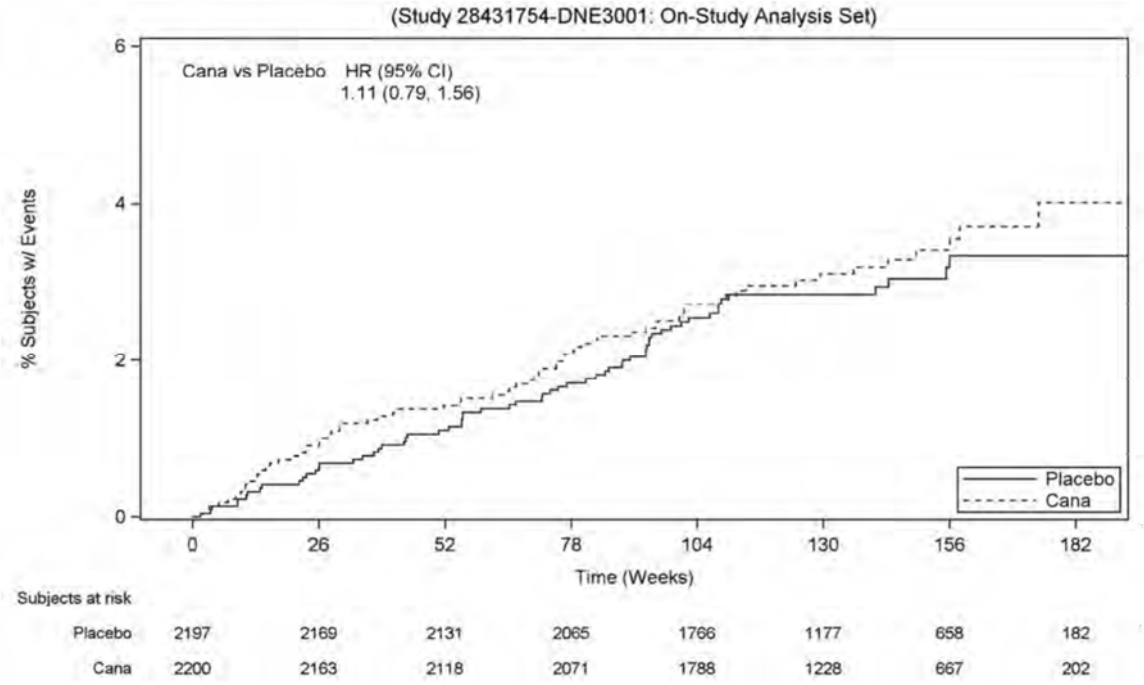


図 2.7.4.2－1　非外傷性下肢切断の Kaplan-Meier プロット（全集団，On-study）

Note: P-value for testing the proportional hazards (PH) assumption is 0.4228
[GSFAE01A_AMP_OS.rtf] [JNJ-28431754B¥DNE3001¥DBR_FINAL¥RE_CSR¥gsfae01a_amp_os.sas] 01FEB2019, 10:03

(c)　切断に関連するベースライン特性

文献のレビューに基づき，単変量解析で使用する 23 のベースライン特性を選択した．それぞれのベースライン特性を単一項として含めた（すなわち単変量アプローチの）比例ハザード回帰モデルを用いて，これらのベースライン特性と非外傷性下肢切断の関連性を評価した．この一連の単変量モデルにおける各因子の HR と 95%CI は，CSR に提示している（5.3.5.1－1 添付 TSFAE32H_AMP_OS_EXP）．この単変量解析では，次の 12 のベースライン特性が有意であることが確認された．

- 切断の既往，末梢血管疾患（以下，PVD），ニューロパチー，HbA1c（継続的に治療，並びに 8.0%を超えた又は 8.0%以下で分類），性別，CV 疾患，インスリンの使用，ループ利尿薬の使用，網膜症，糖尿病罹患期間（10 年以上，10 年未満），及びベースラインの eGFR

次に投与群（カナグリフロジン群又はプラセボ群）及び単変量解析で特定された上記の統計学的に有意なベースライン特性を用いた多変量比例ハザードモデルによって評価した．その後，この多変量モデルで統計学的な有意性に満たなかった因子を除外し，最終モデル（表 2.7.4.2－22）には投与群と残りの有意なベースライン特性のみを含めた．

統計学的に有意なベースライン特性について調整した後の結果は主要アプローチと一致しており，プラセボ群と比較してカナグリフロジン群では，下肢切断の発現リスク増大との関連性は認められなかった（HR：1.03，95%CI：0.73～1.45）．注目すべき点として，投与群とは関係なく，切断の既往ありは切断の既往なしと比較して，下肢切断の発現リスクを約 18 倍に増

大させた（HR：17.51，95%CI：11.32～27.09）．切断の既往に次いで下肢切断の発現リスクを増大させたリスク因子は，PVD の既往と HbA1c（8.0%を超えた又は 8.0%以下）であった．

表 2.7.4.2－22　非外傷性下肢切断に関連するベースライン特性の多変量解析（全集団，On-study）

Effect	Code	Hazard Ratio	------- 95% CI ------- LL	UL
Treatment	Cana vs Placebo	1.03	0.73	1.45
Amputation History	Y vs N	17.51	11.32	27.09
PVD (exclude Amputation history)	Y vs N	4.39	2.82	6.82
Neuropathy	Y vs N	1.60	1.09	2.36
Baseline HbA_{1c}	>8 vs ≤ 8	2.03	1.41	2.93
Gender	M vs F	1.74	1.14	2.65
Loop diuretic at baseline	Y vs N	1.49	1.02	2.17

tsfae32h_amp_os.rtf generated by tsfae32h_amp_os.sas, 11FEB2019 18:30

図 2.7.4.2－2 では，多変量解析で特定された各ベースライン特性の下肢切断の発現に関する HR 及び 95%CI を示した．その結果は，すべてのベースライン特性で 95%CI は 1 を含んでいた．切断の既往は，投与群とは関係なく下肢切断の高い発現率と関連しており，カナグリフロジン群とプラセボ群の群間の IRD も最も大きい値であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE32E_AMP_OS）．

統計学的に有意な異質性（p<0.1）を示唆する部分集団は，ベースライン時のニューロパチーと HbA1c であった（図 2.7.4.2－2）．これらの因子は，切断のリスク増大と関連することが過去にも報告されていた（Adler 1999; Arya 2018）．

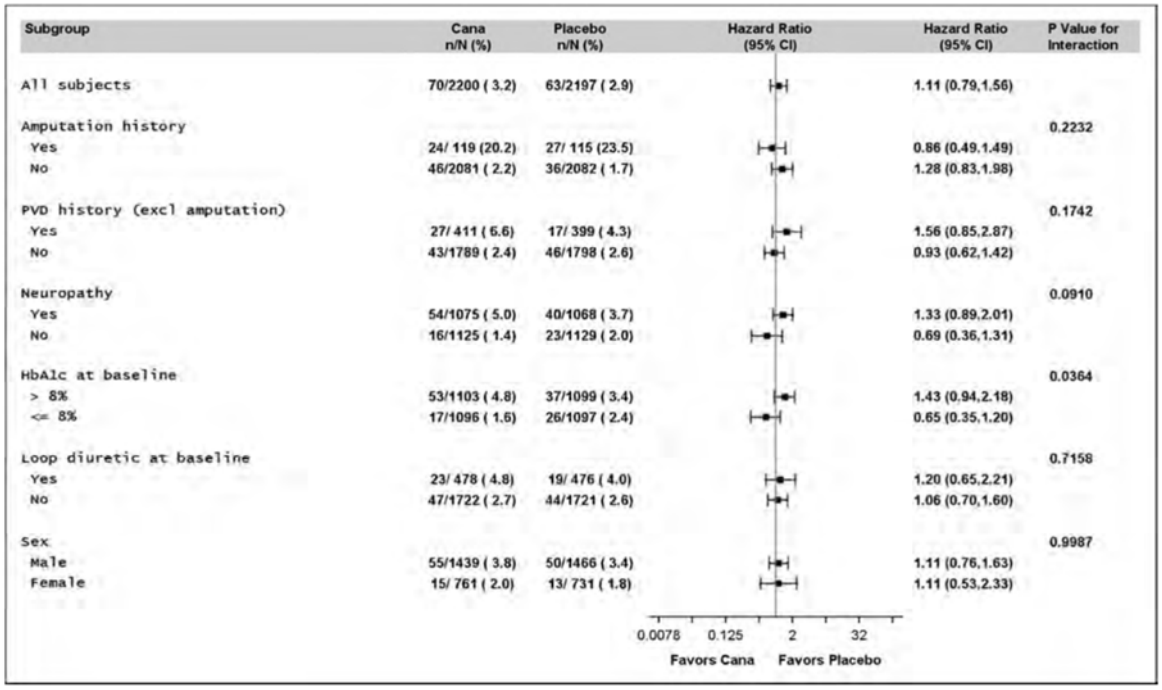


図 2.7.4.2－2　下肢切断に関連するベースライン特性による部分集団解析（全集団，On-study）

[GSFAE01E_AMP_OS.rtf] [JNJ-28431754B¥DNE3001¥DBR_FINAL¥RE_CSR¥gsfae01e_amp_os.sas] 24JAN2019, 13:45

非外傷性下肢切断と関連する，上記の解析で特定されたベースライン特性は，投与群間で均衡していた（2.7.4.1.3 及び 5.3.5.1－1 添付 TSFAE32F_AMP_OS）．表 2.7.4.2－23 では，カナグリフロジン群でランダム化後に下肢切断が発現した被験者に認められた切断と関連する主なベースライン特性に関して，カナグリフロジン群全体の被験者と比較して示した．ベースライン時に切断のリスク因子（切断の既往，PVD 又はニューロパチー）を 1 つ以上有していた割合は，下肢切断を発現したカナグリフロジン群の被験者では 94.3%であったのに対し，カナグリフロジン群の全体では 56.6%であった．同様に，ベースライン時に切断のリスク因子を 1 つ以上有していた割合は，下肢切断を発現したプラセボ群の被験者では 82.5%であったのに対し，プラセボ群の全体では 56.4%であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE32G_AMP_OS2）．

表 2.7.4.2－23　カナグリフロジン群の被験者と非外傷性下肢切断を発現したカナグリフロジン群の被験者のベースライン特性の比較（全集団，On-study）

	--- Cana Amputation Cases --- ---------- (N=70) ----------		------ Subjects on Cana ----- ---------- (N=2200) ---------	
Baseline Characteristics	n	%	n	%
Use of loop diuretic	23	32.9	478	21.7
Prior amputation	24	34.3	119	5.4
PVD*	27	38.6	411	18.7
Prior amputation/Use of loop diuretic	39	55.7	563	25.6
PVD*/Use of loop diuretic	40	57.1	784	35.6
Prior amputation/PVD*	51	72.9	530	24.1
Neuropathy	54	77.1	1075	48.9
Prior amputation/Use of loop diuretic/PVD*	56	80.0	869	39.5
PVD*/Neuropathy	58	82.9	1217	55.3
Prior amputation/Neuropathy	62	88.6	1104	50.2
Prior amputation/PVD*/Neuropathy	66	94.3	1246	56.6

Note: *subjects with history of amputation are excluded from the baseline PVD
Note: Baseline characteristic separated by '/' means the presence of at least one of these factors.
tsfae32g_amp_os.rtf generated by tsfae32g_amp_os.sas, 31JAN2019 18:05

2)　日本人集団

日本人集団において，下肢切断は認められなかった．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験において，下肢切断は認められなかった．

2.7.4.2.1.5.1.1.2　下肢イベント

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

(a)　下肢イベントの発現率及びタイプ

下肢切断は治験実施計画書の改訂 INT-[redacted] で注目すべき有害事象に指定された．事前に規定した PT 一覧（5.3.5.1－1 添付 PT1）に基づき，切断の前駆状態と考えられる下肢イベントに関する追加情報を治験実施計画書改訂 INT-[redacted] 以後は前向きに，それ以前に発現した事象についても後ろ向きに，治験責任（分担）医師が[redacted] に記録した．これらの下肢イベントは，続いて切断が施行された否かにかかわらず，[redacted] で情報を収集した．

治験実施計画書改訂 INT-[redacted] 以後は，実施医療機関に切断と関連する可能性のある有害事象を発現した被験者では治験責任（分担）医師により回復と判断されるまで，治験薬投与を中止するよう指示した．また，実施医療機関には，標準的な糖尿病診療ガイドライン及び地域の標準治療に従い，定期的な予防目的のフットケア及び足の症状の早期治療をすべての被験者に実施することも義務づけた．

表 2.7.4.2－24 はランダム化後に発現した下肢イベントの 1000 人年あたりの事象発現率がカナグリフロジン群及びプラセボ群で，それぞれ 55.52 及び 51.61 であったことを示している．また，表 2.7.4.2－25 に示したとおり，HR は 1.09，95%CI は 0.93～1.27 であった．

全体的に発現した下肢イベントの PT は，カナグリフロジン群とプラセボ群の間で均衡しており，最も多く発現した PT は，両投与群ともに皮膚潰瘍と蜂巣炎であった．有害事象に関するスクリーニングプロセスでは，有害事象としての糖尿病性足病変の発現に不均衡が確認され（IRD の 95%CI に 0 が含まれていなかった），これについては 2.7.4.2.1.1.2 に記載した．

On-treatment 解析対象集団でも発現率は同様であり，IRD は 3.27（95%CI：-6.02～12.57）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE33M2_LEE）．

表 2.7.4.2－24　いずれかの投与群で 0.5%以上発現した下肢イベントの内訳（全集団，On-study）

Dictionary-Derived Term	Placebo (N=2197) n (%)	Cana (N=2200) n (%)
Total no. subjects with the AEs	295 (13.4)	320 (14.5)
Incidence rate per 1000 person-years	51.61	55.52
Cellulitis	64 (2.9)	58 (2.6)
Diabetic foot	33 (1.5)	49 (2.2)
Erysipelas	10 (0.5)	9 (0.4)
Extremity necrosis	10 (0.5)	13 (0.6)
Gangrene	18 (0.8)	18 (0.8)
Infected skin ulcer	15 (0.7)	10 (0.5)
Intermittent claudication	6 (0.3)	11 (0.5)
Localised infection	19 (0.9)	19 (0.9)
Osteomyelitis	24 (1.1)	24 (1.1)
Peripheral arterial occlusive disease	38 (1.7)	45 (2.0)
Peripheral ischaemia	11 (0.5)	3 (0.1)
Peripheral vascular disorder	20 (0.9)	16 (0.7)
Skin ulcer	87 (4.0)	110 (5.0)
Wound	14 (0.6)	9 (0.4)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
tsfae33c_lee_os2.rtf generated by tsfae33c_lee_os2.sas, 24JAN2019 14:14

実施医療機関には，それぞれの下肢イベントについて，治験責任（分担）医師の医学的判断に基づき，当該下肢イベントを最もよく表現しているタイプを，事前に設定した選択肢一覧（重症虚血肢，末梢動脈閉塞性疾患，外傷，感染，潰瘍形成，及びその他）から 1 つを選択するよう依頼した（表 2.7.4.2－25）．全体的に，感染と潰瘍形成が両投与群ともに最も多く発現した下肢イベントであり，潰瘍形成の発現率はカナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも高かった（HR：1.33，95%CI：1.04～1.71）．

表 2.7.4.2－25　タイプ別の下肢イベントの発現率（全集団，On-study）

	---------- Placebo ----------		---------- Cana ----------		
Endpoint	n/N(%)	EVRT[a]	n/N(%)	EVRT[a]	HR[b] (95% CI)
Lower-extremity Event	295/2197 (13.4)	51.61	320/2200 (14.5)	55.52	1.09 (0.93, 1.27)
Critical Limb Ischemia	14/2197 (0.6)	2.45	18/2200 (0.8)	3.12	1.29 (0.64, 2.59)
Peripheral Arterial Occlusive Disease (eg, Intermittent Claudication)	57/2197 (2.6)	9.97	73/2200 (3.3)	12.67	1.28 (0.91, 1.81)
Trauma	14/2197 (0.6)	2.45	12/2200 (0.5)	2.08	0.85 (0.39, 1.84)
Infections	142/2197 (6.5)	24.84	142/2200 (6.5)	24.64	0.99 (0.78, 1.25)
Ulceration	110/2197 (5.0)	19.24	146/2200 (6.6)	25.33	1.33 (1.04, 1.71)
Other	33/2197 (1.5)	5.77	25/2200 (1.1)	4.34	0.75 (0.45, 1.26)

Note: [a] Event rate per 1000 patient-years. The denominator is the total follow-up time (study duration).
Note: [b] Hazard ratio (canagliflozin compared to placebo) and its 95% CI are estimated using a Cox proportional hazards model stratified by screening eGFR strata (≥ 30 to <45, ≥ 45 to <60, ≥ 60 to <90 mL/min/1.73m^2), and including treatment as the explanatory variable.
Note: [c] The on-study analysis set is identical to the ITT analysis set, except it is restricted to subjects who received at least one dose of study medication.
tsfae33m_lee_os.rtf generated by tsfae33m_lee_os.sas, 24JAN2019 14:15

(b)　下肢イベントのリスク因子

[redacted] では，事前に設定した選択肢（PVD，構造的変形，ニューロパチーの新規発現，ニューロパチーの既往，外傷，及びその他）から，治験責任（分担）医師が特定した下肢イベントに寄与しているリスク因子も収集した．全体的に，事前に設定したカテゴリーに含まれるリスク因子は両投与群で均衡しており，最も多く認められたのは PVD であった（カナグリフロジン群及びプラセボ群で，それぞれ 59.4%及び 57.3%）（5.3.5.1－1 添付 TSFAE33N_LEE_OS）．

下肢イベントを発現した被験者に関して，下肢切断の発現リスクと関連することが確認されたベースライン特性の分布は，両投与群で均衡していた（5.3.5.1－1 添付 TSFAE32F_AMP_OS2）．

(c)　施行された治療

全体的に，下肢イベントに対する介入処置は両投与群で均衡していた．下肢イベントの大多数は，併用療法（カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 67.5%及び 65.8%）又は非侵襲的治療法（カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 40.0%及び 33.2%）で処置された．下肢イベントに対し，複数の治療法を施行された被験者もいた（5.3.5.1－1 Table 56）．

切断によって治療された下肢イベントについては，治験責任（分担）医師の医学的判断に基づき，当該下肢イベントを最もよく表現しているタイプを事前に設定した選択肢一覧から CSR に提示した（5.3.5.1—1 Table 57）．切断によって治療された下肢イベントに対して最も多く選択されたタイプは感染であり（カナグリフロジン群で 60.0%，プラセボ群で 65.1%），次いで潰瘍形成（カナグリフロジン群で 25.7%，プラセボ群で 27.0%）が多かった．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における下肢イベントの有害事象の内訳を表 2.7.4.2－26 に示した．

下肢イベントの有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 4.5%（7/154 名），プラセボ群 6.5%（10/154 名）で，両投与群間で同程度であった．

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

表 2.7.4.2－26　下肢イベントの有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）

		Placebo (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)
Lower-extremity Events		10 (6.5) 34.71	7 (4.5) 24.21
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.6) 3.47	3 (1.9) 10.38
Cellulitis	蜂巣炎	4 (2.6) 13.89	2 (1.3) 6.92
Wound	創傷	5 (3.2) 17.36	1 (0.6) 3.46
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.6) 3.47	1 (0.6) 3.46
Osteitis	骨炎	1 (0.6) 3.47	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－2

2.7.4.2.1.5.1.2　骨折

(1) CREDENCE 試験

1) 全集団

治験責任（分担）医師は，骨折の可能性がある有害事象を特定し，有害事象 eCRF 及び骨折 eCRF に記録した．また，治験依頼者は，臨床データベース（有害事象の eCRF 及び診断又は治療手技の eCRF）の検索を実施し，有害事象又は治療手技の入力によって骨折の可能性が示唆されているが，治験責任（分担）医師が骨折 eCRF に未入力の事象があった場合，治験責任（分担）医師にその旨を警告した．

すべての骨折の有害事象は，独立骨折判定委員会（以下，FAC）による判定を受け，骨折であることを確認し，骨折のタイプ（軽度外傷性骨折，高度外傷性骨折，病的骨折，ストレス骨折，及びその他）と部位を特定した．FAC が定義した骨折のタイプは，CSR 第 6.1.5.2 項に提示されている（5.3.5.1－1 第 6.1.5.2 項）．

データの収集及び判定に関する詳細は，CSR の Supporting Documents にある FAC 業務手順書に記載されている（5.3.5.1－1）．

本項に示した骨折の有害事象に関するデータは，On-study 解析対象集団の中のすべての判定

済み骨折に関する結果である．判定済みの軽度外傷性骨折のみを用いた解析も実施した．On-treatment 解析対象集団についても，すべての判定済み骨折及び判定済み軽度外傷性骨折を対象として解析を実施した．これらの解析結果は，On-study 解析対象集団のすべての判定済み骨折の結果と一致していた（5.3.5.1－1 第 6.1.5.2 項）．

CREDENCE 試験では，カナグリフロジン群の被験者 80 名における 95 件及びプラセボ群の被験者 80 名における 95 件の骨折の有害事象の情報が，治験責任（分担）医師によって FAC に送られた．これらのうち，カナグリフロジン群及びプラセボ群のそれぞれ 80 件（84.2%）及び 79 件（83.2%）が，骨折の有害事象と判定された（5.3.5.1－1 添付 TSFAE20U_FR_OS）．

骨折の有害事象の発現率は，投与群間で同程度であり，カナグリフロジン群及びプラセボ群で，1000 人年あたりの事象発現率はそれぞれ 11.62 及び 11.90 であった（表 2.7.4.2－27）．IRD は- 0.29（95%CI：-4.35～3.77）であった（表 2.7.4.2－28）．

治験薬投与の中止に至った骨折の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，両投与群で 0.35 であった（表 2.7.4.2－27）．また，IRD は-0.00（95%CI：-0.97～0.96）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_DC_B_OS）．

重篤な有害事象として発現した骨折の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 4.68 及び 4.02 であった（表 2.7.4.2－27）．IRD は 0.66（95%CI：-1.80～3.12）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_SAE_B_OS）．骨折に起因する死亡は発生しなかった（表 2.7.4.2－27）．

高度な骨折の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 0.7%及び 0.6%であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE20H2_FR_OS）．

表 2.7.4.2－27　骨折の有害事象の要約（全集団，On-study）

	--- Placebo(N=2197) ---		----- Cana(N=2200) ----	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	68 (3.1)	11.90	67 (3.0)	11.62
Adverse Events Leading to Discontinuation	2 (0.1)	0.35	2 (0.1)	0.35
Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	4 (0.2)	0.69
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events	23 (1.0)	4.02	27 (1.2)	4.68
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	1 (<0.1)	0.17	1 (<0.1)	0.17
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	2 (0.1)	0.35
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: * Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total follow-up time (study duration).
tsfae20a_fr_os.rtf generated by tsfae20a_fr_os.sas, 24JAN2019 14:06

骨折の有害事象の HR は 0.98（95%CI：0.70～1.37）であった（表 2.7.4.2－28）．

表 2.7.4.2－28　骨折の有害事象の発現率（全集団，On-study）

	Placebo (N=2197)	Cana (N=2200)
Subjects with any event, n(%)	68 (3.1)	67 (3.0)
Number of events	79	80
Subject-year of exposure to first event	5624	5678
Incidence rate(/1000 subject-years) (a)	12.09	11.80
IRD(/1000 subject-years) (minus Placebo) (b)		-0.29(-4.35, 3.77)
HR (vs. Placebo) (c)		0.98(0.70, 1.37)

Note: Incidence is based on the number of subjects with at least one fracture and not number of events.
Note: (a) Incidence rates are per 1000 subject-years, where a subject's follow-up time is calculated from Day 1 to the first fracture event date.
Note: (b) 95% CI is based on Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
Note: (c) Hazard ratio (HR) is from a Cox proportional hazards model stratified by screening eGFR strata (≥ 30 to <45, ≥ 45 to <60, ≥ 60 to <90 mL/min/1.73m^2), and including treatment as the explanatory variable.
tsfae20b_fr_os.rtf generated by tsfae20b_fr_os.sas, 24JAN2019 14:06

以下では，骨折の有害事象のタイプ別及び解剖学的部位別の発現率を，被験者の割合と 1000 人年あたりの事象発現率として示した．一部の被験者は複数の骨折を発現したため，同じ被験者が複数のカテゴリーに集計されている場合がある．

骨折の有害事象の大多数は軽度外傷性であった（表 2.7.4.2－29）．さまざまなタイプを通して骨折の有害事象の発現率は両投与群間でおおむね同様であり，その IRD の 95%CI には 0 が含まれていた．

表 2.7.4.2－29　タイプ別の骨折の有害事象の発現率（全集団，On-study）

	---- Placebo (N=2197) --		----- Cana (N=2200) ----		----- Cana vs. Placebo -----	
Fracture Type (a)	n(%)	Rate(/1000 subject-years)	n(%)	Rate(/1000 subject-years)	IRD(/1000 subject-years)	95% CI
Total no. subjects with adverse events	68 (3.1)	12.09	67 (3.0)	11.80	-0.29	(-4.35, 3.77)
Total no. subjects with adjudicated fracture type (a)	68 (100)	12.09	67 (100)	11.80	-0.29	(-4.35, 3.77)
High trauma	10 (14.7)	1.78	7 (10.4)	1.23	-0.55	(-2.07, 0.98)
Low trauma	48 (70.6)	8.53	51 (76.1)	8.98	0.45	(-3.04, 3.93)
Pathological	2 (2.9)	0.36	1 (1.5)	0.18	-0.18	(-1.03, 0.67)
Stress	0	0.00	2 (3.0)	0.35	0.35	
Other	10 (14.7)	1.78	6 (9.0)	1.06	-0.72	(-2.21, 0.76)

Note: Overall percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Percentages calculated with the number of subjects with fracture events in each group as denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: (a) Adjudicated fracture type for confirmed fractures by the FAC.
Note: Events not confirmed as a fracture or without information available to the FAC are excluded.
Note: The same subject may be counted under different fracture type categories.
Note: 95% CI is based on the Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
tsfae00_fr_os.rtf generated by tsfae00_fr_os.sas, 24JAN2019 14:02

各解剖学的部位別の骨折の有害事象の発現率は両投与群間で同程度であり，各解剖学的部位

についての IRD の 95%CI には 0 が含まれていた（表 2.7.4.2－30）．被験者の大多数が下肢の骨折を発現した．最も多く発現した下肢の骨折は足，足関節，及び股関節であり，それらの発現率は投与群間でおおむね同程度であった．上肢骨折及びその他の骨折（骨盤，頭蓋又は顔面骨，脊椎，及び胸郭）を発現した被験者の割合も両投与群間で同程度であり，これらの各解剖学的部位別の骨折の分布についても同様であった（5.3.5.1－1 Table 62）．

表 2.7.4.2－30　解剖学的部位別の骨折の有害事象の発現率（全集団，On-study）

	---- Placebo (N=2197) ---		---- Cana (N=2200) ----		----- Cana vs. Placebo -----	
Fracture Region (a)	n(%)	Rate(/1000 subject-years)	n(%)	Rate(/1000 subject-years)	IRD(/1000 subject-years)	95% CI
Total no. subjects with adverse events	68 (3.1)	12.09	67 (3.0)	11.80	-0.29	(-4.35, 3.77)
Total no. subjects with adjudicated fracture region (a)	68 (100)	12.09	67 (100)	11.80	-0.29	(-4.35, 3.77)
Lower limb	34 (50.0)	6.05	33 (49.3)	5.81	-0.23	(-3.12, 2.65)
Upper limb	21 (30.9)	3.73	22 (32.8)	3.87	0.14	(-2.19, 2.47)
Other	15 (22.1)	2.67	18 (26.9)	3.17	0.50	(-1.55, 2.56)

Note: Overall percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Percentages calculated with the number of subjects with fracture events in each group as denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: (a) Adjudicated fracture region for confirmed fractures by the FAC.
Note: Events not confirmed as a fracture or without information available to the FAC are excluded.
Note: The same subject may be counted under different anatomical region categories.
Note: 95% CI is based on the Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
tsfae00_fr_reg_os.rtf generated by tsfae00_fr_reg_os.sas, 24JAN2019 14:02

図 2.7.4.2－3 は，骨折の有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロットを示しており，治験期間中の両投与群の曲線はおおむね重なっていた．

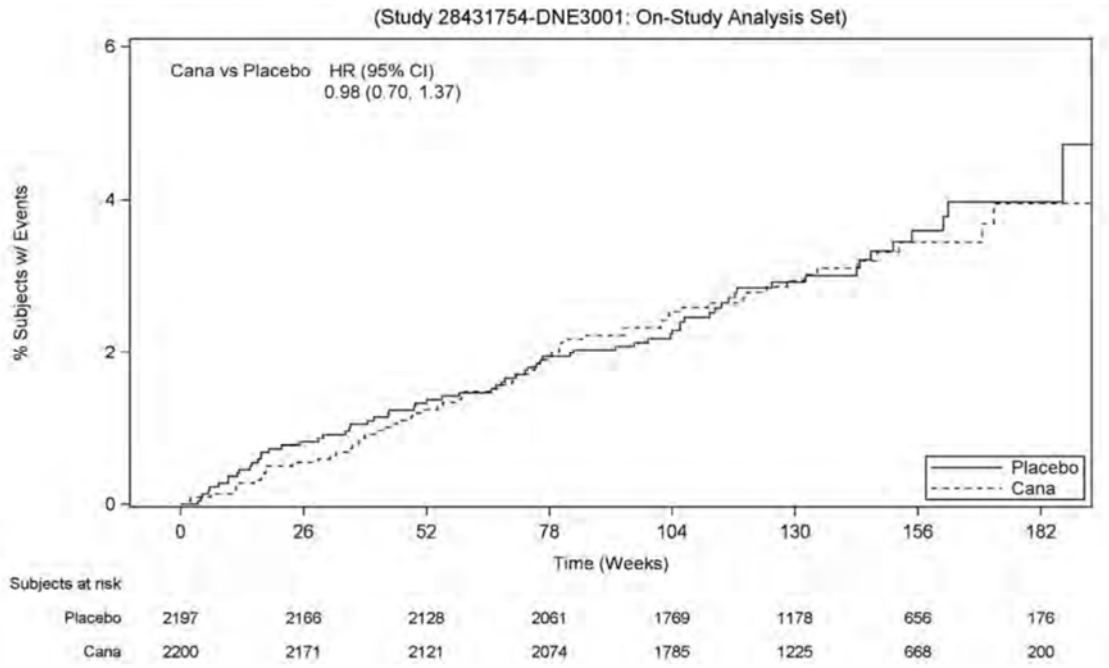


図 2.7.4.2－3　骨折の有害事象の Kaplan-Meier プロット（全集団，On-study）

[GSFAE02_FR_OS.rtf] [JNJ-28431754B¥DNE3001¥DBR_FINAL¥RE_CSR¥gsfae02_fr_os.sas] 24JAN2019, 13:45

両投与群ともに，骨折の有害事象の発現率は，65 歳以上の被験者，骨折の既往がある被験者，及び女性被験者で比較的高いことが認められた（図 2.7.4.2－4）．部分集団解析の多重検定及びランダム化されていない性質を考慮に入れた場合，年齢，性別，及び地域の部分集団が，投与群に関して異質性のエビデンス（交互作用についての p 値が 0.1 未満）を示した．これらの部分集団には異質性が認められたが，各部分集団の重複及び世界のその他の地域を除くすべての部分集団の HR の 95%CI には 1 が含まれていた．この異質性を説明づける部分集団間の差異を見つけるために，ベースライン特性と骨折のタイプ及び解剖学的部位を検証したが，有意な差異は認められなかった（5.3.5.1－1 第 6.1.5.2 項）．

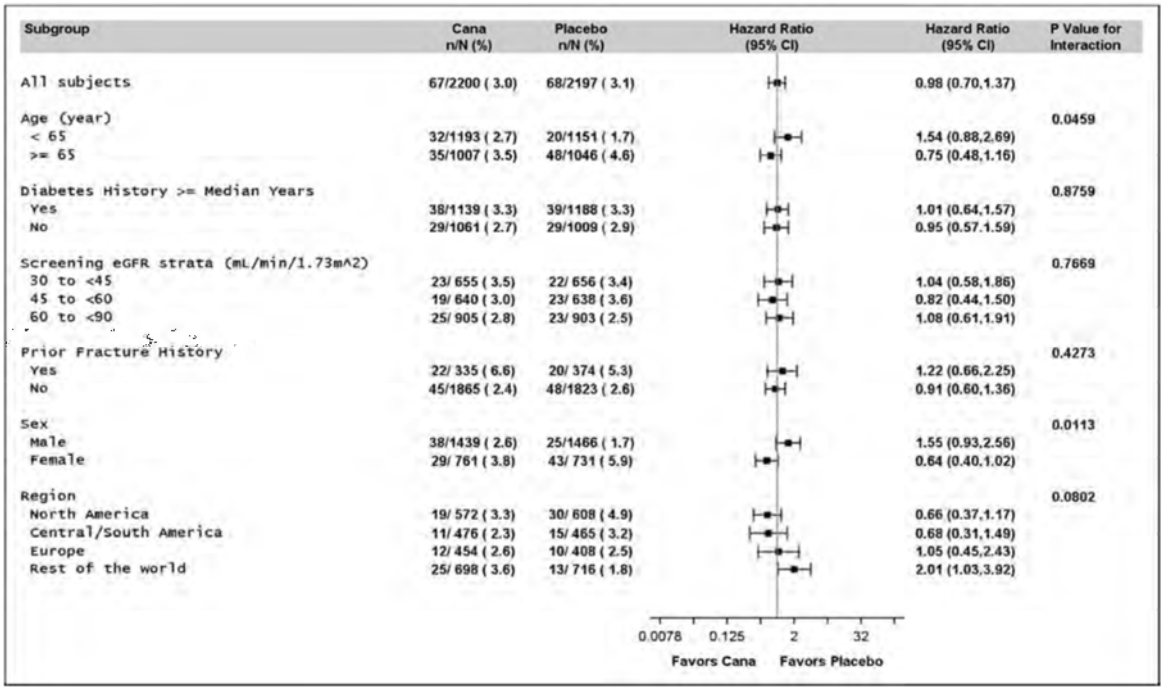


図 2.7.4.2－4　骨折の有害事象の部分集団解析（全集団，On-study）

[GSFAE02KK1A_FR_OS.rtf] [JNJ-28431754B¥DNE3001¥DBR_FINAL¥RE_CSR¥gsfae02kk1a_fr_os.sas]
01FEB2019, 16:06

治験責任（分担）医師の医学的判断によると，骨折の有害事象の大多数は転倒と関連しており（FAC では未判定），転倒した被験者は両投与群で同数であった．転倒の大多数は，浮動性めまいを伴わない平衡障害によるものであった. 浮動性めまいを伴わない平衡障害に関連した骨折の有害事象を発現した被験者数はプラセボ群の方が多く，血圧の変化（血圧低下，起立性低血圧，体位性めまい，及び失神寸前の状態）に関連した骨折の有害事象を発現した被験者数はカナグリフロジン群の方がわずかに多かった（表 2.7.4.2－31）.

表 2.7.4.2－31　転倒に関連した骨折の有害事象の内訳（全集団，On-study）

	Placebo (N=2197) n (%)	Cana (N=2200) n (%)
Total no. subjects with adjudicated fractures	68 (3.1)	67 (3.0)
Total no. subjects with adjudicated fractures associated with fall	51	51
The Fall Closely Associated with		
Blood Pressure Decreases	0	2 (3.9)
Hypoglycemia	0	1 (2.0)
Loss of Balance Without Dizziness	48 (94.1)	40 (78.4)
Orthostatic Hypotension	0	1 (2.0)
Postural Dizziness	3 (5.9)	4 (7.8)
Presyncope	0	3 (5.9)

Note: Overall percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Percentages calculated with the number of subjects with adjudicated fractures associated with fall events in each group as the denominator.
Note: Subjects can be included in more than one categories associated with fall.
Note: Reason for fall was not provided for one subject in the placebo group.
tsfae20i_fr_os.rtf generated by tsfae20i_fr_os.sas, 24JAN2019 14:06

eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層の骨折の有害事象の発現率は，より低い eGFR 層よりも低かった．3 つの eGFR 層のすべてにおいて，カナグリフロジン群とプラセボ群の骨折の有害事象の発現率は同程度であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE20KK1A_FR_OS）．

- eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層のカナグリフロジン群及びプラセボ群における 1000 人年あたりの事象発現率は，それぞれ 13.73 及び 13.17 であり，IRD は 0.57（95%CI：-7.47～8.61）であった．HR は 1.04（95%CI：0.58～1.86）であった．

- eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の層のカナグリフロジン群及びプラセボ群における 1000 人年あたりの事象発現率は，それぞれ 11.39 及び 14.12 であり，IRD は-2.73（95%CI：-10.64～5.18）であった．HR は 0.82（95%CI：0.44～1.50）であった．

- eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層のカナグリフロジン群及びプラセボ群における 1000 人年あたりの事象発現率は，それぞれ 10.70 及び 9.89 であり，IRD は 0.81（95%CI：-5.14～6.76）であった．HR は 1.08（95%CI：0.61～1.91）であった．

2)　日本人集団

日本人集団の骨折の有害事象の要約を表 2.7.4.2－32 に示した．

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

日本人集団のタイプ別の骨折の有害事象の発現率を表 2.7.4.2－33 に示した．日本人集団の

両投与群で発現した骨折はすべて軽度外傷性であった.

日本人集団の解剖学的部位別の骨折の有害事象の発現率を表 2.7.4.2－34 に示した. 日本人集団では, プラセボ群で被験者 2 名が, 上肢の骨折を発現しており, カナグリフロジン群では, 1 名が下肢の骨折, 2 名がその他の骨折を発現していた.

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

表 2.7.4.2－32　骨折の有害事象の要約（日本人集団，On-study）

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

	Placebo (N=53)		Cana (N=57)	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]
Any Adverse Events	2 (3.8)	13.38	3 (5.3)	18.26
Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug [a]	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a]	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: [a] Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: [b] The Denominator is the total follow-up time (study duration).
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.1.6.1（改変）

表 2.7.4.2－33　タイプ別の骨折の有害事象の発現率（日本人集団，On-study）

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

	Placebo (N=53)		Cana (N=57)		Cana vs. Placebo	
Fracture Type (a)	n(%)	Rate(/1000 Subject-years)	n(%)	Rate(/1000 Subject-years)	IRD(/1000 Subject-years)	95% CI
Total no. subjects with the AEs	2 (3.8)	13.53	3 (5.3)	18.54	5.01	(-31.92, 41.94)
Total no. subjects with adjudicated fracture type (a)	2 (100.0)	13.53	3 (100.0)	18.54	5.01	(-31.92, 41.94)
High trauma	0	0.00	0	0.00	0.00	
Low trauma	2 (100.0)	13.53	3 (100.0)	18.54	5.01	(-31.92, 41.94)
Pathological	0	0.00	0	0.00	0.00	
Stress	0	0.00	0	0.00	0.00	
Other	0	0.00	0	0.00	0.00	

Note: Overall percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Percentages calculated with the number of subjects with fracture events in each group as denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: (a) Adjudicated fracture type for confirmed fractures by the FAC.
Note: Events not confirmed as a fracture or without information available to the FAC are excluded.
Note: The same subject may be counted under different anatomical region categories.
Note: 95% CI is based on the Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.2.5.1

表 2.7.4.2－34　解剖学的部位別の骨折の有害事象の発現率（日本人集団，On-study）

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

	Placebo (N=53)		Cana (N=57)		Cana vs. Placebo	
Fracture Region (a)	n(%)	Rate(/1000 Subject-years)	n(%)	Rate(/1000 Subject-years)	IRD(/1000 Subject-years)	95% CI
Total no. subjects with the AEs	2 (3.8)	13.53	3 (5.3)	18.54	5.01	(-31.92, 41.94)
Total no. subjects with adjudicated fracture region (a)	2 (100.0)	13.53	3 (100.0)	18.54	5.01	(-31.92, 41.94)
Lower limb	0	0.00	1 (33.3)	6.18	6.18	
Upper limb	2 (100.0)	13.53	0	0.00	-13.53	
Other	0	0.00	2 (66.7)	12.36	12.36	

Note: Overall percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Percentages calculated with the number of subjects with fracture events in each group as denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: (a) Adjudicated fracture region for confirmed fractures by the FAC.
Note: Events not confirmed as a fracture or without information available to the FAC are excluded.
Note: The same subject may be counted under different anatomical region categories.
Note: 95% CI is based on the Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.2.6.1

(2)　TA-7284-14 試験

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

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

表 2.7.4.2－35　骨折の有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）

		Placebo (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Fracture		9 (5.8)	31.24	4 (2.6)	13.84
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0		1 (0.6)	3.46
Hand fracture	手骨折	0		1 (0.6)	3.46
Humerus fracture	上腕骨骨折	0		1 (0.6)	3.46
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0		1 (0.6)	3.46
Lower limb fracture	下肢骨折	0		1 (0.6)	3.46
Ankle fracture	足関節部骨折	2 (1.3)	6.94	0	
Rib fracture	肋骨骨折	2 (1.3)	6.94	0	
Wrist fracture	手首関節骨折	2 (1.3)	6.94	0	
Fibula fracture	腓骨骨折	1 (0.6)	3.47	0	
Foot fracture	足骨折	1 (0.6)	3.47	0	
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.6)	3.47	0	
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (0.6)	3.47	0	

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－4

2.7.4.2.1.5.1.3　体液量減少

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

On-treatment 解析対象集団における体液量減少の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 28.36 及び 23.45 であった（表 2.7.4.2－36）．IRD は 4.91（95%CI：-1.42～11.25）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B）．

治験薬投与の中止に至った被験者数は少なく，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 2 名及び 4 名であった．重篤な有害事象の発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.2－36）．IRD は-0.51（95%CI：-2.81～1.79）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_SAE_B）．

各投与群 1 名ずつの 2 名に死亡に至った体液量減少の有害事象が発現した（表 2.7.4.2－36）．この 2 名の被験者はともに，体液量減少の重篤な有害事象に加えて，同日に発現した複数の死亡に至った有害事象を併発していた（5.3.5.1－1 第 6.1.5.3 項）．

表 2.7.4.2－36　体液量減少の有害事象の要約（全集団，On-treatment）

	--- Placebo(N=2197) ---		----- Cana(N=2200) ----	
	N(%)	Rate/1000 pt-yrs**	N(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	115 (5.2)	23.45	144 (6.5)	28.36
Adverse Events Leading to Discontinuation	4 (0.2)	0.82	2 (0.1)	0.39
Adverse Events Related to Study Drug*	21 (1.0)	4.28	36 (1.6)	7.09
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	2 (0.1)	0.41	1 (<0.1)	0.20
Serious Adverse Events	17 (0.8)	3.47	15 (0.7)	2.95
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	2 (0.1)	0.41	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	2 (0.1)	0.41	2 (0.1)	0.39
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	1 (<0.1)	0.20	1 (<0.1)	0.20

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: * Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
tsfae30_vd.rtf generated by tsfae30_vd.sas, 24JAN2019 14:13

最も多く認められた体液量減少の有害事象の PT は，低血圧，体位性めまい，及び脱水であった（表 2.7.4.2－37）．低血圧は，カナグリフロジン群で多く報告され，脱水はプラセボ群で多く報告されたが，これら以外のすべての有害事象の発現割合は，両投与群で同程度であった．低血圧の IRD は 5.29（95%CI：1.45～9.12）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_A）．

程度が高度とみなされた体液量減少の有害事象の件数は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE30B_VD）．

表 2.7.4.2－37　体液量減少の有害事象の内訳（全集団，On-treatment）

Dictionary-Derived Term	Placebo (N=2197) n (%)	Cana (N=2200) n (%)
Total no. subjects with the AEs	115 (5.2)	144 (6.5)
Incidence rate per 1000 person-years	23.45	28.36
Blood pressure decreased	0	3 (0.1)
Dehydration	28 (1.3)	21 (1.0)
Dizziness postural	30 (1.4)	29 (1.3)
Hypotension	33 (1.5)	61 (2.8)
Hypovolaemia	1 (<0.1)	2 (0.1)
Orthostatic hypotension	15 (0.7)	16 (0.7)
Presyncope	7 (0.3)	5 (0.2)
Syncope	18 (0.8)	20 (0.9)
Urine output decreased	1 (<0.1)	1 (<0.1)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
tsfae30c_vd.rtf generated by tsfae30c_vd.sas, 24JAN2019 14:13

体液量減少の有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.4.2－5 に示した．カナグリフロジン群では体液量減少の有害事象が治験の比較的早期に発現し，1 日目から 26 週後にかけて急激に増加したことを示している．その後，26 週後から 52 週後の間に曲線の傾きは小さくなり，それが治験終了時まで持続した．プラセボ群における増加はより緩慢であり，104 週後の傾きは水平であった．

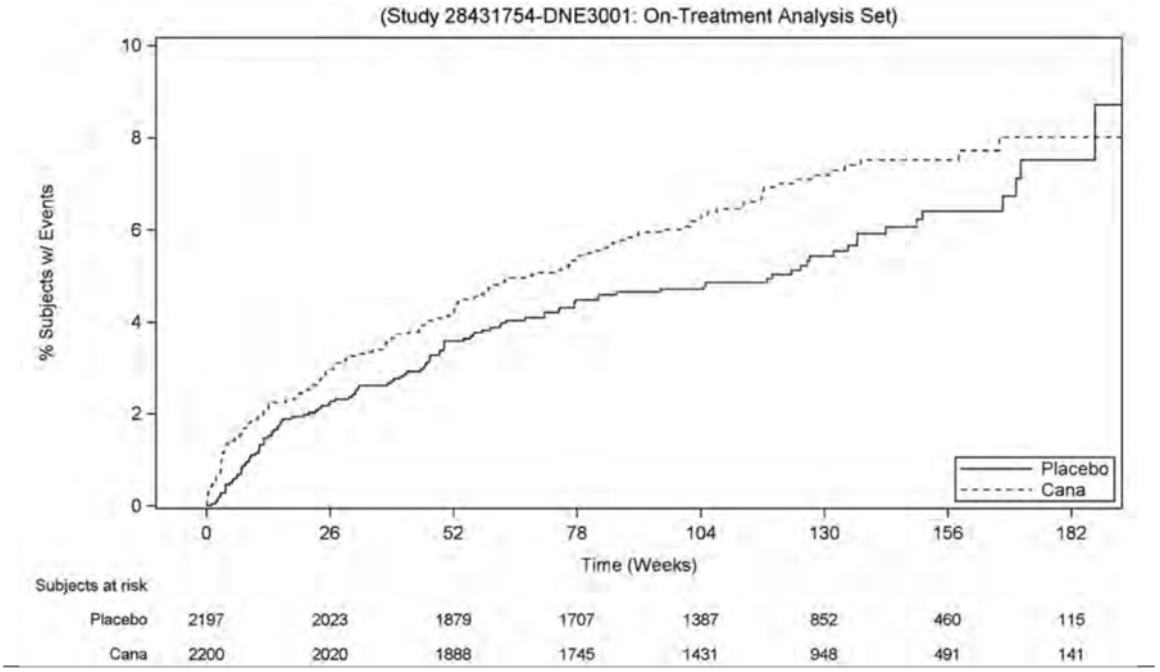


図 2.7.4.2－5　体液量減少の有害事象の Kaplan-Meier プロット（全集団，On-treatment）

[GSFAE04_VD.rtf] [JNJ-28431754B¥DNE3001¥DBR_FINAL¥RE_CSR¥gsfae04_vd.sas] 24JAN2019, 13:45

カナグリフロジンの開発プログラムの初期に，8 件の完了済み第 III 相試験（実薬対照及びプラセボ対照）からのデータを用いて解析を実施し，カナグリフロジンを投与した被験者における体液量減少の有害事象のリスクに対して不均衡に影響する下記の 3 つの因子を特定した．

- 年齢（75 歳未満，75 歳以上）
- eGFR（60 mL/min/1.73m^2 未満，60 mL/min/1.73m^2 以上）
- ループ利尿薬（使用あり，なし）

上記 3 つのベースライン特性について，CREDENCE 試験においても体液量減少の有害事象の発現との関連性を解析した．その結果，これらのベースライン特性は，CREDENCE 試験の被験者集団における体液量減少の有害事象の発現率を高めるが，プラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の有害事象の発現率を一貫して高くする因子ではないことが明らかになった．両投与群で，75 歳以上の被験者は 75 歳未満の被験者と比較して，体液量減少の有害事象の発現率が高かった．また，両投与群で，ベースライン時にループ利尿薬を併用していた被験者は，併用していない被験者と比較して体液量減少の有害事象の発現率が高かった．これらの因子の投与群間の IRD の 95%CI には，0 が含まれていた．

eGFR が低いほど体液量減少の有害事象の発現率は高かったが，これはカナグリフロジン群の方が顕著であった．eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層では，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも体液量減少の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率が高く，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 49.08 及び 26.03 であった．IRD は 23.06（95%CI：8.62～37.50）であった．その他の層では，両投与群の体液量減少の有害事象の発現率は同程度であった．eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満，及び 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層における IRD は，それぞれ-2.43（95%CI：-13.97～9.11）及び-2.11（95%CI：-10.55～6.32）であった（表 2.7.4.2－38）．

表 2.7.4.2－38　体液量減少の有害事象に関連するベースライン特性による部分集団解析（全集団，On-treatment）

		-------- Placebo --------		---------- Cana ---------		------- Cana vs. Placebo ----	
Baseline Risk Factors	Category	n/N (%)	Rate(/1000 subject-years)	n/N (%)	Rate(/1000 subject-years)	IRD(/1000 subject-years)	95% CI
Age (Year)	< 75	91/1969 (4.6)	20.69	123/1986 (6.2)	26.74	6.05	(-0.34, 12.43)
	≥ 75	24/ 228 (10.5)	47.40	21/ 214 (9.8)	44.06	-3.34	(-30.69, 24.01)
Screening eGFR Strata (mL/min/1.73m^2)	30 - <45	36/ 656 (5.5)	26.03	70/ 655 (10.7)	49.08	23.06	(8.62, 37.50)
	45 - <60	36/ 638 (5.6)	25.65	35/ 640 (5.5)	23.22	-2.43	(-13.97, 9.11)
	60 - <90	43/ 903 (4.8)	20.31	39/ 905 (4.3)	18.19	-2.11	(-10.55, 6.32)
Use of Loop Diuretics	Yes	31/ 476 (6.5)	30.19	41/ 478 (8.6)	38.65	8.47	(-7.66, 24.59)
	No	84/1721 (4.9)	21.67	103/1722 (6.0)	25.65	3.98	(-2.84, 10.80)

Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: The Denominator for rate per 1000 subject-years is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days in each category.
Note: 95% CI is based on the Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
tsfae30i_vd_ird.rtf generated by tsfae30i_vd_ird.sas, 24JAN2019 14:13

2)　日本人集団

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

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

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

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

団で認められた体液量減少の有害事象の PT は，全集団で多く認められた PT と同様であり，全集団の結果と同様であった.

表 2.7.4.2－39　体液量減少の有害事象の要約（日本人集団，On-treatment）

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

	Placebo (N=53)		Cana (N=57)	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]
Any Adverse Events	12 (22.6)	86.80	10 (17.5)	68.48
Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	1 (1.8)	6.85
Adverse Events Related to Study Drug [a]	7 (13.2)	50.63	2 (3.5)	13.70
Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	1 (1.8)	6.85
Serious Adverse Events	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a]	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: [a] Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: [b] The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.1.7.1（改変）

表 2.7.4.2－40　体液量減少の有害事象の内訳（日本人集団，On-treatment）

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

Dictionary-Derived Term	Placebo (N=53) n(%)	Cana (N=57) n(%)
Total no. subjects with the AEs	12 (22.6)	10 (17.5)
Incidence rate per 1000 person-years	86.80	68.48
Blood pressure decreased	0	2 (3.5)
Dehydration	9 (17.0)	5 (8.8)
Dizziness postural	2 (3.8)	1 (1.8)
Hypotension	1 (1.9)	2 (3.5)
Orthostatic hypotension	1 (1.9)	1 (1.8)
Syncope	1 (1.9)	0

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.1.15.1

(2)　TA-7284-14 試験

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

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

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

表 2.7.4.2－41　体液量減少の有害事象の内訳（TA-7284-14 試験, SAF）

		Placebo (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)
Volume Depletion		8 (5.2) 27.77	4 (2.6) 13.84
Hypotension	低血圧	2 (1.3) 6.94	2 (1.3) 6.92
Dehydration	脱水	4 (2.6) 13.89	1 (0.6) 3.46
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (0.6) 3.46
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (0.6) 3.47	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.6) 3.47	0
Syncope	失神	1 (0.6) 3.47	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－3

2.7.4.2.1.5.1.4　腎関連有害事象（急性腎障害を含む）

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

腎関連の有効性評価項目については, 2.7.3 に記載した. 本項では, 腎関連有害事象の安全性に関する考察を記述した後に, 腎関連の有効性評価項目による影響についても考察する.

(a)　腎関連有害事象

On-treatment 解析対象集団における腎関連有害事象の発現率は, カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に低く, カナグリフロジン群及びプラセボ群で 1000 人年あたりの事象発現率はそれぞれ 57.12 及び 79.12 であった（表 2.7.4.2－42）. 腎関連有害事象の IRD は-22.00（95%CI：-32.27～-11.73）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B）.

治験薬投与の中止に至った腎関連有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は, カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 7.48 及び 9.38 であった（表 2.7.4.2－42）. IRD は-1.90（95%CI：-5.55～1.76）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_DC_B）.

重篤な有害事象として発現した腎関連有害事象の発現率は, カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも低く, 1000 人年あたりの事象発現率はそれぞれ 12.02 及び 16.72 であった（表

2.7.4.2－42）．重篤と報告された腎関連有害事象の IRD は-4.71（95%CI : -9.45～0.04）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_SAE_B）．

腎関連有害事象のうち，両投与群で 14 件（カナグリフロジン群で 6 件及びプラセボ群で 8 件）の死亡があった（表 2.7.4.2－42）．死亡のうちで最も多く認められた PT は，急性腎障害（カナグリフロジン群で 3 件及びプラセボ群で 5 件）及び血中クレアチニン増加（カナグリフロジン群で 1 件及びプラセボ群で 2 件）であった（5.3.5.1－1 添付 LSFAE13_DEATH）．

表 2.7.4.2－42　腎関連有害事象の要約（全集団，On-treatment）

	------- Placebo ------- ------- (N=2197) ------		--------- Cana -------- ------- (N=2200) ------	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	388 (17.7)	79.12	290 (13.2)	57.12
Adverse Events Leading to Discontinuation	46 (2.1)	9.38	38 (1.7)	7.48
Adverse Events Related to Study Drug*	68 (3.1)	13.87	78 (3.5)	15.36
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	14 (0.6)	2.85	17 (0.8)	3.35
Serious Adverse Events	82 (3.7)	16.72	61 (2.8)	12.02
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	14 (0.6)	2.85	7 (0.3)	1.38
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	6 (0.3)	1.22	6 (0.3)	1.18
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	2 (0.1)	0.41	0	0.00
Death	8 (0.4)	1.63	6 (0.3)	1.18

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: * Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
tsfae28_rn.rtf generated by tsfae28_rn.sas, 24JAN2019 14:12

最も多く認められた腎関連有害事象は，血中クレアチニン増加，急性腎障害，GFR 減少，及び腎機能障害であった．表 2.7.4.2－43 に示したとおり，これらの有害事象を発現した被験者数は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも少なかった．

表 2.7.4.2－43　腎関連有害事象の内訳（全集団，On-treatment）

Dictionary-Derived Term	Placebo (N=2197) n (%)	Cana (N=2200) n (%)
Total no. subjects with the AEs	388 (17.7)	290 (13.2)
Incidence rate per 1000 person-years	79.12	57.12
Acute kidney injury	98 (4.5)	86 (3.9)
Anuria	0	1 (<0.1)
Azotaemia	4 (0.2)	0
Blood Creatinine increased	203 (9.2)	144 (6.5)
Blood urea increased	21 (1.0)	21 (1.0)
Glomerular filtration rate decreased	81 (3.7)	68 (3.1)
Nephropathy toxic	2 (0.1)	0
Renal failure	17 (0.8)	10 (0.5)
Renal impairment	68 (3.1)	50 (2.3)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
tsfae28c_rn.rtf generated by tsfae28c_rn.sas, 24JAN2019 14:11

程度が高度であった腎関連有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群より低く，カナグリフロジン群，プラセボ群でそれぞれ 2.5%，4.4%であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE28H2_RN）．

腎関連有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.4.2－6 に示した．投与開始 1 年までの腎関連有害事象の発現率に関して，初期はカナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも高かったが，52 週後以降はプラセボ群の方がカナグリフロジン群よりも高くなった．この Kaplan-Meier プロットは 6 ヶ月間隔で認められる変曲点を示しているが，これは臨床検査評価の時点を反映していると考えられた．

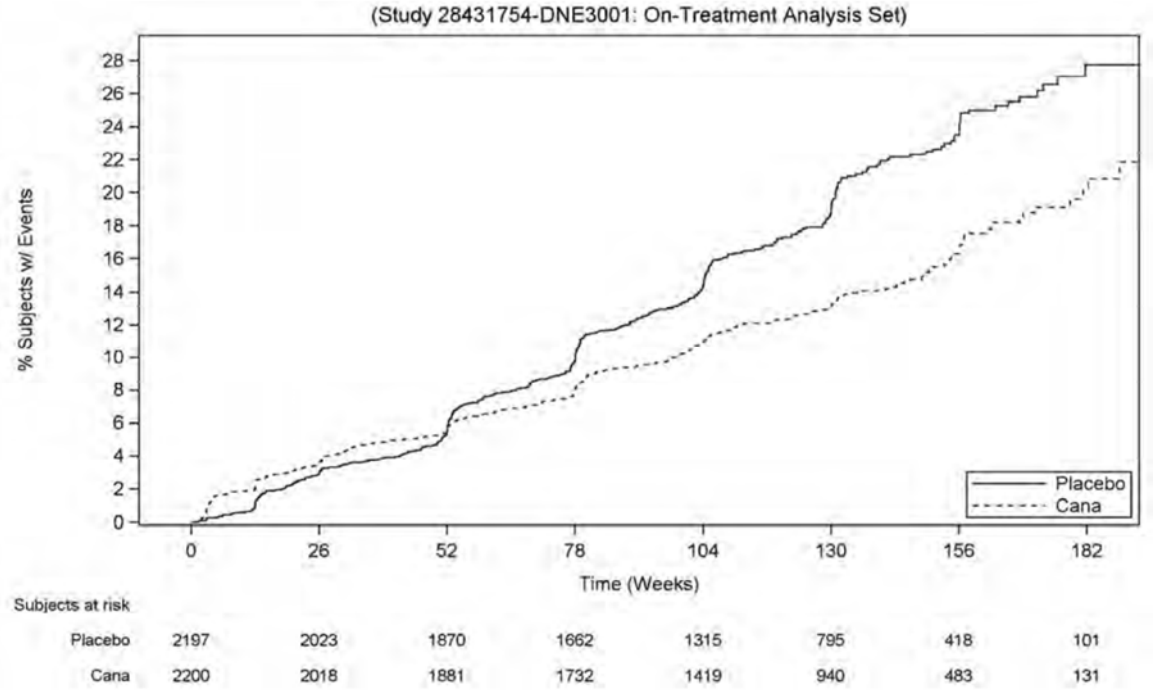


図 2.7.4.2－6　腎関連有害事象の Kaplan-Meier プロット（全集団，On-treatment）
[GSFAE16_RN.rtf] [JNJ-28431754B¥DNE3001¥DBR_FINAL¥RE_CSR¥gsfae16_rn.sas] 26DEC2018, 15:24

3 つのすべての eGFR 層で同様の傾向が認められ，腎関連有害事象の発現率は eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層で最も高かった．3 つのすべての eGFR 層で，腎関連有害事象の発現率はカナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも低かった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE28_RN_GFR1，TSFAE28_RN_GFR2，TSFAE28_RN_GFR3）．IRD は，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層で-33.29（95%CI：-58.08～-8.51），eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の層で-32.29（95%CI：-51.32～-13.26），及び eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層で-8.01（95%CI：-20.15～4.14）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B_GROUP1，TSFAE00_AE_B_GROUP2，TSFAE00_AE_B_GROUP3）．

(b)　腎関連の有効性評価項目による影響

治験責任（分担）医師には，CV 及び腎関連の有効性評価項目に該当する可能性のあるすべてのイベントについて，EAC による判定に提出するために，有害事象として治験依頼者に報告することと規定した．これには，臨床的意義に関する治験責任（分担）医師の医学的判断にかかわらず，有害事象として報告されている臨床検査所見（血清クレアチニンのベースライン値からの数値的倍化など）も含まれた．腎関連の有効性評価項目に該当する可能性があるイベントの報告に用いられた用語のいくつかは，腎関連有害事象の特定に用いる PT 一覧にも含まれていた（血中クレアチニン増加や GFR 減少など）．そのため，安全性に関する腎関連有害事象が過剰に報告される可能性を考慮するため，腎関連の有効性評価項目のイベントと判定された有害事象を除外し，腎関連有害事象の安全性に関する解析を実施した．有効性評価項目のイ

ベントとして判定された被験者 71 名を除外した解析の結果は，上記に記載した結果と同様であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE28C_RN2）.

腎関連有害事象の発現率は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群より低く，1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群で 45.70，プラセボ群で 57.71 であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE28C_RN2）．IRD は-12.01（95%CI：-20.96～-3.06）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE28C_RN2_IRD）．eGFR 層別の腎関連有害事象の結果についても同様の傾向が認められた（5.3.5.1－1 添付 TSFAE28C_RN2_GFR）．また，この解析で最も多く認められた PT は，急性腎障害，血中クレアチニン増加，腎機能障害，及び GFR 減少であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE28C_RN2）.

2)　日本人集団

日本人集団の腎関連有害事象の要約を表 2.7.4.2－44 に示した.

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

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

表 2.7.4.2－44　腎関連有害事象の要約（日本人集団，On-treatment）

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

	Placebo (N=53)		Cana (N=57)	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]
Any Adverse Events	9 (17.0)	65.10	5 (8.8)	34.24
Adverse Events Leading to Discontinuation	2 (3.8)	14.47	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug [a]	3 (5.7)	21.70	2 (3.5)	13.70
Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	1 (1.9)	7.23	0	0.00
Serious Adverse Events	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a]	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: [a] Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: [b] The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.1.8.1（改変）

表 2.7.4.2－45　腎関連有害事象の内訳（日本人集団，On-treatment）

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

Dictionary-Derived Term	Placebo (N=53) n(%)	Cana (N=57) n(%)
Total no. subjects with the AEs	9 (17.0)	5 (8.8)
Incidence rate per 1000 person-years	65.10	34.24
Blood creatinine increased	5 (9.4)	4 (7.0)
Glomerular filtration rate decreased	2 (3.8)	0
Nephropathy toxic	1 (1.9)	0
Renal impairment	2 (3.8)	2 (3.5)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.2.2.1

(2)　TA-7284-14 試験

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

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

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

表 2.7.4.2－46　腎関連有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）

		Placebo (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)
Renal Related Adverse Events		6 (3.9) 20.83	6 (3.9) 20.75
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (1.3) 6.94	2 (1.3) 6.92
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.6) 3.47	2 (1.3) 6.92
Renal impairment	腎機能障害	2 (1.3) 6.94	1 (0.6) 3.46
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (0.6) 3.46
Renal failure	腎不全	1 (0.6) 3.47	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－6

2.7.4.2.1.5.1.5　悪性腫瘍

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

SOC の「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」に含まれる新生物の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 25.68 及び 24.14 であった（表 2.7.4.2－47）．IRD は 1.53（95%CI : -4.26～7.33）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_NLM_OS_SC）．PT 別の新生物の有害事象の内訳は，CSR に記載されている（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_NLM_A_OS）．PT の多くは 1～2 名のみの少数の被験者で発現した有害事象であり，全般的に，発現した PT は両投与群で同様であった．2.7.4.2.1.5.1.5.4 で個別に考察している結腸癌の PT を除き，悪性腫瘍の PT のすべてにおいて IRD の 95%CI には 0 が含まれていた．悪性腫瘍のうち，乳癌，膀胱癌，及び腎細胞癌は，事前に規定した注目すべき有害事象であるため，2.7.4.2.1.5.1.5.1～2.7.4.2.1.5.1.5.3 で個別に考察した．同様に事前に規定した注目すべき有害事象であるライディッヒ細胞腫瘍と褐色細胞腫は，CREDENCE 試験では報告されなかった（5.3.5.1－1 第 6.1.5.5.4 項，第 6.1.5.5.5 項）．

表 2.7.4.2－47　新生物の有害事象の要約（全集団，On-study）

	------- Placebo ------- ------- (N=2197) ------		--------- Cana -------- ------- (N=2200) ------	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	138 (6.3)	24.14	148 (6.7)	25.68
Adverse Events Leading to Discontinuation	15 (0.7)	2.62	14 (0.6)	2.43
Adverse Events Related to Study Drug*	3 (0.1)	0.52	4 (0.2)	0.69
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	1 (<0.1)	0.17	0	0.00
Serious Adverse Events	65 (3.0)	11.37	81 (3.7)	14.05
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	14 (0.6)	2.45	14 (0.6)	2.43
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	3 (0.1)	0.52
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	17 (0.8)	2.97	18 (0.8)	3.12

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: * Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total follow-up time (study duration).
tsfae22_malg_os.rtf generated by tsfae22_malg_os.sas, 24JAN2019 14:07

事前に規定した悪性腫瘍の注目すべき有害事象（乳癌，膀胱癌，腎細胞癌）及び結腸直腸癌の発現率と IRD は，すべての有害事象について提示した後，治験薬投与開始後 180 日以内に発現した有害事象を除外して提示した．なお，この発現率の再推定では，すべての被験者について，追跡期間の算出には治験薬投与開始後 180 日間を除外して計算した．治験薬投与初期の有害事象を除外して再推定する理由は，非臨床試験成績からカナグリフロジンに遺伝毒性及び関連する発癌作用がないことが明らかになっているため，限定的な曝露後に発現した悪性腫瘍とカナグリフロジンとの因果関係をありとすることは生物学的に妥当ではないと考えられるためである．限定的な曝露の定義には，保守的な下限として治験薬投与開始後 180 日間を設定した．悪性腫瘍の有害事象の件数はごく少数であったため，eGFR 層別の解析は実施しなかった．

2)　日本人集団

SOC の「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」に含まれる新生物の有害事象の要約について，日本人集団の結果を表 2.7.4.2－48 に示した．日本人集団での発現割合は，カナグリフロジン群で 21.1%（12/57 名），プラセボ群で 11.3%（6/53 名）であった．また，治験薬投与の中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は，両投与群で発現しておらず，カナグリフロジン群で 6 名，プラセボ群で 3 名に重篤な有害事象が発現した．

表 2.7.4.2－48　新生物の有害事象の要約（日本人集団，On-study）

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

	Placebo (N=53)		Cana (N=57)	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]
Any Adverse Events	6 (11.3)	40.15	12 (21.1)	73.03
Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug [a]	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events	3 (5.7)	20.08	6 (10.5)	36.51
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a]	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: [a] Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: [b] The Denominator is the total follow-up time (study duration).
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.1.9.1（改変）

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における悪性腫瘍の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－49 に示した．また，TA-7284-14 試験では，SMQ「悪性腫瘍」を用いて集計した．

悪性腫瘍の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 4.5%（7/154 名），プラセボ群 4.5%（7/154 名）であり，両投与群間で同程度であった．また，治験薬との因果関係はいずれも「合理的な可能性なし」と判断された．

表 2.7.4.2－49　悪性腫瘍の有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）

		Placebo (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)
Malignancy		7 (4.5) 24.30	7 (4.5) 24.21
Colon cancer	結腸癌	1 (0.6) 3.47	2 (1.3) 6.92
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	1 (0.6) 3.46
Oesophageal carcinoma	食道癌	0	1 (0.6) 3.46
Pancreatic carcinoma	膵癌	0	1 (0.6) 3.46
Renal cancer	腎癌	0	1 (0.6) 3.46
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	1 (0.6) 3.46
Gastric cancer	胃癌	2 (1.3) 6.94	0
Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病	1 (0.6) 3.47	0
Rectosigmoid cancer	直腸Ｓ状結腸癌	1 (0.6) 3.47	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1 (0.6) 3.47	0
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.6) 3.47	0
Gastrooesophageal cancer	胃食道癌	1 (0.6) 3.47	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－15

2.7.4.2.1.5.1.5.1　乳癌

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

カナグリフロジン群の女性 8 名及びプラセボ群の女性 3 名が，乳癌の有害事象を発現した．乳癌の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 4.08 及び 1.59 であった（表 2.7.4.2－50）．IRD は 2.49（95%CI：-1.25～6.23）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B_OS2）．

カナグリフロジン群で発現した 3 件の乳癌の有害事象は，治験薬投与開始後 180 日以内に発現した（5.3.5.1－1 添付 LSFAE14_MALG）．治験薬投与開始後 180 日以内に乳癌を発現した被験者を除外した 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 3.16 及び 1.96 であった．IRD は 1.19（95%CI：-2.93～5.31）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_OS_BREAST）．

治験薬投与の中止に至った有害事象はなかった．カナグリフロジン群の 1 件を除くすべて

の乳癌が重篤な有害事象であり，乳癌の重篤な有害事象の IRD は 1.98（95%CI：-1.63～5.58）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_SAE_B_OS）．カナグリフロジン群の 1 件は死亡に至った有害事象であった（表 2.7.4.2－50）．

表 2.7.4.2－50　乳癌の有害事象の要約（女性被験者のみ）（全集団，On-study）

	------- Placebo ------- ------- (N= 731) ------		--------- Cana -------- ------- (N= 761) ------	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	3 (0.4)	1.59	8 (1.1)	4.08
Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events	3 (0.4)	1.59	7 (0.9)	3.57
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	1 (0.1)	0.51

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: * Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total follow-up time (study duration).
tsfae22_malg2_os.rtf generated by tsfae22_malg2_os.sas, 24JAN2019 14:07

両投与群で最も多く発現した PT は，乳癌と浸潤性乳管癌であり，両投与群における発現割合は同程度であった（表 2.7.4.2－51）．

表 2.7.4.2－51　乳癌の有害事象の内訳（女性被験者のみ）（全集団，On-study）

Dictionary-Derived Term	Placebo (N=731) n (%)	Cana (N=761) n (%)
Total no. subjects with the AEs	3 (0.4)	8 (1.1)
Incidence rate per 1000 person-years	1.59	4.08
Breast cancer	2 (0.3)	3 (0.4)
Breast cancer metastatic	0	1 (0.1)
Breast cancer recurrent	0	1 (0.1)
Invasive breast carcinoma	0	1 (0.1)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (0.1)	2 (0.3)
Invasive lobular breast carcinoma	0	1 (0.1)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
tsfae22c_malg2_os.rtf generated by tsfae22c_malg2_os.sas, 24JAN2019 14:08

悪性腫瘍の eCRF からの情報に基づいて乳癌の有害事象のリスク因子と診断までの期間を検証し，その結果を表 2.7.4.2－52 に要約した．治験責任（分担）医師は，悪性腫瘍 eCRF に被験者 1 名あたり複数のリスク因子の入力が可能であった．

各投与群の被験者 1 名ずつには，治験開始前の乳癌の既往があり，カナグリフロジン群及びプラセボ群における治験薬投与開始のそれぞれ 6 年前及び 10 年前であった（5.3.5.1－1 添付 LSFAE14_MALG）.

表 2.7.4.2－52　乳癌の有害事象を発現した被験者の特性

Breast cancer characteristics	Placebo (n=3)	Canagliflozin (n=8)
Onset Day >180 after study drug initiation	3	5
Risk factor		
Prestudy breast cancer history	1	1
Prior family history of breast cancer or genetic pre-disposition	1	3
Hormonal therapy after menopause	0	1
Oral contraceptive use	1	0
History of alcohol use	0	0
Chronic obesity	1	2
Early menarche/late menopause/Nulliparity	0	0
Other[a]	0	1[a]

a)　former adnexectomy and uterus extirpation
Source: 5.3.5.1—1 添付 LSFAE14_MALG

乳癌の有害事象の On-treatment 解析対象集団に関する結果は，上記の On-study 解析対集団の結果と一致していた（5.3.5.1－1 添付 TSFAE22_MALG2，添付 TSFAE22C_MALG2）.

2)　日本人集団

日本人集団において，乳癌の有害事象は認められなかった.

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験において，乳癌の有害事象は認められなかった.

2.7.4.2.1.5.1.5.2　膀胱癌

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

カナグリフロジン群の被験者 10 名及びプラセボ群の被験者 9 名が，膀胱癌の有害事象を発現した．膀胱癌の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 1.73 及び 1.57 であった（表 2.7.4.2－53）. IRD は 0.16（95%CI : -1.41～1.73）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B_OS2）．カナグリフロジン群の被験者 2 名及びプラセボ群の被験者 1 名は，治験薬投与開始後 180 日以内に膀胱癌の有害事象を発現した（5.3.5.1－1 添付 LSFAE14_MALG）．これらの被験者を除外した 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 1.71 及び 1.73 であった．IRD は-0.02（95%CI : -1.82～1.78）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_OS_BLADDER）.

カナグリフロジン群で治験薬投与の中止に至った有害事象が 1 件発現した．カナグリフロジン群では，すべての膀胱癌が重篤な有害事象であり，プラセボ群では 9 件の膀胱癌のうち 6 件が重篤な有害事象であった．重篤な有害事象の IRD は 0.69（95%CI : -0.77～2.15）であった

（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_SAE_B_OS）．カナグリフロジン群の被験者 1 名で死亡に至った有害事象が発現した（表 2.7.4.2－53）．

表 2.7.4.2－53　膀胱癌の有害事象の要約（全集団，On-study）

	------- Placebo ------- ------- (N=2197) ------		--------- Cana -------- ------- (N=2200) ------	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	9 (0.4)	1.57	10 (0.5)	1.73
Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	1 (<0.1)	0.17
Adverse Events Related to Study Drug*	1 (<0.1)	0.17	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events	6 (0.3)	1.05	10 (0.5)	1.73
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	1 (<0.1)	0.17
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	1 (<0.1)	0.17

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: * Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total follow-up time (study duration).
tsfae22_malg3_os.rtf generated by tsfae22_malg3_os.sas, 24JAN2019 14:08

膀胱癌の有害事象で最も多く発現した PT は，膀胱癌と移行上皮癌であり，両投与群における件数は同程度であった（表 2.7.4.2－54）．

表 2.7.4.2－54　膀胱癌の有害事象の内訳（全集団，On-study）

Dictionary-Derived Term	Placebo (N=2197) n (%)	Cana (N=2200) n (%)
Total no. subjects with the AEs	9 (0.4)	10 (0.5)
Incidence rate per 1000 person-years	1.57	1.73
Bladder cancer	5 (0.2)	6 (0.3)
Bladder cancer recurrent	0	1 (<0.1)
Bladder transitional cell carcinoma	2 (0.1)	0
Bladder transitional cell carcinoma stage I	0	1 (<0.1)
Transitional cell carcinoma	2 (0.1)	3 (0.1)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
tsfae22c_malg3_os.rtf generated by tsfae22c_malg3_os.sas, 24JAN2019 14:08

各投与群の被験者 1 名ずつに，治験開始前の膀胱癌の既往があり，カナグリフロジン群及びプラセボ群の治験薬投与開始のそれぞれ 2.5 年前及び 13 年前であった（5.3.5.1－1 添付 LSFAE14_MALG）．また，カナグリフロジン群の被験者 1 名には，治験薬投与開始の約 2 年前に発症し，治験登録時にもまだ継続していた血尿の既往があり，この被験者は治験薬投与開始

416 日目に膀胱癌と診断された（5.3.5.1－1 第 6.1.5.5.2 項）.

On-treatment 解析対象集団の結果は，上記の On-study 解析対象集団の結果と一致していた（5.3.5.1－1 添付 TSFAE22_MALG3，添付 TSFAE22C_MALG3）.

2)　日本人集団

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

日本人集団の膀胱癌の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－56 に示した．日本人集団で発現した膀胱癌の有害事象の PT は，すべて膀胱癌であった.

表 2.7.4.2－55　膀胱癌の有害事象の要約（日本人集団，On-study）

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

	Placebo (N=53)		Cana (N=57)	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]
Any Adverse Events	1 (1.9)	6.69	2 (3.5)	12.17
Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug [a]	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events	1 (1.9)	6.69	2 (3.5)	12.17
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a]	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: [a] Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: [b] The Denominator is the total follow-up time (study duration).
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.1.10.1（改変）

表 2.7.4.2－56　膀胱癌の有害事象の内訳（日本人集団，On-study）

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

Dictionary-Derived Term	Placebo (N=53) n(%)	Cana (N=57) n(%)
Total no. subjects with the AEs	1 (1.9)	2 (3.5)
Incidence rate per 1000 person-years	6.69	12.17
Bladder cancer	1 (1.9)	2 (3.5)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.2.3.1

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験において，膀胱癌の有害事象は認められなかった．

2.7.4.2.1.5.1.5.3　腎細胞癌

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

他の悪性腫瘍の注目すべき有害事象と同様，腎細胞癌の有害事象は事前に規定した治験責任（分担）医師の報告用語に基づいて特定され，当初計画していた主要解析はこれらの治験責任（分担）医師が特定した有害事象に基づいた解析であった．[redacted]における[redacted]の有害事象の所見及び[redacted]との協議に基づき，治験後期には[redacted]の有害事象の判定を実施することとし，このプロセスによって腎細胞癌の有害事象の特定方法も拡大されることとなった．本項では，初めに治験責任（分担）医師の報告に基づく解析結果を提示し，次に判定プロセスとその解析の結果を提示する．

(a)　治験責任（分担）医師からの報告に基づいた腎細胞癌

カナグリフロジン群の被験者 1 名及びプラセボ群の被験者 3 名が，治験責任（分担）医師より腎細胞癌の有害事象を発現したと報告された（5.3.5.1－1　添付 TSFAE22_MALG4_OS）．1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 0.17 及び 0.52 であった．IRD は-0.35（95%CI : -1.22～0.52）であった（5.3.5.1－1　添付 TSFAE00_AE_B_OS2）．腎細胞癌の有害事象の発現により治験薬投与を中止した被験者数は，カナグリフロジン群ではおらず，プラセボ群で 1 名であった．腎細胞癌はすべてが重篤な有害事象であったが，死亡に至った有害事象は発現しなかった（5.3.5.1－1　添付 TSFAE22_MALG4_OS）．

治験薬投与開始後 180 日以内に発現した有害事象は，カナグリフロジン群ではなく，プラセボ群で 2 件であった（5.3.5.1－1　添付 LSFAE14_MALG3）．治験薬投与開始後 180 日以内に腎細胞癌の有害事象を発現した被験者を除いた IRD は-0.00（95%CI : -0.84～0.84）であった（5.3.5.1－1　添付 TSFAE00_OS_RENAL）．

特に多く認められた PT はなかった．治験責任（分担）医師が報告した腎細胞癌の有害事象の PT 一覧は，CSR に記載した（5.3.5.1－1　添付 TSFAE22C_MALG4_OS）．

(b)　腎癌及び腎細胞癌の特定及び判定

腎細胞癌の可能性のある有害事象のすべてを確実に捕捉するために，腎細胞癌の有害事象の特定は，比較的広域の PT 一覧（腎新生物，腎膨大細胞腫を含む）（5.3.5.1－1　添付 PT1）を用いた腎癌の可能性のある有害事象の特定から開始された．次に，これらの有害事象を独立した盲検下の判定者に提出し，当該有害事象が腎癌（腎盂，尿管の悪性腫瘍を含む）か否かの確認を依頼した．続いて，これらの確認された腎癌から，腎細胞癌である悪性腫瘍を特定するよう，判定者に依頼した．このプロセスの詳細は，CSR の Supporting Documents にある腎細胞癌業務手順書に記載されている（5.3.5.1－1）．腎細胞癌業務手順書には，腎癌が確定した被験者で，

判定者が腎細胞癌の有無を判断できなかった場合は，この解析の目的のために当該有害事象を腎細胞癌として解析することになる旨が，事前に定められていた（表 2.7.4.2－57）．腎細胞癌が確定した場合は，判定者が，診断の分類方法及び報告されたリスク因子をカテゴリー化することとされた（5.3.5.1－1 添付 TSFAE22P_MALG4_OS，添付 TSFAE22Q_MALG4_OS）．

(c)　治験責任（分担）医師が報告した潜在的な腎癌

治験責任（分担）医師が報告した腎癌の可能性がある有害事象の特定には，CSR の Supporting Documents にある腎細胞癌業務手順書（5.3.5.1－1）及び CSR に記載されている広域の PT 一覧（5.3.5.1－1 添付 PT1）が用いられた．治験責任（分担）医師が報告した潜在的な腎癌の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 0.69（被験者 4 名）及び 1.40（被験者 8 名）であった（表 2.7.4.2－57）．

(d)　判定で確定した腎癌

治験責任（分担）医師が報告した潜在的な腎癌の有害事象のうち，腎癌を確認するための判定に送られた，カナグリフロジン群の被験者 3 名及びプラセボ群の被験者 6 名が，腎癌と判定された．判定で確定した腎癌の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 0.52 及び 1.05 であった（表 2.7.4.2－57）．カナグリフロジン群の被験者における 1 件の有害事象（PT 名：腎膨大細胞腫）は，判定者によって腎癌を否定された．また，いずれも腎新生物の PT が用いられていた被験者 3 名（カナグリフロジン群 1 名，プラセボ群 2 名）については，判定者が腎癌を確認することができなかった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE22K_MALG4_OS，添付 TSFAE22R_MALG4_OS）．

(e)　判定で確定した腎細胞癌

確定した腎癌の有害事象のうち，カナグリフロジン群の被験者 1 名及びプラセボ群の被験者 5 名は，腎細胞癌が判定で確定したか（カナグリフロジン群の 1 名及びプラセボ群の 3 名）又は判定者が腎細胞癌を確認することができなかった（プラセボ群の 2 名）（5.3.5.1－1 添付 TSFAE22K_MALG4_OS，添付 TSFAE22R_MALG4_OS）．判定で確定した腎細胞癌の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 0.17 及び 0.87 であった（表 2.7.4.2－57）．

プラセボ群の被験者 2 名の判定で確定した腎細胞癌の有害事象は，発現日が治験薬投与開始後 180 日以内（2 日目及び 32 日目）であった（5.3.5.1－1 添付 LSFAE14_MALG3）．これらの被験者を除外した場合のプラセボ群における判定で確定した腎細胞癌の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，0.52 であった（表 2.7.4.2－57）．

腎細胞癌について事前に定義した交絡因子がない基準は，有害事象がランダム化後 180 日を超えて，かつ治験薬投与開始後 90 日を超えて発現したこと，組織学的検査で確定済みである又は強く示唆する臨床的な叙述があること，かつ治験登録時に腎癌の既往がなかったことであった．以下に詳細を記述する．表 2.7.4.2－57 は，この事前に規定した基準に合致する被験者数が，カナグリフロジン群はおらず，プラセボ群が 1 名であったことを示した．腎細胞癌が

確定したカナグリフロジン群の被験者 1 名には，治験薬投与開始の約 8 年前に腎細胞癌の既往があった（5.3.5.1－1 第 6.1.5.5.3 項）．プラセボ群の被験者 1 名には，治験薬投与開始の約 1 年前からの左極腎腫瘤の既往があり，これは 2 日目に悪性であることが確認された（5.3.5.1－1 第 6.1.5.5.3 項）．発現日が治験薬投与開始後 180 日以内であったプラセボ群の被験者 2 名については，既に考察した（表 2.7.4.2－57，5.3.5.1－1 添付 LSFAE14_MALG3）．治験責任（分担）医師が報告した腎細胞癌の有害事象を発現した被験者にこれらの基準を適用した場合も，得られた結果は同様であった．

表 2.7.4.2－57　腎癌及び腎細胞癌の有害事象の要約（全集団，On-study）

	-------- Placebo ------- ------- (N=2197) -------		--------- Cana --------- ------- (N=2200) -------	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs	n(%)	Rate/1000 pt-yrs
Total no. subjects with reported kidney cancer AE*	8 (0.4)	1.40	4 (0.2)	0.69
Total no. subjects with confirmed adj. kidney cancer**	6 (0.3)	1.05	3 (0.1)	0.52
Total no. subjects with confirmed adj. RCC***	5 (0.2)	0.87	1 (<0.1)	0.17
Total no. subjects with confirmed adj. RCC occurring >180 days post-randomization	3 (0.1)	0.52	1 (<0.1)	0.17
Total no. subjects with confirmed adj. RCC meeting prespecified criteria******	1 (<0.1)	0.17	0	0.00

Note: *Preferred Terms from the MedDRA HLT of Renal Neoplasms Malignant plus additional broader preferred terms to identify additional cases of Renal Cell Carcinoma.
Note: **Confirmed adj. kidney cancer includes events adjudicated positively by the committee.
Note: ***Confirmed adj. RCC includes events adjudicated positively by the committee and events where the committee was unable to determine kidney cancer type.
Note: ****Subject with an event occurring >180 days post-randomization, >90 days exposure, verified histology or strongly suggestive clinical narrative, and no history of kidney cancer at enrollment.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
tsfae22m_malg4_os.rtf generated by tsfae22m_malg4_os.sas, 24JAN2019 14:08

2)　日本人集団

日本人集団において，腎細胞癌の有害事象は認められなかった．

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における腎細胞癌の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－58 に示した．なお，TA-7284-14 試験では，判定委員は設置せず，治験責任（分担）医師から報告された有害事象について，PT リストに基づいて集計した．

腎細胞癌の有害事象は，カナグリフロジン群 1 名の腎癌のみが発現した．

表 2.7.4.2－58　腎細胞癌の有害事象の内訳（TA-7284-14，SAF）

		Placebo	TA-7284 100mg
		(N=154)	(N=154)
		n(%)Rate(/1000 subject-years)	n(%)Rate(/1000 subject-years)
Renal Cell Carcinoma		0	1 (0.6) 3.46
Renal cancer	腎癌	0	1 (0.6) 3.46

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.2.2.3.8

2.7.4.2.1.5.1.5.4　結腸直腸癌

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

結腸癌は，有害事象スクリーニングプロセス（2.7.4.2.1.1.2）によって特定された．カナグリフロジン群の被験者 9 名及びプラセボ群の被験者 1 名が，結腸癌の有害事象を発現した．結腸癌の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも高く，それぞれ 1.56 及び 0.17 であり，IRD は 1.39（95%CI：0.20～2.57）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_NLM_A_OS）．結腸癌の有害事象の発現日が，治験薬投与開始から 180 日以内であった被験者数は，カナグリフロジン群では 2 名であったが，プラセボ群ではいなかった（5.3.5.1－1 添付 LSFAE14_MALG）．これらの被験者及びすべての被験者の治験薬投与開始から 180 日以内を除外した場合の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 1.50 及び 0.22 であり，IRD は 1.28（95%CI：-0.06～2.62）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_OS_COLN2）．

この不均衡について更に詳細を解析するために，MedDRA 高位語「悪性結腸直腸新生物」からの 42 語のリストを解析に使用した（5.3.5.1－1 添付 PT1）．このリストのうち，CREDENCE 試験で発現した PT は 5 つ（結腸腺癌，結腸癌，直腸腺癌，直腸癌，及び直腸 S 状結腸癌）のみであった（表 2.7.4.2－60）．

この用語リストにある結腸直腸癌の有害事象が発現した被験者数は 17 名で，カナグリフロジン群で 12 名，プラセボ群で 5 名であった．結腸直腸癌の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 2.08 及び 0.87 であった（表 2.7.4.2－59）．IRD は 1.21（95%CI：-0.29～2.71）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_CR_OS）．治験薬投与開始後 180 日以内に発現した 3 件の結腸直腸癌の有害事象（カナグリフロジン群の被験者 2 名及びプラセボ群の被験者 1 名）を除外した場合，IRD は 1.27（95%CI：-0.43～2.98）となった（5.3.5.1－1 添付 LSFAE14_MALG，添付 TSFAE00_OS_CR）．

表 2.7.4.2－59　結腸直腸癌の有害事象の要約（全集団，On-study）

	------- Placebo ------- ------- (N=2197) ------ n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	--------- Cana -------- ------- (N=2200) ------ n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	5 (0.2)	0.87	12 (0.5)	2.08
Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	3 (0.1)	0.52
Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events	5 (0.2)	0.87	12 (0.5)	2.08
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	3 (0.1)	0.52
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	1 (<0.1)	0.17	1 (<0.1)	0.17

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: * Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total follow-up time (study duration).
tsfae22_malg11_os.rtf generated by tsfae22_malg11_os.sas, 30JAN2019 19:35

カナグリフロジン群では，結腸直腸癌に関する PT のうち，結腸癌が最も多く発現した．その他の PT の発現は少なく，発現割合は両投与群で同程度であった（表 2.7.4.2－60）．

表 2.7.4.2－60　結腸直腸癌の有害事象の内訳（全集団，On-study）

Dictionary-Derived Term	Placebo (N=2197) n (%)	Cana (N=2200) n (%)
Total no. subjects with the AEs	5 (0.2)	12 (0.5)
Incidence rate per 1000 person-years	0.87	2.08
Adenocarcinoma of colon	1 (<0.1)	2 (0.1)
Colon cancer	1 (<0.1)	9 (0.4)
Rectal adenocarcinoma	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Rectal cancer	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Rectosigmoid cancer	1 (<0.1)	0

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
tsfae22c_malg11_os.rtf generated by tsfae22c_malg11_os.sas, 30JAN2019 19:35

有害事象の発現の不均衡は，結腸癌の PT に限られていたため，結腸癌の有害事象に関して詳細を解析した．カナグリフロジン群では 9 件の結腸癌の有害事象が発現したが，治験登録前に結腸直腸癌の既往があった被験者はいなかった（5.3.5.1－1 添付 LSFAE14_MALG）．また，ポリープ，炎症性腸疾患，潰瘍性大腸炎，クローン病又はポリポーシス症候群といった結腸癌発現のリスク因子の既往があった被験者もいなかった．いずれの被験者についても，過去の結腸内視鏡検査に関する情報は報告されていなかった．これらの被験者の平均年齢は 69 歳であった．被験者 6 名で発現した結腸癌の有害事象は，組織学的検査により腺癌であることが確認

された.

PT で結腸癌の有害事象が発現した被験者については，CSR 第 6.1.5.5.6 項（5.3.5.1－1 第 6.1.5.5.6 項）に詳細が記述されている．結腸癌の有害事象の発現日が治験薬投与開始から 180 日以内であったカナグリフロジン群の被験者 2 名に加えて，結腸癌の有害事象を発現した被験者では，いくつかの交絡因子が特定された．カナグリフロジン群の被験者 2 名はベースライン時に低ヘモグロビン状態であり，このうち 1 名では貧血の既往が判明していた．貧血は CKD 患者で多く認められる所見であるが，悪性腫瘍に関連した潜在性消化管出血の臨床症状である可能性もある．ベースライン時にはその他の被験者に貧血はなかったが，更に 2 名が結腸癌の診断前に貧血を発現した．カナグリフロジン群の被験者 3 名は能動喫煙者であった．また，被験者 7 名（カナグリフロジン群の 6 名及びプラセボ群の 1 名）は，結腸直腸癌のリスク増大と関連性があるとされている肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）であった（Hannan 2009; Jochem 2016）.

以上をまとめると，結腸癌の有害事象の発現は，カナグリフロジン群の被験者 9 名及びプラセボ群の被験者 1 名と不均衡が生じており，その IRD の 95%CI に 0 は含まれていなかった．治験薬投与開始から 180 日以内に発現した有害事象を除外した場合，又は結腸直腸癌と医学的に類似した症状を反映しているすべての有害事象を考慮した場合，この不均衡は小さくなり，その IRD の 95%CI には 0 が含まれるようになった．カナグリフロジン群の被験者 7 名には，短期間の曝露，治験薬投与開始前の貧血又はリスク因子の肥満若しくは喫煙という交絡因子が認められた. 非臨床試験成績からはカナグリフロジンにヒトに関係する発癌性はないことが示されており，過去のカナグリフロジンの臨床試験では消化器系悪性腫瘍のシグナルは認められていない．これらの詳細情報に基づくと，結腸癌の有害事象とカナグリフロジンの間にはほとんど関連性がないと考えられた.

2)　日本人集団

日本人集団の結腸直腸癌の有害事象の要約を表 2.7.4.2－61 に示した．日本人集団で結腸直腸癌の有害事象を発現した被験者数は，カナグリフロジン群で 2 名，プラセボ群で 1 名であり，いずれも重篤な有害事象であった.

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

表 2.7.4.2－61　結腸直腸癌の有害事象の要約（日本人集団，On-study）

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

	Placebo (N=53)		Cana (N=57)	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]	n(%)	Rate/1000 pt-yrs [b]
Any Adverse Events	1 (1.9)	6.69	2 (3.5)	12.17
Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug [a]	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events	1 (1.9)	6.69	2 (3.5)	12.17
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a]	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug [a] and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: [a] Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: [b]The Denominator is the total follow-up time (study duration).
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.10.1（改変）

表 2.7.4.2－62　結腸直腸癌の有害事象の内訳（日本人集団，On-study）

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

Dictionary-Derived Term	Placebo (N=53) n(%)	Cana (N=57) n(%)
Total no. subjects with the AEs	1 (1.9)	2 (3.5)
Incidence rate per 1000 person-years	6.69	12.17
Adenocarcinoma of colon	0	1 (1.8)
Colon cancer	0	1 (1.8)
Rectal cancer	0	1 (1.8)
Rectosigmoid cancer	1 (1.9)	0

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.2.4.1

(2)　TA-7284-14 試験

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

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

表 2.7.4.2－63　結腸直腸癌の有害事象の内訳（TA-7284-14, SAF）

		Placebo (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)
Colorectal Cancer		2 (1.3) 6.94	2 (1.3) 6.92
Colon cancer	結腸癌	1 (0.6) 3.47	2 (1.3) 6.92
Rectosigmoid cancer	直腸 S 状結腸癌	1 (0.6) 3.47	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.2.2.3.11

2.7.4.2.1.5.1.6　糖尿病性ケトアシドーシス

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

糖尿病性ケトアシドーシス及びケトンに関連している可能性のある有害事象は, CSR（5.3.5.1－1）の Supporting Documents にある業務手順書に事前に定められた MedDRA 用語のリストを用いて特定し, 独立判定委員会が判定した. 業務手順書に事前に定められた「ケトーシス」という用語のサブセットとして,「糖尿病性ケトーシス」という用語も含めた. 業務手順書に事前に定められた用語リストに「高血糖」は含まれていなかったが, 1 件の「高血糖」の有害事象が判定のために提出された. 外部の糖尿病性ケトアシドーシス判定委員会を設置する決定が下される前に, この被験者は内部の糖尿病性ケトアシドーシス委員会によって審査され, 糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定されていた. この被験者は糖尿病性ケトアシドーシス判定委員会の審査も受け, 糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定された.

非重篤の有害事象については, 糖尿病性ケトアシドーシスを示唆する徴候や症状を示している有害事象又は医学的介入を要した事象（糖尿病性ケトアシドーシス eCRF で捕捉された事象）のみを判定することとした. この手法の目的は, 臨床的意義が限定的な偶発的所見（無症候性又は治療不要の尿中ケトンの存在若しくは低重炭酸塩値）を判定する必要性を排除することにあった. 糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定された被験者について, 糖尿病性ケトアシドーシス判定委員会は, 増悪因子の存在, 臨床的及び生化学的所見に基づく程度, 得られた自己抗体検査結果に基づく自己免疫性糖尿病のエビデンス, 診断時の血糖値, 及び当該事象が原発性か続発性か（当該事象が原因で入院に至ったか又は他の病態で入院していた中で発

現したか）も判定した．

CREDENCE 試験における糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の主要解析は，治験薬の最終投与後 30 日を超えて発現した有害事象を除外した On-treatment 解析対象集団にて，糖尿病性ケトアシドーシスと判定された有害事象に基づいて実施した．On-study 解析対象集団で糖尿病性ケトアシドーシスと判定された有害事象（治験薬の最終投与と発現日の時間的関連性を問わない，ランダム化後のいずれかの時点で発現した有害事象）に基づく副次的解析も実施した．

(a)　On-treatment 解析対象集団における糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の要約

On-treatment 解析対象集団では，両投与群ともに，治験責任（分担）医師が報告したケトンに関連する有害事象を発現した被験者の 80%超が，事前に定めた糖尿病性ケトアシドーシス判定要件に合致する有害事象を 1 件以上発現し，その件数は，カナグリフロジン群の被験者 24 名で 25 件，プラセボ群の被験者 27 名で 27 件であった（5.3.5.1－1 Table 79）．

判定に提出された 52 件のうち，13 件（25.0%）が糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定された（確定被験者，高可能性又は可能性被験者のいずれか）．糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定された 13 件のうち，12 件はカナグリフロジン群の被験者 11 名で糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象として報告され，1 件はプラセボ群で高血糖として報告されていた．

判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 2.17 及び 0.20 であった（表 2.7.4.2－64）．IRD は 1.96（95%CI：0.51～3.42）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_DKA_ADJ）．

治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 1.18 及び 0.20 であった．判定された糖尿病性ケトアシドーシスの重篤な有害事象に関する 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 1.77 及び 0.20 であった．判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者のうち，死亡に至った被験者はいなかった．

表 2.7.4.2－64　糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の要約（全集団，On-treatment）

	------- Placebo ------- ------- (N=2197) ------		--------- Cana -------- ------- (N=2200) ------	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	1 (<0.1)	0.20	11 (0.5)	2.17
Adverse Events Leading to Discontinuation	1 (<0.1)	0.20	6 (0.3)	1.18
Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	2 (0.1)	0.39
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	2 (0.1)	0.39
Serious Adverse Events	1 (<0.1)	0.20	9 (0.4)	1.77
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	1 (<0.1)	0.20	4 (0.2)	0.79
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	2 (0.1)	0.39
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	2 (0.1)	0.39
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: *Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
tsfae29_dka_adj.rtf generated by tsfae29_dka_adj.sas, 24JAN2019 14:13

判定に提出された有害事象で最も多かった PT は，代謝性アシドーシス（カナグリフロジン群 9 件，プラセボ群 12 件）と糖尿病性ケトアシドーシス（カナグリフロジン群 12 件，プラセボ群 2 件）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE29U_DKA_ADJ）．PT の糖尿病性ケトアシドーシスは，有害事象のスクリーニングプロセスで，発現に不均衡がある有害事象として特定された．IRD は 1.76（95%CI：0.20～3.32）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE）．PT 別で糖尿病性ケトアシドーシスとして発現した有害事象は，カナグリフロジン群ではすべてが糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定されたが，プラセボ群では 2 件が糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定されなかった．

On-treatment 解析対象集団で，糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定された個々の被験者の詳細を表 2.7.4.2－65 に記載した．カナグリフロジン群では，判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象のすべてがインスリン治療中に発現し，被験者 12 名のうち 3 名が自己免疫性糖尿病のエビデンスである成人潜在性自己免疫性糖尿病（以下，LADA）又はグルタミン酸デカルボキシラーゼ（以下，GAD）65 抗体検査陽性を示した．カナグリフロジン群では，被験者 3 名が予定されていたインスリン投与を糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の発現前に減量し，3 名がインスリン使用量を臨時に減量していた（5.3.5.1－1 第 6.1.5.6 項）．

事前に定めた臨床的及び生化学的所見に基づいて，判定委員会によって糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象が高度と判定された被験者は，カナグリフロジン群では 5 名いたのに対しプラセボ群にはおらず，糖尿病性ケトアシドーシスが原発性とみなされた有害事象は，カナグリフロジン群では 42%（12 件中 5 件）であったのに対しプラセボ群では 100%（1 件）であった（表 2.7.4.2－65）．判定委員会によって増悪因子（主として最近の疾患又は併存疾患，最近のインスリン用量減量，又は炭水化物代謝に影響する薬剤）が特定された有害事象は，カナグ

リフロジンでは 83.3%（12 件中 10 件）であったのに対しプラセボ群では 100%（1 件）であった（5.3.5.1－1 Table 81）．カナグリフロジン群の 1 名を除いて，有害事象発現時の血糖値は 13.9 mmol/L（250 mg/dL）を超えていた．

判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者の割合は eGFR 層によって異なり，eGFR が最も低い層で件数が比較的多かった．カナグリフロジン群では，11 名中 6 名（55%）の被験者が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR 層，11 名中 3 名（27%）が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR 層，及び 11 名中 2 名（18%）が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR 層に含まれていた. プラセボ群の被験者は, 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR 層に含まれた. 判定委員会が自己免疫性糖尿病のエビデンスがあると判定したカナグリフロジン群の被験者 3 名は，全員が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR 層であった．また，糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の発現前にインスリンを減量されたカナグリフロジン群の被験者 3 名は，全員が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR 層であった（表 2.7.4.2－65）．

糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者は，ITT 解析対象集団のすべての被験者と比較して β 細胞がより減少している可能性があり，ベースラインの特性では，糖尿病罹患期間の平均値がより長く（On-treatment 解析対象集団の糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定された被験者で 23.8 年，ITT 解析対象集団の全体で 15.8 年），ベースラインの HbA1c の平均値がより高く（平均値はそれぞれ 8.9%及び 8.3%，ベースライン HbA1c が 10%を超えていた被験者の割合はそれぞれ 25%及び 10%），ベースラインの eGFR の平均値がより低い（それぞれ 54.0 及び 56.2 mL/min/1.73m^2）ことが明らかになり，また 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR 層に含まれる被験者の割合がより大きかった（それぞれ 58%及び 30%）（表 2.7.4.2－65，表 2.7.4.1－14，及び 5.3.5.1－1 第 6.1.5.6 項）．ベースライン時のインスリンの併用割合も，糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者（92%）の方が On-treatment 解析対象集団の全体（66%）よりも高かった（5.3.5.1－1 Table 12）．カナグリフロジンを投与された被験者は, 糖尿病が進行しているほど糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象に対する感受性が高いことが，過去に報告されている（Erondu 2015）．特に，平均値として，糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者の方が対象集団全体よりも，ベースライン時の HbA1c が高く，eGFR が低いことが認められており，この所見は，CREDENCE 試験で糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者でも認められた．また，30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR 層で糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象が比較的多かったという特有の所見も，これらの被験者では β 細胞の減少が大きかった可能性があることと合致している．

表 2.7.4.2－65　糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者一覧（全集団）

Treatment Subject ID	Region Country	Age (years) Race Sex	eGFR Strata	Baseline eGFR (mL/min/ 1.73m^2)	BMI (kg/m^2)	Evidence of autoimmune diabetes (T1DM, LADA, GAD65)	Duration of Diabetes at randomization (years)	Baseline HbA_{1c} (%) (mmol/mol)	Background AHAs at time of event	Change from baseline in AHAs, prior to event
Placebo										
[redacted]	Europe GBR	69 AA F	30<45	37	38.9	No	25	8.0 (64)	LIRA, MET, REPAG	No change
[redacted]	ROW MYS	57 AS F	60<90	63	27.7	No h/o DKA	15	9.0	INS	Decreased insulin
Canagliflozin										
[redacted]	N. Am. USA	70 W M	30<45	47	27.7	No	27	7.8 (62)	INS (pump)[a]	No change
[redacted]	N. Am. USA	61 W F	45<60	46	41.4	No	21	6.9 (52)	INS	No change
[redacted]	N. Am. USA	63 W F	30<45	55	31.0	No	15	8.0 (64)	INS, GLIP	Stopped Victoza, MET, Started then stopped Novolog. Started GLIP
[redacted]	ROW MYS	62 AS M	45<60	60	24.6	No	28	10.5 (91)	INS, MET	No change
[redacted]	N. Am. USA	35 AA F	30<45	43	19.9	Yes (GAD65) h/o DKA	13	7.1 (54)	INS	No change
[redacted]	N. Am. USA	60 W M	30<45	46	27.9	Yes (GAD65)	16	9.9 (85)	INS	Decreased glargine
[redacted]	N. Am. USA	56 AA F	30<45	33	21.3	Yes (LADA)[a] h/o DKA	27	9.4 (79)	INS	Stopped Lantus
[redacted]	N. Am. USA	52 W M	60<90	86	33.5	No	18	10.2 (88)	INS (pump)	No change
[redacted]	ROW NZL	71 O M	60<90	74	26.4	No	44	9.2 (77)	INS, MET	No change
[redacted]	C/S.Am. ARG	57 W M	30<45	61	31.2	No	22	12.0 (108)	INS	Increased insulin
[redacted]	N. Am. USA	65 AA M	45<60	60	27.5	No	29	7.9 (63)	INS (pump; SAE report)	No change
[redacted]	N. Am. USA	68 W M	30<45	30	32.7	No	30	8.9	INS	Increased insulin

表 2.7.4.2－65　糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者一覧（全集団）（続き）

Treatment Subject ID	Adverse Event, Onset Day relative to 1st dose, (#events off drug)	Blood glucose (mg/dL) / (mmol/L)	pH	Bicarbonate (mEq/L)	Anion gap (mmol/L)	Ketones (blood, urine, beta-hydroxybutyrate)	Confounding or Precipitating Factors. (Primary event or Secondary to another medical condition)[a]	Adjudicator Severity, Blood glucose[a]
Placebo								
[redacted]	Hyperglycemia, Day 41	757 (42)	7.24	16.3	NA	Urine (+)	Drugs that affect carbohydrate metabolism (corticosteroids). (Primary)	Moderate, >250 mg/dL
[redacted]	Metabolic acidosis, Day 444 [435d off drug]	"high" (no value provided)	7.47	21.8	NA	(+) (site unspecified)	Recent/concurrent illness: stroke (adjudicated as non-endpoint), seizure, myocardial infarction, acute kidney injury (dialysis; adjudicated as ESKD endpoint), pneumonia, hypertension. (Secondary)	Mild, >250 mg/dL
Canagliflozin								
[redacted]	DKA, Day 972	340 (18.8) Day 973: 747 (41.5)	Day 973: 7.25	Day 973: 12.4	18 Day 973: 30	Day 973: betaHB (+)	Recent/concurrent illness: unstable angina (adjudicated as myocardial infarction). Insulin pump failure; endpoint dossier 901. (Secondary)	Moderate, >250 mg/dL
[redacted]	DKA, Day 234	887 (49)	7.254	7.9	23.2	Urine (+)	Recent/concurrent illness: abdominal abscess with sepsis, UTI. (Secondary)	Severe, >250 mg/dL
[redacted]	DKA, Day 336	472 (26)	NA	17.0	20	betaHB (+)	Recent/concurrent illness: vomiting, diarrhea, dehydration. (Secondary)	Mild, >250 mg/dL
[redacted]	DKA, Day 697	254 (14.1)	Day 698: 7.306	Day 698: 17.6	NA	Blood (+)	Recent/concurrent illness: pneumonia, sepsis, hypoxia, stroke, acute renal failure. (Secondary)	Mild, >250 mg/dL
[redacted]	DKA, Day 105 (+3)	180 (10)	NA	20	12	Urine (+)	No precipitating factors/factors unknown. (Primary)	Mild, ≤250 mg/dL
[redacted]	DKA, Day 326 (+2)	534 (29.6)	Day 328: 7.37	Day 328: 17.5	22	Day 329: Blood (+) per SAE report	Recent reduction in insulin dose. (Primary)	Moderate, >250 mg/dL
[redacted]	DKA, Day 188 (+1)	Day 189: 1124 (62.4)	NA	NA	Day 189: 10	NA	Recent reduction in insulin dose. Stopped all insulin 1 week prior. (Primary)	Severe, >250 mg/dL
[redacted]	DKA, Day 67	352 (19.5)	NA	19	16	Urine (+)[a], betaHB (+)	Recent/concurrent illness: biliary pancreatitis. Insulin pump removed 3 days prior. (Secondary)	Severe, >250 mg/dL
[redacted]	DKA, Day 52	Day 53: 1081 (60.0)	Day 53: 6.94	Day 53: 7	Day 53: 33	Day 53: Urine (+), betaHB (+)	No precipitating factors/factors unknown. Noncompliant with AHA, insulin. (Primary)	Severe, >250 mg/dL
[redacted]	DKA, Day 462/ Day 465 (+1)	561 (31)/ 608 (34)	NA/ 7.405	NA/ 11.1	NA/ 24.9	Blood (+) / Urine (+)	Recent/concurrent illness for both cases: septic ulcer diabetic foot. (Secondary for both cases)	Moderate, >250 mg/dL, both events
[redacted]	DKA Day 224	673 (37)	7.2	9	42	Urine (+), Blood (+)	Recent/concurrent illness: gastritis, acute kidney injury with dehydration. (Primary)	Severe, >250 mg/dL

表 2.7.4.2－65　糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者一覧（全集団）（続き）

Treatment Subject ID	Adverse Event, Onset Day relative to 1st dose, (#events off drug)	Blood glucose (mg/dL) / (mmol/L)	pH	Bicarbonate (mEq/L)	Anion gap (mmol/L)	Ketones (blood, urine, beta-hydroxybutyrate)	Confounding or Precipitating Factors. (Primary event or Secondary to another medical condition)[a]	Adjudicator Severity, Blood glucose[a]
[redacted]	Blood ketone body increased, Day 330 [152d off drug]	416 (23)	NA	15.5	21.3	Blood (+), betaHB (+)	Recent/concurrent illness: gastroenteritis, troponin increased (adjudicated as non-endpoint), chronic kidney disease, hyponatremia. (Secondary)	Moderate, >250 mg/dL

a) Data on file
b) On study

Key: AHA=antihyperglycemic agent, betaHB=beta-hydroxybutyrate, BMI=body mass index, DKA=diabetic ketoacidosis, eGFR=estimated glomerular filtration rate, ESKD=end-stage kidney disease, GAD=glutamic acid decarboxylase, GLIP=glipizide, INS=insulin, LADA=latent autoimmune diabetes of adulthood, LIRA=liraglutide, MET=metformin, NA=not available, REPAG=repaglinide, ROW=Rest of World, SAE=serious adverse event, T1DM=type 1 diabetes mellitus.

Source: 5.3.5.1－1 添付 LSFAE20_DKA, Narratives, Endpoint dossier EAM901 ([redacted]), Serious adverse event report follow-up #2 ([redacted]), Serious adverse event report follow-up #5 ([redacted]), Local Lab Tests eCRF, DKA adjudication data transfer

(b)　On-study 解析対象集団における糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の要約

On-study 解析対象集団における結果は，前記の On-treatment 解析対象集団の結果と同様であった．GTED までに発現し，判定基準に適合した有害事象 78 件のうち，22 件が糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定された．これらのうち 20 件はカナグリフロジン群の被験者 12 名（0.5%）で発現し，2 件はプラセボ群の被験者 2 名（0.1%）で発現した．On-study 解析対象集団において判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 2.08 及び 0.35 であり，IRD は 1.73（95%CI: 0.32～3.14）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE29P_DKA_ADJ_OS，添付 TSFAE00_AE_B_OS）．

カナグリフロジン群及びプラセボ群で判定された糖尿病性ケトアシドーシスの重篤な有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，それぞれ 1.56 及び 0.35 であり，治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，それぞれ 1.04 及び 0.17 であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE29_DKA_ADJ_OS）．

判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者の半数以上が，スクリーニング時の eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層であった（カナグリフロジン群の被験者 12 名中 7 名，プラセボ群の被験者 1 名）．更に，ITT 解析対象集団と比較して，判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者は，糖尿病罹患期間の平均値がより長く（判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者で 23.6 年，ITT 解析対象集団で 15.8 年），ベースライン HbA1c の平均値がより高く（それぞれ 8.9%及び 8.3%），ベースライン eGFR の平均値がより低かった（それぞれ 52.9 及び 56.2 mL/min/1.73m^2）（5.3.5.1－1 第 6.1.5.6 項）．

On-study 解析対象集団で糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定された個々の被験者の詳細を表 2.7.4.2－65 にまとめた．カナグリフロジン群では，判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象のすべてがインスリン治療中に発現し，被験者 12 名のうち 3 名が自己免疫性糖尿病のエビデンス（LADA 又は GAD65 抗体検査陽性）を示した．判定委員会によって増悪因子（主として最近の疾患又は併存疾患，最近のインスリン用量減量，又は炭水化物代謝に影響する薬剤）が特定された有害事象は，カナグリフロジンでは 85%（20 件中 17 件）であったのに対しプラセボ群では 100%（2 件）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE29s_DKA_ADJ_OS）．カナグリフロジン群の 1 名を除いて，有害事象発現時の血糖値は 13.9 mmol/L（250 mg/dL）を超えていた．

判定委員会は，事前に定めた生化学的所見（動脈血 pH，血清重炭酸塩，血清ベータヒドロキシ酪酸塩，アニオンギャップ）及び臨床症状（多尿又は口渇，腹痛，悪心又は嘔吐，精神状態）に基づいて，糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の程度を評価した．カナグリフロジン群で発現した多く（20 件中 12 件）は，軽度又は中等度と判定され，高度と判定されたのは 40%（20 件中 8 件）であった．

高度の 8 件は，この集団における糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の管理がより困難であったか否かを評価するために審査された．高度のほとんど（8 件中 6 件）は，GAD65 抗体検査陽性であるか LADA の既往が判明している被験者又はインスリンポンプで管理されてい

る被験者で発現した．すべての有害事象は，インスリン使用の不遵守，感染，膵炎又は CV イベントのいずれかがある状況で発現した. 糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の持続期間は 1～8 日の範囲であり，糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象は併発していた有害事象よりも早く回復した．すべてにおいて，治療にはインスリンが使用され，1 件を除くすべてで静脈内輸液が実施された．一部の被験者には重炭酸ナトリウムが投与された．CREDENCE 試験で死亡に至った糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象はなかった.

2)　日本人集団

日本人集団において，糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象は認められなかった.

(2)　TA-7284-14 試験

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

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

表 2.7.4.2－66　糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）

		Placebo (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)
Diabetic Ketoacidosis		3 (1.9) 10.41	4 (2.6) 13.84
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	3 (1.9) 10.41	3 (1.9) 10.38
Diabetic ketosis	糖尿病性ケトーシス	0	1 (0.6) 3.46

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－7

2.7.4.2.1.5.1.7　急性膵炎

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

急性膵炎の可能性のある有害事象については，CSR（5.3.5.1－1）の Supporting Documents の膵炎判定委員会（以下，PAC）判定業務手順書に記載されているとおり，独立 PAC が判定を行った. 潜在的な膵炎の有害事象を特定するための判定には, 次の 2 つの PT リストを使用した.

(a)　PAC 業務手順書の添付資料 2 で重篤及び非重篤とされている，治験責任（分担）医師が報告した有害事象

(b)　PAC 業務手順書の添付資料 3 で重篤とされている潜在的な有害事象の拡大検索

広域な用語セット（腹痛，嘔吐の重篤な有害事象を含む）を使用したのは，急性膵炎の可能性のある有害事象が除外されないことを確実にしながら，判定に提出する有害事象を選別するためであった．臨床データベースを，上記 2 つの PT リストを用いて潜在的な膵炎の有害事象について検索した．また，国際医学団体協議会（CIOMS）報告書を，「膵炎」のキーワード検索を用いることにより臨床データベースで過去に特定されていない潜在的な膵炎の有害事象について検索した．PAC は，提出された有害事象を事前に定めた基準に基づいて急性膵炎，非急性膵炎，及び判定不能の 3 つのカテゴリーに判定した．また，急性膵炎の有害事象と判定された被験者については，程度の判定及び存在する増悪因子の特定も行った．

主要解析は，On-treatment 解析対象集団で急性膵炎と判定された有害事象に基づいて実施した．PAC 業務手順書に定められた MedDRA 用語に基づいて被験者 25 名（カナグリフロジン群 12 名，プラセボ群 13 名）における有害事象 27 件（カナグリフロジン群 13 件，プラセボ群 14 件）が特定され，判定に提出された（5.3.5.1－1 添付 TSFAE23T_PANC_ADJ）．27 件の有害事象のうち，8 件（カナグリフロジン群 6 件，プラセボ群 2 件）が急性膵炎の有害事象と判定された．

判定された急性膵炎の有害事象を発現した被験者の 1000 人年あたりの事象発現率は低く，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 0.98 及び 0.41 であった．また，判定された急性膵炎の有害事象を発現した被験者数は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 5 名及び 2 名であった（表 2.7.4.2－67）．IRD は 0.58（95%CI：-0.68～1.83）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_PANC_ADJ）．

急性膵炎と判定された有害事象は，すべてが重篤な有害事象であったが，治験薬投与の中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.4.2－67）．判定された急性膵炎の有害事象に用いられていた PT は，閉塞性膵炎（カナグリフロジン群の被験者 1 名），膵炎（カナグリフロジン群の被験者 2 名），及び急性膵炎（各投与群の被験者 2 名ずつ）であった（5.3.5.1－1 Table 85）．

注目すべき点として，治験責任（分担）医師が報告した膵炎の PT は，カナグリフロジン群の被験者 4 名で認められ，プラセボ群では認められなかったことから，有害事象スクリーニングプロセスで報告の不均衡ありとして特定された（表 2.7.4.2－12）．これらの被験者のうち 2 名は，非急性膵炎と判定された（5.3.5.1－1 添付 TSFAE23U_PANC_ADJ）．上記のとおり，判定された急性膵炎の有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった．

表 2.7.4.2－67　急性膵炎の有害事象の要約（全集団，On-treatment）

	------- Placebo ------- ------- (N=2197) ------		--------- Cana -------- ------- (N=2200) ------	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	2 (0.1)	0.41	5 (0.2)	0.98
Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	0	0.00
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events	2 (0.1)	0.41	5 (0.2)	0.98
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: *Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: Death is based on the number of subjects who have AE with fatal outcome.
tsfae00a_panc_adj.rtf generated by tsfae00a_panc_adj.sas, 31JAN2019 02:58

急性膵炎の有害事象として確定した 8 件のうち，カナグリフロジン群の被験者 3 名における 4 件（6 件中）は，PAC 業務手順書に定義された程度の基準に従い，判定者らによって軽度と評価された．各投与群 2 件ずつの有害事象については，判定者らは程度を判定することができなかった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE23S_PANC_ADJ_OS，添付 LSFAE15A_PANC_ADJ）．

プラセボ群の有害事象 1 件は，増悪因子としての胆石の存在が認められた．カナグリフロジン群及びプラセボ群のその他の有害事象については，判定者らは増悪因子を特定することができなかった（5.3.5.1－1 添付 LSFAE15A_PANC_ADJ）．

増悪因子とはみなされなかったが，急性膵炎の有害事象を発現した被験者 2 名（いずれもカナグリフロジン群）には，膵炎の既往があった．カナグリフロジン群で急性膵炎が確定した有害事象 6 件のうち，1 件は被験者が治験薬投与中（67 日目）に発現したが，他の 5 件は治験薬投与を中止してから 7 ヶ月以上後（230～663 日目）に発現した．判定で確定した有害事象 2 件を発現したカナグリフロジン群の被験者 1 名では，1 件の有害事象が 230 日目，もう 1 件が 593 日目に発現し，程度はともに軽度であった．プラセボ群における確定した急性膵炎の有害事象 2 件は，それぞれ約 11 ヶ月（340 日目）及び 23 ヶ月以上（698 日目）を経て発現した（5.3.5.1－1 第 6.1.5.7 項）．

On-study 解析対象集団の結果は，上記の On-treatment 解析対象集団の結果と一致していた（5.3.5.1 － 1 添付 TSFAE00_PANC_ADJ_OS，添付 TSFAE23S_PANC_ADJ_OS，添付 TSFAE23T_PANC_ADJ_OS，添付 TSFAE23U_PANC_ADJ_OS）．急性膵炎の有害事象と判定された別のカナグリフロジン群の被験者 1 名における 2 件は，被験者が治験薬投与を中止してからそれぞれ 578 日後及び 643 日後に発現した．1 件は，増悪因子としてのトリグリセリド上

昇が認められた（5.3.5.1－1 添付 LSFAE15A_PANC_ADJ）.

急性膵炎と判定された有害事象を発現した被験者は 7 名のみであったため，eGFR 別の解析は実施しなかった．判定された膵炎はすべての eGFR 層に均一に分布し，60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR 層で 3 名（すべてカナグリフロジン群），45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR 層で 2 名（ともにカナグリフロジン群），及び 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の eGFR 層で 2 名（ともにプラセボ群）であった（5.3.5.1－1 第 6.1.5.7 項）.

2)　日本人集団

日本人集団において，急性膵炎の有害事象は認められなかった.

(2)　TA-7284-14 試験

TA-7284-14 試験における急性膵炎の有害事象の内訳を表 2.7.4.2－68 に示した．また，TA-7284-14 試験では，判定委員会は設置せず，治験責任（分担）医師から報告された有害事象について，PT リストに基づいて集計した.

急性膵炎の有害事象は，カナグリフロジン群 1 名の膵炎のみであり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された.

表 2.7.4.2－68　急性膵炎の有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）

		Placebo (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Acute Pancreatitis		0		1 (0.6)	3.46
Pancreatitis	膵炎	0		1 (0.6)	3.46

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－8

2.7.4.2.1.5.1.8　男性生殖器感染症

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

男性被験者の On-treatment 解析対象集団で発現した男性生殖器感染症の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも高く，それぞれ 8.41 及び 0.92 であった（表 2.7.4.2－69）．IRD は 7.49（95%CI : 4.08～10.91）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B）.

表 2.7.4.2－69　男性生殖器感染症の有害事象の要約（全集団，On-treatment）

	------- Placebo ------- ------- (N=1466) ------		--------- Cana -------- ------- (N=1439) ------	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	3 (0.2)	0.92	28 (1.9)	8.41
Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	5 (0.3)	1.50
Adverse Events Related to Study Drug*	2 (0.1)	0.61	23 (1.6)	6.91
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	5 (0.3)	1.50
Serious Adverse Events	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: * Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
tsfae11_mgi.rtf generated by tsfae11_mgi.sas, 24JAN2019 14:04

有害事象スクリーニングプロセスによって発現に不均衡があると特定された PT は，亀頭包皮炎と真菌性性器感染であった（2.7.4.2.1.1.2）．亀頭包皮炎の IRD は 2.55（95%CI：0.80～4.29）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_A）．真菌性性器感染は，カナグリフロジン群の 4 名で発現し，プラセボ群では発現しなかった．この有害事象の男女別評価は実施しなかった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE）．男性生殖器感染症は既知の副作用であることを考えると，これらの発現の差は想定内のことと言える．

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

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

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

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

2)　日本人集団

日本人集団において，男性生殖器感染症の有害事象は認められなかった．

(2)　TA-7284-14 試験

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

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

表 2.7.4.2－70　男性生殖器感染症の有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）

		Placebo (N=129) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=115) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Male Mycotic Genital Infection		0		1 (0.9)	4.74
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0		1 (0.9)	4.74

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－12

2.7.4.2.1.5.1.9　女性生殖器感染症

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

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

女性生殖器感染症の有害事象を特定するために用いた PT の 1 つである腟分泌物は，カナグリフロジン群の被験者 4 名以上で発現した一方，プラセボ群では発現しなかったため，有害事象スクリーニングプロセスによって発現に不均衡ありとして特定された（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE）．女性生殖器感染症は既知の副作用であるため，この有害事象の 1 つの PT である腟分泌物の発現の差は想定内のことと言える．

表 2.7.4.2－71　女性生殖器感染症の有害事象の要約（全集団，On-treatment）

	------- Placebo ------- ------- (N= 731) ------		--------- Cana -------- ------- (N= 761) ------	
	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**	n(%)	Rate/1000 pt-yrs**
Any Adverse Events	10 (1.4)	6.14	22 (2.9)	12.60
Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	2 (0.3)	1.15
Adverse Events Related to Study Drug*	4 (0.5)	2.46	13 (1.7)	7.44
Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	2 (0.3)	1.15
Serious Adverse Events	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug*	0	0.00	0	0.00
Serious Adverse Events Related to Study Drug* and Leading to Discontinuation	0	0.00	0	0.00
Death	0	0.00	0	0.00

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
Note: * Related to study drug includes relationship determined by investigators: possibly related, probably related and very likely related.
Note: **The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
tsfae10_fgi.rtf generated by tsfae10_fgi.sas, 24JAN2019 14:04

カナグリフロジン群の被験者における女性生殖器感染症の有害事象の発現率は，eGFR 層が低くなるとともに低下した．プラセボ群では，発現率と eGFR との間に関連性は認められなかった．eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満，及び 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層における発現率は，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも高かった．

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

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

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

2)　日本人集団

日本人集団において，女性生殖器感染症の有害事象は認められなかった．

(2)　TA-7284-14 試験

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

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

表 2.7.4.2－72　女性生殖器感染症の有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）

		Placebo (N=25) n(%)Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=39) n(%)Rate(/1000 subject-years)
Female Mycotic Genital Infection		1 (4.0) 21.49	0
Genital candidiasis	性器カンジダ症	1 (4.0) 21.49	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－11

2.7.4.2.1.5.1.10　浸透圧利尿

(1) CREDENCE 試験

1) 全集団

On-treatment 解析対象集団における浸透圧利尿の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 10.05 及び 8.16 であった（5.3.5.1－1 Table 102）．IRD は 1.89（95%CI : -1.89～5.67）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE_B）．治験薬投与の中止に至った有害事象は少なかった．発現した浸透圧利尿に重篤な有害事象はなかった．

多尿の有害事象の発現率は，カナグリフロジン群の方が高かった（カナグリフロジン群で 9 件，プラセボ群で 1 件）．IRD は 1.57（95%CI：0.22～2.92）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE00_AE）．浸透圧利尿は副作用の 1 つであるため，この有害事象の 1 つの PT における小さな差は想定内のことと言える．

浸透圧利尿の有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロットは，治験中の浸透圧利尿の有害事象がプラセボ群よりもカナグリフロジン群で早く（約 13 週後までに）発現したことを示した．両投与群ともに治験の残りの期間では，浸透圧利尿の有害事象の増加はより緩やかであり，浸透圧利尿の有害事象が発現した被験者の割合のカナグリフロジン群とプラセボ群の相対的差は，治験の残りの期間を通じて一定のままであった（5.3.5.1－1 添付 GSFAE06_OSMO）．

カナグリフロジン群では，浸透圧利尿の有害事象の発現率と eGFR 層の間に明らかな関連性は認められなかった（5.3.5.1－1 第 6.1.5.13 項）．

2) 日本人集団

表 2.7.4.2－17 に示した通り，日本人集団での浸透圧利尿の有害事象の発現割合は，プラセボ群よりカナグリフロジン群の方が低く，カナグリフロジン群で 3.5%（2/57 名），プラセボ群で 7.5%（4/53 名）であった．また，1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及

びプラセボ群でそれぞれ 13.70 及び 28.93 であった.

(2)　TA-7284-14 試験

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

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

表 2.7.4.2－73　浸透圧利尿の有害事象の内訳（TA-7284-14 試験, SAF）

		Placebo (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)Rate(/1000 subject-years)
Osmotic Diuresis		2 (1.3) 6.94	4 (2.6) 13.84
Pollakiuria	頻尿	0	4 (2.6) 13.84
Nocturia	夜間頻尿	2 (1.3) 6.94	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－5

2.7.4.2.1.6　治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の被験者に関する追加解析

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

CREDENCE 試験では, 過去試験でのデータが限定的であるため, 及び eGFR が 15 mL/min/1.73m^2 未満の持続という ESKD の有効性評価項目による交絡を制限するため, スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の被験者についてはカナグリフロジン投与を開始することが禁止された. ただし, 投与開始後に eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満となった被験者は治験実施計画書に定められた透析又は腎移植を含む中止基準（表 2.7.4.1－1）の 1 つに合致するまで又は死亡するまで, カナグリフロジン又はプラセボを服用し続けることが許容された.

追加解析では, CREDENCE 試験の 2 型糖尿病かつ eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の CKD である被験者の部分集団に関するカナグリフロジンの安全性プロファイルを検証するために, 治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった CREDENCE 試験の被験者の部分集団について重要な安全性パラメータを解析した. その結果は, CSR 補遺（5.3.5.1－1 Addendum）に記載されているが, 重要な所見を以下に記載した. 治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者における安全性の包括的評価を提示するために, この解析の有害事象データ, 並びに治験の有効性評価項目として事前に定められていた死

亡のイベント（原因を問わないすべての死亡，腎死，CV 死）及び腎，CV イベント（すなわち ESKD，MACE，入院に至る心不全）に関するデータを，本項及び CSR 補遺に示す．これらのランダム化されていない部分集団は，治療の交絡を受けるベースライン後のデータを用いて定義されているという統計学上の限界のため，プラセボ群とカナグリフロジン群の比較は，いずれも記述的な性質となっている．

CREDENCE 試験において，治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった部分集団の被験者数は，プラセボ群の方がカナグリフロジン群よりも多く，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 417 名及び 512 名であった．治験薬への曝露期間の中央値は，カナグリフロジン群で 119.7 週間，プラセボ群で 117.6 週間であり（5.3.5.1－1 Addendum 第 3.1 項），On-treatment 解析対象集団全体の結果（5.3.5.1－1 Table 16）と同様であった．

全般的に，治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった部分集団のベースライン特性は，両投与群で均衡しており，ITT 解析対象集団の結果と同様であったが，この部分集団の被験者の方が，ITT 解析対象集団と比較して，糖尿病罹患期間の平均値が長かったこと（それぞれ 16.97 及び 15.78 年）を反映して，ベースライン時の eGFR の平均値が低く（それぞれ 39.7 及び 56.2 mL/min/1.73m^2），ベースライン時の尿中 ACR の平均値も大きかった（それぞれ 2115.3 及び 1380.9 mg/g）（5.3.5.1－1 Addendum 添付 TSIDEM03_GFR30，添付 TSIDEM09_GFR30，5.3.5.1－1 第 4.2 項）．

有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率は，治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった部分集団（表 2.7.4.2－74）の方が，全体的な On-treatment 解析対象集団（表 2.7.4.2－1）よりも数値的に高かったが，プラセボ群とカナグリフロジン群で比較すると発現率は全般的に同程度であった（5.3.5.1－1 Addendum 第 3.2 項）．

この部分集団でのカナグリフロジン群とプラセボ群の間に，死亡（原因を問わないすべての死亡，CV 死，又は腎死を含む）の不均衡は認められなかった（5.3.5.1－1 Addendum 第 3.2.1 項）．更に，切断と骨折を含む注目すべき有害事象及び腎イベント，CV イベント（ESKD，MACE，及び入院に至る心不全を含む）は，治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった部分集団の両投与群で均衡しており，全般的に治験対象集団全体で認められた両投与群間の関係と一致していた（表 2.7.4.2－74，5.3.5.1－1 Addendum 第 3.2.2 項，第 3.2.3 項，第 3.2.4 項，及び 5.3.5.1－1 第 5.3.2 項，第 6.1.5 項）．

表 2.7.4.2－74　治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の部分集団における有害事象の要約（全集団）

	Placebo (N=512)		Canagliflozin (N=417)	
	n (%)	Rate (/1000 subject-years)	n (%)	Rate (/1000 subject-years)
Any adverse event	475 (92.8)	400.79	375 (89.9)	386.16
Adverse events leading to discontinuation	97 (18.9)	81.85	72 (17.3)	74.14
Serious adverse events	234 (45.7)	197.44	162 (38.8)	166.82
Serious adverse events leading to discontinuation	48 (9.4)	40.50	30 (7.2)	30.89
Death (adjudicated)				
All-cause mortality	54 (10.5)	39.73	39 (9.4)	35.22
CV death	44 (8.6)	32.37	30 (7.2)	27.09
Renal death	4 (0.8)	2.94	2 (0.5)	1.81
Adverse events of interest				
Lower limb amputation[a]	12 (2.3)	8.96	11 (2.6)_	10.08
Fracture (adjudicated) [a]	10 (2.0)	7.46	15 (3.6)	13.79
DKA (adjudicated) [a]	0	0.00	3 (0.7)	2.71
Malignancy (Renal cell) (adjudicated)[a]	1 (0.2)	0.74	1 (0.2)	0.90
Pancreatitis[a]	1 (0.2)	0.74	1 (0.2)	0.90
Renal related AEs (including AKI) [b]	235 (45.9)	198.29	157 (37.6)	161.67
Volume depletion[b]	36 (7.0)	30.38	42 (10.1)	43.25
Osmotic diuresis [b]	13 (2.5)	10.97	10 (2.4)	10.30
Hypoglycemia[a]	71 (13.9)	59.91	51 (12.2)	52.52
UTI[b]	73 (14.3)	61.60	66 (15.8)	67.96
Female GMI[b]	3 (1.8)	7.74	2 (1.3)	5.69
Male GMI[b]	0	0.00	2 (0.8)	3.23
Hypersensitivity/cutaneous reactions[b]	7 (1.4)	5.91	7 (1.7)	7.21
Hepatic injury[b]	5 (1.0)	4.22	3 (0.7)	3.09
Photosensitivity[b]	0	0.00	0	0.00
VTE[b]	4 (0.8)	3.38	4 (1.0)	4.12
Renal and CV Safety				
ESKD (adjudicated)	139 (27.1)	111.20	88 (21.1)	84.16
MACE (adjudicated)	78 (15.2)	60.11	55 (13.2)	51.83
Hospitalized for heart failure (adjudicated)	52 (10.2)	39.87	30 (7.2)	27.73

Key: AE=adverse event, AKI=acute kidney injury, Cana=canagliflozin, CI=confidence interval, CV=cardiovascular, DKA=diabetic ketoacidosis, eGFR=estimated glomerular filtration rate expressed in mL/min/1.73m^2, ESKD=end-stage kidney disease, GMI=genital mycotic infection, MACE=major adverse cardiovascular events, UTI=urinary tract infection, VTE=venous thromboembolic event

a) On-study analysis set.

b) On-treatment analysis set

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

Note: For amputation and fracture, incidence rates per 1,000 subject-years are calculated from Day1 to the first event date. For other adverse events, incidence rates per 1,000 subject-years are either calculated using the total of each subject's exposure of study medication plus 30 days (on-treatment analysis set) or the total follow-up time (for on-study analysis set).

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

Modified from: 5.3.5.1－1 Addendum Table 2, Table 3, 添付 TSFAE00A_AE_GFR30, 添付 TSFAE32BB_AMP_OS_GFR30, 添付 TSFAE20B_FR_OS_GFR30, 添付 TSFAE00_AE_B_OS3_GFR30, 添付 TEFRNCV03_GFR30

2)　日本人集団

日本人集団の治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者の部分集団における有害事象の要約を表 2.7.4.2－75 に示した．日本人集団の治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者数は，カナグリフロジン群，プラセボ

群でそれぞれ 11 名，12 名であった．日本人集団では，プラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の方が有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率が低く，死亡は両投与群で発現しなかった．また，尿路感染を除く注目すべき有害事象，腎イベント及び CV イベントに関しても，プラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の方が 1000 人年あたりの事象発現率が低かった．

表 2.7.4.2－2 に示した日本人集団全体の有害事象の要約と比較すると，プラセボ群では治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった部分集団の方が，有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率が高かったが，カナグリフロジン群では低かった．また，表 2.7.4.2－17 に示した日本人集団全体の注目すべき有害事象の発現率と比較すると，治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった部分集団で認められた両投与群間の関係は，日本人集団全体とおおむね同様であった．

全集団の結果（表 2.7.4.2－74）と比較すると，日本人集団では，プラセボ群の有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率が高く，カナグリフロジン群では日本人集団の方が低かった．注目すべき有害事象では，日本人集団で認められた両投与群間の関係は全集団と大きな差はなかった．また，腎イベント及び CV イベントに関しても，全集団と同様に日本人集団ではプラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の方が 1000 人年あたりの事象発現率が低かった．

以上より，日本人集団における治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった部分集団は，日本人集団全体と比較して安全性に大きな懸念は認められず，また，全集団の結果とも大きな差は認められなかった．

表 2.7.4.2－75　治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の部分集団における有害事象の要約（日本人集団）

(Study 28431754-DNE3001: Japan)

	Placebo (N=12)		Cana (N=11)	
	n(%)	Rate(/1000 Subject-years)	n(%)	Rate(/1000 Subject-years)
Any adverse event	12 (100.0)	414.23	11 (100.0)	350.80
Adverse events leading to discontinuation	5 (41.7)	172.60	1 (9.1)	31.89
Serious adverse events	6 (50.0)	207.12	2 (18.2)	63.78
Serious adverse events leading to discontinuation	1 (8.3)	34.52	1 (9.1)	31.89
Death (adjudicated)	0	0.00	0	0.00
All-cause mortality	0	0.00	0	0.00
CV death	0	0.00	0	0.00
Renal death	0	0.00	0	0.00
Adverse events of interest				
Lower limb amputation[a]	0	0.00	0	0.00
Fracture (adjudicated)[a]	0	0.00	0	0.00
DKA (adjudicated)[a]	0	0.00	0	0.00
Malignancy (Renal cell) (adjudicated)[a]	0	0.00	0	0.00
Pancreatitis[a]	0	0.00	0	0.00
Renal related AEs (including AKI)[b]	6 (50.0)	207.12	2 (18.2)	63.78
Volume depletion[b]	3 (25.0)	103.56	2 (18.2)	63.78
Osmotic diuresis[b]	1 (8.3)	34.52	1 (9.1)	31.89
Hypoglycemia[a]	2 (16.7)	57.60	1 (9.1)	31.24
UTI[b]	1 (8.3)	34.52	3 (27.3)	95.67
Female GMI[b]	0	0.00	0	0.00
Male GMI[b]	0	0.00	0	0.00
Hypersensitivity/cutaneous reactions[b]	0	0.00	0	0.00
Hepatic injury[b]	0	0.00	0	0.00
Photosensitivity[b]	0	0.00	0	0.00
VTE[b]	0	0.00	0	0.00
Renal and CV Safety	5 (41.7)	172.60	2 (18.2)	63.78
ESKD (adjudicated)	4 (33.3)	138.08	2 (18.2)	63.78
MACE (adjudicated)	2 (16.7)	69.04	0	0.00
Hospitalized for heart failure (adjudicated)	1 (8.3)	34.52	0	0.00

Key: AE=adverse event, AKI=acute kidney injury, Cana=canagliflozin, CI=confidence interval, CV=cardiovascular, DKA=diabetic ketoacidosis, eGFR=estimated glomerular filtration rate expressed in mL/min/1.73m2, ESKD=end-stage kidney disease, GMI=genital mycotic infection, MACE=major adverse cardiovascular events, UTI=urinary tract infection, VTE=venous thromboembolic event

a) On-study analysis set

b) On-treatment analysis set

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

Note: For amputation and fracture, incidence rates per 1,000 subject-years are calculated from Day1 to the first event date. For other adverse events, incidence rates per 1,000 subject-years are either calculated using the total of each subject's exposure of study medication plus 30 days (on-treatment analysis set) or the total follow-up time (for on-study analysis set).

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

Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.13.1

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象の詳細は，CREDENCE 試験は 5.3.5.1－1，TA-7284-14 試験は 5.3.5.1－2 に記載した．

2.7.4.2.3　CREDENCE 試験の安全性評価の結論

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

有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，プラセボ群と比較してカナグリフロジン群の方が低かった．治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率は，両投与群で同程度であった．CREDENCE 試験で発現した有害事象は，カナグリフロジンの既知のプロファイルと一致しており，CREDENCE 試験の結果に基づくカナグリフロジンの新規副作用は特定されなかった．

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

CREDENCE 試験でも，体液量減少，腎関連有害事象（急性腎障害を含む），及び高カリウム血症の解析を実施した．体液量減少の有害事象の発現率は，最も低い eGFR 層ではカナグリフロジン群の方が高かったが，それより高い eGFR 層では投与群間に差は認められなかった．腎関連有害事象（急性腎障害を含む）及び高カリウム血症の有害事象については，全体でも，いずれの eGFR 層においても，プラセボ群と比較してカナグリフロジン群における発現率の上昇は認められなかった．カリウム値の経時的変化及び PDLC 閾値を超える上昇｛カリウム値が基準値上限（以下，ULN）を超えた，かつ，ベースライン値から 15%を超えた増加，又はカリウム値が 6.5 mmol/L 以上｝については，全体でも，いずれの eGFR 層においても，投与群間に差は認められなかった．低血糖についても，全体及びすべての eGFR 層において投与群間に差は認められなかった．

On-treatment 解析対象集団では，独立判定委員会によって判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象はまれであったが（カナグリフロジン群の被験者 11 名で 12 件，プラセボ群の被験者 1 名で 1 件），発現率の上昇とカナグリフロジン投与との間に関連性が認められた（IRD：1.96，95%CI：0.51～3.42）．最も低い eGFR 層（30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満）には，カナグリフロジン群の被験者 6 名及びプラセボ群の被験者 1 名が含まれた．On-study 解析対象集団において判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象は 22 件であり，カナグリフロジン群の被験者 12 名（0.5%）で 20 件，プラセボ群の被験者 2 名（0.1%）で 2 件であった．On-study 解析対象集団において判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の 1000 人年あたりの

事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 2.08 及び 0.35 であり，IRD は 1.73（95%CI : 0.32～3.14）であった．治験中に糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象と判定された被験者 8 名（カナグリフロジン群の被験者 12 名中 7 名，プラセボ群の被験者 1 名）のスクリーニング時の eGFR は，30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満であった．カナグリフロジン群における治験薬投与期及び治験中のすべての判定された糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象は，インスリンを使用していた被験者で発現し，その被験者 12 名中 3 名は自己免疫性糖尿病のエビデンスを示し，大多数は判定委員会が特定した増悪因子が 1 つ以上存在していた．ほとんどの糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象は，程度が軽度又は中等度と判定された．CREDENCE 試験における高度な糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を発現した被験者の管理が比較的複雑であったことを示唆するものは認められなかった．

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

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

尿へのグルコース排泄の増加を伴うナトリウムーグルコース共輸送体（SGLT）2 阻害の機序との関連が示唆される結果であるが，CREDENCE 試験の男性及び女性被験者における生殖器感染症の有害事象はカナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも多く発現し，この不均衡は 3 つの eGFR 層のすべてを通じて明らかであった．CREDENCE 試験で発現した感染の具体的内容，これらの有害事象の時間的経過，及び程度や治験薬投与の中止に至ったか否かについての有害事象の全体的パターンは，カナグリフロジンの過去の臨床試験での情報と類似している．全般的に，生殖器感染症の有害事象の発現率は eGFR が低いほど低く，この傾向は，男性生殖器感染症の有害事象よりも有害事象の数が多かった女性生殖器感染症の有害事象でより顕著であった．この発現率の低下は，プラセボ群でも認められた．CREDENCE 試験における有害事象の報告は治験期間全体を通じて網羅的なものであったため，この現象の理由は不明である．

治験薬投与期の最終時点の eGFR 値が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者の部分集団の追加解析では，有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率

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

2.7.4.2.4　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

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

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

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

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

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

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

たりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 18.26 及び 13.38 であった．また，全集団の 1000 人年あたりの事象発現率と比較すると，日本人集団の方が数値的に高い値であったが，明らかな差は認められなかった．

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

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

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

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

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

日本人集団の治験薬投与期の最終時点の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった被験者の部分集団における有害事象の要約では，プラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の方が有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現

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

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

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

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

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

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

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

ン群 3.9%（6/154 名），プラセボ群 3.9%（6/154 名）であり，両投与群で同程度であった．悪性腫瘍の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 4.5%（7/154 名），プラセボ群 4.5%（7/154 名）であり，両投与群で同程度であった．悪性腫瘍のうち，腎細胞癌の有害事象は，カナグリフロジン群 1 名の腎癌のみが発現し，結腸直腸癌の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 1.3%（2/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）であり，両投与群で同程度であった．糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 1.9%（3/154 名）であり，両投与群で同程度であった．急性膵炎の有害事象は，カナグリフロジン群 1 名の膵炎のみが発現した．男性生殖器感染症の有害事象は，カナグリフロジン群 1 名の亀頭包皮炎のみが発現し，女性生殖器感染症の有害事象は，プラセボ群 1 名の性器カンジダ症のみが発現した．また，浸透圧利尿の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）であり，両投与群で同程度であった．低血糖の発現割合は，カナグリフロジン群 27.9%（43/154 名），プラセボ群 27.9%（43/154 名）に認められ，両投与群間で同程度であった．また，低血糖の有害事象の PT 別の集計では，低血糖の発現割合がカナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 22.1%（34/154 名）及び 20.8%（32/154 名），血中ブドウ糖減少の発現割合がカナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 17.5%（27/154 名）及び 14.9%（23/154 名）であり，これらの有害事象の発現割合は両投与群間で同程度であった．よって，TA-7284-14 試験では，注目すべき有害事象の発現割合について，全般的にカナグリフロジン群とプラセボ群との間に大きな違いはなかった．

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

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　CREDENCE 試験

2.7.4.3.1.1　血液生化学検査

(1)　全集団

1)　経時的変化

全般的に，ベースラインから治験薬投与終了までの血液生化学検査値の変化の大きさは，カナグリフロジンの既知の作用と同様であった．全体の傾向は，3 つの eGFR 層のそれぞれにおいておおむね同様であった（5.3.5.1－1 第 6.2.1 項，第 6.2.3 項）．

2)　事前に規定した変化の範囲

血液生化学検査値がベースライン後の治験薬投与期のいずれかの時点で PDLC に合致した被験者数は，CSR に記載されている（5.3.5.1—1－Table 110）．重炭酸塩，カルシウム，クレア

チンキナーゼ，リン酸塩，及び尿酸塩の臨床検査項目については，各項目の PDLC に合致した被験者数が両投与群で均衡しており，それぞれの発現割合の差の 95%CI には 0 が含まれていた（5.3.5.1－1 添付 TSFLAB06A）．血液生化学検査値がベースライン後のいずれかの時点で PDLC に合致した eGFR 層別の被験者数は，CSR に記載されている（5.3.5.1－1 添付 TSFLAB04E2）．臨床検査項目のいずれについても，3 つの eGFR 層のすべてを通じて，全集団との間に特記すべき差は認められなかった．

マグネシウムについては，ベースライン後のいずれかの時点で ULN を上回った，かつベースラインから 25%を超えて増加した被験者の割合は，カナグリフロジン群（2.1%）の方がプラセボ群（0.6%）よりも高かった．この被験者の割合の差の 95%CI は（0.79～2.23）であった（5.3.5.1－1 添付 TSFLAB06A）．カナグリフロジン群のマグネシウム値の最も急激な増加は 13 週後までに認められ，その後 182 週後まで，両投与群の相対的な差異は一定のままであった（5.3.5.1－1 添付 GSFLAB09D，添付 GSFLAB10D）．

血清カリウム値がベースライン後の治験薬投与期のいずれかの時点で PDLC に合致した被験者数（全体及び eGFR 層別）を表 2.7.4.3－1 に示した．

- 血清カリウム値がベースライン後のいずれかの時点で基準値下限（以下，LLN）を下回った，かつベースラインから 15%を超えた減少の PDLC に合致した被験者の割合は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 1.5%及び 1.7%であった．この被験者の割合の差の 95%CI は（-1.03～0.57）であった．全般的に，3 つの eGFR 層のそれぞれにおける傾向は同様であった．

- 血清カリウム値がベースライン後のいずれかの時点で ULN を上回った，かつベースラインから 15%を超えた増加の PDLC に合致した被験者の割合は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 15.6%及び 17.2%であった．この被験者の割合の差の 95%CI は（-3.81～0.68）であった．eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満，及び 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の層では，血清カリウム値がベースライン後のいずれかの時点で ULN を上回った，かつベースラインから 15%を超えた増加の PDLC に合致した被験者の傾向は，全体の傾向と同様であった．eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の層では，ベースライン後のいずれかの時点でこの血清カリウム値の基準に合致した被験者の割合は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 11.8%及び 15.3%であった．この被験者の割合の差の 95%CI は（-6.79～-0.24）であった．

- ベースライン後のいずれかの時点で，血清カリウム値が 6.5 mmol/L 以上の PDLC に合致した被験者の割合は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 1.7%及び 2.0%であった．この被験者の割合の差の 95%CI は（-1.21～0.48）であった．全般的に，3 つの eGFR 層のそれぞれにおける傾向は同様であった．

表 2.7.4.3－1　いずれかの時点で血清カリウム値が PDLC に合致した被験者数（全集団，On-treatment）

	Placebo n (%)	Canagliflozin n (%)	Cana minus Placebo 95%CI (a)
Potassium (mmol/L)			
Overall On-Treatment Analysis Set	2178	2179	
Potassium < LLN and > 15% decrease from baseline	38 (1.7)	33 (1.5)	(-1.03; 0.57)
Potassium > ULN and > 15% increase from baseline	374 (17.2)	340 (15.6)	(-3.81; 0.68)
Potassium ≥ 6.5 mmol/L	44 (2.0)	36 (1.7)	(-1.21; 0.48)
Screening eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m^2	648	644	
Potassium < LLN and > 15% decrease from baseline	11 (1.7)	7 (1.1)	(-2.04; 0.82)
Potassium > ULN and > 15% increase from baseline	134 (20.7)	125 (19.4)	(-5.79; 3.25)
Potassium ≥ 6.5 mmol/L	21 (3.2)	15 (2.3)	(-2.86; 1.04)
Screening eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m^2	635	636	
Potassium < LLN and > 15% decrease from baseline	17 (2.7)	9 (1.4)	(-2.97; 0.45)
Potassium > ULN and > 15% increase from baseline	103 (16.2)	109 (17.1)	(-3.34; 5.17)
Potassium ≥ 6.5 mmol/L	14 (2.2)	11 (1.7)	(-2.16; 1.21)
Screening eGFR 60 to <90 mL/min/1.73m^2	895	899	
Potassium < LLN and > 15% decrease from baseline	10 (1.1)	17 (1.9)	(-0.46; 2.01)
Potassium > ULN and > 15% increase from baseline	137 (15.3)	106 (11.8)	(-6.79;-0.24)
Potassium ≥ 6.5 mmol/L	9 (1.0)	10 (1.1)	(-0.95; 1.17)

Cana: canagliflozin; eGFR: estimated glomerular filtration rate; LLN: lower limit of normal; ULN: upper limit of normal
Note: Percentages calculated with the number of subjects per time interval as the denominator.
Note: (a) Pairwise comparison: Normal approximation to binomial distribution with continuity correction.
Modified from: 5.3.5.1－1 Table 111, 添付 TSFLAB06A

3)　高カリウム血症の有害事象

On-treatment 解析対象集団における治験責任（分担）医師の報告による高カリウム血症の有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 29.74 及び 36.91 であった（IRD：-7.17，95%CI：-14.36～0.03）（5.3.5.1－1 添付 TSFAE39C_HYPE_IRD）．これらの有害事象が治験薬投与の中止に至ったことは少なく，両投与群で同程度であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE39D_HYPE_DC）．高カリウム血症の治験薬投与の中止に至った有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 1.18 及び 1.02 であり，重篤な有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 1.97 及び 2.04 で，両投与群で同程度であった．重篤な有害事象は，いずれも死亡に至った有害事象ではなかった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE39_HYPE，添付 TSFAE39E_HYPE_SAE）．

eGFR 層の間では，高カリウム血症の有害事象の発現率は，eGFR の低下に伴って上昇した．各 eGFR 層では，カナグリフロジン群の方がプラセボ群よりも高カリウム血症の有害事象の発現が少なかった（5.3.5.1－1 第 6.2.1 項）．重篤な有害事象の発現率は低く，各 eGFR 層のカナグリフロジン群とプラセボ群で発現率は同程度であった（5.3.5.1－1 添付 TSFAE39_HYPE_GROUP1，添付 TSFAE39_HYPE_GROUP2，添付 TSFAE39_HYPE_GROUP3）．

4)　肝機能検査値の変化

アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下，ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラ

ーゼ（以下，AST），アルカリホスファターゼ，及びビリルビンの肝機能検査値は，ベースライン時には両投与群で均衡しており，ベースライン時から投与終了時までの経時的変化は全般的に小さかった（5.3.5.1－1 第 6.2.3 項）．ベースライン後に ALT 又は AST が，ULN の 3 倍，5 倍，又は 8 倍を超えたいずれかの閾値に合致する上昇を示した被験者の割合は小さく，かつ両投与群で同程度であり，投与群を比較したすべての 95%CI には 0 が含まれていた（5.3.5.1－1 添付 TSFLAB06A）．

ベースライン後の ALT 及び AST 上昇の発現率は，ULN の 3 倍超え，及び 5 倍超えの閾値では両投与群で同程度であった．ベースライン後の，ULN の 3 倍，5 倍，及び 8 倍超えの閾値での ALT 値，並びに ULN の 3 倍，5 倍，8 倍，及び 10 倍超えの閾値での AST 値では，投与群間の差の 95%CI に 0 が含まれていた．ベースライン後の ALT 値における ULN の 8 倍超えの上昇の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 1.42（7 名）及び 0.21（1 名）であった．ベースライン後の AST 値における ULN の 8 倍超えの上昇の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 1.22（6 名）及び 0.42（2 名）であった（5.3.5.1－1 第 6.2.3 項）．

ベースライン後のいずれかの時点で ALT 値及び AST 値が PDLC に合致した被験者の割合は，eGFR 層でおおむね同程度であった（5.3.5.1－1 第 6.2.3 項）．

Hy の法則の臨床検査値基準（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超え，かつビリルビンが ULN の 2 倍超え）に合致した被験者は，カナグリフロジン群には認められなかったが，プラセボ群には 4 名認められた（5.3.5.1－1 添付 LSFLAB02）

(2)　日本人集団

日本人集団における血液生化学検査値がベースライン後の治験薬投与期のいずれかの時点で PDLC に合致した被験者数を表 2.7.4.3－2 に示した．日本人集団では，ほぼすべての項目において PDLC に合致した被験者数は両投与群で均衡しており，一部の項目でカナグリフロジン群の方がプラセボ群に比べてわずかに発現割合が高い項目が認められたが，いずれも大きな差はなかった．

また，日本人集団におけるいずれかの時点で血清カリウム値が PDLC に合致した被験者数について，全体及び eGFR 層別の結果を表 2.7.4.3－3 に示した．日本人集団では，全体及びいずれの eGFR 層でも，血清カリウム値がベースライン後のいずれかの時点で ULN を上回った，かつベースラインから 15%を超えた増加の PDLC に合致した被験者の割合が，プラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の方が高かったが，大きな差は認められなかった．また，ベースライン後のいずれかの時点で血清カリウム値が 6.5 mmol/L 以上となった被験者数はカナグリフロジン群 1 名であり，この被験者は eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の層であった．

表 2.7.4.3－2　いずれかの時点で血液生化学検査の検査値が PDLC に合致した被験者数（日本人集団，On-treatment）

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

Parameter Category 2: Serum Chemistry	Placebo (N=53) n(%)	Placebo (N=53) Rate(/1000 Subject-years)	Cana (N=57) n(%)	Cana (N=57) Rate(/1000 Subject-years)	Cana vs. Placebo IRD(/1000 Subject-years)	Cana vs. Placebo 95% CI
ALT and Bilirubin						
Any post-baseline value	53		55			
ALT >3X ULN and Bilirubin >2X ULN	0	0.00	0	0.00	0.00	
AST and Bilirubin						
Any post-baseline value	53		55			
AST >3X ULN and Bilirubin >2X ULN	0	0.00	0	0.00	0.00	
Alanine Aminotransferase (U/L)						
Any post-baseline value	53		55			
ALT >3x ULN	2 (3.8)	14.85	0	0.00	-14.85	
ALT >5x ULN	1 (1.9)	7.42	0	0.00	-7.42	
ALT >8x ULN	0	0.00	0	0.00	0.00	
ALT >10x ULN	0	0.00	0	0.00	0.00	
ALT >20x ULN	0	0.00	0	0.00	0.00	
Serum Albumin (g/dL)						
Any post-baseline value	53		55			
Albumin < LLN and > 25% Decrease from Baseline	1 (1.9)	7.42	0	0.00	-7.42	

表 2.7.4.3－2　いずれかの時点で血液生化学検査の検査値が PDLC に合致した被験者数（日本人集団，On-treatment）（続き）

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

Parameter Category 2: Serum Chemistry	Placebo (N=53) n(%)	Placebo (N=53) Rate(/1000 Subject-years)	Cana (N=57) n(%)	Cana (N=57) Rate(/1000 Subject-years)	Cana vs. Placebo IRD(/1000 Subject-years)	Cana vs. Placebo 95% CI
Aspartate Aminotransferase (U/L)						
Any post-baseline value	53		55			
AST >3x ULN	2 (3.8)	14.85	0	0.00	-14.85	
AST >5x ULN	0	0.00	0	0.00	0.00	
AST >8x ULN	0	0.00	0	0.00	0.00	
AST >10x ULN	0	0.00	0	0.00	0.00	
AST >20x ULN	0	0.00	0	0.00	0.00	
Bicarbonate (mEq/L)						
Any post-baseline value	53		55			
Serum Bicarbonate < 16 mEq/L	1 (1.9)	7.42	3 (5.5)	21.12	13.69	(-22.08, 49.47)
Bilirubin (mg/dL)						
Any post-baseline value	53		55			
Bilirubin >2x ULN	0	0.00	0	0.00	0.00	
Bilirubin > ULN and > 25% Increase from Baseline	1 (1.9)	7.42	2 (3.6)	14.08	6.65	(-27.76, 41.07)
Calcium (mg/dL)						
Any post-baseline value	53		55			
Calcium > ULN and > 10% Increase from Baseline	0	0.00	0	0.00	0.00	
Creatine Kinase (U/L)						
Any post-baseline value	53		55			
Creatine Kinase > 1000 U/L	0	0.00	0	0.00	0.00	

表 2.7.4.3－2 いずれかの時点で血液生化学検査の検査値が PDLC に合致した被験者数（日本人集団，On-treatment）（続き）

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

Parameter Category 2: Serum Chemistry	Placebo (N=53) n(%)	Placebo (N=53) Rate(/1000 Subject-years)	Cana (N=57) n(%)	Cana (N=57) Rate(/1000 Subject-years)	Cana vs. Placebo IRD(/1000 Subject-years)	Cana vs. Placebo 95% CI
GFR from Creatinine Adjusted for BSA (mL/min/1.73m2)						
Any post-baseline value	53		55			
eGFR < 80 mL/min/1.73m2 and Decrease > 30% from Baseline	17 (32.1)	126.19	15 (27.3)	105.58	-20.61	(-103.57, 62.34)
eGFR Decrease > 50% from Baseline	9 (17.0)	66.81	4 (7.3)	28.15	-38.65	(-94.85, 17.54)
Magnesium (mg/dL)						
Any post-baseline value	53		55			
Magnesium < LLN and > 25% Decrease from Baseline	0	0.00	0	0.00	0.00	
Magnesium > ULN and > 25% Increase from Baseline	0	0.00	1 (1.8)	7.04	7.04	
Phosphate (mg/dL)						
Any post-baseline value	53		55			
Phosphate < LLN and > 25% Decrease from Baseline	0	0.00	1 (1.8)	7.04	7.04	
Phosphate > ULN and > 25% Increase from Baseline	4 (7.5)	29.69	1 (1.8)	7.04	-22.65	(-61.51, 16.20)
Potassium (mEq/L)						
Any post-baseline value	53		55			
Potassium < LLN and > 15% Decrease from Baseline	2 (3.8)	14.85	1 (1.8)	7.04	-7.81	(-42.84, 27.23)
Potassium > ULN and > 15% Increase from Baseline	4 (7.5)	29.69	7 (12.7)	49.27	19.58	(-32.22, 71.38)
Potassium >= 6.5 mEq/L	0	0.00	1 (1.8)	7.04	7.04	

表 2.7.4.3－2　いずれかの時点で血液生化学検査の検査値が PDLC に合致した被験者数（日本人集団，On-treatment）（続き）

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

Parameter Category 2: Serum Chemistry	Placebo (N=53) n(%)	Placebo (N=53) Rate(/1000 Subject-years)	Cana (N=57) n(%)	Cana (N=57) Rate(/1000 Subject-years)	Cana vs. Placebo IRD(/1000 Subject-years)	Cana vs. Placebo 95% CI
Sodium (mEq/L)						
Any post-baseline value	53		55			
Sodium < LLN and Decrease of > 5 mEq/L from Baseline	0	0.00	1 (1.8)	7.04	7.04	
Sodium > ULN and Increase of > 5 mEq/L from Baseline	0	0.00	0	0.00	0.00	
Serum Urate (mg/dL)						
Any post-baseline value	53		55			
Urate < LLN and > 25% Decrease from Baseline	0	0.00	0	0.00	0.00	

Note: Percentages calculated with the number of subjects per time interval as the denominator.
Note: ALT >3X ULN and Bilirubin >2X ULN Composite: ALT >3X ULN and Bilirubin >2X ULN [with the Bilirubin elevation >2X ULN within 30 days of the ALT elevation >3X ULN].
Note: AST >3X ULN and Bilirubin >2X ULN Composite: AST >3X ULN and Bilirubin >2X ULN [with the Bilirubin elevation >2X ULN within 30 days of the AST elevation >3X ULN].
Note: Incidence, IRD and 95% CI are only generated for any post-baseline value outside pre-defined limit.
Note: Exposure-adjusted incidence rates are per 1000 person-years and calculated as 1000*(the total number of subjects with an elevation or reduction divided by the total person-year exposure for all treated subjects who have a post baseline lab value.)
Note: 95% CI is based on the Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.19.1

表 2.7.4.3－3　いずれかの時点で血清カリウム値が PDLC に合致した被験者数（日本人集団，On-treatment）

(Study 28431754-DNE3001: On-Treatment Analysis Set, Japan)	Placebo n(%)	Cana n(%)	Cana minus Placebo (95% CI) [a]
Potassium (mmol/L)			
Overall On-Treatment Analysis Set	53	55	
Potassium < LLN and > 15% decrease from baseline	2 (3.8)	1 (1.8)	(-10.04, 6.13)
Potassium > ULN and > 15% increase from baseline	4 (7.5)	7 (12.7)	(-7.99, 18.35)
Potassium >= 6.5 mmol/L	0	1 (1.8)	(-3.57, 7.20)
Screening eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m2	8	14	
Potassium < LLN and > 15% decrease from baseline	0	0	
Potassium > ULN and > 15% increase from baseline	2 (25.0)	4 (28.6)	(-44.46, 51.61)
Potassium >= 6.5 mmol/L	0	0	
Screening eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m2	16	9	
Potassium < LLN and > 15% decrease from baseline	1 (6.3)	0	(-26.79, 14.29)
Potassium > ULN and > 15% increase from baseline	1 (6.3)	1 (11.1)	(-27.53, 37.25)
Potassium >= 6.5 mmol/L	0	1 (11.1)	(-18.10, 40.32)
Screening eGFR 60 to <90 mL/min/1.73m2	29	32	
Potassium < LLN and > 15% decrease from baseline	1 (3.4)	1 (3.1)	(-12.58, 11.93)
Potassium > ULN and > 15% increase from baseline	1 (3.4)	2 (6.3)	(-11.18, 16.79)
Potassium >= 6.5 mmol/L	0	0	

Cana: canagliflozin; eGFR: estimated glomerular filtration rate; LLN: lower limit of normal; ULN: upper limit of normal
Note: Percentages calculated with the number of subjects per time interval as the denominator.
Note: [a] Pairwise comparison: Normal approximation to binomial distribution with continuity correction.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.17.1

2.7.4.3.1.2　血液学的検査

(1)　全集団

カナグリフロジン群の被験者は，ベースライン時から投与終了時にかけてヘモグロビンが増加し，変化量の LSMean は 1.64 g/L であった．プラセボ群の被験者は，ベースライン時から投与終了時にかけてヘモグロビンが減少し，変化量の LSMean は-5.99 g/L であった．LSMean の差は 7.63 g/L（95%CI：6.815～8.450）であった（5.3.5.1－1 添付 TEFOHEMA01）．カナグリフロジン群におけるヘモグロビンの増加は 52 週後までに発現し，以後はゆっくりと減少した．プラセボ群の被験者は，治験薬投与期全体を通してヘモグロビンが減少した（5.3.5.1－1 添付 GSFLAB09B，添付 GSFLAB10B）．ベースライン後のヘマトクリットの経時的変化にも，同様の傾向が認められた（5.3.5.1－1 添付 GSFLAB09A，添付 TSFLAB01，添付 GSFLAB10A）．

ヘモグロビンのベースラインからの変化量の LSMean の差は，3 つの eGFR 層で同様であった（5.3.5.1－1 添付 TEFOHEMA01_GFR）．

ヘモグロビンのベースライン後のいずれかの数値及びベースライン後の最終時点の数値が 20 g/L 以上の増加（PDLC 基準）を示した被験者は，カナグリフロジン群の方が多かった．ヘモグロビンのベースライン後のいずれかの数値が 20 g/L 以上の増加となった発現率の IRD は 40.11（95%CI：32.45～47.78）であった（5.3.5.1－1 Table 116）．同様に，ヘモグロビンのベースライン後のいずれかの数値及びベースライン後の最終時点の数値が 20 g/L 以上の減少（PDLC 基準）を示した被験者は，カナグリフロジン群の方が少なかった（5.3.5.1－1 添付 TSFLAB04C）．ヘモグロビンのベースライン後のいずれかの数値が 20 g/L 以上の減少となった発現率の IRD は-28.65（95%CI：-37.87～-19.44）であった．

3 つの eGFR 層について血液学的検査値の PDLC 基準に合致した被験者数を検証した場合も，同じ傾向が認められた（5.3.5.1－1 添付 TSFLAB04C2）．

血小板数と白血球数については，ベースライン時から投与終了時まで，投与群間で有意となる増加や減少は認められなかった（5.3.5.1－1 添付 TSFLAB01）．ベースライン後のいずれかの時点における血小板数及び白血球数の増加又は減少は，両投与群で均衡しており，これらの IRD の 95%CI には 0 が含まれていた（5.3.5.1－1 Table 116）．

(2)　日本人集団

日本人集団におけるいずれかの時点で血液学的検査の検査値が PDLC に合致した被験者数を表 2.7.4.3－4 に示した．日本人集団では，ほとんどすべての項目で PDLC に合致した被験者数は両投与群で均衡していた．ヘモグロビンのベースライン後のいずれかの数値が 20 g/L 以上の増加を示した被験者の割合は，プラセボ群に比べてカナグリフロジン群で高かった．

表 2.7.4.3－4　いずれかの時点で血液学的検査の検査値が PDLC に合致した被験者数（日本人集団，On-treatment）

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

Parameter Category 2: Hemogram	Placebo (N=53) n(%)	Placebo (N=53) Rate(/1000 Subject-years)	Cana (N=57) n(%)	Cana (N=57) Rate(/1000 Subject-years)	Cana vs. Placebo IRD(/1000 Subject-years)	Cana vs. Placebo 95% CI
Hemoglobin (g/L)						
Any post-baseline value	50		49			
HGB >= 20 g/L Decrease from Baseline	8 (16.0)	60.25	7 (14.3)	50.57	-9.68	(-69.93, 50.56)
HGB >= 20 g/L Increase from Baseline	1 (2.0)	7.53	4 (8.2)	28.90	21.37	(-17.43, 60.16)
Leukocytes (x10E9/L)						
Any post-baseline value	50		49			
WBC < LLN and > 25% Decrease from Baseline	1 (2.0)	7.53	1 (2.0)	7.22	-0.31	(-29.23, 28.62)
WBC > ULN and > 50% Increase from Baseline	2 (4.0)	15.06	0	0.00	-15.06	
Platelets (x10E9/L)						
Any post-baseline value	50		49			
Platelets < LLN and > 25% Decrease from Baseline	2 (4.0)	15.06	3 (6.1)	21.67	6.61	(-35.51, 48.73)
Platelets > ULN and > 25% Increase from Baseline	0	0.00	0	0.00	0.00	

Note: Percentages calculated with the number of subjects per time interval as the denominator.
Note: Incidence, IRD and 95% CI are only generated for any post-baseline value outside pre-defined limit.
Note: Exposure-adjusted incidence rates are per 1000 person-years and calculated as 1000*(the total number of subjects with an elevation or reduction divided by the total person-year exposure for all treated subjects who have a post baseline lab value.)
Note: 95% CI is based on the Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.20.1

2.7.4.3.2　TA-7284-14 試験

腎機能障害を有する被験者との関連性及びカナグリフロジンの投与により変動が考えられる主な臨床検査項目（ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板，クレアチニン，尿素窒素，尿酸，Na，K，Cl，Ca，P，Mg，LDL-C，重炭酸塩）について，治療期 104 週後におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）及び推移を以下に記述した．

ヘモグロビンの治療期 104 週後におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）はカナグリフロジン群では 0.63±1.00 g/dL，プラセボ群は-0.28±1.07 g/dL であり，カナグリフロジン群は治療期 20 週後まで上昇した後は明らかな変動はなく推移し，プラセボ群は明らかな変動は認められなかった．

ヘマトクリットはカナグリフロジン群 2.40±2.98%，プラセボ群は-0.56±3.21%であり，カナグリフロジン群は治療期 16 週後まで上昇した後は明らかな変動はなく推移し，プラセボ群は明らかな変動は認められなかった．

血小板はカナグリフロジン群 0.28±2.94 10^{10}/L，プラセボ群は 1.16±3.41 10^{10}/L であり，いずれの群も明らかな変動なく推移した．

血清クレアチニンはカナグリフロジン群では 0.244±0.360 mg/dL，プラセボ群は 0.341±0.585 mg/dL であり，いずれの群も上昇し，治療期 28 週後以降は経時的に上昇した．尿中クレアチニンは，カナグリフロジン群では-17.212±52.187 mg/dL，プラセボ群 7.577±65.467 mg/dL であり, カナグリフロジン群は治療期 24 週後まで経時的に低下した後, 明らかな変動なく推移し，プラセボ群は一定の傾向は認められなかった．

血清尿素窒素はカナグリフロジン群では 3.76±5.78 mg/dL，プラセボ群は 3.09±7.33 mg/dL であり，カナグリフロジン群は治療期 8 週後まで上昇した後は明らかな変動はなく推移し，プラセボ群は治療期 64 週後まで明らかな変動なく推移し，その後は，治療期 104 週後まで上昇した．

血清尿酸はカナグリフロジン群では 0.11±1.16 mg/dL, プラセボ群は 0.17±0.95 mg/dL であり，いずれの群も明らかな変動なく推移した．

血清 Na（カナグリフロジン群-0.7±2.5 mEq/L，プラセボ群-0.6±2.3 mEq/L），血清 K（カナグリフロジン群 0.05±0.35 mEq/L，プラセボ群-0.01±041 mEq/L），血清 Cl（カナグリフロジン群 0.0±2.8 mEq/L，プラセボ群 0.2±2.4 mEq/L），血清 Ca（カナグリフロジン群 0.12±0.37 mg/dL，プラセボ群 0.01±0.36 mg/dL），血清 P（カナグリフロジン群 0.23±0.40 mg/dL，プラセボ群 0.19±0.54 mg/dL）は，いずれの群も明らかな変動なく推移した．血清 Mg（カナグリフロジン群 0.25±0.16 mg/dL，プラセボ群 0.09±0.17 mg/dL）は，カナグリフロジン群では治療期 4 週後に上昇した後，明らかな変動なく推移し，プラセボ群は明らかな変動なく推移した．

LDL-C 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．

血中重炭酸塩はカナグリフロジン群では-0.18±1.85 mmol/L，プラセボ群は-0.10±1.98 mmol/L であり，いずれの群も明らかな変動なく推移した．

肝機能検査項目（ビリルビン，直接ビリルビン，AST，ALT，ALP，γ-GTP）について，治療期 104 週後におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）及び推移を以下に記述した．ビリルビンはカナグリフロジン群では 0.01±0.16 mg/dL，プラセボ群は-0.04±0.18 mg/dL であり，カナグリフロジン群では明らかな変動は認められず，プラセボ群は治療期 40 週後まで経時的に低下した以降は明らかな変動なく推移した．直接ビリルビンはカナグリフロジン群では 0.00±0.05 mg/dL，プラセボ群は-0.01±0.05 mg/dL であり，カナグリフロジン群では治療期 32 週後までは上昇していたが，ベースラインの値に戻り，プラセボ群は治療期 40 週後に低下した後，明らかな変動は認められなかった．AST はカナグリフロジン群では-0.9±6.3 U/L，プラセボ群は-1.5±10.7 U/L であり，いずれの群も一定の傾向は認められなかった．ALT はカナグリフロジン群では-1.7±9.2 U/L，プラセボ群は-3.3±14.7 U/L であり，いずれの群も一定の傾向は認められなかった．ALP はカナグリフロジン群では 4.3±50.3 U/L，プラセボ群は 15.3±48.4 U/L であり，いずれの群も明らかな変動は認められなかった．γ-GTP はカナグリフロジン群では -4.6±30.2 U/L，プラセボ群は 3.5±38.1 U/L であり，カナグリフロジン群は治療期 32 週後を除いて，ベースラインより低下しており，プラセボ群は一定の傾向が認められなかった．

上記以外の臨床検査項目において，特記すべき変動を示した臨床検査値はなかった．

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

(1)　CREDENCE 試験

1)　全集団

CREDENCE 試験の On-treatment 解析対象集団では，プラセボ群と比較してカナグリフロジン群において，投与終了時の収縮期血圧及び拡張期血圧の両方に，統計学的に有意な低下が認められた．脈拍数の平均値には，ベースライン時から投与終了時にかけての統計学的に有意な変化は認められなかった．血圧と脈拍数の，ベースライン時から投与終了時までの変化量の平均値及び経時的変化の記述については，CSR 第 5.5.4 項，第 6.2.6 項に記載した（5.3.5.1－1 第 5.5.4 項，第 6.2.6 項）．

バイタルサインの異常は，ベースラインからの変化量及びベースライン後の数値が PDLC 基準を満たしていることと定義した（5.3.5.1－1 付録 9 にある統計解析計画書の添付資料 4）．バイタルサインのそれぞれについて，異常が認められた被験者の割合を投与群別に表にまとめた．PDLC 値は，治験薬の最終投与又は治験での最終連絡日のいずれか早い方から最大 2 日後までの測定値に基づいて提示した．血圧測定値は，各来院において収集された座位血圧の 3 連続測定の平均値に基づいていた．

ベースライン後のいずれかの測定時点でバイタルサインが PDLC に合致した被験者数の要約は，CSR に提示されている（5.3.5.1－1 Table 118）．ベースライン後のいずれかの時点で PDLC 基準に合致した収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの低下の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群でそれぞれ 3.65 及び 5.28，プラセボ群でそれぞれ 3.58 及び 5.05 であり，両投与群で同程度であった．

ベースライン後のいずれかの時点で PDLC 基準に合致した収縮期血圧の上昇の 1000 人年あ

たりの事象発現率は，カナグリフロジン群で 69.02，プラセボ群で 101.42 と，カナグリフロジン群の方が低く，その IRD は-32.40（95%CI : -44.07～-20.74）であった．ベースライン後のいずれかの時点で PDLC 基準に合致した拡張期血圧の上昇の 1000 人年あたりの事象発現率も，カナグリフロジン群の方が数値的に低く，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 17.26 及び 19.36 であった．IRD は-2.10（95%CI : -7.53～3.32）であった（5.3.5.1－1 Table 118）．

ベースライン後のいずれかの測定時点で 50 bpm 以下又は 100 bpm 以上という PDLC 基準に合致した脈拍数の発現率は，両投与群で同程度であった．

2)　日本人集団

日本人集団におけるいずれかの時点でバイタルサインの測定値が PDLC に合致した被験者数を表 2.7.4.4－1 に示した．日本人集団では，バイタルサインのほぼすべての項目で PDLC に合致した被験者数は両投与群で均衡しているか，カナグリフロジン群の方が低かった．

表 2.7.4.4－1　いずれかの時点でバイタルサインの測定値が PDLC に合致した被験者数（日本人集団，On-treatment）

(Study 28431754-DNE3001: On-Treatment Analysis Set, Japan)	Placebo (N=53)		Cana (N=57)		Cana vs. Placebo	
	n(%)	Rate(/1000 Subject-years)	n(%)	Rate(/1000 Subject-years)	IRD(/1000 Subject-years)	95% CI
Systolic Blood Pressure (mmHg)						
Any post-baseline value	53		55			
Average SBP Decrease from Baseline >= 20 mmHg and <= 90 mmHg	0	0.00	1 (1.8)	7.04	7.04	
Average SBP Increase from Baseline >= 20 mmHg and >= 160 mmHg	10 (18.9)	74.23	5 (9.1)	35.19	-39.04	(-98.55, 20.47)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)						
Any post-baseline value	53		55			
Average DBP Decrease from Baseline >= 15 mmHg and <= 50 mmHg	1 (1.9)	7.42	2 (3.6)	14.08	6.65	(-27.76, 41.07)
Average DBP Increase from Baseline >= 15 mmHg and >= 100 mmHg	1 (1.9)	7.42	0	0.00	-7.42	
Pulse Rate (BEATS/MIN)						
Any post-baseline value	53		55			
Pulse =< 50 bpm	4 (7.5)	29.69	2 (3.6)	14.08	-15.61	(-59.09, 27.86)
Pulse >= 100 bpm	6 (11.3)	44.54	3 (5.5)	21.12	-23.42	(-72.21, 25.37)

Note: Percentages calculated with the number of subjects per time interval as the denominator.
Note: If no subject met a specific PDLC criterion, that specific criterion is not listed in this table.
Note: 95% CI is based on the Normal approximation for the incidence rate difference (IRD).
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.21.1

(2)　TA-7284-14 試験

治療期 104 週後におけるベースラインからの収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量（平均値±SD）は，カナグリフロジン群では-4.56±14.81 mmHg 及び-3.32±8.65 mmHg，プラセボ群が-0.73±16.60 mmHg 及び-2.41±9.11 mmHg であった．

治療期 104 週後におけるベースラインからの脈拍数の変化量（平均値±SD）は，カナグリフロジン群が-0.4±9.1 回/分，プラセボ群が 1.9±8.1 回/分であった．

なお，バイタルサインにおいて，臨床的に問題となるような変動は認められなかった．

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因，外因性要因

(1)　CREDENCE 試験

CREDENCE 試験の以下の部分集団解析の結果を含めた．

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

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

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

主要評価項目，CV 死，入院に至るうっ血性心不全の複合評価項目，MACE の複合評価項目，入院に至るうっ血性心不全，腎複合評価項目，原因を問わないすべての死亡，及び CV 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複合評価項目）について実施した CREDENCE 試験の部分集団解析に関する情報は，2.7.3 を参照のこと．

(2)　TA-7284-14 試験

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

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

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

しかしながら，2.7.4.5.1 で示した通り，CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験の eGFR 層別の部分集団解析にて，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層でも有害事象の要約，及び注目すべき有害事象について，カナグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった．また，JRD 社が実施した 2 つの大規模 CV アウトカム試験（DIA3008 試験及び DIA4003 試験）を統合した CANVAS Program の eGFR 層別解析から得られた長期安全性及び有効性データからも，初回承認時の HbA1c 改善による有効性評価と異なり，イベント試験において eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^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）．CANVAS Program の eGFR 層別解析では，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の層の有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の両投与群間の関係は，CANVAS Program 全集団と同様であり，カナグリフロジンの既知の副作用（浸透圧利尿，体液量減少，低血糖，尿路感染，腎関連有害事象，急性腎障害，男性及び女性生殖器感染症）においても，カナグリフロジン群とプラセボ群との両投与群間の関係は，各 eGFR 層別でおおむね一致していた（Neuen 2018; JRD 2019）．また，米国では JRD 社が CREDENCE 試験の結果，及び CANVAS Program の eGFR 層別解析結果を基に eGFR 規定について FDA と協議した結果，2020 年 8 月に米国添付文書が改訂され，eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^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 層別解析結果からも eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者層における安全性が示されていることから，カナグリフロジンはこの患者層に対しても，安全に使用できると考える．

2.7.4.5.2　薬物相互作用

CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験では，薬物動態学的評価は実施されなかった．CREDENCE 試験における薬力学的評価は，2.7.3 及び CSR で考察されている．

2.7.4.5.3　妊娠及び授乳時の使用

CREDENCE 試験では，治験中に 4 件（カナグリフロジン群の被験者 3 名及びプラセボ群の被験者 1 名）の妊娠が発現した．この 4 名の被験者は，全員が治験登録時の尿妊娠検査で陰性であった．カナグリフロジン群の 2 件の妊娠は，被験者が治験薬を服用している間に発生したが，うち 1 件は「残留死亡胚」の子宮内手動吸引に至り，もう 1 件は自然流産に至った．他の

2 件（カナグリフロジン群とプラセボ群の被験者 1 名ずつ）は，治験薬投与の中止から 9 ヶ月以上後に発生した．カナグリフロジン群の被験者における妊娠は，帝王切開による早産（29 週に発現した子癇前症による）に至り，乳児は安定化のために新生児集中治療室に入院した．プラセボ群の被験者における妊娠は，帝王切開による健常児の早期分娩（37 週に発現した子癇前症による）に至った．

また，TA-7284-14 試験では，妊娠報告はなかった．

2.7.4.5.4　過量投与

CREDENCE 試験では，治験薬の過量投与の有害事象は報告されなかった（5.3.5.1－1 添付 LSFAE01）．過量投与に関する規定は治験期間中変更されておらず，消化管からの未吸収物質の除去などの通常の支持的措置の実施，モニタリングの実施，及び患者の臨床状態に応じた支持的治療の開始が妥当であると規定していた．4 時間の血液透析で除去されるカナグリフロジンは，無視できるほど少なく，カナグリフロジンは，腹膜透析では透析することができないと予想される．

また，TA-7284-14 試験においても治験薬の過量投与に関連した有害事象は報告されなかった．

2.7.4.5.5　薬物乱用

CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験では，カナグリフロジンの薬物依存や薬物乱用に関するデータは収集されなかった．

2.7.4.5.6　離脱症状及び反跳現象

CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験では，カナグリフロジンの離脱作用や反跳作用に関する情報は得られなかった．

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

CREDENCE 試験及び TA-7284-14 試験では，自動車運転及び機械操作に対するカナグリフロジンの影響は報告されなかった．

2.7.4.6　市販後データ

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

能・効果については，2021 年 4 月現在，米国，欧州を含む海外 40 ヶ国以上で承認を取得している．

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

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7－1　eGFR 層別の有害事象の発現率（全集団）

	Overall		eGFR 30 to <45		eGFR 45 to <60		eGFR 60 to <90	
	Placebo (N=2197)	Cana (N=2200)	Placebo (N=656)	Cana (N=655)	Placebo (N=638)	Cana (N=640)	Placebo (N=903)	Cana (N=905)
All AEs	379.3	351.4	413.5	394.8	387.7	345.7	351.4	326.6
Serious AEs	164.4	145.2	204.6	174.6	177.4	141.3	129.4	128.3
AEs leading to D/C	58.3	52.6	85.3	78.5	61.3	45.1	38.7	40.6
Fatal AEs	24.9	21.5	29.6	23.8	27.8	19.2	19.8	21.5
AEs of Interest								
Osmotic diuresis[b]	8.2	10.1	10.8	13.3	11.4	6.0	4.3	10.7
Volume depletion[b]	23.5	28.4	26.0	49.1	25.7	23.2	20.3	18.2
UTI[b]	45.1	48.3	53.5	55.4	49.9	49.1	36.4	42.9
Female GMI[b]	6.1	12.6	9.9	6.3	1.9	9.5	7.1	18.8
Renal-related AEs[b]	79.1	57.1	128.0	94.7	83.4	51.1	44.4	36.4
Male GMI[b]	0.9	8.4	0	5.3	2.3	11.2	0.7	8.6
Lower limb amputation[a]	11.2	12.3	10.2	13.7	14.1	8.9	9.9	13.8
Fracture (adjudicated)[a]	12.1	11.8	13.2	13.7	14.1	11.4	9.9	10.7

AE: adverse event; Cana: canagliflozin; D/C: discontinuation; DKA: diabetic ketoacidosis; eGFR: estimated glomerular filtration rate expressed in mL/min/1.73m^2; GMI: genital mycotic infection; UTI: urinary tract infection

a) On-study analysis set.

b) On-treatment analysis set

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

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

Note: For adverse events of interest, analysis by screening eGFR strata was limited to the events shown in this table as per the CREDENCE SAP.

Note: For amputation and fracture, incidence rates per 1,000 subject-years are calculated from Day1 to the first event date. For other adverse events of interest, incidence rates per 1,000 subject-years are either calculated using the total of each subject's exposure of study medication plus 30 days (on-treatment analysis set) or the total follow-up time (for on-study analysis set).

Modified from: 表 2.7.4.2－1, 表 2.7.4.2－16, 5.3.5.1—1 Table 51, 添付 TSFAE00A_AE_Group1, 添付 TSFAE00A_AE_Group2, 添付 TSFAE00A_AE_Group3, 添付 TSFAE00_AE_B_Group1, 添付 TSFAE00_AE_B_Group2, 添付 TSFAE00_AE_B_Group3, 添付 TSFAE20KK1A_FR_OS

表 2.7.4.7－2　いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象の内訳（日本人集団，On-treatment）

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

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	Placebo (N=53) n(%)	Cana (N=57) n(%)
Total no. subjects with the AEs	52 (98.1)	53 (93.0)
Cardiac disorders	10 (18.9)	11 (19.3)
Angina pectoris	3 (5.7)	1 (1.8)
Cardiac failure congestive	3 (5.7)	1 (1.8)
Myocardial ischaemia	1 (1.9)	4 (7.0)
Ear and labyrinth disorders	3 (5.7)	5 (8.8)
Vertigo	2 (3.8)	3 (5.3)
Eye disorders	11 (20.8)	20 (35.1)
Cataract	2 (3.8)	8 (14.0)
Diabetic retinopathy	1 (1.9)	4 (7.0)
Gastrointestinal disorders	24 (45.3)	27 (47.4)
Constipation	7 (13.2)	6 (10.5)
Dental caries	2 (3.8)	4 (7.0)
Diarrhoea	4 (7.5)	6 (10.5)
Dyspepsia	4 (7.5)	1 (1.8)
Gastrooesophageal reflux disease	0	4 (7.0)
Large intestine polyp	4 (7.5)	3 (5.3)
Nausea	2 (3.8)	5 (8.8)
Vomiting	4 (7.5)	3 (5.3)
General disorders and administration site conditions	10 (18.9)	9 (15.8)
Oedema peripheral	8 (15.1)	4 (7.0)
Infections and infestations	43 (81.1)	38 (66.7)
Bronchitis	3 (5.7)	1 (1.8)
Cystitis	2 (3.8)	5 (8.8)
Dermatophytosis of nail	3 (5.7)	2 (3.5)
Gastroenteritis	3 (5.7)	3 (5.3)
Herpes zoster	3 (5.7)	1 (1.8)
Nasopharyngitis	28 (52.8)	30 (52.6)
Periodontitis	0	3 (5.3)
Pharyngitis	1 (1.9)	4 (7.0)

表 2.7.4.7－2　いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象の内訳（日本人集団，On-treatment）（続き）

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

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	Placebo (N=53) n(%)	Cana (N=57) n(%)
Pneumonia	3 (5.7)	1 (1.8)
Tinea pedis	3 (5.7)	4 (7.0)
Injury, poisoning and procedural complications	15 (28.3)	22 (38.6)
Arthropod sting	1 (1.9)	4 (7.0)
Contusion	1 (1.9)	4 (7.0)
Heat illness	1 (1.9)	3 (5.3)
Skin abrasion	0	3 (5.3)
Thermal burn	1 (1.9)	3 (5.3)
Wound	2 (3.8)	3 (5.3)
Investigations	18 (34.0)	13 (22.8)
Blood creatinine increased	5 (9.4)	4 (7.0)
Blood pressure increased	4 (7.5)	1 (1.8)
Metabolism and nutrition disorders	25 (47.2)	22 (38.6)
Dehydration	9 (17.0)	5 (8.8)
Diabetes mellitus	9 (17.0)	5 (8.8)
Hyperkalaemia	2 (3.8)	6 (10.5)
Hyperuricaemia	6 (11.3)	8 (14.0)
Hypoglycaemia	8 (15.1)	7 (12.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	25 (47.2)	22 (38.6)
Arthralgia	4 (7.5)	3 (5.3)
Back pain	5 (9.4)	7 (12.3)
Intervertebral disc protrusion	3 (5.7)	2 (3.5)
Lumbar spinal stenosis	3 (5.7)	0
Muscle spasms	5 (9.4)	2 (3.5)
Musculoskeletal pain	3 (5.7)	3 (5.3)
Myalgia	3 (5.7)	1 (1.8)
Spinal osteoarthritis	3 (5.7)	0
Trigger finger	3 (5.7)	1 (1.8)
Nervous system disorders	10 (18.9)	10 (17.5)
Headache	1 (1.9)	4 (7.0)

表 2.7.4.7－2　いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象の内訳（日本人集団，On-treatment）（続き）

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

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	Placebo (N=53) n(%)	Cana (N=57) n(%)
Psychiatric disorders	3 (5.7)	5 (8.8)
Insomnia	2 (3.8)	3 (5.3)
Renal and urinary disorders	12 (22.6)	11 (19.3)
Diabetic nephropathy	4 (7.5)	3 (5.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (20.8)	6 (10.5)
Upper respiratory tract inflammation	4 (7.5)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	20 (37.7)	19 (33.3)
Dermatitis contact	3 (5.7)	0
Eczema	6 (11.3)	4 (7.0)
Eczema asteatotic	3 (5.7)	1 (1.8)
Pruritus	3 (5.7)	1 (1.8)
Vascular disorders	7 (13.2)	5 (8.8)
Hypertension	4 (7.5)	0

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.1.11.1

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Any System Organ Class	Any System Organ Class (MedDRA/J)	140 (90.9)	143 (92.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	94 (61.0)	87 (56.5)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	57 (37.0)	54 (35.1)
Influenza	インフルエンザ	10 (6.5)	9 (5.8)
Bronchitis	気管支炎	10 (6.5)	8 (5.2)
Pharyngitis	咽頭炎	7 (4.5)	5 (3.2)
Periodontitis	歯周炎	4 (2.6)	5 (3.2)
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (2.6)	4 (2.6)
Gingivitis	歯肉炎	2 (1.3)	4 (2.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (1.3)	4 (2.6)
Conjunctivitis	結膜炎	6 (3.9)	3 (1.9)
Cystitis	膀胱炎	4 (2.6)	3 (1.9)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.6)	3 (1.9)
Impetigo	膿痂疹	0	3 (1.9)
Cellulitis	蜂巣炎	4 (2.6)	2 (1.3)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (1.9)	2 (1.3)
Pneumonia	肺炎	2 (1.3)	2 (1.3)
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.6)	2 (1.3)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	2 (1.3)
Pyoderma	膿皮症	0	2 (1.3)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	2 (1.3)
Rhinitis	鼻炎	2 (1.3)	1 (0.6)

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	2 (1.3)	1 (0.6)
Body tinea	体部白癬	1 (0.6)	1 (0.6)
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)	1 (0.6)
Otitis externa	外耳炎	1 (0.6)	1 (0.6)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.6)	1 (0.6)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.6)	1 (0.6)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	1 (0.6)
Empyema	蓄膿	0	1 (0.6)
Endophthalmitis	眼内炎	0	1 (0.6)
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	0	1 (0.6)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (0.6)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	1 (0.6)
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.6)
Purulence	化膿	0	1 (0.6)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	4 (2.6)	0
Paronychia	爪囲炎	4 (2.6)	0
Tinea pedis	足部白癬	3 (1.9)	0
Fungal infection	真菌感染	2 (1.3)	0
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.6)	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.6)	0
Genital candidiasis	性器カンジダ症	1 (0.6)	0

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.6)	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.6)	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.6)	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.6)	0
Strongyloidiasis	糞線虫症	1 (0.6)	0
Adenoiditis	アデノイド咽頭炎	1 (0.6)	0
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	1 (0.6)	0
Tinea infection	白癬感染	1 (0.6)	0
Urogenital infection bacterial	泌尿生殖器細菌感染	1 (0.6)	0
Root canal infection	根管感染	1 (0.6)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (7.1)	9 (5.8)
Colon cancer	結腸癌	1 (0.6)	2 (1.3)
Colon adenoma	大腸腺腫	1 (0.6)	2 (1.3)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	1 (0.6)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	1 (0.6)
Oesophageal carcinoma	食道癌	0	1 (0.6)
Pancreatic carcinoma	膵癌	0	1 (0.6)
Renal cancer	腎癌	0	1 (0.6)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	1 (0.6)
Gastric cancer	胃癌	2 (1.3)	0
Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病	1 (0.6)	0
Adrenal adenoma	副腎腺腫	1 (0.6)	0

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Leiomyoma	平滑筋腫	1 (0.6)	0
Non-secretory adenoma of pituitary	非分泌型下垂体腺腫	1 (0.6)	0
Rectosigmoid cancer	直腸Ｓ状結腸癌	1 (0.6)	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	1 (0.6)	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1 (0.6)	0
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.6)	0
Lung neoplasm	肺新生物	1 (0.6)	0
Gastrooesophageal cancer	胃食道癌	1 (0.6)	0
Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	1 (0.6)	0
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	1 (0.6)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	8 (5.2)	4 (2.6)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (0.6)	2 (1.3)
Anaemia	貧血	4 (2.6)	1 (0.6)
Splenomegaly	脾腫	0	1 (0.6)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (0.6)	0
Leukopenia	白血球減少症	1 (0.6)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.6)	0
Immune system disorders	免疫系障害	3 (1.9)	1 (0.6)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (1.3)	1 (0.6)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (0.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	62 (40.3)	53 (34.4)
Hypoglycaemia	低血糖	32 (20.8)	34 (22.1)

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	2 (1.3)	8 (5.2)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	14 (9.1)	6 (3.9)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.6)	4 (2.6)
Diabetes mellitus	糖尿病	9 (5.8)	3 (1.9)
Gout	痛風	0	2 (1.3)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (3.2)	1 (0.6)
Dehydration	脱水	4 (2.6)	1 (0.6)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	3 (1.9)	1 (0.6)
Hyperglycaemia	高血糖	3 (1.9)	1 (0.6)
Diabetic ketosis	糖尿病性ケトーシス	0	1 (0.6)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (0.6)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	1 (0.6)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.6)	0
Psychiatric disorders	精神障害	3 (1.9)	5 (3.2)
Insomnia	不眠症	1 (0.6)	4 (2.6)
Completed suicide	自殺既遂	0	1 (0.6)
Depression	うつ病	1 (0.6)	0
Organic brain syndrome	器質性脳症候群	1 (0.6)	0
Nervous system disorders	神経系障害	19 (12.3)	20 (13.0)
Dizziness	浮動性めまい	4 (2.6)	4 (2.6)
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	3 (1.9)	2 (1.3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (1.3)	1 (0.6)

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Myelopathy	脊髄症	1 (0.6)	1 (0.6)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	0	1 (0.6)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	1 (0.6)
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0	1 (0.6)
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (0.6)
Facial paralysis	顔面麻痺	0	1 (0.6)
Headache	頭痛	0	1 (0.6)
Hypersomnia	過眠症	0	1 (0.6)
Migraine	片頭痛	0	1 (0.6)
Seizure	痙攣発作	0	1 (0.6)
Somnolence	傾眠	0	1 (0.6)
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (0.6)
Thalamus haemorrhage	視床出血	0	1 (0.6)
Carotid artery insufficiency	頚動脈不全	0	1 (0.6)
Brain stem infarction	脳幹梗塞	1 (0.6)	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (0.6)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.6)	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	1 (0.6)	0
Dementia	認知症	1 (0.6)	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.6)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.6)	0

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Syncope	失神	1 (0.6)	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	1 (0.6)	0
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.6)	0
Parkinson's disease	パーキンソン病	1 (0.6)	0
Eye disorders	眼障害	34 (22.1)	36 (23.4)
Cataract	白内障	7 (4.5)	12 (7.8)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	10 (6.5)	9 (5.8)
Glaucoma	緑内障	5 (3.2)	7 (4.5)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	2 (1.3)	4 (2.6)
Dry eye	眼乾燥	7 (4.5)	2 (1.3)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (1.3)	2 (1.3)
Macular oedema	黄斑浮腫	2 (1.3)	1 (0.6)
Asthenopia	眼精疲労	1 (0.6)	1 (0.6)
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (0.6)	1 (0.6)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (0.6)	1 (0.6)
Blepharal pigmentation	眼瞼色素沈着	0	1 (0.6)
Cataract cortical	皮質白内障	0	1 (0.6)
Corneal erosion	角膜びらん	0	1 (0.6)
Eye inflammation	眼の炎症	0	1 (0.6)
Keratitis	角膜炎	0	1 (0.6)
Macular degeneration	黄斑変性	0	1 (0.6)
Ophthalmoplegia	眼筋麻痺	0	1 (0.6)

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Retinal oedema	網膜浮腫	0	1 (0.6)
Uveitis	ぶどう膜炎	0	1 (0.6)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.6)	0
Chalazion	霰粒腫	1 (0.6)	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	0
Diabetic retinal oedema	糖尿病性網膜浮腫	1 (0.6)	0
Eye discharge	眼脂	1 (0.6)	0
Iritis	虹彩炎	1 (0.6)	0
Lacrimation increased	流涙増加	1 (0.6)	0
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	1 (0.6)	0
Retinal degeneration	網膜変性	1 (0.6)	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (0.6)	0
Retinopathy	網膜症	1 (0.6)	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1 (0.6)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	5 (3.2)	8 (5.2)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	4 (2.6)
Vertigo	回転性めまい	2 (1.3)	2 (1.3)
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (0.6)	1 (0.6)
Presbyacusis	老人性難聴	0	1 (0.6)
Tinnitus	耳鳴	2 (1.3)	0
Cardiac disorders	心臓障害	13 (8.4)	11 (7.1)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.6)	6 (3.9)

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Cardiac failure acute	急性心不全	3 (1.9)	1 (0.6)
Angina pectoris	狭心症	1 (0.6)	1 (0.6)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.6)	1 (0.6)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.6)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	1 (0.6)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	1 (0.6)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (0.6)
Ventricular hypertrophy	心室肥大	0	1 (0.6)
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	1 (0.6)
Cardiac failure	心不全	3 (1.9)	0
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.6)	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.6)	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (0.6)	0
Palpitations	動悸	1 (0.6)	0
Prinzmetal angina	プリンツメタル狭心症	1 (0.6)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.6)	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.6)	0
Vascular disorders	血管障害	11 (7.1)	15 (9.7)
Hypertension	高血圧	8 (5.2)	9 (5.8)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.6)	3 (1.9)
Hypotension	低血圧	2 (1.3)	2 (1.3)
Internal haemorrhage	内出血	0	1 (0.6)

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.6)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (12.3)	15 (9.7)
Cough	咳嗽	2 (1.3)	6 (3.9)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (2.6)	2 (1.3)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.6)	2 (1.3)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (1.3)
Laryngeal discomfort	喉頭不快感	0	2 (1.3)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (0.6)	1 (0.6)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (0.6)
Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血	0	1 (0.6)
Asthma	喘息	5 (3.2)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (1.3)	0
Hiccups	しゃっくり	1 (0.6)	0
Mediastinal mass	縦隔腫瘤	1 (0.6)	0
Vocal cord thickening	声帯肥厚	1 (0.6)	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (0.6)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	50 (32.5)	50 (32.5)
Constipation	便秘	10 (6.5)	15 (9.7)
Diarrhoea	下痢	10 (6.5)	7 (4.5)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	6 (3.9)	5 (3.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	4 (2.6)	5 (3.2)
Stomatitis	口内炎	1 (0.6)	4 (2.6)

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Periodontal disease	歯周病	4 (2.6)	3 (1.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	3 (1.9)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	3 (1.9)
Dental caries	齲歯	5 (3.2)	2 (1.3)
Nausea	悪心	2 (1.3)	2 (1.3)
Vomiting	嘔吐	2 (1.3)	2 (1.3)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	2 (1.3)
Faeces soft	軟便	0	2 (1.3)
Gastritis	胃炎	4 (2.6)	1 (0.6)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (1.9)	1 (0.6)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.6)	1 (0.6)
Haemorrhoids	痔核	1 (0.6)	1 (0.6)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.6)
Anal fissure	裂肛	0	1 (0.6)
Duodenal polyp	十二指腸ポリープ	0	1 (0.6)
Haematemesis	吐血	0	1 (0.6)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (0.6)
Oesophageal dysplasia	食道異形成	0	1 (0.6)
Gastric varices	胃静脈瘤	0	1 (0.6)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	1 (0.6)
Varices oesophageal	食道静脈瘤	0	1 (0.6)
Gastric varices haemorrhage	胃静脈瘤出血	0	1 (0.6)

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Enterocolitis	腸炎	2 (1.3)	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (1.3)	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.6)	0
Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室	1 (0.6)	0
Duodenal perforation	十二指腸穿孔	1 (0.6)	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (0.6)	0
Enteritis	小腸炎	1 (0.6)	0
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (0.6)	0
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	1 (0.6)	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.6)	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.6)	0
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (0.6)	0
Melaena	メレナ	1 (0.6)	0
Oesophagitis	食道炎	1 (0.6)	0
Pancreatic fistula	膵瘻	1 (0.6)	0
Anal inflammation	肛門の炎症	1 (0.6)	0
Coating in mouth	口腔内被膜	1 (0.6)	0
Trichoglossia	毛舌症	1 (0.6)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.6)	7 (4.5)
Cholelithiasis	胆石症	0	2 (1.3)
Cholangitis sclerosing	硬化性胆管炎	0	1 (0.6)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.6)

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (0.6)
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	0	1 (0.6)
Liver disorder	肝障害	0	1 (0.6)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.6)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	34 (22.1)	34 (22.1)
Eczema	湿疹	6 (3.9)	8 (5.2)
Pruritus	そう痒症	6 (3.9)	5 (3.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.6)	5 (3.2)
Hyperkeratosis	過角化	1 (0.6)	5 (3.2)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.6)	4 (2.6)
Rash	発疹	2 (1.3)	2 (1.3)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.6)	2 (1.3)
Nail bed bleeding	爪床出血	0	2 (1.3)
Urticaria	蕁麻疹	3 (1.9)	1 (0.6)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	2 (1.3)	1 (0.6)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2 (1.3)	1 (0.6)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (0.6)	1 (0.6)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.6)	1 (0.6)
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (0.6)	1 (0.6)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (0.6)
Lichenification	苔癬化	0	1 (0.6)
Neurodermatitis	神経皮膚炎	0	1 (0.6)

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	1 (0.6)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	1 (0.6)
Ingrowing nail	嵌入爪	2 (1.3)	0
Miliaria	汗疹	2 (1.3)	0
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	2 (1.3)	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	2 (1.3)	0
Acne	ざ瘡	1 (0.6)	0
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	1 (0.6)	0
Eczema nummular	貨幣状湿疹	1 (0.6)	0
Ichthyosis acquired	後天性魚鱗癬	1 (0.6)	0
Onycholysis	爪甲剥離症	1 (0.6)	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (0.6)	0
Chronic pigmented purpura	慢性色素性紫斑	1 (0.6)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	55 (35.7)	41 (26.6)
Back pain	背部痛	17 (11.0)	15 (9.7)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	6 (3.9)
Muscle spasms	筋痙縮	6 (3.9)	4 (2.6)
Arthralgia	関節痛	7 (4.5)	3 (1.9)
Pain in extremity	四肢痛	3 (1.9)	3 (1.9)
Periarthritis	関節周囲炎	3 (1.9)	3 (1.9)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (3.2)	2 (1.3)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	5 (3.2)	2 (1.3)

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Neck pain	頚部痛	2 (1.3)	2 (1.3)
Trigger finger	弾発指	2 (1.3)	2 (1.3)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.6)	2 (1.3)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (0.6)	2 (1.3)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2 (1.3)	1 (0.6)
Groin pain	鼠径部痛	0	1 (0.6)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0	1 (0.6)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0	1 (0.6)
Ligament calcification	靱帯石灰化	0	1 (0.6)
Myalgia	筋肉痛	3 (1.9)	0
Arthritis	関節炎	2 (1.3)	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	2 (1.3)	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	2 (1.3)	0
Arthropathy	関節障害	1 (0.6)	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.6)	0
Osteitis	骨炎	1 (0.6)	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.6)	0
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (0.6)	0
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.6)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.6)	0
Tenosynovitis stenosans	狭窄性腱鞘炎	1 (0.6)	0
Limb discomfort	四肢不快感	1 (0.6)	0

表 2.7.4.7－3　有害事象の内訳（TA-7284-14 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	28 (18.2)	15 (9.7)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	8 (5.2)	5 (3.2)
Pollakiuria	頻尿	0	4 (2.6)
Renal cyst	腎嚢胞	2 (1.3)	3 (1.9)
Renal impairment	腎機能障害	2 (1.3)	1 (0.6)
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	0	1 (0.6)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (0.6)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	3 (1.9)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	3 (1.9)	0
Dysuria	排尿困難	2 (1.3)	0
Haematuria	血尿	2 (1.3)	0
Nocturia	夜間頻尿	2 (1.3)	0
Ureterolithiasis	尿管結石症	2 (1.3)	0
Calculus urinary	尿路結石	1 (0.6)	0
Renal atrophy	腎萎縮	1 (0.6)	0
Renal failure	腎不全	1 (0.6)	0
Bladder mass	膀胱腫瘤	1 (0.6)	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (0.6)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (1.9)	5 (3.2)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	2 (1.3)	1 (0.6)
Pruritus genital	陰部そう痒症	1 (0.6)	1 (0.6)
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰膣炎	0	1 (0.6)