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(%)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	1 (0.6)
Erectile dysfunction	勃起不全	0	1 (0.6)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	0
Hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症	1 (0.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14 (9.1)	13 (8.4)
Pyrexia	発熱	0	5 (3.2)
Malaise	倦怠感	0	3 (1.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	9 (5.8)	1 (0.6)
Death	死亡	1 (0.6)	1 (0.6)
Chest pain	胸痛	0	1 (0.6)
Feeling abnormal	異常感	0	1 (0.6)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (0.6)
Induration	硬結	0	1 (0.6)
Injection site induration	注射部位硬結	1 (0.6)	0
Oedema	浮腫	1 (0.6)	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.6)	0
Sensation of foreign body	異物感	1 (0.6)	0
Investigations	臨床検査	42 (27.3)	42 (27.3)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	23 (14.9)	27 (17.5)
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	3 (1.9)	3 (1.9)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (1.3)	2 (1.3)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.6)	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(%)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.6)	2 (1.3)
Occult blood positive	便潜血陽性	0	2 (1.3)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	4 (2.6)	1 (0.6)
Carcinoembryonic antigen increased	癌胎児性抗原増加	0	1 (0.6)
Weight decreased	体重減少	0	1 (0.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (0.6)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	1 (0.6)
Carbohydrate antigen 19-9 increased	糖鎖抗原１９－９増加	0	1 (0.6)
Renal function test abnormal	腎機能検査異常	0	1 (0.6)
Helicobacter test positive	ヘリコバクター検査陽性	0	1 (0.6)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.9)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (0.6)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (0.6)	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.6)	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (0.6)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.6)	0
Weight increased	体重増加	1 (0.6)	0
Blood phosphorus increased	血中リン増加	1 (0.6)	0
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.6)	0
Nitrite urine present	尿中亜硝酸塩陽性	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(%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	45 (29.2)	27 (17.5)
Contusion	挫傷	10 (6.5)	10 (6.5)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	8 (5.2)	3 (1.9)
Ligament sprain	靱帯捻挫	5 (3.2)	3 (1.9)
Laceration	裂傷	0	2 (1.3)
Wound	創傷	5 (3.2)	1 (0.6)
Arthropod bite	節足動物咬傷	4 (2.6)	1 (0.6)
Muscle strain	肉離れ	2 (1.3)	1 (0.6)
Thermal burn	熱傷	1 (0.6)	1 (0.6)
Epicondylitis	上顆炎	0	1 (0.6)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	1 (0.6)
Hand fracture	手骨折	0	1 (0.6)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (0.6)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	1 (0.6)
Scratch	引っかき傷	0	1 (0.6)
Stab wound	刺創	0	1 (0.6)
Lower limb fracture	下肢骨折	0	1 (0.6)
Eyelid injury	眼瞼損傷	0	1 (0.6)
Post-traumatic neck syndrome	外傷後頚部症候群	0	1 (0.6)
Arthropod sting	節足動物刺傷	4 (2.6)	0
Heat illness	熱中症	3 (1.9)	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(%)
Ankle fracture	足関節部骨折	2 (1.3)	0
Rib fracture	肋骨骨折	2 (1.3)	0
Wrist fracture	手首関節骨折	2 (1.3)	0
Limb injury	四肢損傷	2 (1.3)	0
Failure to anastomose	吻合不全	1 (0.6)	0
Fibula fracture	腓骨骨折	1 (0.6)	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.6)	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.6)	0
Spinal cord injury	脊髄損傷	1 (0.6)	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (0.6)	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.6)	0
Muscle contusion	筋挫傷	1 (0.6)	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.2.1

表 2.7.4.7－4　副作用の内訳（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)	31 (20.1)	35 (22.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (5.2)	2 (1.3)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (1.9)	2 (1.3)
Cystitis	膀胱炎	3 (1.9)	1 (0.6)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.6)	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	1 (0.6)	0
Urogenital infection bacterial	泌尿生殖器細菌感染	1 (0.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	13 (8.4)	14 (9.1)
Hypoglycaemia	低血糖	10 (6.5)	13 (8.4)
Diabetic ketosis	糖尿病性ケトーシス	0	1 (0.6)
Dehydration	脱水	1 (0.6)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.6)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.6)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.6)
Insomnia	不眠症	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.6)	2 (1.3)
Hypersomnia	過眠症	0	1 (0.6)
Somnolence	傾眠	0	1 (0.6)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.6)	0
Eye disorders	眼障害	0	1 (0.6)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (0.6)

表 2.7.4.7－4　副作用の内訳（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 disorders	心臓障害	0	1 (0.6)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (0.6)
Vascular disorders	血管障害	0	2 (1.3)
Hypotension	低血圧	0	1 (0.6)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (0.6)
Constipation	便秘	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	5 (3.2)
Eczema	湿疹	0	2 (1.3)
Rash	発疹	1 (0.6)	1 (0.6)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	1 (0.6)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.3)	7 (4.5)
Pollakiuria	頻尿	0	4 (2.6)
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (0.6)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (0.6)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (0.6)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	2 (1.3)	0
Investigations	臨床検査	11 (7.1)	17 (11.0)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	7 (4.5)	13 (8.4)
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	2 (1.3)	3 (1.9)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (0.6)

表 2.7.4.7－4　副作用の内訳（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(%)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.6)	0
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.6)	0
Nitrite urine present	尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.6)	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.2.2

表 2.7.4.7－5　重篤な有害事象の内訳（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)	33 (21.4)	43 (27.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (3.2)	5 (3.2)
Influenza	インフルエンザ	1 (0.6)	1 (0.6)
Pneumonia	肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.6)	1 (0.6)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (0.6)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (0.6)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.6)	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	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）	7 (4.5)	7 (4.5)
Colon cancer	結腸癌	1 (0.6)	2 (1.3)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	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
Rectosigmoid cancer	直腸Ｓ状結腸癌	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
Gastrooesophageal cancer	胃食道癌	1 (0.6)	0

表 2.7.4.7－5　重篤な有害事象の内訳（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(%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (1.3)	3 (1.9)
Hypoglycaemia	低血糖	0	2 (1.3)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.6)	1 (0.6)
Dehydration	脱水	1 (0.6)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.6)
Completed suicide	自殺既遂	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.6)	4 (2.6)
Facial paralysis	顔面麻痺	0	1 (0.6)
Myelopathy	脊髄症	0	1 (0.6)
Seizure	痙攣発作	0	1 (0.6)
Thalamus haemorrhage	視床出血	0	1 (0.6)
Brain stem infarction	脳幹梗塞	1 (0.6)	0
Eye disorders	眼障害	3 (1.9)	11 (7.1)
Cataract	白内障	2 (1.3)	9 (5.8)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	3 (1.9)
Glaucoma	緑内障	0	3 (1.9)
Cataract cortical	皮質白内障	0	1 (0.6)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (0.6)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (0.6)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.6)	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (0.6)	0
Cardiac disorders	心臓障害	5 (3.2)	9 (5.8)

表 2.7.4.7－5　重篤な有害事象の内訳（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(%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.6)	6 (3.9)
Cardiac failure acute	急性心不全	2 (1.3)	1 (0.6)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.6)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (0.6)
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.6)	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.6)	0
Prinzmetal angina	プリンツメタル狭心症	1 (0.6)	0
Vascular disorders	血管障害	0	1 (0.6)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (4.5)	4 (2.6)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.6)	2 (1.3)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (0.6)
Gastric varices haemorrhage	胃静脈瘤出血	0	1 (0.6)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (1.3)	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
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	1 (0.6)	0
Pancreatic fistula	膵瘻	1 (0.6)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.6)
Cholangitis sclerosing	硬化性胆管炎	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.6)

表 2.7.4.7－5　重篤な有害事象の内訳（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(%)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1 (0.6)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.6)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (0.6)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	7 (4.5)	1 (0.6)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (0.6)
Nephrolithiasis	腎結石症	2 (1.3)	0
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	2 (1.3)	0
Renal failure	腎不全	1 (0.6)	0
Bladder mass	膀胱腫瘤	1 (0.6)	0
Ureterolithiasis	尿管結石症	1 (0.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	2 (1.3)
Death	死亡	1 (0.6)	1 (0.6)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (4.5)	2 (1.3)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	1 (0.6)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (0.6)
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.6)	0
Failure to anastomose	吻合不全	1 (0.6)	0
Fibula fracture	腓骨骨折	1 (0.6)	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.6)	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.6)	0

表 2.7.4.7－5　重篤な有害事象の内訳（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(%)
Spinal cord injury	脊髄損傷	1 (0.6)	0
Contusion	挫傷	1 (0.6)	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.2.3

表 2.7.4.7－6　中止に至った有害事象の内訳（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)	10 (6.5)	22 (14.3)
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）	3 (1.9)	3 (1.9)
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)
Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病	1 (0.6)	0
Rectosigmoid cancer	直腸S状結腸癌	1 (0.6)	0
Gastrooesophageal cancer	胃食道癌	1 (0.6)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (0.6)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.6)
Completed suicide	自殺既遂	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	0	3 (1.9)
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0	1 (0.6)
Myelopathy	脊髄症	0	1 (0.6)
Thalamus haemorrhage	視床出血	0	1 (0.6)
Eye disorders	眼障害	0	1 (0.6)
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.3)	6 (3.9)
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	4 (2.6)

表 2.7.4.7－6　中止に至った有害事象の内訳（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	1 (0.6)	1 (0.6)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.6)
Cardiac failure	心不全	1 (0.6)	0
Vascular disorders	血管障害	0	1 (0.6)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (1.9)	3 (1.9)
Rash	発疹	1 (0.6)	1 (0.6)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.6)	1 (0.6)
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (0.6)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (0.6)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.6)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (0.6)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	2 (1.3)
Death	死亡	1 (0.6)	1 (0.6)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (0.6)

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.2.5

表 2.7.4.7－7　低血糖の要約（日本人集団，On-treatment）

(Study 28431754-DNE3001: On-Treatment Analysis Set, Japan)	Placebo (N=53) n (%)	Cana (N=57) n (%)
Subjects with any documented hypoglycemia	14 (26.4)	23 (40.4)
Biochemically documented hypoglycemia	13 (24.5)	23 (40.4)
Severe hypoglycemia	3 (5.7)	0
Subjects with episodes of biochemically documented hypoglycemia*	13 (24.5)	23 (40.4)
<= 70 mg/dL (3.9 mmol/L)	13 (24.5)	23 (40.4)
< 56 mg/dL (3.1 mmol/L)	7 (13.2)	11 (19.3)
< 36 mg/dL (2.0 mmol/L)	2 (3.8)	3 (5.3)
Total number of episodes of documented hypoglycemia	230	549
Subjects with numbers of documented hypoglycemia	14 (26.4)	23 (40.4)
1 episode	2 (3.8)	4 (7.0)
2 episodes	2 (3.8)	3 (5.3)
>= 3 episodes	10 (18.9)	16 (28.1)
Event rate of documented hypoglycemia per subject-year exposure**	1.66	3.76

Note: Count and (%) are based on number of subjects, not number of episodes.
Note: *Subjects with any biochemically documented hypoglycemia episodes; Results of LOW are included in all the three glucose categories (i.e., ≤ 70, <56, and/or <36 mg/dL).
Note: A subject may be counted in each of the three glucose categories.
Note: Glucose data could be reported in either mg/dL or mmol/L units. No conversion between the two units was made.
Note: The comparison between the reported glucose values and the cutoffs was based on the units in which the glucose values were reported.
Note: **The Denominator is the total of each subject's exposure of the study medication plus 30 days.
Source: 5.3.5.4－1 Table 14.3.2.15.1

表 2.7.4.7－8　eGFR が 30 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満の部分集団における注目すべき有害事象の要約（TA-7284-14 試験，SAF）

	Placebo (N=40) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=41) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Amputation	0		0	
Volume Depletion	2 (5.0)	27.48	1 (2.4)	12.62
Fracture	2 (5.0)	27.48	1 (2.4)	12.62
Osmotic Diuresis	0		2 (4.9)	25.24
Renal Related Adverse Events	3 (7.5)	41.22	3 (7.3)	37.87
Diabetic Ketoacidosis	1 (2.5)	13.74	1 (2.4)	12.62
Acute Pancreatitis	0		1 (2.4)	12.62
Urinary Tract Infection	3 (7.5)	41.22	1 (2.4)	12.62
Upper Urinary Tract Infection	1 (2.5)	13.74	0	
Female Mycotic Genital Infection	0		0	
Male Mycotic Genital Infection	0		0	
Hypoglycemia	9 (22.5)	123.66	11 (26.8)	138.84
Malignancy	1 (2.5)	13.74	1 (2.4)	12.62
Breast Cancer	0		0	
Bladder Cancer	0		0	
Renal Cell Carcinoma	0		1 (2.4)	12.62
Leydig Cell Tumors	0		0	
Pheochromocytoma	0		0	
Colorectal Cancer	0		0	
Other	1 (2.5)	13.74	0	

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 Table 14.3.2.2.2.1

表 2.7.4.7－9　eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の部分集団における注目すべき有害事象の要約（TA-7284-14 試験，SAF）

	Placebo (N=50) n(%)Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=49) n(%)Rate(/1000 subject-years)
Amputation	0	0
Volume Depletion	3 (6.0) 31.12	1 (2.0) 10.81
Fracture	3 (6.0) 31.12	0
Osmotic Diuresis	1 (2.0) 10.37	2 (4.1) 21.62
Renal Related Adverse Events	3 (6.0) 31.12	0
Diabetic Ketoacidosis	1 (2.0) 10.37	1 (2.0) 10.81
Acute Pancreatitis	0	0
Urinary Tract Infection	2 (4.0) 20.74	3 (6.1) 32.42
Upper Urinary Tract Infection	0	1 (2.0) 10.81
Female Mycotic Genital Infection	0	0
Male Mycotic Genital Infection	0	0
Hypoglycemia	17 (34.0) 176.32	14 (28.6) 151.31
Malignancy	4 (8.0) 41.49	3 (6.1) 32.42
Breast Cancer	0	0
Bladder Cancer	0	0
Renal Cell Carcinoma	0	0
Leydig Cell Tumors	0	0
Pheochromocytoma	0	0
Colorectal Cancer	2 (4.0) 20.74	1 (2.0) 10.81
Other	3 (6.0) 31.12	2 (4.1) 21.62

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 Table 14.3.2.2.2.2

表 2.7.4.7－10　eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の部分集団における注目すべき有害事象の要約（TA-7284-14 試験，SAF）

	Placebo (N=64) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=64) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Amputation	0		0	
Volume Depletion	3 (4.7)	25.24	2 (3.1)	17.04
Fracture	4 (6.3)	33.65	3 (4.7)	25.57
Osmotic Diuresis	1 (1.6)	8.41	0	
Renal Related Adverse Events	0		3 (4.7)	25.57
Diabetic Ketoacidosis	1 (1.6)	8.41	2 (3.1)	17.04
Acute Pancreatitis	0		0	
Urinary Tract Infection	1 (1.6)	8.41	0	
Upper Urinary Tract Infection	1 (1.6)	8.41	1 (1.6)	8.52
Female Mycotic Genital Infection	1 (9.1)	48.08	0	
Male Mycotic Genital Infection	0		1 (2.1)	11.95
Hypoglycemia	17 (26.6)	143.01	18 (28.1)	153.39
Malignancy	2 (3.1)	16.82	3 (4.7)	25.57
Breast Cancer	0		0	
Bladder Cancer	0		0	
Renal Cell Carcinoma	0		0	
Leydig Cell Tumors	0		0	
Pheochromocytoma	0		0	
Colorectal Cancer	0		1 (1.6)	8.52
Other	2 (3.1)	16.82	2 (3.1)	17.04

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 Table 14.3.2.2.2.3

カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献

田辺三菱製薬株式会社

目次

2.7.5　参考文献.....3

2.7.5　参考文献

Adler 1999; Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. Diabetes Care. 1999;22(7):1029-1035.

Ali 2013; Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. N Engl J Med. 2013;368:1613-1624.

Amin 2013; Amin AP, Whaley-Connell AT, Li S, et al. The synergistic relationship between estimated GFR and microalbuminuria in predicting long-term progression to ESRD or death in patients with diabetes: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Am J Kidney Dis. 2013;61(suppl 2):s12-s23.

Arya 2018; Arya S, Binney ZO, Khakharia A, et al. High hemoglobin A1c associated with increased adverse limb events in peripheral arterial disease patients undergoing revascularization. J Vasc Surg. 2018;67(1):217–228.

Brenner 2001; Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345:861-869.

Christensen 2001; Christensen PK, Larsen S, Horn T, et al. Renal function and structure in albuminuric type 2 diabetic patients without retinopathy. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(12):2337-2347.

Corcillo 2017; Corcillo A, Pivin E, Lalubin F, et al. Glycaemic, blood pressure and lipid goal attainment and chronic kidney disease stage of type 2 diabetic patients treated in primary care practices. Swiss Med Wkly. 2017;147:w14459.

de Zeeuw 2004; De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. Kidney Int. 2004;65:2309-2320.

Erondu 2015; Erondu N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. Diabetes Care. 2015;38(9):1680-1686.

Hannan 2009; Hannan LM, Jacobs EJ, Thun MJ. The association between cigarette smoking and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort from the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(12):3362-3367.

Hicks 2015; Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). J Am Coll Cardiol. 2015;66:403-469.

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

Hill 2014; Hill CJ, Cardwell CR, Patterson CC, et al. Chronic kidney disease and diabetes in the national health service: a cross-sectional survey of the U.K. national diabetes audit. Diabet Med. 2014;31:448-454.

Jochem 2016; Jochem C, Leitzmann M. Obesity and Colorectal Cancer. Recent Results Cancer Res. 2016;208:17-41.

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

Lambers Heerspink 2014, Lambers Heerspink HJ, Weldegiorgis M, Inker LA, et al. Estimated GFR decline as a surrogate end point for kidney failure: a post hoc analysis from the Reduction of End Points in Non–Insulin-Dependent Diabetes With the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) study and Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). Am J Kidney Dis. 2014;63:244–250.

Levey 2014; Levey AS, Inker LA, Matsushita K, et al. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: A scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. Am J Kidney Dis 2014;64(6):821-835.

Lewis 2001; Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:851–860.

Matsushita 2016; Matsushita K, Chen J, Sang Y, et al. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate. Kidney Int. 2016;90:1109-1114.

Neal 2017; Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-657.

Neuen 2018; Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function: Data from the CANVAS Program. Circulation. 2018;138:1537–1550.

NIH 1998; National Institutes of Health (NIH). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. ; The Evidence Report. NIH Publication. 1998; No. 98-4083.

NKF 2007; National Kidney Foundation (NKF). KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2007;49(suppl 2):s1-s180.

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

Olsen 1996; Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. Diabetologia. 1996;39(12):1638-1645.

Schefold 2016; Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. Nat Rev Nephrol. 2016;12(10):610-623.

Serra 2002; Serra A, Romero R, Bayes B, Lopez D, Bonet J. Is there a need for changes in renal biopsy criteria in proteinuria in type 2 diabetes?. Diabetes Res Clin Pract. 2002;58(2):149-153.

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

Yokoyama 2011, Yokoyama H, Matsushima M, Kawai K, et al. Low incidence of cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes in primary care settings: A prospective cohort study (JDDM 20). Diabet Med. 2011;28:1221-1228.

Zinman 2015; Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-2128.

曽根 2009; 曽根博仁, 山田信博. 糖尿病：診断と治療の進歩 III.合併症対策の進歩 5.大血管障害. 日本内科学会雑誌. 一般社団法人 日本内科学会; 2009. 98: p. 794-801.

カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要
2.7.6　個々の試験のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　第 III 相国際共同治験（CREDENCE 試験）（DNE3001） 5
2.7.6.1.1　試験概要 5
2.7.6.2　第 III 相長期投与試験／国内（TA-7284-14） 14
2.7.6.2.1　試験概要 14
2.7.6.2.2　要約 20
2.7.6.2.3　結論 111

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ACEi	Angiotensin-converting-enzyme Inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ACR	Albumin-to-Creatinine Ratio	アルブミン／クレアチニン比
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	慢性腎臓病疫学共同研究
CV	Cardiovascular	心血管
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
EAC	Endpoint Adjudication Committee	評価項目判定委員会
ESKD	End-Stage Kidney Disease	末期腎臓病
ESRD	End-Stage renal disease	末期腎不全
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GTED	Global Trial End Date	グローバル治験終了日
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	Hazard Ratio	ハザード比
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
ITT	Intent-to-treat	—
L-FABP	Fatty acid binding protein, L-type	尿中 L 型脂肪酸結合蛋白
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	—
MedDRA	—	ICH 国際医薬用語集
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	Nーアセチルグルコサミニダーゼ
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PDLC	Predefined Limits of Change	事前に規定した変化の範囲
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred term	基本語
SAF	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SE	Standard Error	標準誤差
SOC	System organ class	器官別大分類
TNFR1	Tumor necrosis factor receptor 1	可溶性腫瘍壊死因子レセプター1
TNFR2	Tumor necrosis factor receptor 2	可溶性腫瘍壊死因子レセプター2
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限

2.7.6　個々の試験のまとめ

試験番号	地域	試験名	施設数	対象	試験デザイン及び対照の種類	投与量，投与方法及び投与経路	被験者数	投与期間 1)	添付資料番号
DNE3001	国際共同	第 III 相 国際共同治験 （CREDENCE 試験）	690	標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の慢性腎臓病及び顕性アルブミン尿を伴う患者	ランダム化，二重盲検，事象観察（event-driven），プラセボ対照，多施設共同試験	a) 100 mg q.d.：経口投与 b) プラセボ q.d.：経口投与	4401 名（被験薬 2202 名，プラセボ 2199 名）	約 4.5 年（事前に規定したイベント数に達するまで）	5.3.5.1－1 評価資料
TA-7284-14	国内	第 III 相 長期投与試験	89	2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）の患者	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	a) 100 mg q.d.：経口投与 b) プラセボ q.d.：経口投与	308 名（被験薬 154 名，プラセボ 154 名）	104 週間	5.3.5.1－2 評価資料

q.d.：1 日 1 回
1) カナグリフロジンの投与期間.
a) 被験薬（カナグリフロジン）.
b) 対照薬.

2.7.6.1　第 III 相国際共同治験（CREDENCE 試験）（DNE3001）

［添付資料：5.3.5.1－1］評価資料

2.7.6.1.1　試験概要

表 2.7.6.1－1　試験概要

項目	内容
試験課題名	A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy CREDENCE trial (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial)
試験番号	DNE3001
目的	主要目的： 標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の慢性腎臓病（以下，CKD）及び顕性アルブミン尿を伴う患者を対象として，以下の評価項目のリスク低減についてカナグリフロジンの有効性をプラセボとの比較により評価した． - 血清クレアチニンの倍化，末期腎臓病（以下，ESKD），腎死及び心血管（以下，CV）死から成る複合評価項目 副次目的： 標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の CKD 及び顕性アルブミン尿を伴う患者を対象として，以下の評価項目のリスク低減についてカナグリフロジンの有効性をプラセボとの比較により評価した． - CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目 - CV 死，非致死性心筋梗塞，及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目｛3-point Major Adverse Cardiovascular Events（以下，MACE）｝ - 入院に至るうっ血性心不全 - 血清クレアチニンの倍化，ESKD，及び腎死から成る腎臓の複合評価項目 - CV 死 - 原因を問わないすべての死亡 - CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全，及び入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	ランダム化，二重盲検，事象観察（event-driven），プラセボ対照，多施設共同試験
被験者数	計画時：約 4200 名 解析時： ランダム化された被験者数 4401 名 On-treatment 及び On-study 解析対象集団 4397 名 Intent-to-treat（以下，ITT）解析対象集団 4401 名

表 2.7.6.1－1　試験概要（続き）

項目	内容
被験者数（続き）	（被験者数の設定根拠） 本試験は事象観察（event-driven）試験であった．合計約 4200 名の被験者を，カナグリフロジン 100 mg 又はプラセボの投与に 1：1 の比でランダムに割付けることを計画した．本試験は，グローバル治験終了日（以下，GTED）当日までに 844 件の主要評価項目を確認し，5%の両側有意水準で，主要評価項目に対する投与中止の影響を考慮した上で 20%の相対リスク減少｛1－ハザード比（以下，HR）として定義｝を検出力 90%で検出することを目的としていた． 本試験の中間解析は，約 405 名の被験者が評価項目判定委員会（以下，EAC）によって主要評価項目と判定されたイベントを発現した時点で実施することとした．主要評価項目を検定する中間解析における α 消費は，0.01（両側）とした．
対象	対象：標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の CKD 及び顕性アルブミン尿を伴う患者 （選択基準） スクリーニング時に以下の主な選択基準をすべて満たす患者を組み入れた． (1)　臨床診断で 2 型糖尿病とされた，30 歳以上の男性又は女性 (2)　HbA1c 6.5%以上 12.0%以下 (3)　推算糸球体濾過量（以下，eGFR）30 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満｛慢性腎臓病疫学共同研究（以下，CKD-EPI）の式を用いて決定｝ (4)　尿中アルブミン／クレアチニン比（以下，尿中 ACR）300 mg/g を超えて 5000 mg/g 以下（33.9 mg/mmol を超えて 565.6 mg/mmol 以下） (5)　ランダム化前の少なくとも 4 週間は，最大承認用量のアンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下，ACEi）又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下，ARB）を服用する． （除外基準） 以下の主な除外基準のいずれかに抵触する患者は，本試験への参加から除外した． (1)　糖尿病関連／代謝 1)　糖尿病性ケトアシドーシス又は 1 型糖尿病の既往歴 2)　遺伝性のグルコース・ガラクトース吸収不良症又は原発性腎性糖尿の既往歴 (2)　腎臓／心血管系 1)　非糖尿病性腎疾患を示唆する既往歴又は臨床的所見 2)　免疫抑制療法による治療を必要とする腎疾患若しくは慢性透析又は腎移植の既往歴 3)　-2 週目までにコントロールされていない高血圧（収縮期血圧 180 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧 100 mmHg 以上）

表 2.7.6.1－1　試験概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	4) スクリーニング中の血中カリウム値が 5.5 mmol/L を超えている. 5) ランダム化前 12 週間以内に心筋梗塞，不安定狭心症，血行再建術（ステント又はバイパス移植術など）又は脳血管発作が発現した，若しくは本試験期間中に血行再建術が予定されている. 6) ニューヨーク心臓協会（以下, NYHA）心疾患クラス IV（NYHA の基準委員会）の心不全が現在ある，又はその既往歴がある. 7) 緊急の診断評価又は介入が必要となるランダム化前 12 週間以内の心電図所見（新たに認められた臨床的に重要な不整脈又は伝導障害など） 8) スクリーニング前 12 ヶ月以内に非外傷性切断の既往がある，又はスクリーニング前 6 ヶ月以内に下肢の活動性皮膚潰瘍，骨髄炎，壊疽，若しくは重症虚血の既往がある. (3) その他の状態 スクリーニング前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴がある（例外：皮膚の扁平上皮癌及び基底細胞癌並びに子宮頚部上皮内癌，又は治験依頼者のメディカルモニターの同意を得た上で治験責任（分担）医師の見解により，再発リスクが最小で治癒したと考えられる悪性腫瘍）. (4) 薬剤／療法 1) ACEi と ARB の併用 2) ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬又は直接的レニン阻害薬の使用
被験薬（ロット番号），対照薬（ロット番号）	被験薬： カナグリフロジン錠 100 mg を含むカプセル（ロット番号：[redacted]） 対照薬： カナグリフロジン錠 100 mg を含むカプセルと識別不能なプラセボカプセル（ロット番号：[redacted]）
用法・用量，投与期間	単盲検プラセボ導入期（2 週間） 初回スクリーニング終了後，すべての適格な被験者が単盲検下でプラセボカプセル（1 日 1 回 1 カプセル）を 2 週間にわたり服用した. 二重盲検投与期 1 日目に，被験者はカナグリフロジン 100 mg とプラセボに 1 : 1 の比でランダムに割付けられた. 1 日目に，すべてのベースライン手順が終了した後に被験者は実施医療機関で二重盲検下での治験薬の初回投与を受けた. 1 日目以降に治験期間中又は早期中止まで，被験者はカナグリフロジン 100 mg 又はプラセボ 1 カプセルを 1 日 1 回朝食前に服用した.

表 2.7.6.1－1　試験概要（続き）

項目	内容
治験期間	(1) 前治療期（事前スクリーニング，スクリーニング，単盲検プラセボ導入期） (2) 二重盲検投与期 (3) 投与後期 総治験期間は，約 2～2.5 年の被験者登録期を含めて，5～5.5 年と計画した．被験者は，平均で約 4.5 年間追跡されると想定した．中間解析は，平均追跡期間が 2 年以上となり，かつ約 405 名の被験者が EAC によって主要評価項目と判定されたイベントを発現した時点で実施することと計画した．独立データモニタリング委員会（以下，IDMC）は，計画された中間解析の結果を審査し，治験を計画どおり継続するべきか，又は有効性，無益性，又は安全性の理由から変更若しくは終了するべきかの勧告を行うこととした．中間解析時点で 413 名の被験者が EAC によって確認された主要評価項目を発現していた．IDMC 業務手順書に定められた有効性に関する目的が達成されていたことから，IDMC は，事前に設定された有効性に関する中止基準に基づき，治験の早期中止を勧告した．これを受けて，GTED が発表され，最終来院が実施された．GTED 期間終了時までに蓄積された主要評価項目は，計 585 件であった．
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 血清クレアチニンの倍化，ESKD，腎死，及び CV 死から成る複合評価項目 2) 副次評価項目 (a) CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目 (b) CV 死，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目（3-point MACE） (c) 入院に至るうっ血性心不全 (d) ESKD，血清クレアチニンの倍化，及び腎死から成る腎臓の複合評価項目 (e) CV 死 (f) 原因を問わないすべての死亡 (g) CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全，及び入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目 (2) 安全性 1) 有害事象 2) 低血糖 3) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査） 4) バイタルサイン（血圧，脈拍数） 5) 12 誘導心電図

表 2.7.6.1－1　試験概要（続き）

項目	内容
統計手法	（試験仮説） 最大承認用量の ACEi 又は ARB を含む標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の CKD，及び顕性アルブミン尿を伴う患者を対象として，カナグリフロジンがプラセボと比較して血清クレアチニンの倍化，ESKD，腎死，及び CV 死の複合評価項目のリスクを低減するということを本試験の主要仮説とした． (1)　有効性 主解析は，1 日目から GTED までの ITT 解析対象集団に基づいて実施した．主要評価項目についてのカナグリフロジン群とプラセボ群の比較は，スクリーニング時の eGFR（30 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満，45 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満，60 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）によってベースラインハザードを層別化した層別化 Cox 比例ハザードモデルに治療を含めて解析した．主要評価項目について，0.05 の両側有意水準で 20%の相対リスク減少を検出する本試験の検出力は 90%であった．これには，計画されていた 0.01 の両側有意水準（α 消費関数によって求められたもの）を用いた中間解析を含めたが，この中間解析の時点で治験が中止されなかった場合は，主要評価項目を最終解析において 0.045 の両側有意水準で検定することになっていた． IDMC が有効性を理由として治験の早期中止を勧告したため，治験を完了した最終被験者の最終来院後に，α 消費関数に基づいた 0.022 の両側有意水準で主要評価項目の検定を実施した．相対リスク減少，HR 及び対応する 95%信頼区間（以下，CI）の推定値を提示した． 治験 1 日目から副次評価項目の初回発現までの期間は，ITT 解析対象集団に基づき，主解析と同一の手法を用いて解析した． 主要及び副次評価項目についてファミリーワイズの第 1 種の過誤確率を制御するため，階層的検定手順を実施した．副次評価項目の検定は，0.038 の両側 α 水準を用いて実施した． (2)　安全性 治験薬投与下の安全性の解析及び要約は（特記していない限り）On-treatment 解析対象集団に基づいている．安全性解析では臨床検査結果及びバイタルサイン測定値の欠測値を補完せず，安全性解析の結果についての仮説検定は実施しなかった． 安全性及び忍容性に関する治験の目的は，すべての有害事象の発現率，臨床検査結果，並びにその他の安全性及び忍容性測定値の審査に基づいて評価した． 治験責任（分担）医師が有害事象を特定するために報告した用語は，ICH 国際医薬用語集（以下，MedDRA）の，データベースロック時の最新版（Version 21.0）に従ってコード化した．
試験実施施設	690 施設（34 ヶ国）
試験実施期間	2014 年 2 月から 2018 年 10 月まで

表 2.7.6.1－1　試験概要（続き）

項目	内容
結果の要約	(1)　被験者の内訳及び治験完了／中止情報 事前スクリーニングを実施した被験者は 12900 名であり，うち 8932 名をスクリーニングした．また，ランダム化した被験者は 4401 名であり，2199 名及び 2202 名をそれぞれプラセボ群及びカナグリフロジン群に割付けた．ランダム化した被験者のうち 4 名（各投与群 2 名ずつ）は治験薬の投与を受けなかったため，この 4 名は，On-treatment 及び On-study 解析対象集団からは除外したが，ITT 解析対象集団には含めた． 被験者が，ランダム化後 GTED の通知後の時点まで，又は GTED の通知前に死亡した被験者については死亡時まで追跡された場合，その被験者は，治験薬投与を受けていたか否かにかかわらず，治験を完了したとみなした．治験を完了した被験者の割合（99.1%）及び最終的生存状況が判明した被験者の割合（99.9%）は，両投与群で同程度であった． プラセボ群の被験者の約 70%及びカナグリフロジン群の被験者の約 75%が，治験薬投与を受けたまま治験を完了した．両投与群ともに，治験を完了しなかった主な理由は，追跡からの脱落（0.5%）及び同意の撤回（0.4%）であった． (2)　人口統計学的特性及びベースライン特性 ベースラインの人口統計学的特性，人体測定学的特性，及び疾患の特性は，両投与群で概ね同様であった．被験者全体の年齢の中央値は 64 歳，HbA1c の平均値は 8.27%，糖尿病罹患期間の平均値は約 16 年であった．ベースライン時の eGFR の平均値は 56.2 mL/min/1.73m^2 であり，すべての被験者のうち約 60%のベースライン eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満であった．尿中 ACR の平均値は 1381 mg/g であり，すべての被験者のうち 46.6%が 1000 mg/g を超える尿中 ACR であった．また，CV 疾患の既往がある被験者の割合は 50.4%であり，14.8%には心不全の既往，5.3%には切断の既往があった．ベースライン時に治験対象集団の全員に腎症があり，その集団の約 64%に少なくとも 2 つの微小血管合併症（糖尿病性腎症に加えて糖尿病性網膜症及び／又は糖尿病性ニューロパチー）があった． (3)　治験薬への曝露期間 治験薬への総曝露期間は 9658.4 人年であり，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 4915.8 及び 4742.6 人年であった．治験薬の曝露期間の平均値は 114.62 週間（カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 116.59 及び 112.64 週間）であり，治験薬投与を受けたすべての被験者の 40.6%で曝露期間が 130 週間を超えていた． (4)　治験の期間 本試験で被験者（治験薬の使用あり又はなし）を追跡した期間の総計は 11490.6 人年であり，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 5768.8 及び 5721.8 人年であった．すべての被験者（治験薬の使用あり又はなし）の追跡期間の平均値は 136.23 週間であり，カナグリフロジン群とプラセボ群で治験期間は同程度であった．

表 2.7.6.1－1　試験概要（続き）

項目	内容
結果の要約（続き）	(5)　有効性 主要評価項目： カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して主要評価項目のリスクを有意に 30%（HR：0.70，95%CI：0.59～0.82，p<0.0001）低減し，これにより本試験は主要目的を達成した． 確認されたリスク減少は，主要評価項目の個々のイベントすべてについて，同様にカナグリフロジン群に有利な結果であった．その有効性は，腎機能障害の程度が異なる部分集団及びベースラインの尿中 ACR の程度が異なる部分集団を含む，事前に規定した部分集団で一貫していた． 副次評価項目： カナグリフロジン群は，プラセボ群と比較して以下の評価項目のリスクを有意に減少させた． 1)　CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目のリスクを 31%低減（HR：0.69，95%CI：0.57～0.83，p=0.0001） 2)　MACE（非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中及び CV 死から成る複合評価項目）のリスクを 20%低減（HR：0.80，95%CI：0.67～0.95，p=0.0121） 3)　入院に至るうっ血性心不全のリスクを 39%低減（HR：0.61，95%CI：0.47～0.80，p=0.0003） 4)　腎臓の複合評価項目（血清クレアチニン倍化，ESKD，及び腎死から成る複合評価項目）のリスクを 34%低減（HR：0.66，95%CI：0.53～0.81，p<0.0001） 副次評価項目である CV 死についての 22%というリスク低減は統計的に有意ではなかった．これにより，階層的逐次検定で残った 2 つの副次評価項目には正式な検定を実施することができなかったため，これらの評価項目に関する p 値は名目値とみなす．しかしながら，原因を問わないすべての死亡，CV の複合評価項目（CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全，及び入院に至る不安定狭心症から成る複合評価項目）という後続の副次評価項目の結果は，カナグリフロジン群がプラセボ群と比較して，これらの評価項目のリスクを数値的にそれぞれ 17%及び 26%低減したことを示していた． (6)　安全性 有害事象： On-treatment 解析対象集団における有害事象及び副作用の内訳を 5.3.5.1－1 添付 TSFAE01，5.3.5.1－1 添付 TSFAE06D に示した． すべての有害事象の 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジンを投与された被験者の方がプラセボを投与された被験者よりも低く，発現率の差は-27.88（95%CI：-51.62～-4.15）であった．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，発現率の差は-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被験者の方が低く，発現率の差は-19.19

表 2.7.6.1－1　試験概要（続き）

項目	内容
結果の要約（続き）	（95%CI：-34.64～-3.73）であった．死亡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，発現率の差は-3.41（95%CI：-9.41～2.60）であった．なお，死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）については 5.3.5.1－1 参照． 本試験で認められた有害事象は，カナグリフロジンの既知のプロファイルと一致していた．本試験においてカナグリフロジンの投与による切断｛発現率の差 1.16（95%CI：-2.87～5.18）｝，骨折｛発現率の差-0.29（95%CI：-4.35～3.77）｝，新生物｛発現率の差 1.53（95%CI：-4.26～7.33）｝，腎関連有害事象｛発現率の差-22.00（95%CI：-32.27～-11.73）｝，判定された膵炎｛発現率の差 0.58（95%CI：-0.68～1.83）｝，また低血糖｛発現率の差-4.62（95%CI：-13.12～3.88）｝のリスク上昇は認められなかった．判定された糖尿病性ケトアシドーシスの 1000 人年あたりの事象発現率は，カナグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ 2.17 及び 0.20 であり，発現率の差は 1.96（95%CI：0.51～3.42）であった． 本試験では，新規の副作用は特定されなかった． 安全性に関する臨床検査評価： 治験実施計画書に規定された安全性に関する臨床検査項目は，経時的な平均値の変化の記述統計量の審査に基づき，事前に規定した変化の範囲（predefined limits of change，以下，PDLC）の基準に合致している安全性臨床検査項目の発現割合を算定することによって評価した．全般的に，ベースラインから投与終了までの血液生化学検査値の変化の大きさは小さいか中程度のものであり，カナグリフロジンの既知のプロファイルと合致していた． 過去の臨床試験と同様に，血清マグネシウム値が PDLC を超えた｛基準値上限（以下，ULN）を上回る値かつベースラインからの 25%を超える増加｝被験者の割合は，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 2.1%及び 0.6%），その被験者の割合の差の 95%CI（0.79～2.23）に 0 は含まれていなかった．注目すべきこととして，重炭酸塩，カルシウム，ナトリウム，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は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． 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． ベースライン後にアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下，ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下，AST）が，ULN の 3 倍，5 倍，8 倍超え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，すべての比較の 95%CI には 0 が含まれていた．ベースライン後に ALT 又は AST 値が ULN の 3 倍超えかつビリルビン値が ULN の 2 倍超えという Hy の法則の臨床検査値基準に合致した被験者は，カナグリフロジン群にはいなかった（一方で，プラセボ群は 4 名であった）． 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

表 2.7.6.1－1　試験概要（続き）

項目	内容
結果の要約（続き）	後の最後の数値が 20 g/L 以上の増加を示した被験者は，カナグリフロジン群の方が多かった．
結論	(1) 標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の CKD（eGFR 30 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満），及び顕性アルブミン尿｛尿中 ACR 300 mg/g を超えて 5000 mg/g 以下（33.9 mg/mmol を超えて 565.6 mg/mmol 以下）｝を伴う被験者において，カナグリフロジンは，血清クレアチニンの倍化，ESKD，腎死，及び CV 死から成る複合評価項目のリスクを低減させた．さらに，プラセボを有意に上回るカナグリフロジンのベネフィットには，主要評価項目の個々のイベントすべてが寄与していた． (2) 標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の CKD，及び顕性アルブミン尿を伴う被験者において，カナグリフロジンは，CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目，MACE，入院に至るうっ血性心不全，並びに血清クレアチニンの倍化，ESKD，及び腎死から成る腎臓の複合評価項目のリスクを低減させた． (3) 標準治療を受けている 2 型糖尿病，ステージ 2 又は 3 の CKD，及び顕性アルブミン尿を伴う被験者において，カナグリフロジンは，ESKD，腎死，及び CV 死から成る複合評価項目のリスクを低減させた． (4) 本試験の安全性所見は，カナグリフロジンの既知の安全性プロファイルと一致しており，切断，骨折，及び腎細胞癌のリスク増大は認められなかった．本試験では，新規の副作用は特定されなかった．

2.7.6.2　第 III 相長期投与試験／国内（TA-7284-14）

[添付資料:5.3.5.1－2]評価資料

2.7.6.2.1　試験概要

表 2.7.6.2－1　試験概要

項目	内容
試験課題名	TA-7284 の糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）患者を対象とした二重盲検比較試験
試験番号	TA-7284-14
目的	2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）の患者を対象に，カナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回 104 週間投与した際の有効性及び安全性をプラセボを対照として比較検討する.
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
被験者数	計画時：治療期開始被験者数として 300 名（1 群 150 名） 解析時： 治療期開始被験者数 308 名（カナグリフロジン群 154 名，プラセボ群 154 名） 有効性解析対象被験者数 308 名（カナグリフロジン群 154 名，プラセボ群 154 名） 最大の解析対象集団（以下，FAS）308 名（カナグリフロジン群 154 名，プラセボ群 154 名） 治験実施計画書に適合した対象集団（以下，PPS）270 名（カナグリフロジン群 137 名，プラセボ群 133 名） 安全性解析対象被験者数 308 名（カナグリフロジン群 154 名，プラセボ群 154 名） （被験者数の設定根拠） 試験計画時点での CREDENCE 試験データ及びコホート研究（CKD-JAC）の文献からプラセボ群の eGFR 30% decline 発生割合を 20%，カナグリフロジンによる相対リスク減少率を CREDENCE 試験と同様の 20%（発生割合として 16%）と仮定した際に，プラセボ群とカナグリフロジン群の eGFR 30% decline 発生割合の差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値が 0 を上回ることを 80%以上の確率で確認するためには，1 群あたり 150 名必要になることから，治験全体の目標被験者数を 300 名と設定した.
対象	対象：2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）患者 （選択基準） 以下の選択基準をすべて満たし，かつ同意能力を有する患者を対象とした. なお，臨床検査受託機関で中央測定した臨床検査値を選択基準の判定に用いた. (1) 文書同意取得時の年齢が 30 歳以上の日本人患者.

表 2.7.6.2－1　試験概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(2) 文書同意取得時までに日本糖尿病学会の診断基準により2型糖尿病と診断された患者. (3) 性別：不問. (4) 入院・外来：外来. (5) 糖尿病に対する食事療法及び運動療法を治療期開始日の 12 週以上前から療法の内容を変更せずに実施している患者. ただし，運動療法の実施については，合併症のために実施不可能な場合はその限りではない. (6) ACEi 又は ARB をスクリーニング期開始日の 5 週以上前から最大承認用量（糖尿病性腎症の適応が未承認の場合，高血圧の最大承認用量）で使用している患者. ただし，治験責任（分担）医師が医学的な判断のもと，最大承認用量の使用が適切でないと判断した場合にはその限りではない. なお，ACEi と ARB の併用は不可とする. (7) 観察期開始日の HbA1c が 6.5%以上 12.0%以下の患者. (8) 観察期開始日の eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満の患者. (9) スクリーニング期開始日の来院日を含む 1 週間以内に採取した 3 日分の早朝第一尿の尿中 ACR の中央値が 300 mg/g Cr 以上 5000 mg/g Cr 以下の患者. なお，本基準を満たさなかった場合は治験責任（分担）医師の医学的な判断のもと，スクリーニング期中に再検査を行うことができる. 再検査の回数は規定しない. (10) 併用禁止薬を治療期開始日の 12 週以上前から使用していない患者. なお，同意取得時に併用禁止薬を使用している場合は，同意取得後に使用を中止し，12 週以上の Wash-out を実施する. (11) 併用制限薬により治療中の場合は，各薬剤の併用制限を逸脱していない患者. (12) 観察期用治験薬の服用率が 80%以上の患者. （除外基準） 同意取得日から治療期開始日までに，以下の除外基準に 1 つでも該当する患者は対象から除外した. なお，臨床検査受託機関で中央測定した臨床検査値を除外基準の判定に用いた. (1) 1 型糖尿病，膵臓の障害により生じた糖尿病又は二次性糖尿病患者（クッシング症候群や先端肥大症など）. (2) 遺伝性グルコース・ガラクトース吸収不全症又は腎性糖尿の患者. (3) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，重症感染症，手術前後，重症な外傷のある患者など，厳密な血糖管理が必要とされる状態の患者. また，糖尿病ケトアシドーシスの既往のある患者. (4) 極端な糖質制限の食事療法を実施している患者. (5) 非糖尿病性腎疾患と診断されている患者. (6) 腎切除，腎移植の既往歴がある患者又は人工透析療法を受けたことのある患者. (7) 観察期開始日及び治療期開始日に当該実施医療機関で測定した安静時血圧が収縮期血圧 180 mmHg 以上，又は拡張期血圧が 100 mmHg

表 2.7.6.2－1　試験概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	以上の患者. (8) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性の患者. (9) 重篤な（例えば，入院加療が必要又は手術適応となる）肝疾患，腎疾患を合併している患者. (10) 観察期開始日の ALT が基準値上限の 2 倍を超える患者．又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者. (11) 観察期開始日の血清カリウム値が 5.5 mmol/L を超える患者. (12) NYHA 機能分類で IV の心不全症状が現在ある，又はその既往歴がある患者. (13) 治療期開始日前 12 週以内に，心筋梗塞，脳血管障害を発症した患者．血行再建術（ステント又はバイパス術など）を施術した患者．不安定狭心症を合併している患者. (14) 治療期開始日前 12 週以内に，緊急の診断評価又は介入が必要となる心電図所見（新たに認められた臨床的に重要な不整脈又は伝導障害など）がある患者. (15) 悪性腫瘍を合併している患者又は悪性腫瘍の既往がある患者．ただし，悪性腫瘍の既往があっても同意取得日前 5 年以上の再発がみられない患者（抗がん剤を投与していた場合は最終投与から同意取得日前まで 5 年以上経過した患者）は除く. (16) 治療期開始日前 12 週以内に治験又は他の試験に参加し，治験薬又は他の試験薬を処方された患者，若しくは現在治験又は他の試験に参加している患者. (17) 男性及び妊娠可能な女性［例：外科的な子宮摘出術又は両側卵巣摘出などの不妊手術を受けていない患者，閉経前（1 年以上無月経の女性を閉経後女性と定義する）の患者］で，治験期間中に避妊することに同意が得られない患者. (18) 妊娠中，授乳中，妊娠している可能性のある女性患者. (19) 過去にカナグリフロジン水和物（治験薬，市販薬を含む）の投与を受けた患者. (20) その他，治験責任（分担）医師が本試験の対象として不適格であると判断した患者. (21) 同意取得日前 12 ヶ月以内に非外傷性切断の既往歴がある患者．又は同意取得日前 6 ヶ月以内に下肢の活動性皮膚潰瘍，骨髄炎，壊疽又は重症虚血の既往歴がある患者.
被験薬（ロット番号），対照薬（ロット番号）	被験薬：TA-7284 錠 100 mg 対照薬：TA-7284 錠プラセボ 観察期用治験薬 [redacted] 治療期用治験薬
用法・用量，投与期間	観察期は，1 日 1 回，朝食前又は朝食後に観察期用治験薬（TA-7284 錠プラセボ）1 錠を水とともに経口投与した. 治療期は，1 日 1 回，朝食前又は朝食後に治療期用治験薬（TA-7284 錠 100 mg 又は TA-7284 錠プラセボ）1 錠を水とともに経口投与した.

表 2.7.6.2－1　試験概要（続き）

項目	内容
治験期間	(1)　スクリーニング期：最長 4 週間 (2)　観察期：2 週間 (3)　治療期：104 週間 (4)　後観察期：4 週間
評価項目	(1)　有効性 1)　主要評価項目 eGFR 30% decline 発生割合（治療期終了時の eGFR が観察期開始日及び治療期開始日の平均値と比較して 30%以上低下した被験者の割合） 2)　主な副次評価項目 (a)　eGFR 40% decline 発生割合（治療期終了時の eGFR が観察期開始日及び治療期開始日の平均値と比較して 40%以上低下した被験者の割合） (b)　各評価時点の eGFR の観察期開始日及び治療期開始日の平均値からの変化量 (c)　末期腎不全（以下，ESRD）の初回発現，血清クレアチニンの倍化，腎死，CV 死から成る複合評価項目 (d)　CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目 (e)　CV 死，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目 (f)　入院に至るうっ血性心不全 (g)　ESRD，血清クレアチニンの倍化，腎死から成る腎臓の複合評価項目 (h)　CV 死 (i)　原因を問わないすべての死亡 (j)　CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全及び入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目 (k)　各評価時点の尿中 ACR（早朝第一尿）の治療期開始日からの変化率 (2)　安全性 1)　有害事象 2)　低血糖 3)　臨床検査値 4)　安静時標準 12 誘導心電図 5)　バイタルサイン
統計手法	(1)　有効性 有効性に関しては，以下の解析方法を実施した．なお，一部の評価項目については，eGFR（30 mL/min/1.73m^2 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満，45 mL/min/1.73m^2 以上）などを層別因子として部分集団解析を実施した． 1)　主要評価項目 eGFR 30% decline 発生割合に対する解析方法 (a)　主解析 eGFR 30% decline 発生割合における群間差の点推定値，並び

表 2.7.6.2－1　試験概要（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	に Farrington-Manning 法を用いた 95%CI を算出した. (b)　副次解析 eGFR 30% decline 発生割合に対して，割付因子を共変量として含む logistic 回帰分析モデル（投与群を因子）による調整解析を行い，オッズ比及びその 95%CI を算出した. なお，上記の主解析及び副次解析に関しては，Multiple imputation 法を用いて欠測を補完した. 2)　主な副次評価項目及びその他評価項目に対する解析方法 (a)　eGFR 40% decline 発生割合 eGFR 40% decline 発生割合については eGFR 30% decline 発生割合と同様な解析を実施した. (b)　その他の有効性評価項目 a)　eGFR の変化量 b)　尿中 ACR（早朝第一尿）の変化率 その他の有効性評価項目に関する上記の評価指標に関しては，群，ベースラインの値，評価時点，群と評価時点との交互作用を含む反復測定混合モデルを用いて評価した．なお，尿中 ACR に関しては，対数変換した尿中 ACR を用いた. (c)　イベントに関する評価項目 a)　ESRD の初回発現，血清クレアチニンの倍化，腎死，CV 死から成る複合評価項目 b)　CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目 c)　CV 死，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目 d)　入院に至るうっ血性心不全 e)　ESRD，血清クレアチニンの倍化，腎死から成る腎臓の複合評価項目 f)　CV 死 g)　原因を問わないすべての死亡 h)　CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全及び入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目 イベントに関する上記の評価指標に関しては，各投与群にイベント発現割合を算出した．各イベントが発生するまでの時間を解析するために Kaplan-Meier プロットを投与群別に作成した.

表 2.7.6.2－1　試験概要（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(2) 安全性 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した．なお，一部の評価項目については，eGFR（30 mL/min/1.73m^2 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満，45 mL/min/1.73m^2 以上）などを層別因子として部分集団解析を実施した． 1) 有害事象に対する解析方法 有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，副作用，重篤な副作用，中止に至った副作用及び死亡に至った副作用の発現被験者数及び発現割合を投与群別に示した． 2) 低血糖に対する解析方法 発現被験者数及び発現割合を投与群別に示した． 3) 臨床検査値，安静時標準 12 誘導心電図，バイタルサインに対する解析方法 計量値は時点ごとに投与群別の記述統計量を算出した．併せてベースライン値からの変化量の投与群別の記述統計量を算出した．計数値は時点ごとにベースライン値を基準とした推移の投与群別のシフトテーブルを示した．
試験実施施設	89 施設
試験実施期間	2018 年 2 月～2021 年 1 月

2.7.6.2.2　要約

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳，及び治療期に移行した被験者の要約をそれぞれ図 2.7.6.2－1，表 2.7.6.2－2 に示した．

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

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

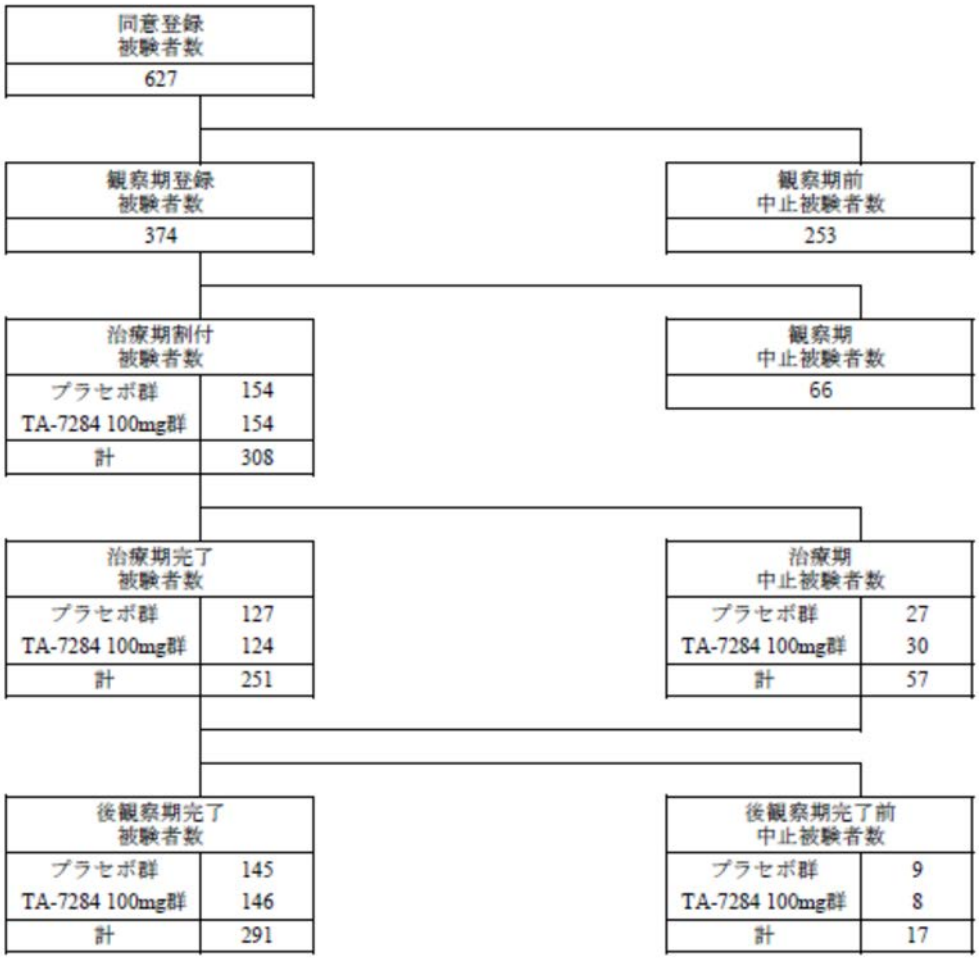


図 2.7.6.2－1　被験者の内訳

Source: 5.3.5.1－2 図 10.1－1

表 2.7.6.2－2　治療期に移行した被験者の要約（FAS）

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

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

(2)　被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2－3 に示した.

被験者の 79.2%が男性であり，年齢（平均値）は 62.5 歳であった．また，糖尿病罹患期間（平均値）は 15.97 年，糖尿病性腎症罹患期間（平均値）は 4.64 年，高血圧の合併はすべての被験者が有し，脂質異常症の合併割合は 86.0%であった．治療期開始日の eGFR（平均値）は 55.71 mL/min/1.73m^2，尿中 ACR（平均値及び中央値）は 1036.42 mg/g Cr 及び 682.55 mg/g Cr，HbA1c（平均値）は 7.76%，収縮期血圧（平均値）及び拡張期血圧（平均値）はそれぞれ 140.77 mmHg 及び 78.89 mmHg であった．また，eGFR 層に関して，30 mL/min/1.73m^2 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満（以下，30 以上 45 未満），45 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満（以下，45 以上 60 未満）及び 60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満（以下，60 以上 90 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．カナグリフロジン群, プラセボ群のベースラインにおける被験者背景において明らかな差は認められなかった.

表 2.7.6.2－3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.2－3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.2－3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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/1.73m²)	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/1.73m²)	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 2.7.6.2－3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.2－3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.2－3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 2.7.6.2－3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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

(3)　有効性

主たる解析対象集団は FAS とし，特に記載がない場合は FAS を対象とした解析結果を記述した．

1)　主要評価項目

(a)　主解析

eGFR 30% decline 発生割合（主解析）を表 2.7.6.2－4 に示した．

Multiple imputation 法により欠測を補完した治療期 104 週後の eGFR 30% decline 発生割合は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 18.2%及び 29.5%であり，投与群間差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値は 11.3%（95%CI : 1.2～21.5）であり，統計学的に有意であった．

表 2.7.6.2－4　eGFR 30% decline 発生割合（主解析）（FAS）

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

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

(b)　副次解析

eGFR 30% decline 発生割合（副次解析）を表 2.7.6.2－5 に示した．

Multiple imputation 法により欠測を補完した治療期 104 週後の eGFR 30% decline 発生割合は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 18.2%及び 29.5%であり，カナグリフロジン群のプラセボ群に対するオッズ比は 0.37（95%CI：0.19～0.73）であり，統計学的に有意であった．

表 2.7.6.2－5　eGFR 30% decline 発生割合（副次解析）（FAS）

Analysis visit	Category	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
Week 104	eGFR 30% decline (MI)	(%)	(29.5)	(18.2)
	95% CI (MI)		(21.9, 37.2)	(11.7, 24.8)
	odds ratio (MI)			0.37
	95% CI of odds ratio (MI)			(0.19, 0.73)

MI: Multiple imputation method，odds ratio (MI): Odds ratio of TA-7284 100 mg to placebo
Baseline eGFR is Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR.
eGFR 30% decline (MI): Incidence of eGFR 30% decline calculated by multiple imputation method for missing data
Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－2

2)　主な副次評価項目

(a)　eGFR 40% decline 発生割合

a)　主解析

eGFR 40% decline 発生割合（主解析）を表 2.7.6.2－6 に示した.

Multiple imputation 法により欠測を補完した治療期 104 週後の eGFR 40% decline 発生割合は，カナグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 10.1%及び 13.9%であり，投与群間差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値は 3.8%（95%CI：-4.1～11.7）であった.

表 2.7.6.2－6　eGFR 40% decline 発生割合（主解析）（FAS）

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

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

b)　副次解析

eGFR 40% decline 発生割合（副次解析）を表 2.7.6.2－7 に示した.

Multiple imputation 法により欠測を補完した治療期 104 週後の eGFR 40% decline 発生割合は，カナグリフロジン群，プラセボ群でそれぞれ 10.1%，13.9%であり，カナグリフロジン群のプラセボ群に対するオッズ比は 0.50（95%CI：0.21～1.19）であった.

表 2.7.6.2－7　eGFR 40% decline 発生割合（副次解析）（FAS）

Analysis visit	Category	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
Week 104	eGFR 40% decline (MI)	(%)	(13.9)	(10.1)
	95% CI (MI)		(8.0, 19.9)	(5.0, 15.3)
	odds ratio (MI)			0.50
	95% CI of odds ratio (MI)			(0.21, 1.19)

MI: Multiple imputation method，odds ratio (MI): Odds ratio of TA-7284 100 mg to placebo
Baseline eGFR is Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR.
eGFR 40% decline (MI): Incidence of eGFR 40% decline calculated by multiple imputation method for missing data
Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－6

(b)　各評価時点の eGFR の観察期開始日及び治療期開始日の平均値からの変化量

eGFR の観察期開始日及び治療期開始日の平均値からの変化量を表 2.7.6.2－8，推移を図 2.7.6.2－2 に示した．また，eGFR 層別の変化量を表 2.7.6.2－9～表 2.7.6.2－11，推移を図 2.7.6.2－3～図 2.7.6.2－5 に示した．

治療期 104 週後の eGFR の変化量（LSMean±SE）は，カナグリフロジン群では -10.39±0.83 mL/min/1.73m^2，プラセボ群は -11.49±0.83 mL/min/1.73m^2 であり，投与群間差は 1.09 mL/min/1.73m^2（95%CI：-1.21～3.40，p=0.351）であった．また，治療期 104 週後の eGFR 層別の投与群間差は，30 以上 45 未満では 2.33 mL/min/1.73m^2（95%CI：-0.89～5.55），45 以上 60 未満では 2.16 mL/min/1.73m^2（95%CI：-2.26～6.57），60 以上 90 未満では -0.45 mL/min/1.73m^2（95%CI：-4.65～3.76）であった．

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

表 2.7.6.2－8　eGFR の変化量（FAS）

Analysis visit	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
Baseline	Actual Value		
	n	154	154
	Mean (SD)	55.816 (13.579)	56.493 (15.130)
	Median	56.175	55.650
	Min, Max	30.45, 88.05	30.40, 93.80
Week 104	Actual Value		
	n	127	124
	Mean (SD)	44.999 (15.545)	46.334 (15.484)
	Median	43.900	45.400
	Min, Max	7.70, 78.20	11.80, 97.10
	Change from Baseline		
	Mean (SD)	-11.15 (9.46)	-10.09 (8.80)
	LSMean (SE)	-11.49 (0.83)	-10.39 (0.83)
	Difference of LSMean (95% CI)		1.09 (-1.21, 3.40)
	p-value		0.351

variance-covariance structure: Unstructured (UN)
Baseline: Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.2.2.2.1.1（改変）

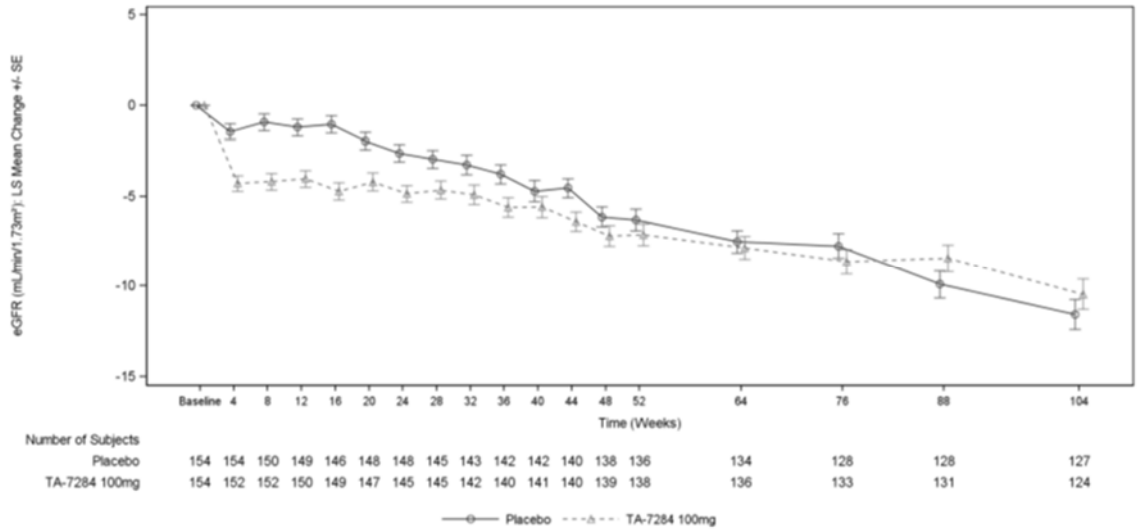


図 2.7.6.2－2　eGFR の変化量の推移（FAS）

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

表 2.7.6.2－9　eGFR 30 以上 45 未満の被験者層における eGFR の変化量（FAS）

Analysis visit	Statistics	Placebo (N=40)	TA-7284 100mg (N=41)
Baseline	Actual Value		
	n	40	41
	Mean (SD)	38.913 (4.377)	38.232 (4.211)
	Median	39.300	38.450
	Min, Max	30.45, 50.80	30.40, 46.25
Week 104	Actual Value		
	n	31	35
	Mean (SD)	29.516 (7.499)	30.343 (6.510)
	Median	31.000	30.200
	Min, Max	7.70, 42.30	11.80, 42.70
	Change from Baseline		
	Mean (SD)	-9.39 (7.55)	-7.90 (4.99)
	LSMean (SE)	-10.57 (1.17)	-8.24 (1.11)
	Difference of LSMean (95% CI)		2.33 (-0.89, 5.55)
	p-value		0.153

variance-covariance structure: Unstructured (UN)
Baseline: Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.2.2.2.1.1.1（改変）

表 2.7.6.2－10　eGFR 45 以上 60 未満の被験者層における eGFR の変化量（FAS）

Analysis visit	Statistics	Placebo (N=50)	TA-7284 100mg (N=49)
Baseline	Actual Value		
	n	50	49
	Mean (SD)	52.624 (5.130)	52.602 (4.692)
	Median	51.675	52.200
	Min, Max	42.25, 63.95	45.85, 63.95
Week 104	Actual Value		
	n	43	38
	Mean (SD)	40.693 (11.061)	44.453 (7.041)
	Median	42.700	43.350
	Min, Max	16.70, 63.30	27.00, 59.50
	Change from Baseline		
	Mean (SD)	-11.90 (9.70)	-8.36 (6.52)
	LSMean (SE)	-12.63 (1.54)	-10.47 (1.59)
	Difference of LSMean (95% CI)		2.16 (-2.26, 6.57)
	p-value		0.333

variance-covariance structure: Unstructured (UN)
Baseline: Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.2.2.2.1.1.2（改変）

表 2.7.6.2－11　eGFR 60 以上 90 未満の被験者層における eGFR の変化量（FAS）

Analysis visit	Statistics	Placebo (N=64)	TA-7284 100mg (N=64)
Baseline	Actual Value		
	n	64	64
	Mean (SD)	68.874 (7.263)	71.171 (8.959)
	Median	67.900	68.750
	Min, Max	56.60, 88.05	57.45, 93.80
Week 104	Actual Value		
	n	53	51
	Mean (SD)	57.549 (11.641)	58.710 (13.653)
	Median	59.600	57.400
	Min, Max	34.70, 78.20	25.50, 97.10
	Change from Baseline		
	Mean (SD)	-11.58 (10.27)	-12.87 (11.33)
	LSMean (SE)	-11.73 (1.48)	-12.18 (1.50)
	Difference of LSMean (95% CI)		-0.45 (-4.65, 3.76)
	p-value		0.834

variance-covariance structure: Unstructured (UN)
Baseline: Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.2.2.2.1.1.3（改変）

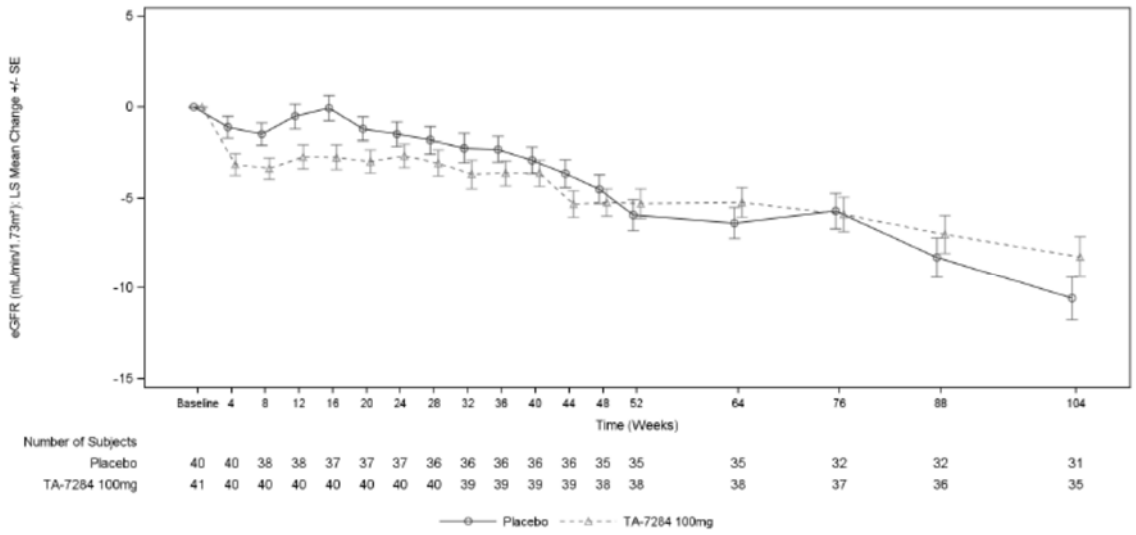


図 2.7.6.2－3　eGFR 30 以上 45 未満の被験者層における eGFR の変化量の推移（FAS）

Baseline: Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR
Source: 5.3.5.1－2 Figure 14.2.3.1.1

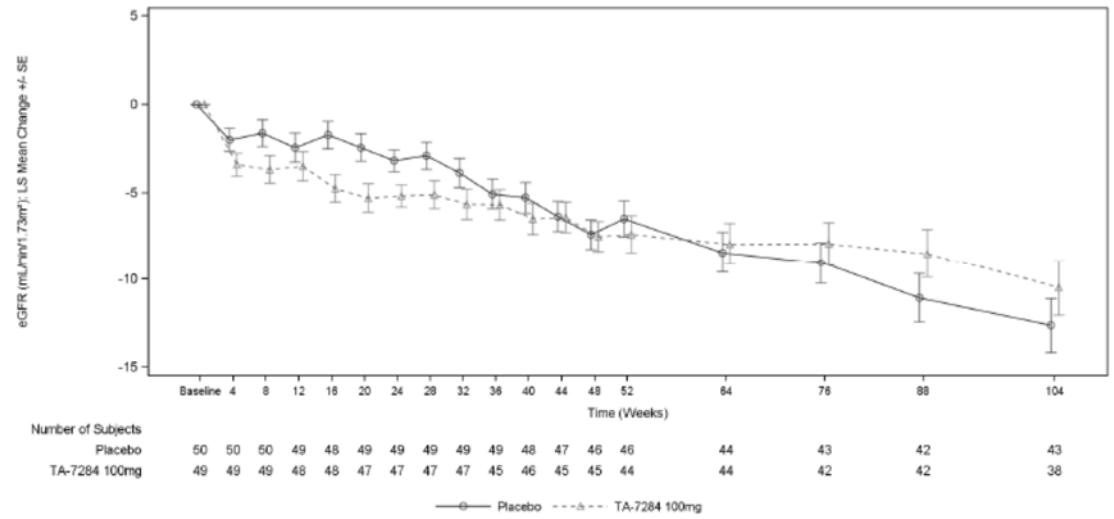


図 2.7.6.2－4　eGFR45 以上 60 未満の被験者層における eGFR の変化量の推移（FAS）

Baseline: Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR
Source: 5.3.5.1－2 Figure 14.2.3.1.2

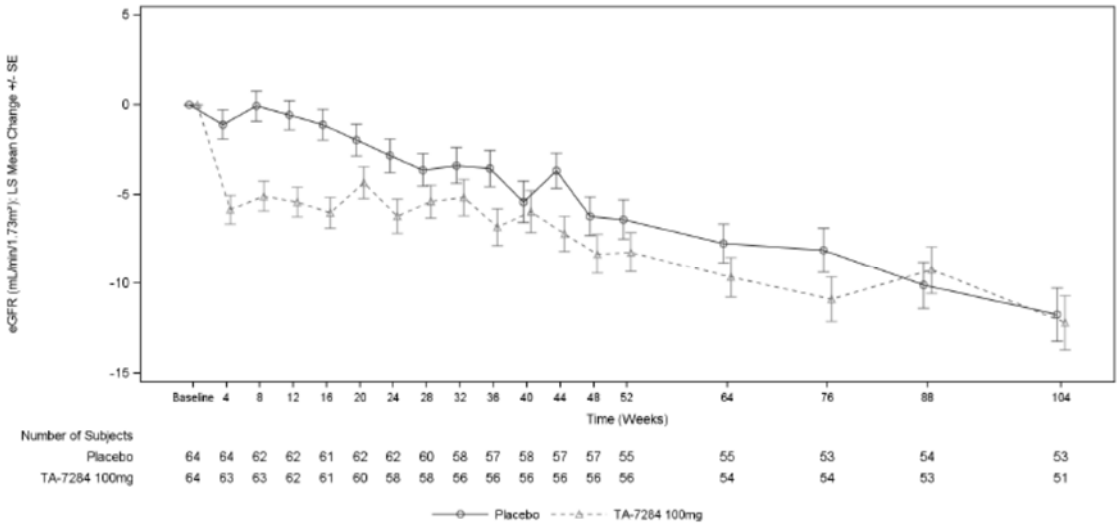


図 2.7.6.2－5　eGFR60 以上 90 未満の被験者層における eGFR の変化量の推移（FAS）

Baseline: Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR
Source: 5.3.5.1－2 Figure 14.2.3.1.3

(c)　ESRD の初回発現，血清クレアチニンの倍化，腎死，CV 死から成る複合評価項目

ESRD の初回発現，血清クレアチニンの倍化，腎死，CV 死から成る複合評価項目を表 2.7.6.2－12 に示した．

ESRD の初回発現，血清クレアチニンの倍化，腎死及び CV 死から成る複合評価項目の HR は 0.60（95%CI：0.23～1.55, p=0.293）であった．ESRD の初回発現の HR は 0.92（95%CI：0.13～6.54, p=0.933），血清クレアチニンの倍化の HR は 0.38（95%CI：0.12～1.22, p=0.103），CV 死の HR は 2.76（95%CI：0.29～26.56，p=0.379）であり，腎死はいずれの群でも認められなかった．なお，ESRD はいずれも eGFR<15 mL/min/1.73m^2 の持続であった．

表 2.7.6.2－12　ESRD の初回発現，血清クレアチニンの倍化，腎死，CV 死から成る複合評価項目（FAS）

Endpoint	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
Composite endpoint of end-stage Renal disease (ESRD), doubling of serum creatinine, and renal or cardiovascular (CV) death	n(%)	11 (7.1)	7 (4.5)
	Rate(/1000 subject-years)	38.66	24.29
	Hazard Ratio(95% CI)		0.60 (0.23, 1.55)
	p-value		0.293
Doubling of serum creatinine	n(%)	10 (6.5)	4 (2.6)
	Rate(/1000 subject-years)	35.15	13.88
	Hazard Ratio(95% CI)		0.38 (0.12, 1.22)
	p-value		0.103
ESRD	n(%)	2 (1.3)	2 (1.3)
	Rate(/1000 subject-years)	6.96	6.92
	Hazard Ratio(95% CI)		0.92 (0.13, 6.54)
	p-value		0.933
Renal death	n(%)	0	0
	Rate(/1000 subject-years)	-	-
	Hazard Ratio(95% CI)		-
	p-value		-
CV death	n(%)	1 (0.6)	3 (1.9)
	Rate(/1000 subject-years)	3.47	10.38
	Hazard Ratio(95% CI)		2.76 (0.29, 26.56)
	p-value		0.379

Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－9

(d)　CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目

CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目を表 2.7.6.2－13 に示した.

CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目の HR は 0.96（95%CI : 0.24～3.86，p=0.958）であり，CV 死の HR は 2.76（95%CI : 0.29～26.56，p=0.379），入院に至るうっ血性心不全の HR は 0.34（95%CI : 0.03～3.23，p=0.345）であった.

表 2.7.6.2－13　CV 死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目（FAS）

Endpoint	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
Composite endpoint of CV death and hospitalized congestive heart failure	n(%)	4 (2.6)	4 (2.6)
	Rate(/1000 subject-years)	13.90	13.86
	Hazard Ratio(95% CI)		0.96 (0.24, 3.86)
	p-value		0.958
CV death	n(%)	1 (0.6)	3 (1.9)
	Rate(/1000 subject-years)	3.47	10.38
	Hazard Ratio(95% CI)		2.76 (0.29, 26.56)
	p-value		0.379
Hospitalized congestive heart failure	n(%)	3 (1.9)	1 (0.6)
	Rate(/1000 subject-years)	10.43	3.46
	Hazard Ratio(95% CI)		0.34 (0.03, 3.23)
	p-value		0.345

Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－10

(e)　CV 死，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目

CV 死, 非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目を表 2.7.6.2－14 に示した.

CV 死，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目の HR は 2.95（95%CI : 0.80～10.89，p=0.105）であった．CV 死の HR は 2.76（95%CI : 0.29～26.56，p=0.379），非致死性心筋梗塞の HR は 5.19（95%CI : 0.61～44.40，p=0.133），非致死性脳卒中の HR は 0.97（95%CI : 0.06～15.51，p=0.983）であった.

表 2.7.6.2－14　CV 死，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目（FAS）

Endpoint	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
Composite endpoint of CV death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke	n(%)	3 (1.9)	9 (5.8)
	Rate(/1000 subject-years)	10.48	31.27
	Hazard Ratio(95% CI)		2.95 (0.80, 10.89)
	p-value		0.105
CV death	n(%)	1 (0.6)	3 (1.9)
	Rate(/1000 subject-years)	3.47	10.38
	Hazard Ratio(95% CI)		2.76 (0.29, 26.56)
	p-value		0.379
Non-fatal myocardial infarction	n(%)	1 (0.6)	5 (3.2)
	Rate(/1000 subject-years)	3.48	17.37
	Hazard Ratio(95% CI)		5.19 (0.61, 44.40)
	p-value		0.133
Non-fatal stroke	n(%)	1 (0.6)	1 (0.6)
	Rate(/1000 subject-years)	3.48	3.46
	Hazard Ratio(95% CI)		0.97 (0.06, 15.51)
	p-value		0.983

Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－11

(f)　入院に至るうっ血性心不全

入院に至るうっ血性心不全を表 2.7.6.2－15 に示した．

入院に至るうっ血性心不全の HR は 0.34（95%CI：0.03～3.23，p=0.345）であった．

表 2.7.6.2－15　入院に至るうっ血性心不全（FAS）

Endpoint	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
Hospitalized congestive heart failure	n(%)	3 (1.9)	1 (0.6)
	Rate(/1000 subject-years)	10.43	3.46
	Hazard Ratio(95% CI)		0.34 (0.03, 3.23)
	p-value		0.345

Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－12

(g)　ESRD，血清クレアチニンの倍化，腎死から成る腎臓の複合評価項目

ESRD，血清クレアチニンの倍化，腎死から成る腎臓の複合評価項目を表 2.7.6.2－16 に示した．

ESRD，血清クレアチニンの倍化，腎死から成る腎臓の複合評価項目の HR は 0.38（95%CI：0.12～1.22，p=0.103）であった．ESRD の HR は 0.92（95%CI：0.13～6.54，

p=0.933），血清クレアチニン倍化の HR は 0.38（95%CI：0.12～1.22，p=0.103）であり，腎死はいずれの群でも認められなかった. また, ESRD はいずれも eGFR<15 mL/min/1.73m^2 の持続であった.

表 2.7.6.2－16　ESRD，血清クレアチニンの倍化，腎死から成る腎臓の複合評価項目（FAS）

Endpoint	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
Renal composite endpoint of ESRD, doubling of serum creatinine, and renal death	n(%)	10 (6.5)	4 (2.6)
	Rate(/1000 subject-years)	35.15	13.88
	Hazard Ratio(95% CI)		0.38 (0.12, 1.22)
	p-value		0.103
ESRD	n(%)	2 (1.3)	2 (1.3)
	Rate(/1000 subject-years)	6.96	6.92
	Hazard Ratio(95% CI)		0.92 (0.13, 6.54)
	p-value		0.933
Doubling of serum creatinine	n(%)	10 (6.5)	4 (2.6)
	Rate(/1000 subject-years)	35.15	13.88
	Hazard Ratio(95% CI)		0.38 (0.12, 1.22)
	p-value		0.103
Renal death	n(%)	0	0
	Rate(/1000 subject-years)	-	-
	Hazard Ratio(95% CI)		-
	p-value		-

Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－13

(h)　CV 死

CV 死を表 2.7.6.2－17 に示した.

CV 死の HR は 2.76（95%CI：0.29～26.56，p=0.379）であった．その内訳は，カナグリフロジン群 3 名, プラセボ群 1 名であり, このうちカナグリフロジン群の 1 名（[redacted]）は治療期開始日の翌日に死亡した被験者であった.

表 2.7.6.2－17　CV 死（FAS）

Endpoint	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
CV death	n(%)	1 (0.6)	3 (1.9)
	Rate(/1000 subject-years)	3.47	10.38
	Hazard Ratio(95% CI)		2.76 (0.29, 26.56)
	p-value		0.379

Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－14

(i)　原因を問わないすべての死亡

原因を問わないすべての死亡を表 2.7.6.2－18 に示した.

原因を問わないすべての死亡の HR は 3.77（95%CI：0.42～33.76，p=0.235）であった. 原因を問わないすべての死亡の内訳は，CV 死 4 名（カナグリフロジン群 3 名，プラセボ群 1 名），その他 1 名（カナグリフロジン群 1 名）であった. なお，カナグリフロジン群の CV 死 1 名（[redacted]）は治療期開始日翌日の死亡であり，その他 1 名（[redacted]）は自殺既遂であった.

表 2.7.6.2－18　原因を問わないすべての死亡（FAS）

Endpoint	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
All cause death	n(%)	1 (0.6)	4 (2.6)
	Rate(/1000 subject-years)	3.47	13.84
	Hazard Ratio(95% CI)		3.77 (0.42, 33.76)
	p-value		0.235

Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－15

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

CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全及び入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目を表 2.7.6.2－19 に示した.

CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全及び入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目の HR は 1.42（95%CI：0.54～3.72，p=0.481）であった. CV 死の HR は 2.76（95%CI：0.29～26.56，p=0.379），非致死性心筋梗塞の HR は 5.19（95%CI：0.61～44.40，p=0.133），非致死性脳卒中の HR は 0.97（95%CI：0.06～15.51，p=0.983），入院に至るうっ血性心不全の HR は 0.34（95%CI：0.03～3.23，p=0.345）であり，入院に至る不安定狭心症はプラセボ群 2 名のみ発現した.

表 2.7.6.2－19　CV 死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，入院に至るうっ血性心不全及び入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目（FAS）

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

Source: 5.3.5.1－2 表 11.4.1－16

(k)　各評価時点の尿中 ACR（早朝第一尿）の治療期開始日からの変化率

尿中 ACR の治療期開始日からの変化率を表 2.7.6.2－20，推移を図 2.7.6.2－6 に示した．また，eGFR 層別の変化率を表 2.7.6.2－21～表 2.7.6.2－23，推移を図 2.7.6.2－7～図 2.7.6.2－9 に示した．

治療期 104 週後の尿中 ACR の変化率（Geometric LSMean）は，カナグリフロジン群では-38.8%｛0.612（95%CI：0.525～0.714)｝，プラセボ群は 17.8%｛1.178（95%CI：1.010～1.373)｝，Geometric LSMean の投与群間比は 0.520（95%CI：0.418～0.646，p<0.001）であり，カナグリフロジン群はプラセボ群に対して統計学的に有意に 48%低下させた．

カナグリフロジン群では治療期 12 週後まで経時的に低下し，その後は治療期終了まで横ばいに推移した．プラセボ群では治療期 36 週後まで経時的に上昇し，その後は横ばいに推移した．

また，eGFR 層別の Geometric LSMean の投与群間比は，30 以上 45 未満では 0.427（95%CI：0.296～0.616，p<0.001），45 以上 60 未満では 0.469（95%CI：0.303～0.723，p<0.001），60 以上 90 未満では 0.633（95%CI：0.453～0.885，p=0.008）であった．

表 2.7.6.2－20　尿中 ACR の変化率（FAS）

Analysis visit	Statistics	Placebo (N=154)	TA-7284 100mg (N=154)
Baseline	Actual Value		
	n	154	154
	Geometric Mean	705.242	779.745
	95 % CI of Geometric Mean	(623.504, 797.695)	(682.524, 890.814)
Week 104	Actual Value		
	n	127	124
	Geometric Mean	786.583	440.285
	95 % CI of Geometric Mean	(658.861, 939.065)	(347.917, 557.174)
	Percent change from Baseline		
	Geometric Mean	1.199	0.596
	95 % CI of Geometric Mean	(1.043, 1.379)	(0.499, 0.713)
	Geometric LSMean (% change from BL)	1.178 (17.8)	0.612 (-38.8)
	95 % CI of Geometric LSMean	(1.010, 1.373)	(0.525, 0.714)
	Ratio of Geometric LSMean(% reduction vs P)		0.520 (-48.0)
	95% CI of Ratio		(0.418, 0.646)
	p-value		<0.001

variance-covariance structure: Unstructured (UN)
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.2.2.1.1.1（改変）

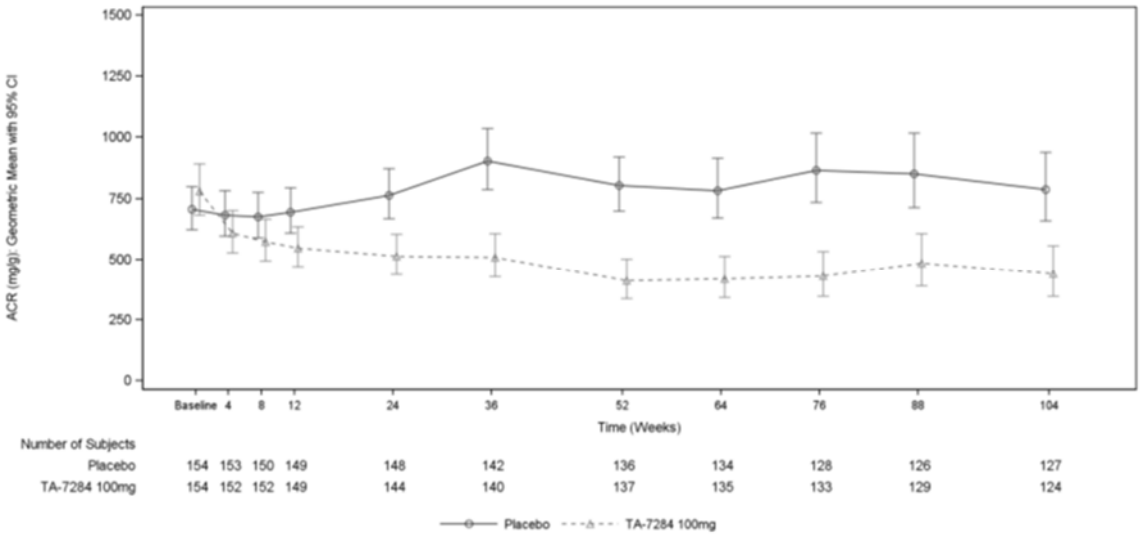


図 2.7.6.2－6　尿中 ACR（幾何平均値）の推移（FAS）

Source: 5.3.5.1－2 図 11.4.1－3

表 2.7.6.2－21　eGFR 30 以上 45 未満の被験者層における尿中 ACR の変化率（FAS）

Analysis visit	Statistics	Placebo (N=40)	TA-7284 100mg (N=41)
Baseline	Actual Value		
	n	40	41
	Geometric Mean	705.764	860.288
	95 % CI of Geometric Mean	(540.648, 921.306)	(679.283, 1089.525)
Week 104	Actual Value		
	n	31	35
	Geometric Mean	881.978	521.857
	95 % CI of Geometric Mean	(613.483, 1267.982)	(353.466, 770.469)
	Percent change from Baseline		
	Geometric Mean	1.452	0.646
	95 % CI of Geometric Mean	(1.100, 1.917)	(0.499, 0.836)
	Geometric LSMean (% change from BL)	1.514 (51.4)	0.647 (-35.3)
	95 % CI of Geometric LSMean	(1.163, 1.972)	(0.504, 0.831)
	Ratio of Geometric LSMean(% reduction vs P)		0.427 (-57.3)
	95% CI of Ratio		(0.296, 0.616)
	p-value		<0.001

variance-covariance structure: Unstructured (UN)
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.2.2.1.1.1.1（改変）

表 2.7.6.2－22　eGFR 45 以上 60 未満の被験者層における尿中 ACR の変化率（FAS）

Analysis visit	Statistics	Placebo (N=50)	TA-7284 100mg (N=49)
Baseline	Actual Value		
	n	50	49
	Geometric Mean	767.714	810.385
	95 % CI of Geometric Mean	(615.011, 958.332)	(626.080, 1048.946)
Week 104	Actual Value		
	n	43	38
	Geometric Mean	992.663	391.608
	95 % CI of Geometric Mean	(749.066, 1315.476)	(238.544, 642.887)
	Percent change from Baseline		
	Geometric Mean	1.361	0.552
	95 % CI of Geometric Mean	(1.087, 1.705)	(0.366, 0.832)
	Geometric LSMean (% change from BL)	1.315 (31.5)	0.616 (-38.4)
	95 % CI of Geometric LSMean	(0.972, 1.778)	(0.451, 0.842)
	Ratio of Geometric LSMean(% reduction vs P)		0.469 (-53.1)
	95% CI of Ratio		(0.303, 0.723)
	p-value		<0.001

variance-covariance structure: Unstructured (UN)
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.2.2.1.1.1.2（改変）

表 2.7.6.2－23　eGFR 60 以上 90 未満の被験者層における尿中 ACR の変化率（FAS）

Analysis visit	Statistics	Placebo (N=64)	TA-7284 100mg (N=64)
Baseline	Actual Value		
	n	64	64
	Geometric Mean	659.688	710.865
	95 % CI of Geometric Mean	(549.029, 792.652)	(575.709, 877.752)
Week 104	Actual Value		
	n	53	51
	Geometric Mean	609.084	427.549
	95 % CI of Geometric Mean	(455.782, 813.950)	(295.445, 618.723)
	Percent change from Baseline		
	Geometric Mean	0.967	0.598
	95 % CI of Geometric Mean	(0.769, 1.215)	(0.456, 0.784)
	Geometric LSMean (% change from BL)	0.944 (-5.6)	0.598 (-40.2)
	95 % CI of Geometric LSMean	(0.746, 1.194)	(0.471, 0.758)
	Ratio of Geometric LSMean(% reduction vs P)		0.633 (-36.7)
	95% CI of Ratio		(0.453, 0.885)
	p-value		0.008

variance-covariance structure: Unstructured (UN)
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.2.2.1.1.1.3（改変）

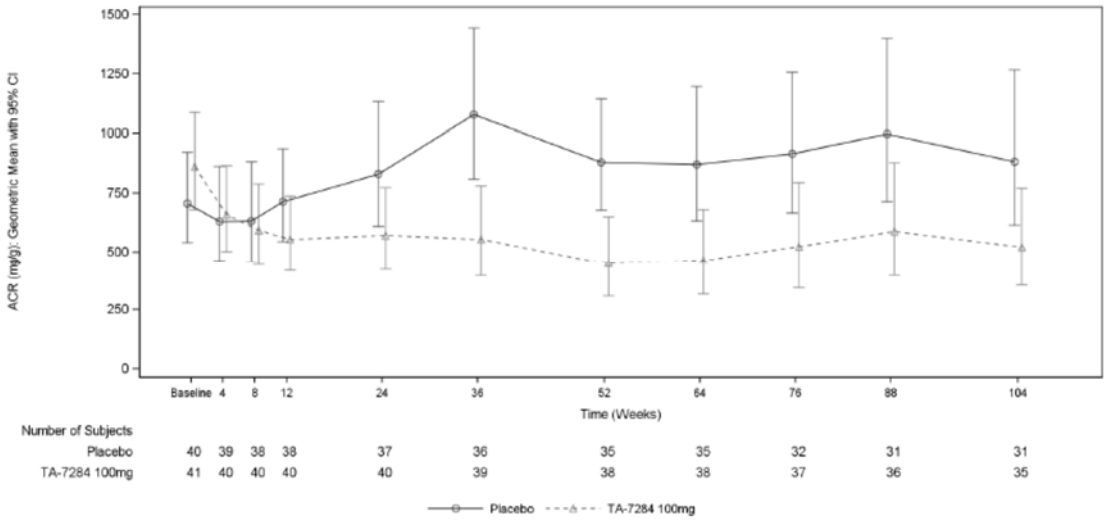


図 2.7.6.2－7　eGFR 30 以上 45 未満の被験者層における尿中 ACR（幾何平均値）の推移（FAS）

Source: 5.3.5.1－2 Figure 14.2.2.1.1

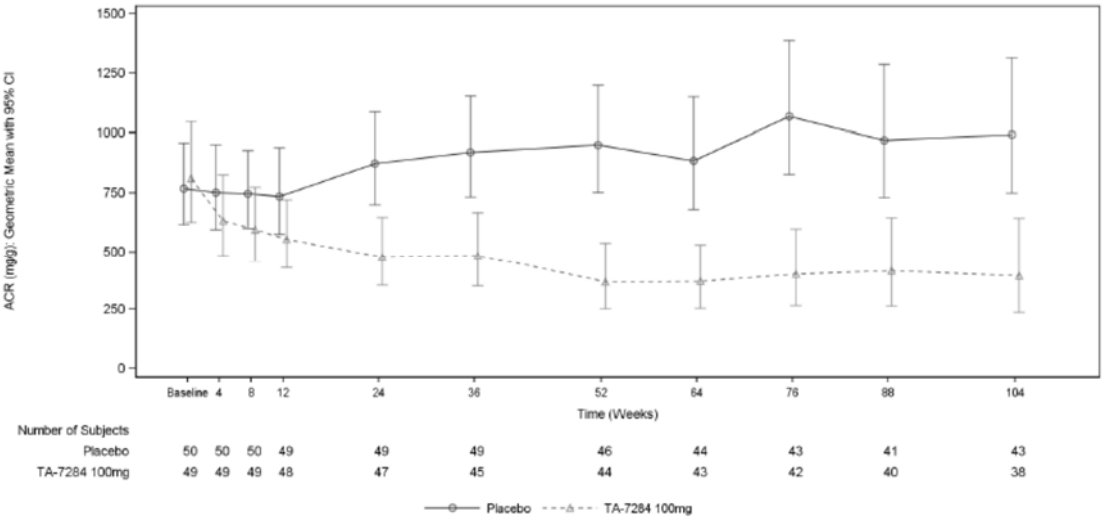


図 2.7.6.2－8　eGFR 45 以上 60 未満の被験者層における尿中 ACR（幾何平均値）の推移（FAS）

Source: 5.3.5.1－2 Figure 14.2.2.1.2

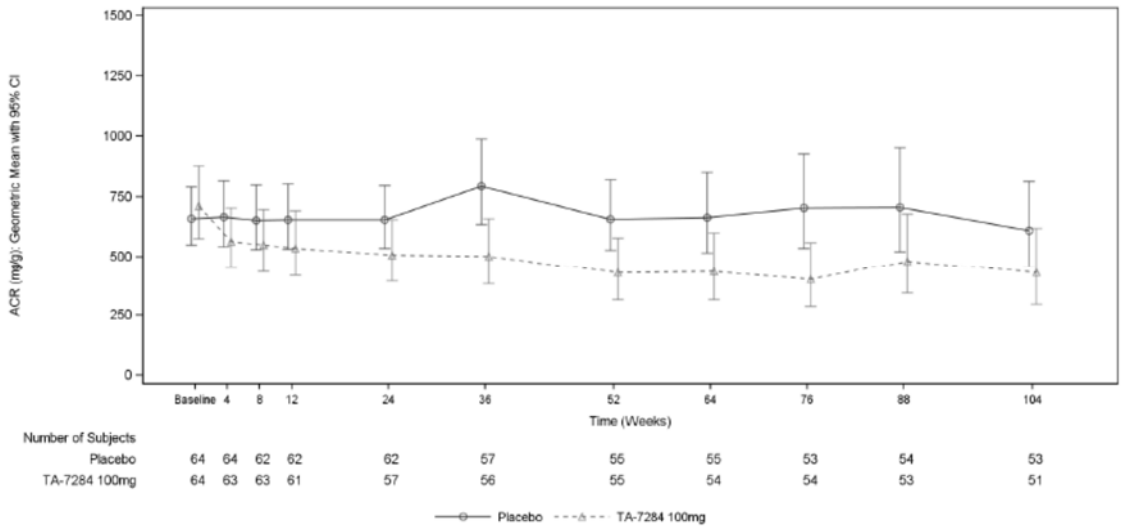


図 2.7.6.2－9　eGFR 60 以上 90 未満の被験者層における尿中 ACR（幾何平均値）の推移（FAS）

Source: 5.3.5.1－2 Figure 14.2.2.1.3

3)　部分集団解析

有効性の主要評価項目である eGFR 30% decline 発生割合及び副次評価項目である eGFR 40% decline 発生割合の部分集団解析を行い，それぞれ図 2.7.6.2－10 及び図 2.7.6.2－11 に示した．

eGFR 30% decline 発生割合の投与群間差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値は，観察期開始日及び治療期開始日の eGFR 平均値が 60 以上の部分集団を除いて，すべての部分集団で 0 を上回っており，カナグリフロジン群で一貫した効果が認められた．

eGFR 40% decline 発生割合の投与群間差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値は，BMI が 30 未満の部分集団を除いて，すべての部分集団で 0 を上回っており，eGFR 30% decline 発生割合と同様にカナグリフロジン群で一貫した効果が認められた．

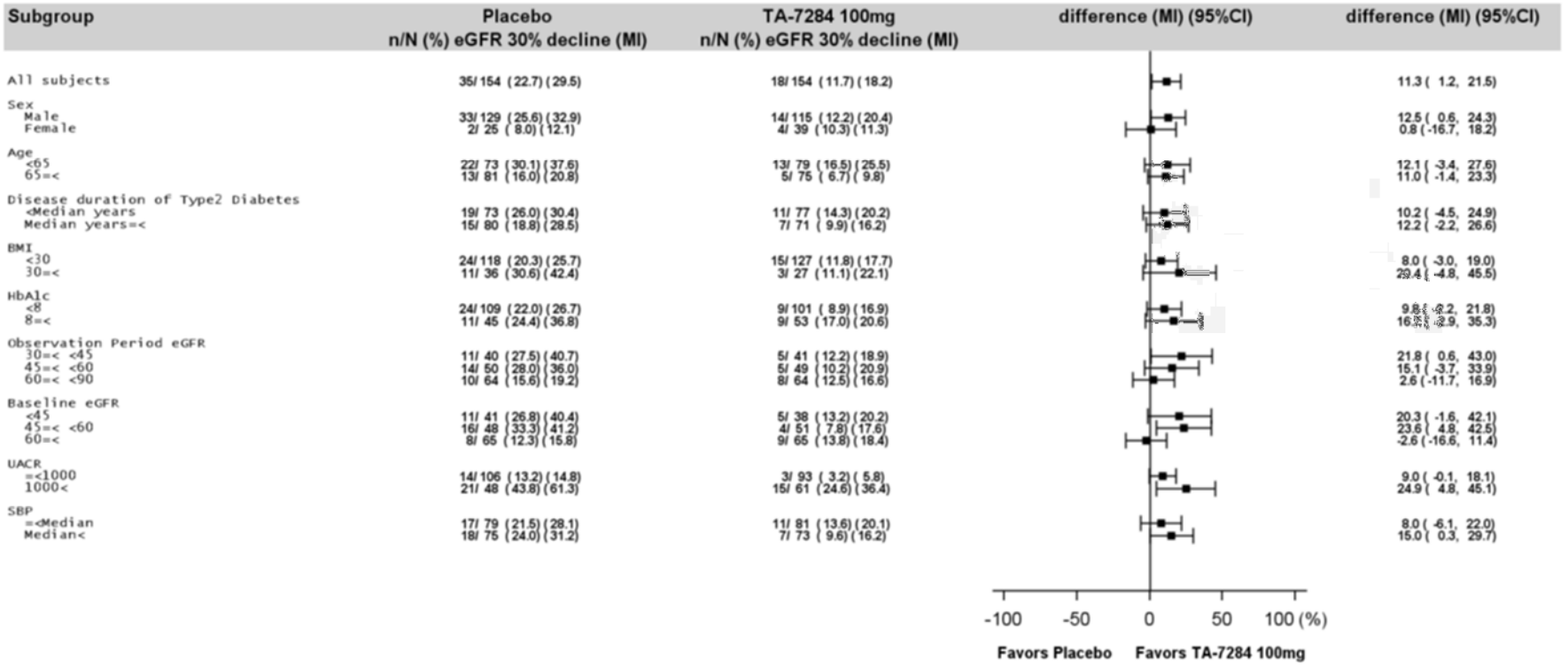


図 2.7.6.2－10　eGFR 30% decline の部分集団解析（FAS）

difference (MI): Placebo - TA-7284 100 mg
MI: Multiple imputation method
95% CI of difference (MI) is calculated by Farrington-Manning method.
Baseline eGFR is Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR.
eGFR 30% decline (MI): Incidence of eGFR 30% decline calculated by multiple imputation method for missing data.
UACR: Urine Albumin-to-Creatinine Ratio
Source: 5.3.5.1－2 図 11.4.2－1

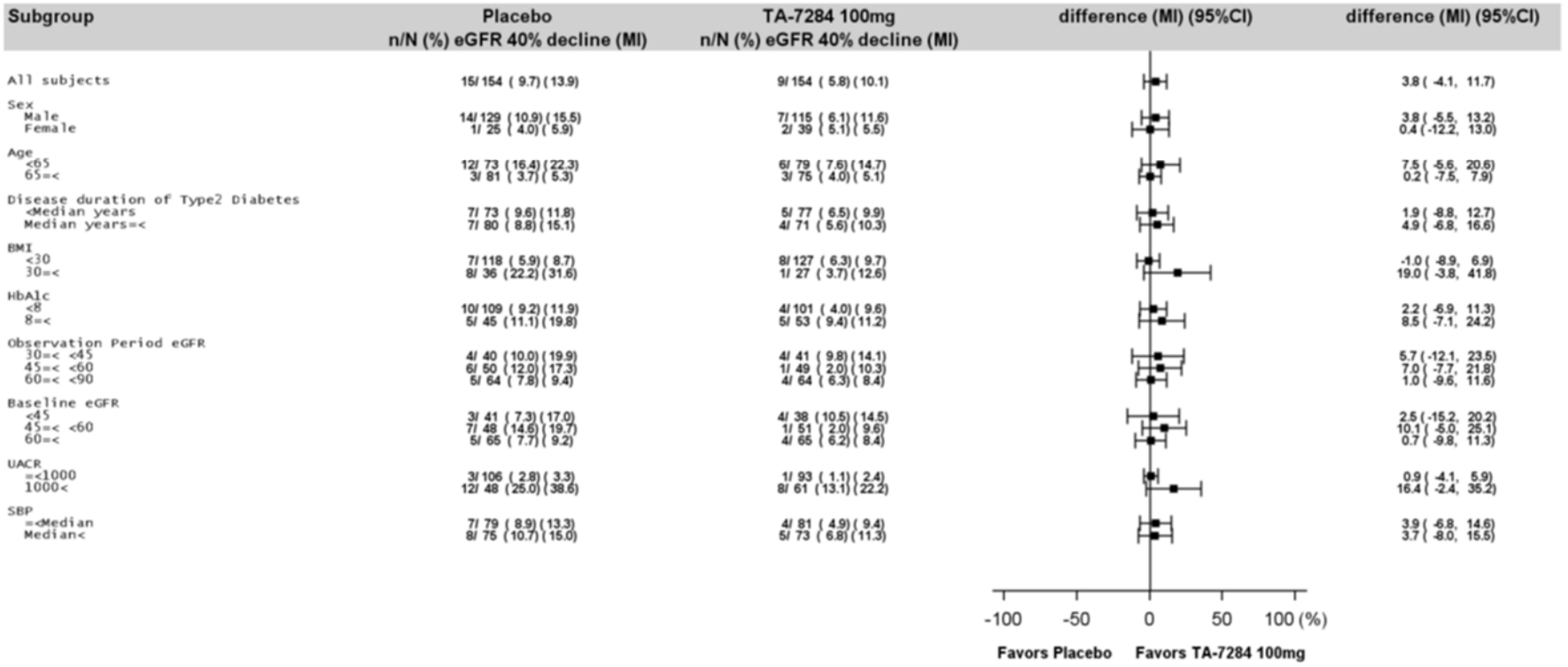


図 2.7.6.2－11　eGFR 40% decline の部分集団解析（FAS）

difference (MI): Placebo - TA-7284 100 mg
MI: Multiple imputation method
95% CI of difference (MI) is calculated by Farrington-Manning method.
Baseline eGFR is Mean value of Observation Period eGFR and Week0 eGFR.
eGFR 40% decline (MI): Incidence of eGFR 40% decline calculated by multiple imputation method for missing data.
UACR: Urine Albumin-to-Creatinine Ratio
Source: 5.3.5.1－2 図 11.4.2－2

(4)　安全性

1)　有害事象

治療期の有害事象（以下，TEAE）の要約を表 2.7.6.2－24，eGFR 層別の TEAE の要約を表 2.7.6.2－25～表 2.7.6.2－27 に示した．なお，治験責任（分担）医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 20.1 に従って下層語に読み替えた．集計には基本語（以下，PT）を使用し，器官別大分類（以下，SOC）を用いて器官分類を行った．

有害事象の発現割合は，カナグリフロジン群 92.9%（143/154 名），プラセボ群 90.9%（140/154 名）であり，1000 人年あたりの事象発現率はカナグリフロジン群 494.64，プラセボ群 485.99 であった．副作用はカナグリフロジン群 22.7%（35/154 名），プラセボ群 20.1%（31/154 名）であり，1000 人年あたりの事象発現率はカナグリフロジン群 121.07，プラセボ群 107.61 であった．

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，1000 人年あたりの事象発現率はカナグリフロジン群 148.74，プラセボ群 114.56 であった．重篤な副作用はカナグリフロジン群 1.3%（2/154 名），プラセボ群 0.6%（1/154 名）であり，1000 人年あたりの事象発現率はカナグリフロジン群 6.92，プラセボ群 3.47 であった．

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，1000 人年あたりの事象発現率はカナグリフロジン群 76.10，プラセボ群 34.71 であった．中止に至った副作用はカナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 0.6%（1/154 名）であり，1000 人年あたりの事象発現率はカナグリフロジン群 13.84，プラセボ群 3.47 であった．

死亡に至った有害事象は，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，1000 人年あたりの事象発現率はカナグリフロジン群 13.84，プラセボ群 6.94 であった．

eGFR 層別での有害事象の発現割合はいずれも約 90%であり，層別及び投与群間に明らかな差は認められなかったが，副作用は eGFR が 30 以上 45 未満｛カナグリフロジン群 24.4%（10/41 名），プラセボ群 32.5%（13/40 名）｝，45 以上 60 未満｛カナグリフロジン群 18.4%（9/49 名），プラセボ群 20.0%（10/50 名）｝，60 以上 90 未満｛カナグリフロジン群 25.0%（16/64 名），プラセボ群 12.5%（8/64 名）｝であり，プラセボ群は eGFR が低い層ほど発現割合が高くなったが，カナグリフロジン群ではその傾向は認められなかった．eGFR 層別でいずれの群でも発現し，プラセボ群と比較してカナグリフロジン群の 1000 人年あたりの事象発現率が高かったのは，30 以上 45 未満では中止に至った有害事象（カナグリフロジン群 75.73，プラセボ群 41.22）と死亡（カナグリフロジン群 37.87，プラセボ群 13.74），45 以上 60 未満では重篤な有害事象（カナグリフロジン群 183.73，プラセボ群 93.35）と中止に至った有害事象（カナグリフロジン群 97.27，プラセボ群 41.49），60 以上 90 未満では副作用（カナグリフロジン群 136.35，プラセボ群 67.30），重篤な有害事象（カナグリフロジン群 119.30，プラセボ群 92.53），中止に至った有害事象（カナグリフロジン群 59.65，プラセボ群 25.24）であり，カナグリフロジン群の TEAE

は eGFR が低くなるほど有害事象が発現する傾向は認められなかった.

表 2.7.6.2－24　TEAE の要約（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

表 2.7.6.2－25　eGFR 30 以上 45 未満の被験者層における TEAE の要約（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 2.7.6.2－26　eGFR 45 以上 60 未満の被験者層における TEAE の要約（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 2.7.6.2－27　eGFR60 以上 90 未満の被験者層における TEAE の要約（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

有害事象の内訳を表 2.7.6.2－28 に，副作用の内訳を表 2.7.6.2－29 に示した．

SOC 分類別で最も多く認められた有害事象は「感染症および寄生虫症」｛カナグリフロジン群 56.5%（87/154 名），プラセボ群 61.0%（94/154 名）｝であり，次に「代謝および栄養障害」｛カナグリフロジン群 34.4%（53/154 名），プラセボ群 40.3%（62/154 名）｝，「胃腸障害」｛カナグリフロジン群 32.5%（50/154 名），プラセボ群 32.5%（50/154 名）｝であった．SOC 分類別でプラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の発現割合が 5%以上高かった有害事象，副作用は認められなかった．

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．PT 別でプラセボ群と比較して，カナグリフロジン群の発現割合が 3%以上高かった有害事象は，便秘｛カナグリフロジン群 9.7%（15/154 名），プラセボ群 6.5%（10/154 名）｝，白内障｛カナグリフロジン群 7.8%（12/154 名），プラセボ群 4.5%（7/154 名）｝，脂質異常症｛カナグリフロジン群 5.2%（8/154 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）｝，腰部脊柱管狭窄症｛カナグリフロジン群 3.9%（6/154 名），プラセボ群 0.0%（0/154 名）｝，発熱｛カナグリフロジン群 3.2%（5/154 名），プラセボ群 0.0%（0/154 名）｝であった．副作用でこの基準に該当したのは血中ブドウ糖減少｛カナグリフロジン群 8.4%（13/154 名），プラセボ群 4.5%（7/154 名）｝であった．

表 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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)

表 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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(%)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	1 (0.6)
Erectile dysfunction	勃起不全	0	1 (0.6)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	0
Hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症	1 (0.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14 (9.1)	13 (8.4)
Pyrexia	発熱	0	5 (3.2)
Malaise	倦怠感	0	3 (1.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	9 (5.8)	1 (0.6)
Death	死亡	1 (0.6)	1 (0.6)
Chest pain	胸痛	0	1 (0.6)
Feeling abnormal	異常感	0	1 (0.6)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (0.6)
Induration	硬結	0	1 (0.6)
Injection site induration	注射部位硬結	1 (0.6)	0
Oedema	浮腫	1 (0.6)	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.6)	0
Sensation of foreign body	異物感	1 (0.6)	0
Investigations	臨床検査	42 (27.3)	42 (27.3)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	23 (14.9)	27 (17.5)
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	3 (1.9)	3 (1.9)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (1.3)	2 (1.3)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.6)	2 (1.3)

表 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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(%)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.6)	2 (1.3)
Occult blood positive	便潜血陽性	0	2 (1.3)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	4 (2.6)	1 (0.6)
Carcinoembryonic antigen increased	癌胎児性抗原増加	0	1 (0.6)
Weight decreased	体重減少	0	1 (0.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (0.6)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	1 (0.6)
Carbohydrate antigen 19-9 increased	糖鎖抗原１９－９増加	0	1 (0.6)
Renal function test abnormal	腎機能検査異常	0	1 (0.6)
Helicobacter test positive	ヘリコバクター検査陽性	0	1 (0.6)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.9)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (0.6)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (0.6)	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.6)	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (0.6)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.6)	0
Weight increased	体重増加	1 (0.6)	0
Blood phosphorus increased	血中リン増加	1 (0.6)	0
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.6)	0
Nitrite urine present	尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.6)	0

表 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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(%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	45 (29.2)	27 (17.5)
Contusion	挫傷	10 (6.5)	10 (6.5)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	8 (5.2)	3 (1.9)
Ligament sprain	靱帯捻挫	5 (3.2)	3 (1.9)
Laceration	裂傷	0	2 (1.3)
Wound	創傷	5 (3.2)	1 (0.6)
Arthropod bite	節足動物咬傷	4 (2.6)	1 (0.6)
Muscle strain	肉離れ	2 (1.3)	1 (0.6)
Thermal burn	熱傷	1 (0.6)	1 (0.6)
Epicondylitis	上顆炎	0	1 (0.6)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	1 (0.6)
Hand fracture	手骨折	0	1 (0.6)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (0.6)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	1 (0.6)
Scratch	引っかき傷	0	1 (0.6)
Stab wound	刺創	0	1 (0.6)
Lower limb fracture	下肢骨折	0	1 (0.6)
Eyelid injury	眼瞼損傷	0	1 (0.6)
Post-traumatic neck syndrome	外傷後頚部症候群	0	1 (0.6)
Arthropod sting	節足動物刺傷	4 (2.6)	0
Heat illness	熱中症	3 (1.9)	0

表 2.7.6.2－28　有害事象の内訳（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(%)
Ankle fracture	足関節部骨折	2 (1.3)	0
Rib fracture	肋骨骨折	2 (1.3)	0
Wrist fracture	手首関節骨折	2 (1.3)	0
Limb injury	四肢損傷	2 (1.3)	0
Failure to anastomose	吻合不全	1 (0.6)	0
Fibula fracture	腓骨骨折	1 (0.6)	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.6)	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.6)	0
Spinal cord injury	脊髄損傷	1 (0.6)	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (0.6)	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.6)	0
Muscle contusion	筋挫傷	1 (0.6)	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.2.1

表 2.7.6.2－29　副作用の内訳（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)	31 (20.1)	35 (22.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (5.2)	2 (1.3)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (1.9)	2 (1.3)
Cystitis	膀胱炎	3 (1.9)	1 (0.6)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.6)	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	1 (0.6)	0
Urogenital infection bacterial	泌尿生殖器細菌感染	1 (0.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	13 (8.4)	14 (9.1)
Hypoglycaemia	低血糖	10 (6.5)	13 (8.4)
Diabetic ketosis	糖尿病性ケトーシス	0	1 (0.6)
Dehydration	脱水	1 (0.6)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.6)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.6)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.6)
Insomnia	不眠症	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.6)	2 (1.3)
Hypersomnia	過眠症	0	1 (0.6)
Somnolence	傾眠	0	1 (0.6)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.6)	0
Eye disorders	眼障害	0	1 (0.6)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (0.6)

表 2.7.6.2－29　副作用の内訳（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 disorders	心臓障害	0	1 (0.6)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (0.6)
Vascular disorders	血管障害	0	2 (1.3)
Hypotension	低血圧	0	1 (0.6)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (0.6)
Constipation	便秘	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	5 (3.2)
Eczema	湿疹	0	2 (1.3)
Rash	発疹	1 (0.6)	1 (0.6)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	1 (0.6)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.3)	7 (4.5)
Pollakiuria	頻尿	0	4 (2.6)
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (0.6)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (0.6)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (0.6)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	2 (1.3)	0
Investigations	臨床検査	11 (7.1)	17 (11.0)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	7 (4.5)	13 (8.4)
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	2 (1.3)	3 (1.9)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (0.6)

表 2.7.6.2－29　副作用の内訳（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(%)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.6)	0
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.6)	0
Nitrite urine present	尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.6)	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.2.2

2)　死亡，その他の重篤な有害事象

(a)　死亡

死亡に至った有害事象を表 2.7.6.2－30 に示した．なお，死亡に至った副作用は認められなかった．

死亡した被験者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，このうちカナグリフロジン群は治療期開始日翌日に死亡が 1 名，自殺既遂が 1 名含まれていた．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．なお，急性骨髄性白血病による死亡は治験中止から 53 日後であり，有効性評価項目（原因を問わないすべての死亡）の収集期間外のため，有効性の集計対象に該当しなかった．

なお，死亡被験者の詳細（経過）については 5.3.5.1－2 参照．

表 2.7.6.2－30　死亡に至った有害事象の内訳（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)	2 (1.3)	4 (2.6)
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）	1 (0.6)	0
Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病	1 (0.6)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.6)
Completed suicide	自殺既遂	0	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (1.3)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.6)
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	1 (0.6)
Death	死亡	1 (0.6)	1 (0.6)

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.2.7

(b)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.6.2－31 及び表 2.7.6.2－32 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. 重篤な副作用は, カナグリフロジン群では末梢動脈閉塞性疾患, 急性腎障害が各 1 名, プラセボ群では急性腎盂腎炎 1 名であり, いずれの事象も回復した.

なお, 重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）については 5.3.5.1－2 参照.

表 2.7.6.2－31　重篤な有害事象の内訳（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)	33 (21.4)	43 (27.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (3.2)	5 (3.2)
Influenza	インフルエンザ	1 (0.6)	1 (0.6)
Pneumonia	肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.6)	1 (0.6)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (0.6)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (0.6)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.6)	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	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）	7 (4.5)	7 (4.5)
Colon cancer	結腸癌	1 (0.6)	2 (1.3)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	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
Rectosigmoid cancer	直腸Ｓ状結腸癌	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
Gastrooesophageal cancer	胃食道癌	1 (0.6)	0

表 2.7.6.2－31　重篤な有害事象の内訳（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(%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (1.3)	3 (1.9)
Hypoglycaemia	低血糖	0	2 (1.3)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.6)	1 (0.6)
Dehydration	脱水	1 (0.6)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.6)
Completed suicide	自殺既遂	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.6)	4 (2.6)
Facial paralysis	顔面麻痺	0	1 (0.6)
Myelopathy	脊髄症	0	1 (0.6)
Seizure	痙攣発作	0	1 (0.6)
Thalamus haemorrhage	視床出血	0	1 (0.6)
Brain stem infarction	脳幹梗塞	1 (0.6)	0
Eye disorders	眼障害	3 (1.9)	11 (7.1)
Cataract	白内障	2 (1.3)	9 (5.8)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	3 (1.9)
Glaucoma	緑内障	0	3 (1.9)
Cataract cortical	皮質白内障	0	1 (0.6)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (0.6)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (0.6)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.6)	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (0.6)	0
Cardiac disorders	心臓障害	5 (3.2)	9 (5.8)

表 2.7.6.2－31　重篤な有害事象の内訳（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(%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.6)	6 (3.9)
Cardiac failure acute	急性心不全	2 (1.3)	1 (0.6)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.6)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (0.6)
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.6)	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.6)	0
Prinzmetal angina	プリンツメタル狭心症	1 (0.6)	0
Vascular disorders	血管障害	0	1 (0.6)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (4.5)	4 (2.6)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.6)	2 (1.3)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (0.6)
Gastric varices haemorrhage	胃静脈瘤出血	0	1 (0.6)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (1.3)	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
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	1 (0.6)	0
Pancreatic fistula	膵瘻	1 (0.6)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.6)
Cholangitis sclerosing	硬化性胆管炎	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.6)

表 2.7.6.2－31　重篤な有害事象の内訳（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(%)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1 (0.6)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.6)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (0.6)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	7 (4.5)	1 (0.6)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (0.6)
Nephrolithiasis	腎結石症	2 (1.3)	0
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	2 (1.3)	0
Renal failure	腎不全	1 (0.6)	0
Bladder mass	膀胱腫瘤	1 (0.6)	0
Ureterolithiasis	尿管結石症	1 (0.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	2 (1.3)
Death	死亡	1 (0.6)	1 (0.6)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (4.5)	2 (1.3)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	1 (0.6)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (0.6)
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.6)	0
Failure to anastomose	吻合不全	1 (0.6)	0
Fibula fracture	腓骨骨折	1 (0.6)	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.6)	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.6)	0

表 2.7.6.2－31　重篤な有害事象の内訳（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(%)
Spinal cord injury	脊髄損傷	1 (0.6)	0
Contusion	挫傷	1 (0.6)	0

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.2.3

表 2.7.6.2－32　重篤な副作用の内訳（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)	1 (0.6)	2 (1.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.6)	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0
Vascular disorders	血管障害	0	1 (0.6)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (0.6)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (0.6)

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.2.4

3)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象及び副作用を表 2.7.6.2－33 及び表 2.7.6.2－34 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%（0/154 名）｝であった．中止に至った副作用は，カナグリフロジン群は末梢動脈閉塞性疾患，発疹，皮膚潰瘍，腎機能障害が各 1 名であり，プラセボ群は発疹 1 名であった．発疹及び皮膚潰瘍の程度はいずれも軽度であり回復したが，末梢動脈閉塞性疾患及び腎機能障害の程度はいずれも中等度であり未回復（末梢動脈閉塞性疾患は中止後に回復）であった．

表 2.7.6.2－33　中止に至った有害事象の内訳（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)	10 (6.5)	22 (14.3)
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）	3 (1.9)	3 (1.9)
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)
Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病	1 (0.6)	0
Rectosigmoid cancer	直腸Ｓ状結腸癌	1 (0.6)	0
Gastrooesophageal cancer	胃食道癌	1 (0.6)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (0.6)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.6)
Completed suicide	自殺既遂	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	0	3 (1.9)
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0	1 (0.6)
Myelopathy	脊髄症	0	1 (0.6)
Thalamus haemorrhage	視床出血	0	1 (0.6)
Eye disorders	眼障害	0	1 (0.6)
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.3)	6 (3.9)
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	4 (2.6)

表 2.7.6.2－33　中止に至った有害事象の内訳（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	1 (0.6)	1 (0.6)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.6)
Cardiac failure	心不全	1 (0.6)	0
Vascular disorders	血管障害	0	1 (0.6)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (1.9)	3 (1.9)
Rash	発疹	1 (0.6)	1 (0.6)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.6)	1 (0.6)
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (0.6)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (0.6)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.6)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (0.6)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	2 (1.3)
Death	死亡	1 (0.6)	1 (0.6)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (0.6)

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.2.5

表 2.7.6.2－34　中止に至った副作用の内訳（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)	1 (0.6)	4 (2.6)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (0.6)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	2 (1.3)
Rash	発疹	1 (0.6)	1 (0.6)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (0.6)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (0.6)

MedDRA Version 20.1
MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 Table 14.3.1.2.6

4)　注目すべき有害事象

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

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

なお，注目すべき有害事象の集計対象とする PT の選定は CREDENCE 試験で使用された PT リストに基づいて作成した．

注目すべき有害事象の要約を表 2.7.6.2－35 に示した．また，eGFR 層別の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.6.2－36～表 2.7.6.2－38 に示した．

表 2.7.6.2－35　注目すべき有害事象の要約（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

表 2.7.6.2－36　eGFR 30 以上 45 未満の被験者層における注目すべき有害事象の要約（SAF）

	Placebo (N=40) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=41) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Amputation	0		0	
Volume Depletion	2 (5.0)	27.48	1 (2.4)	12.62
Fracture	2 (5.0)	27.48	1 (2.4)	12.62
Osmotic Diuresis	0		2 (4.9)	25.24
Renal Related Adverse Events	3 (7.5)	41.22	3 (7.3)	37.87
Diabetic Ketoacidosis	1 (2.5)	13.74	1 (2.4)	12.62
Acute Pancreatitis	0		1 (2.4)	12.62
Urinary Tract Infection	3 (7.5)	41.22	1 (2.4)	12.62
Upper Urinary Tract Infection	1 (2.5)	13.74	0	
Female Mycotic Genital Infection	0		0	
Male Mycotic Genital Infection	0		0	
Hypoglycemia	9 (22.5)	123.66	11 (26.8)	138.84
Malignancy	1 (2.5)	13.74	1 (2.4)	12.62
Breast Cancer	0		0	
Bladder Cancer	0		0	
Renal Cell Carcinoma	0		1 (2.4)	12.62
Leydig Cell Tumors	0		0	
Pheochromocytoma	0		0	
Colorectal Cancer	0		0	
Other	1 (2.5)	13.74	0	

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 Table 14.3.2.2.2.1

表 2.7.6.2－37　eGFR 45 以上 60 未満の被験者層における注目すべき有害事象の要約（SAF）

	Placebo (N=50) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=49) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Amputation	0		0	
Volume Depletion	3 (6.0)	31.12	1 (2.0)	10.81
Fracture	3 (6.0)	31.12	0	
Osmotic Diuresis	1 (2.0)	10.37	2 (4.1)	21.62
Renal Related Adverse Events	3 (6.0)	31.12	0	
Diabetic Ketoacidosis	1 (2.0)	10.37	1 (2.0)	10.81
Acute Pancreatitis	0		0	
Urinary Tract Infection	2 (4.0)	20.74	3 (6.1)	32.42
Upper Urinary Tract Infection	0		1 (2.0)	10.81
Female Mycotic Genital Infection	0		0	
Male Mycotic Genital Infection	0		0	
Hypoglycemia	17 (34.0)	176.32	14 (28.6)	151.31
Malignancy	4 (8.0)	41.49	3 (6.1)	32.42
Breast Cancer	0		0	
Bladder Cancer	0		0	
Renal Cell Carcinoma	0		0	
Leydig Cell Tumors	0		0	
Pheochromocytoma	0		0	
Colorectal Cancer	2 (4.0)	20.74	1 (2.0)	10.81
Other	3 (6.0)	31.12	2 (4.1)	21.62

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 Table 14.3.2.2.2.2

表 2.7.6.2－38　eGFR 60 以上 90 未満の被験者層における注目すべき有害事象の要約（SAF）

	Placebo (N=64) n(%)Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=64) n(%)Rate(/1000 subject-years)
Amputation	0	0
Volume Depletion	3 (4.7) 25.24	2 (3.1) 17.04
Fracture	4 (6.3) 33.65	3 (4.7) 25.57
Osmotic Diuresis	1 (1.6) 8.41	0
Renal Related Adverse Events	0	3 (4.7) 25.57
Diabetic Ketoacidosis	1 (1.6) 8.41	2 (3.1) 17.04
Acute Pancreatitis	0	0
Urinary Tract Infection	1 (1.6) 8.41	0
Upper Urinary Tract Infection	1 (1.6) 8.41	1 (1.6) 8.52
Female Mycotic Genital Infection	1 (9.1) 48.08	0
Male Mycotic Genital Infection	0	1 (2.1) 11.95
Hypoglycemia	17 (26.6) 143.01	18 (28.1) 153.39
Malignancy	2 (3.1) 16.82	3 (4.7) 25.57
Breast Cancer	0	0
Bladder Cancer	0	0
Renal Cell Carcinoma	0	0
Leydig Cell Tumors	0	0
Pheochromocytoma	0	0
Colorectal Cancer	0	1 (1.6) 8.52
Other	2 (3.1) 16.82	2 (3.1) 17.04

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 Table 14.3.2.2.2.3

(a)　下肢切断及び下肢イベント

カナグリフロジン群, プラセボ群のいずれにおいても下肢切断に関する有害事象は認められなかった.

下肢切断の前駆状態となる可能性がある有害事象の PT を下肢イベントとして定義し，下肢イベントに関する有害事象の内訳を表 2.7.6.2－39 に示した.

下肢イベントに関する有害事象は，カナグリフロジン群 4.5%（7/154 名），プラセボ群 6.5%（10/154 名）に認められた．内訳は，カナグリフロジン群では末梢動脈閉塞性疾患 3 名，蜂巣炎 2 名，創傷，皮膚潰瘍が各 1 名，プラセボ群は創傷 4 名，蜂巣炎 3 名，創傷／蜂巣炎／骨炎，末梢動脈閉塞性疾患，皮膚潰瘍が各 1 名であった．程度は，中等度の末梢動脈閉塞性疾患（カナグリフロジン群 2 名，うち 1 名重篤），蜂巣炎（カナグリフロジン群 1 名，重篤），創傷（カナグリフロジン群 1 名），骨炎（プラセボ群 1 名）を除く事象はいずれも軽度であった．治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断されたのは，いずれもカナグリフロジン群（末梢動脈閉塞性疾患 1 名，皮膚潰瘍 1 名）であった．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 1 名（カナグリフロジン群）であった.

表 2.7.6.2－39　下肢イベントに関する有害事象（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

(b)　体液量減少

体液量減少に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.2－40 に示した.

体液量減少に関する有害事象は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 5.2%（8/154 名）に認められ，内訳はカナグリフロジン群で低血圧 2 名，脱水，体位性めまいが各 1 名であり，プラセボ群は脱水 4 名，低血圧 2 名，血圧低下，起立性低血圧／失神が各 1 名であった．程度が中等度の低血圧（プラセボ群 1 名），失神，高度の脱水（プラセボ群 1 名，重篤）を除いていずれも軽度であり，治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断されたのは低血圧（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 2.7.6.2－40　体液量減少に関する有害事象（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

(c)　骨折

骨折に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.2－41 に示した．

骨折に関する有害事象は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 5.8%（9/154 名）に認められ，内訳はカナグリフロジン群で大腿骨頚部骨折／手骨折，上腕骨骨折，膝蓋骨骨折，下肢骨折が各 1 名であり，プラセボ群は肋骨骨折，手首関節骨折が各 2 名，腓骨骨折，足関節部骨折，足関節部骨折／足骨折，橈骨骨折，上肢骨折が各 1 名であった．程度は中等度が足関節部骨折 2 名（うち 1 名は重篤），肋骨骨折 1 名（重篤），足骨折，手骨折，上腕骨骨折（重篤），膝蓋骨骨折，腓骨骨折（重篤），橈骨骨折（重篤），高度は大腿骨頚部骨折（重篤），下肢骨折であり，その他の事象は軽度であった．いずれの事象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．

表 2.7.6.2－41　骨折に関する有害事象（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

(d)　浸透圧利尿

浸透圧利尿に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.2－42 に示した．

浸透圧利尿に関する有害事象は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）に認められ，内訳はカナグリフロジン群では頻尿 4 名，プラセボ群は夜間頻尿 2 名であった．程度は，中等度の夜間頻尿 1 名を除いて，いずれも軽度であり，治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断されたのは頻尿 4 名であった．

表 2.7.6.2－42　浸透圧利尿に関する有害事象（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

(e)　腎関連有害事象

腎関連有害事象の内訳を表 2.7.6.2－43 に示した．

腎関連有害事象は，カナグリフロジン群 3.9%（6/154 名），プラセボ群 3.9%（6/154 名）に認められ，内訳はカナグリフロジン群では血中クレアチニン増加，血中尿素増加が各 2 名，腎機能障害，急性腎障害が各 1 名であり，プラセボ群では血中クレアチニン増加，腎機能障害が各 2 名，血中尿素増加，腎不全が各 1 名であった．程度は，中等度の腎機能障害（カナグリフロジン群），急性腎障害（重篤），血中クレアチニン増加（プラセボ群 1 名），高度の腎不全（重篤）を除いていずれも軽度であった．治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断されたのは，カナグリフロジン群は腎機能障害，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，このうち治験が中止されたのは腎機能障害 1 名であった．

表 2.7.6.2－43　腎関連有害事象（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

(f)　糖尿病性ケトアシドーシス

糖尿病性ケトアシドーシスに関する有害事象の内訳を表 2.7.6.2－44 に示した.

糖尿病性ケトアシドーシスに関する有害事象は，カナグリフロジン群 2.6%（4/154 名），プラセボ群 1.9%（3/154 名）に認められ，内訳はカナグリフロジン群では血中ケトン体増加 3 名，糖尿病性ケトーシス 1 名であり，プラセボ群は血中ケトン体増加 3 名であった．程度はいずれも軽度であり，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 2.7.6.2－44　糖尿病性ケトアシドーシスに関する有害事象（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

(g)　急性膵炎

急性膵炎に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.2－45 に示した.

急性膵炎に関する有害事象は，カナグリフロジン群 0.6%（1/154 名）に膵炎が認められた．程度は中等度であり，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 2.7.6.2－45　急性膵炎に関する有害事象（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

(h)　尿路感染

尿路感染に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.2－46 に示した.

尿路感染に関する有害事象は，カナグリフロジン群 2.6% (4/154 名)，プラセボ群 3.9% (6/154 名）に認められ，内訳はカナグリフロジン群では膀胱炎 2 名，尿路感染，膀胱炎／尿路感染が各 1 名，プラセボ群は膀胱炎 3 名，尿路感染 2 名，膀胱炎／尿路感染 1 名であり，程度はいずれも軽度，膀胱炎 3 名（カナグリフロジン群 2 名，プラセボ群 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 2.7.6.2－46　尿路感染に関する有害事象（SAF）

		Placebo (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Urinary Tract Infection		6 (3.9)	20.83	4 (2.6)	13.84
Cystitis	膀胱炎	4 (2.6)	13.89	3 (1.9)	10.38
Urinary tract infection	尿路感染	3 (1.9)	10.41	2 (1.3)	6.92

MedDRA Version 20.1，MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－9

(i)　上部尿路感染

上部尿路感染に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.2－47 に示した.

上部尿路感染に関する有害事象は，カナグリフロジン群 1.3%（2/154 名），プラセボ群 1.3%（2/154 名）に認められ，内訳はカナグリフロジン群では腎盂腎炎，急性腎盂腎炎が各 1 名であり，プラセボ群は腎盂腎炎，急性腎盂腎炎が各 1 名であった. 腎盂腎炎の程度は軽度（重篤）又は中等度，急性腎盂腎炎はいずれも中等度（重篤）であり，プラセボ群 2 名は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 2.7.6.2－47　上部尿路感染に関する有害事象（SAF）

		Placebo (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Upper Urinary Tract Infection		2 (1.3)	6.94	2 (1.3)	6.92
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.6)	3.47	1 (0.6)	3.46
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.6)	3.47	1 (0.6)	3.46

MedDRA Version 20.1，MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－10

(j)　女性生殖器感染症

女性生殖器感染症に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.2－48 に示した．

女性生殖器感染症に関する有害事象は，プラセボ群 4.0%（1/25 名）に認められ，内訳は性器カンジダ症であり，程度は軽度，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 2.7.6.2－48　女性生殖器感染症に関する有害事象（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
Female Mycotic Genital Infection: Percentages are calculated with the number of subjects by sex as the denominator.
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－11

(k)　男性生殖器感染症

男性生殖器感染症に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.2－49 に示した．

男性生殖器感染症に関する有害事象は，カナグリフロジン群 0.9%（1/115 名）に認められ，内訳は亀頭包皮炎であり，程度は軽度，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 2.7.6.2－49　男性生殖器感染症に関する有害事象（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
Male Mycotic Genital Infection: Percentages are calculated with the number of subjects by sex as the denominator.
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－12

(l)　低血糖

低血糖は「重大な低血糖」「症候性低血糖」「無症候性低血糖」「推定症候性低血糖」「相対的低血糖」のいずれかに分類された．これら低血糖を PT 別に集計する際，「無症候性低血糖」は「血中ブドウ糖減少」，その他に分類された低血糖については付随する症状を踏まえて検討し，「低血糖昏睡」「低血糖性意識消失」「低血糖性痙攣」「低血糖」のいずれかの PT として集計した．

低血糖症状の要約，低血糖に関連する有害事象をそれぞれ表 2.7.6.2－50，表 2.7.6.2－51 に示した．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，カナグリフロジン群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった．また，「低血糖に関連する有害事象」は，カナグリフロジン群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった．低血糖の程度は，軽度（カナグリフロジン群 28 名，プラセボ群 30 名），中等度（カナグリフロジン群 4 名，プラセボ群 2 名），高度（カナグリフロジン群 2 名）であり，血中ブドウ糖減少はいずれも軽度であった．治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断されたのは，低血糖（カナグリフロジン群 13 名，プラセボ群 10 名），血中ブドウ糖減少（カナグリフロジン群 13 名，プラセボ群 7 名）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 2.7.6.2－50　低血糖症状の要約（SAF）

	Placebo (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Hypoglycemia	43 (27.9)	149.27	43 (27.9)	148.74
Severe hypoglycemia	0		2 (1.3)	6.92
Documented Symptomatic hypoglycemia	23 (14.9)	79.84	26 (16.9)	89.93
Asymptomatic hypoglycemia	23 (14.9)	79.84	27 (17.5)	93.39
Probable symptomatic hypoglycemia	12 (7.8)	41.66	11 (7.1)	38.05
Relative hypoglycemia	14 (9.1)	48.60	15 (9.7)	51.89

Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－13

表 2.7.6.2－51　低血糖に関連する有害事象（SAF）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Placebo (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)	TA-7284 100mg (N=154) n(%)	Rate(/1000 subject-years)
Any System Organ Class	Any System Organ Class (MedDRA/J)	43 (27.9)	149.27	43 (27.9)	148.74
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	32 (20.8)	111.08	34 (22.1)	117.61
Hypoglycaemia	低血糖	32 (20.8)	111.08	34 (22.1)	117.61
Investigations	臨床検査	23 (14.9)	79.84	27 (17.5)	93.39
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	23 (14.9)	79.84	27 (17.5)	93.39

MedDRA Version 20.1，MedDRA/J Version 20.1
Source: 5.3.5.1－2 表 12.3.3－14

(m) 悪性腫瘍

悪性腫瘍に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.2－52 に示した.

悪性腫瘍に関する有害事象は，カナグリフロジン群 4.5%（7/154 名），プラセボ群 4.5%（7/154 名）に認められ，内訳はカナグリフロジン群では結腸癌 2 名，基底細胞癌，食道癌，膵癌，腎癌，肝細胞癌が各 1 名であり，プラセボ群は結腸癌，胃癌，胃癌／直腸 S 状結腸癌，急性骨髄性白血病，肺の悪性新生物，前立腺癌，胃食道癌が各 1 名であった．なお，注目すべき有害事象としていた乳癌，ライディッヒ細胞腫瘍，褐色細胞腫，膀胱癌は認められなかった．程度は，中等度の胃食道癌，高度の膵癌，肝細胞癌，胃癌，急性骨髄性白血病，直腸 S 状結腸癌を除き，いずれも軽度であり，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．治験の中止に至った事象は，カナグリフロジン群では膵癌，腎癌，肝細胞癌，プラセボ群は急性骨髄性白血病，直腸 S 状結腸癌，胃食道癌であった．

表 2.7.6.2－52　悪性腫瘍に関する有害事象の内訳（SAF）

		Placebo (N=154)		TA-7284 100mg (N=154)	
		n(%)	Rate(/1000 subject-years)	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

5)　臨床検査

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）において，カナグリフロジン群でベースラインから上昇した項目はヘモグロビン，ヘマトクリット，血清クレアチニン，血清尿素窒素，血清 Mg であり，低下した項目は尿中クレアチニンであった．また，肝機能検査項目（ビリルビン，直接ビリルビン，AST，ALT，ALP，γ-GTP）では，直接ビリルビンがベースラインから治療期 32 週後まで上昇，ALT 及び γ-GTP はベースラインから低下であった．臨床検査値の有害事象を理由とした中止は認められなかった．

6)　バイタルサイン

臨床的に問題となるような変動は認められなかった.

7)　安静時 12 誘導心電図

安静時 12 誘導心電図では，治療期開始時は正常であり，評価時点に臨床的に異常となる変動が認められたのはカナグリフロジン群 3 名，プラセボ群 3 名であった．このうちカナグリフロジン群 2 名は有害事象として心筋梗塞（1 名），心房細動／上室性期外収縮／心室性期外収縮（1 名）が報告され，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断されたのは心房細動であり，心室性期外収縮（未回復）を除く事象は軽快又は回復であった．プラセボ群 1 名は有害事象として右脚ブロックが報告され，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断され，未回復であった.

2.7.6.2.3　結論

2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）の患者を対象に，カナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回 104 週間投与した際のプラセボを対照とした有効性及び安全性を検討した．

有効性において，カナグリフロジンを投与した際の eGFR 30% decline 発生割合及び eGFR 40% decline 発生割合の低下，eGFR の低下の抑制，及び尿中 ACR の減少が認められた．また，主たるイベント評価項目である「ESRD の初回発現，血清クレアチニンの倍化，腎死及び CV 死から成る複合評価項目」の発現率，腎に関連する個々のイベントの発現を抑制することが示唆された．よって，糖尿病性腎症の患者に対してもカナグリフロジンの効果が認められることが示唆された．

安全性において，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．

以上より，2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）の患者に対し，カナグリフロジンは有効かつ安全に使用できると考えられた．