

再審査報告書の修正表

[販売名] カナグル錠 100 mg
[一般名] カナグリフロジン水和物
[申請者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和4年9月27日

令和6年11月13日付の上記品目の再審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
7	1行目の表番号	表 13 特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）における腎機能区分ごとの副作用発現割合	表 12 特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）における腎機能区分ごとの副作用発現割合
8	本文3行目の表番号	主な副作用 ¹⁰⁾ は 表 14 のとおりであった。	主な副作用 ¹⁰⁾ は 表 13 のとおりであった。
8	10行目の表番号	表 14 「使用上の注意」から予測できない主な副作用	表 13 「使用上の注意」から予測できない主な副作用
9	本文11行目の表番号	本調査におけるHbA1c値の平均値及び変化量は 表 15 のとおりであり、	本調査におけるHbA1c値の平均値及び変化量は 表 14 のとおりであり、
9	本文15行目の表番号	本調査におけるHbA1c値の平均値及び変化量は 表 15 のとおりであり、	本調査におけるHbA1c値の平均値及び変化量は 表 14 のとおりであり、
9	18行目の表番号	表 15 特定使用成績調査におけるHbA1c測定値及び変化量	表 14 特定使用成績調査におけるHbA1c測定値及び変化量
10	本文18行目の表番号	表 16 に示す外国の措置報告16件	表 15 に示す外国の措置報告16件
10	22行目の表番号	表 16 措置報告及び研究報告の概要 [※]	表 15 措置報告及び研究報告の概要 [※]

(下線部変更)

以上

再審査報告書

令和6年11月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	カナグル錠 100 mg
有 効 成 分 名	カナグリフロジン水和物
申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 2型糖尿病 ② 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。
承 認 年 月 日	① 平成 26 年 7 月 4 日 ② 令和 4 年 6 月 20 日
再 審 査 期 間	① 8 年 (平成 26 年 7 月 4 日～令和 4 年 7 月 3 日) ② 4 年 (令和 4 年 6 月 20 日～令和 8 年 6 月 19 日)
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*
備 考	*承認事項一部変更承認時(令和4年6月20日)に承認条件「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

カナグル錠100 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表1に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、重要な潜在的リスクの「ケトン体増加による影響」を「ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響」に変更した上で重要な特定されたリスクに移動し（平成28年1月）、「インスリン製剤又はGLP-1 受容体作動薬併用時の安全性」を重要な不足情報及び有効性に関する事項から削除（平成29年10月）し、「下肢切断」を重要な潜在的リスクに追加（平成30年6月）した。

また、表2に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 ・体液量減少に関連する事象 ・性器感染 ・尿路感染 ・多尿・頻尿 ・ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎障害 ・骨折 ・悪性腫瘍 ・体重減少の安全性への影響 ・下肢切断 	<ul style="list-style-type: none"> ・心血管系疾患の既往又はハイリスク因子を有する患者への投与時の安全性 ・高齢者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・腎機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・2型糖尿病患者を対象とした長期投与における有効性 		

下線部：今回の再審査対象

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査（高齢者に関する調査） ・2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用に関する調査） ・2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験 ・2型糖尿病患者を対象としたGLP-1受容体作動薬併用における製造販売後臨床試験 ・2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査（高齢者に関する調査） ・2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用に関する調査） ・2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験 ・2型糖尿病患者を対象としたGLP-1受容体作動薬併用における製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表3及び表4に示す特定使用成績調査並びに表5から表7に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表3 特定使用成績調査I（高齢者）の概要

2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査（高齢者に関する調査）	
目的	本剤の使用実態下における高齢者（65歳以上）での安全性の検討
安全性検討事項	高齢者への投与時の安全性（とくに、性器感染、尿路感染、体液量減少に関連する事象）
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式

対象患者	販売開始3カ月以内に本剤の投与を開始する2型糖尿病の高齢者(65歳以上)
実施期間	平成26年9月～平成28年9月
目標症例数	販売開始3カ月以内に本剤の投与を開始する高齢者(65歳以上)で、可能な限り全症例
観察期間	1年間
実施施設数	445施設
収集症例数	1,393例
安全性解析対象症例数	1,375例
有効性解析対象症例数	1,291例
備考	

表4 特定使用成績調査Ⅱ(長期使用)の概要

2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査(長期使用に関する調査)	
目的	本剤の使用実態下における長期使用例での安全性及び有効性の検討
安全性検討事項	低血糖、体液量減少に関連する副作用、性器感染症、尿路感染症、多尿・頻尿に関連する副作用、ケトン体増加に関連する副作用、骨代謝への影響、腎障害、肝障害、悪性腫瘍、体重減少に関連する副作用、消化器症状、心血管系イベント
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤をはじめて服用する2型糖尿病患者
実施期間	平成26年12月～令和2年2月
目標症例数	10,000例(3年間投与の評価症例として3,000例)
観察期間	3年間
実施施設数	1,524施設
収集症例数	12,353例(3年間の観察期間症例数:6,344例)
安全性解析対象症例数	12,226例
有効性解析対象症例数	11,674例
備考	

表5 製造販売後臨床試験Ⅰ(TA-7284-11)の概要

カナグリフロジン(TA-7284)の2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における二重盲検比較試験(第Ⅳ相)	
目的	食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、カナグリフロジン(100mg)又はプラセボを1日1回16週間投与した時のプラセボを対照とした有効性を検証するとともに安全性を検討する。
安全性検討事項	インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬併用時の安全性
有効性に関する検討事項	インスリン製剤との併用時の有効性
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
対象患者	2型糖尿病患者
実施期間	平成26年8月～平成27年7月
用法・用量	被験薬:カナグリフロジン錠100mg 対照薬:プラセボ錠 観察期(4週間)では対照薬を、治療期(16週間)では被験薬又は対照薬を、それぞれ1日1回1錠を朝食前に水とともに経口投与する。
観察期間	観察期:4週間 治療期:16週間 治療期終了後観察期:2週間* *継続投与試験(TA-7284-13)に参加する場合は、実施しない。
予定症例数	140例(1群70例)
評価項目	安全性:有害事象、低血糖、臨床検査値、心電図検査、バイタルサイン 有効性(主要評価項目):治療期終了時における治療期開始日からのHbA1cの変化量
投与症例数	146例(対照薬群70例、被験薬群76例)
安全性解析対象症例数	146例(対照薬群71例*、被験薬群75例)
有効性解析対象症例数	146例(対照薬群70例、被験薬群76例)
備考	*薬剤の割付は、対照薬群70例、被験薬群76例のところ、被験薬に割り付けられた1例は対照薬を誤投与していた。そのため、解析計画に従い、当該症例は、安全性解析対象には、対照群に含め71例で解析し、有効性解析対象には、割付どおりに被験薬群に含め76例で解析した。

表 6 製造販売後臨床試験Ⅱ (TA-7284-12) の概要

カナグリフロジン (TA-7284) の 2 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用長期投与試験 (第 IV 相)	
目的	食事療法・運動療法に加えて GLP-1 受容体作動薬 (リラグルチド) 治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、カナグリフロジン (100 mg) を 1 日 1 回 52 週間投与した時の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性
有効性に関する検討事項	GLP-1 受容体作動薬との併用時の有効性
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象患者	2 型糖尿病患者
実施期間	平成 26 年 8 月～平成 28 年 3 月
用法・用量	被験薬：カナグリフロジン錠 100 mg 1 日 1 回 1 錠を朝食前に水とともに経口投与する。
観察期間	治療期：52 週間 治療期終了後観察期：2 週間
予定症例数	治療期開始被験者数として 60 例
評価項目	安全性：有害事象、低血糖、臨床検査値、心電図検査、バイタルサイン 有効性：HbA1c の変化量、空腹時血糖の変化量、HbA1c7.0%未満達成率、HbA1c8.0%未満達成率、空腹時尿中グルコース/クレアチニン比の変化量等
投与症例数	71 例
安全性解析対象症例数	71 例
有効性解析対象症例数	71 例
備考	

表 7 製造販売後臨床試験Ⅲ (TA-7284-13) の概要

カナグリフロジン (TA-7284) の 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における継続投与試験 (第 IV 相)	
目的	「カナグリフロジン (TA-7284) の 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における二重盲検比較試験 (第 IV 相) (TA-7284-11)」において継続投与に同意した患者を対象に、カナグリフロジン (100 mg) を 1 日 1 回 36 週間継続投与した時の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性
有効性に関する検討事項	インスリン製剤との併用時の有効性
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与試験
対象患者	二重盲検比較試験 (TA-7284-11) に参加した 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 26 年 12 月～平成 28 年 3 月
用法・用量	被験薬：カナグリフロジン錠 100 mg 1 日 1 回 1 錠を朝食前に水とともに経口投与する。
観察期間	治療期：36 週間 治療期終了後観察期：2 週間
予定症例数	二重盲検比較試験 (TA-7284-11) に参加し、かつ本試験の基準に合致する被験者 (なお、二重盲検比較試験 (TA-7284-11) の目標被験者数は 140 例)。
評価項目	安全性：有害事象、低血糖、臨床検査値、心電図検査、バイタルサイン 有効性：HbA1c の変化量、空腹時血糖の変化量、HbA1c7.0%未満達成率、HbA1c8.0%未満達成率、空腹時尿中グルコース/クレアチニン比の変化量等
投与症例数	143 例* (TA-7284-11 試験の対照薬/被験薬群 67 例及び被験薬/被験薬群 76 例) *被験薬/被験薬群は、二重盲検比較試験 (TA-7284-11) の治療期中止例及び継続投与試験不参加の症例を含む。
安全性解析対象症例数	142 例 (TA-7284-11 試験の対照薬/被験薬群 67 例及び被験薬/被験薬群 75 例)
有効性解析対象症例数	143 例 (TA-7284-11 試験の対照薬/被験薬群 67 例及び被験薬/被験薬群 76 例)
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 8 及び表 9 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 8 医療従事者向け資料の作成と提供の概要

医療従事者向け資料の作成と提供	
目的	低血糖、性器感染、尿路感染、体液量減少に関連する事象、多尿・頻尿、ケトアシドーシス・ケトン体増加、腎障害の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。

安全性検討事項	重要な特定されたリスク：低血糖、性器感染、尿路感染、体液量減少に関連する事象、多尿・頻尿、ケトアシドーシス・ケトン体増加 重要な潜在的リスク：腎障害
具体的な方法	・納入時にMRが医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成26年9月3日～継続中
備考	

表9 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材の作成と提供	
目的	低血糖、性器感染、尿路感染、体液量減少に関連する事象、多尿・頻尿の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	低血糖、性器感染、尿路感染、体液量減少に関連する事象、多尿・頻尿、ケトアシドーシス・ケトン体増加
具体的な方法	納入時にMRが医療従事者に提供、説明し、当該資材の患者への説明時の活用を依頼する。
実施期間	平成26年9月3日～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査における安全性検討事項の結果は表10のとおりであった。特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）及び特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）における副作用発現割合は、9.1%（125/1,375例）及び10.7%（1,312/12,226例）であり、いずれも承認時までの国内臨床試験を統合した国内試験統合解析¹⁾の副作用発現割合29.1%（474/1,629例）を上回らず、副作用の種類に大きな違いはなく、新たな対応が必要となる安全性への懸念は認められなかった。

特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）における副作用発現時期別の副作用発現割合を検討したところ、観察期間全体を通して、特定の期間に発現割合が高い傾向は認められなかった。

表10 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

	特定使用成績調査Ⅰ (高齢者)		特定使用成績調査Ⅱ (長期使用)	
	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
安全性解析対象症例数	1,375		12,226	
副作用発現症例数	125		1,312	
副作用発現割合%	9.1		10.7	
安全性検討事項※1	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク				
低血糖	—	—	7 (0.1)	30 (0.2)
体液量減少に関連する事象	2 (0.1)	8 (0.6)	57 (0.5)	116 (0.9)
性器感染	0	9 (0.7)	0	164 (1.3)
尿路感染	2 (0.1)	9 (0.7)	12 (0.1)	134 (1.1)
多尿・頻尿	—	—	1 (0.0)	150 (1.2)
ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響	—	—	7 (0.1)	61 (0.5)
重要な潜在的リスク				
腎障害	—	—	10 (0.1)	94 (0.8)
骨折	—	—	5 (0.0)	4 (0.0)
悪性腫瘍※2	—	—	36 (0.3)	0
体重減少の安全性への影響	—	—	2 (0.0)	14 (0.1)
下肢切斷	—	—	—	—

¹⁾ 第Ⅱ相用量設定試験（TA-7284-04）、第Ⅲ相検証的試験（TA-7284-05）、第Ⅲ相単独又は併用療法長期投与試験（TA-7284-06）の統合によるもの

特定使用成績調査 I (高齢者) : MedDRA/J version 19.1、特定使用成績調査 II (長期使用) : MedDRA/J version 23.1

— : 追加の医薬品安全性監視活動の安全性検討事項としては設定していない。

*¹ 安全性検討事項の各リスクの定義に該当する MedDRA/J は別添参照。

*² 有害事象として検討対象とした。

重要な不足情報のうち、高齢者への投与時の安全性について、特定使用成績調査 I (高齢者) 及び特定使用成績調査 II (長期使用) における年齢区分別の副作用発現割合は、**表11**のとおりで、年齢区分別で大きく異ならず、各調査間での比較及び国内試験統合解析との比較において発現割合や発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。

表11 高齢者における副作用発現割合

年齢区分	特定使用成績調査 I (高齢者)	特定使用成績調査 II (長期使用)
65歳未満	—	9.6% (767/7,981例)
65歳～75歳未満	9.5% (86/906例)	12.3% (385/3,128例)
75歳以上	8.3% (39/469例)	14.3% (160/1,117例)

— : 設定していない

特定使用成績調査 II (長期使用) において、重要な不足情報である、心血管系疾患の既往又はハイリスク因子を有する患者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者への投与時の安全性については、以下のとおりであった。

心・脳血管系疾患の既往歴又はハイリスク因子²⁾の有無別の副作用発現割合及び心血管系イベントに関連した副作用³⁾の発現割合は、有り : 11.4% (1,256/10,973 例) 及び 0.7% (76/10,973 例)、無し : 4.7% (43/918 例) 及び 0%であった。有りの集団において、心血管イベントに関連した主な副作用 (3 例以上発現) の発現例数は、脳梗塞 22 例、狭心症 9 例、心筋梗塞 8 例、心不全及び急性心筋梗塞各 5 例、脳出血及び心筋虚血各 3 例であったが、いずれも本剤との明確な関連を示す症例報告ではなかった。

肝機能障害の程度別の副作用発現割合は、**表 12** のとおり、同程度であり、発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。肝機能障害患者に関する新たな知見はみられなかったため、新たな対応は不要と考えた。

表 12 特定使用成績調査 II (長期使用) における肝機能障害の程度別の副作用発現割合

肝機能障害の程度 検査項目 AST、ALT (IU/L) の基準値	無し	軽度 N < ≤ 3 × N	中等度 3 × N < ≤ 5 × N	高度 5 × N <
副作用発現割合	9.8% 805/8,177 例	12.6% 428/3,401 例	13.4% 38/284 例	10.6% 5/47 例

N:施設ごとの基準値上限

腎機能 (投与開始時の eGFR) 区分ごとの各集団での副作用発現割合は、**表 13** のとおりであり、「G4」までは腎機能の低下に伴い、副作用発現割合が高くなったが、副作用の種類 (器官別大分類) には eGFR 区分による違いは認められなかった。添付文書には、G4 を含む腎機能障害患者における使用について、注意喚起をしていることから、今後も継続して添付文書等を通じた注意喚起をすることが重要であると考えた。

²⁾ 心血管系疾患のハイリスク因子は、調査票選択項目のうち、以下の患者背景において 1 項目以上「有」が選択されている症例をハイリスク症例として定義した : 合併症 [糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、心・脳血管系疾患、高血圧症、脂質異常症、高尿酸血症、痛風]、既往歴 [心・脳血管系疾患]、喫煙歴 [現在喫煙有、過去に喫煙有]

³⁾ MedDRA 標準検索式「虚血性心疾患 (広域)」、「心不全 (狭域)」、「中枢神経系出血および脳血管性疾患 (広域)」に該当する事象

表13 特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）における腎機能区分ごとの副作用発現割合

腎機能区分 投与開始時のeGFR*	G1 90以上	G2 60-90未満	G3a 45-60未満	G3b 30-45未満	G4 15-30未満	G5 15未満
副作用発現割合	10.0% 277/2,781例	11.3% 616/5,448例	13.9% 165/1,190例	18.0% 55/306例	25.9% 14/54例	16.7% 1/6例

*単位：mL/分/1.73m²

なお、重要な潜在的リスクである下肢切断については、特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）において安全性検討事項として設定せず、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集した。その結果、再審査期間中に下肢切断⁴⁾に関連する副作用症例報告は14例あったが、これらの症例報告は、本剤との因果関係評価に必要な情報が不十分、もしくは合併症等の患者要因の影響が考えられるものであり、本剤との明確な関連を示唆する症例報告ではなかった。

以上より、新たな安全確保措置は必要ないと考え、今後も情報収集に努めることとする。

4.2 製造販売後臨床試験Ⅰ（TA-7284-11 試験）

本試験での副作用発現割合は、対照薬群22.5%（16/71例）、被疑薬群40.0%（30/75例）であった。被疑薬群における主な副作用⁵⁾は、血中ブドウ糖減少15例（20.0%）、低血糖14例（18.7%）、頻尿4例（5.3%）、多尿3例（4.0%）、血中ケトン体増加3例（4.0%）であり、副作用の程度⁶⁾はいずれも軽度であった。

4.3 製造販売後臨床試験Ⅱ（TA-7284-12 試験）

本試験での副作用発現割合は32.4%（23/71例）であり、主な副作用（3例以上の発現）は、低血糖7例（9.9%）、頻尿6例（8.5%）、多尿4例（5.6%）、便秘、口渇及び血中ケトン体増加各3例（4.2%）であった。いずれも高度⁶⁾の副作用はなく、中等度の副作用は腎盂腎炎1例（転帰：回復）であった。

4.4 製造販売後臨床試験Ⅲ（TA-7284-13 試験）

本試験はTA-7284-11試験からの継続試験である。TA-7284-11試験でプラセボを服用した被験者群（対照薬／被験薬群）と、TA-7284-11試験でカナグリフロジンを服用した被験者群（被験薬／被験薬群）の各群と、本試験全体（合計）の副作用発現割合は、それぞれ49.3%（33/67例）、54.7%（41/75例）、52.1%（74/142例）であった。主な副作用⁷⁾（対照薬／被験薬群、被験薬／被験薬群、合計の順で記載）は、低血糖18例（26.9%）、22例（29.3%）、40例（28.2%）、頻尿3例（4.5%）、5例（6.7%）、8例（5.6%）、血中ブドウ糖減少15例（22.4%）、20例（26.7%）、35例（24.6%）であり、発現割合に違いはなく、副作用の程度⁶⁾はいずれも軽度であった。

4.5 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知⁸⁾・重篤 384例 481件、既知⁹⁾・重篤 160例 184件、未知・非重篤 799例 1,063件であった。感染症報告はなか

⁴⁾ 下肢切断に関連する副作用の MedDRA/J version 21.0 の定義（PT）：足切断、足指切断、肢切断、切断、股関節離断術、踵骨切除、中足骨切断、自然切断、治癒不良、四肢膿瘍、ブドウ球菌性骨髄炎、壊疽、他

⁵⁾ カナグリフロジン群での発現率が3%以上かつプラセボ群と比較して高かった副作用

⁶⁾ 軽度：被験者の日常生活に影響がない程度、中等度：被験者の日常生活にその事象が原因で多少の支障がある程度、高度：被験者の日常生活がその事象が原因でできない程度

⁷⁾ 5%以上発現した副作用

⁸⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁹⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

った。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は1,206例1,628件であり、主な副作用¹⁰⁾は表14のとおりであった。死亡の症例報告は7例あったが、いずれも本剤との関連性を明確に示す症例報告ではなかった。その他の副作用事象については、いずれも原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では添付文書の「使用上の注意」への追記は行わず、今後も通常の医薬品安全性監視活動を継続することとする。

表 14 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,206	1,628	380	502	858	1,126
感染症および寄生虫症	83	102	27	28	56	74
上咽頭炎	10	14	1	1	9	13
上気道感染	5	11	0	0	5	11
カンジダ感染	12	12	0	0	12	12
代謝および栄養障害	140	153	33	38	107	115
コントロール不良の糖尿病	9	10	3	4	6	6
高尿酸血症	9	10	0	0	9	10
食欲亢進	11	11	1	1	10	10
脂質異常症	21	22	0	0	21	22
食欲減退	16	16	3	3	13	13
神経系障害	144	152	90	95	55	57
脳梗塞	47	47	46	46	1	1
傾眠	14	14	0	0	14	14
心臓障害	91	100	60	66	33	34
急性心筋梗塞	10	10	10	10	0	0
狭心症	13	13	12	12	1	1
心房細動	14	14	2	2	12	12
心不全	7	7	7	7	0	0
心筋梗塞	11	11	11	11	0	0
動悸	10	11	0	0	10	11
血管障害	40	45	12	14	28	31
高血圧	10	13	0	0	10	13
胃腸障害	109	124	24	33	85	91
腹部不快感	17	17	2	2	15	15
腹痛	11	11	1	1	10	10
嘔吐	16	17	2	2	14	15
肝胆道系障害	91	95	22	24	69	71
肝機能異常	60	60	6	6	54	54
肝障害	13	13	5	5	8	8
皮膚および皮下組織障害	68	74	17	19	52	55
脱毛症	13	13	1	1	12	12
筋骨格系および結合組織障害	64	79	3	5	61	74
筋痙縮	18	19	1	1	17	18
筋力低下	17	17	1	1	16	16
腎および尿路障害	151	166	30	35	122	131
排尿困難	13	13	1	1	12	12
尿失禁	12	12	1	1	11	11
尿閉	10	10	6	6	4	4
腎機能障害	40	40	9	9	31	31
急性腎障害	9	9	9	9	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	79	86	19	21	60	65
死亡	7	7	7	7	0	0
異常感	11	11	1	1	10	10
発熱	10	10	4	4	6	6
臨床検査	166	218	4	7	162	211
尿中アルブミン陽性	9	10	0	0	9	10

¹⁰⁾ 総数で 10 件以上発現した副作用、あるいは重篤な事象で 7 件以上発現した副作用をまとめた。

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
血中ブドウ糖増加	11	11	1	1	10	10
血中トリグリセリド増加	11	11	0	0	11	11
血中尿素増加	14	16	0	0	14	16
γ-グルタミトランスフェラーゼ増加	10	10	0	0	10	10
尿中ブドウ糖	14	14	1	1	13	13

MedDRA/J version 25.0

以上の結果より、再審査申請時点で新たな安全対策の対応が必要と考えられる事項はなく、引き続き入手する情報に留意し、必要に応じて追加の安全対策要否を検討し、リスク最小化に努めることとする。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査 I (高齢者)

本調査における HbA1c 値の平均値及び変化量は表 15 のとおりであり、本剤投与後の各測定時点で投与開始前より HbA1c 値が低かった。

5.2 特定使用成績調査 II (長期使用)

本調査における HbA1c 値の平均値及び変化量は表 15 のとおりであり、本剤投与後の各測定時点での HbA1c 値の平均値は投与開始前より低く、投与 6 カ月後以降ほぼ一定で推移した。

表 15 特定使用成績調査における HbA1c 測定値及び変化量

測定時期	特定使用成績調査 I (高齢者)		特定使用成績調査 II (長期投与)	
	HbA1c 値 (%) 平均値±標準偏差	変化量 (%)	HbA1c 値 (%) 平均値±標準偏差	変化量 (%)
投与開始前	7.62±1.34 (1,133 例)	—	8.01±1.49 (11,408 例)	—
1 カ月後	7.36±1.17 (825 例)	-0.30±0.71	7.67±1.20 (7,392 例)	-0.44±0.77
3 カ月後	7.17±1.07 (1,024 例)	-0.48±1.04	7.32±1.10 (10,441 例)	-0.69±1.16
6 カ月後	7.04±0.96 (879 例)	-0.62±1.15	7.22±1.06 (9,707 例)	-0.77±1.25
9 カ月後	6.99±0.98 (767 例)	-0.69±1.15	—	—
1 年後	6.89±0.95 (716 例)	-0.77±1.11	7.21±1.07 (9,001 例)	-0.78±1.24
2 年後	—	—	7.26±1.07 (7,440 例)	-0.72±1.29
3 年後	—	—	7.28±1.07 (6,344 例)	-0.68±1.30
最終時点	7.03±1.11 (1,133 例)	-0.60±1.18	7.33±1.19 (11,408 例)	-0.67±1.35

— : 測定値なし、() 内の数字 : 対象症例数

5.3 製造販売後臨床試験 I (TA-7284-11 試験)

治療期終了時 (治療期 16 週後の LOCF¹¹⁾) における治療期開始日からの HbA1c 値の変化量 (LSMean±標準誤差) は、対照薬群 0.13±0.08%、被験薬群 -0.97±0.08% であった。HbA1c 値の変化量の対照薬群と被験薬群の差 (LSMean±SE) は -1.10±0.11% であり、被験薬群で HbA1c 値は低下し改善がみられた。

5.4 製造販売後臨床試験 II (TA-7284-12 試験)

治療期終了時 (治療期 52 週後の LOCF) における治療期開始日からの HbA1c 値の変化量 (平均値±SD) は -0.70±0.82% であり、治療期開始日に対して低下が認められた。HbA1c 値は、治療期 4

¹¹⁾ Last observation carried forward

週後から治療期12週後まで経時的に低下し、その後治療期24週後以降にさらなる低下が認められた。いずれの評価時点でも治療期開始日より低かった。

5.5 製造販売後臨床試験Ⅲ (TA-7284-13 試験)

治療期終了時における基準時点は、対照薬／被験薬群については本試験開始日、被験薬／被験薬群についてはTA-7284-11試験の治療期開始日とした。基準時点からのHbA1c値の変化量(平均値±SD)は、対照薬／被験薬群の実薬投与36週後のLOCFで $-1.09\pm 0.85\%$ 、被験薬／被験薬群の実薬投与52週後のLOCFで $-0.88\pm 0.86\%$ であり、いずれの群でも基準時点より低かった。

以上の結果から、本剤の承認事項に影響を及ぼす有効性の懸念は認められず、本剤の有効性において新たな対応は不要であると考えた。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

再審査期間中において、表16に示す外国の措置報告16件及び研究報告39件があり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表16 措置報告及び研究報告の概要*

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国食品医薬品庁 (FDA) や欧州 EMA 等において、ケトアシドーシス発生の恐れに関する注意喚起の措置報告 (16 件) ② FDA やカナダ保健省において、骨折リスクに関する注意喚起の措置報告 (3 件) ③ 欧州 EMEA において、血管浮腫と尿路感染に関する注意喚起の措置報告 (平成 27 年 11 月) ④ カナダ保健省や欧州 EMA 等において、急性腎障害に関する注意喚起の措置報告 (6 件) ⑤ フランス医薬品・保健製品安全庁等において、下肢切断発現率に関する措置報告 (21 件) ⑥ FDA 等において、フルニエ壊疽の注意喚起に関する措置報告 (4 件) ⑦ カナダ添付文書及び米国添付文書に腎細胞癌の追記に関する措置報告 (2 件) ⑧ カナダ及び米国において、腎細胞癌と光過敏症の注意喚起に関する措置報告 (平成 30 年 11 月) ⑨ 企業中核安全性シート (CCDS) の改訂に関する措置報告 (8 件) ⑩ 欧州 EMA において、外陰部腫カンジダ症、龟头炎、光過敏症、尿路感染等の注意喚起に関する措置報告 (2 件) ⑪ FDA により、米国添付文書の警告欄から下肢切断の削除等に関する措置報告 (令和 2 年 9 月) ⑫ 1 型糖尿病患者における糖尿病性ケトアシドーシスに関する措置報告 (令和 3 年 4 月) ⑬ 欧州 EMA において、腎機能障害に関する注意喚起の措置報告 (令和 3 年 12 月)
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 下肢切断のリスクに関する研究報告 (18 件) ② 骨折のリスクに関する研究報告 (10 件) ③ 体液量減少や浸透圧利尿に関する研究報告 (10 件) ④ 性器感染に関する研究報告 (14 件) ⑤ 急性腎不全、複合的腎胃炎とリスク、腎臓への影響に関する研究報告 (4 件) ⑥ 低血糖のリスクに関する研究報告 (2 件) ⑦ ケトアシドーシスのリスクに関する研究報告 (平成 30 年 5 月) ⑧ 膀胱癌リスクに関する研究報告 (平成 30 年 10 月) ⑨ 慢性腎臓病で治療中の患者におけるカナグリフロジンに関する研究報告 (平成 31 年 4 月)
備考	*カッコ内の報告件数は重複した数字であり、本文中に記載した報告件数と合計は合致しない。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。

以上

特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA/Jの高位語をHLT、高位グループ語をHLGT、器官別大分類をSOC、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。)
低血糖	PT：血圧低下、脱水、体位性めまい、低血圧、血液量減少症、血液量減少性ショック、起立性低血圧、失神寸前の状態、ショック、失神、尿量減少、起立性頻脈症候群、起立不耐性、拡張期低血圧、起立性血圧低下
性器感染症	PT：陰部そう痒症、外陰腫痛、膣感染、外陰腫そう痒症、外陰部炎
尿路感染症	PT：膀胱炎、尿道炎、尿路感染

MedDRA/J version 19.1

特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA/Jの高位語をHLT、高位グループ語をHLGT、器官別大分類をSOC、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。)
低血糖	SMQ：低血糖（狭域）
体液量減少に関連する副作用	SMQ：脱水（広域）、虚血性中枢神経系血管障害（狭域）、塞栓および血栓（狭域） その他、国内統合試験で集計対象とされた事象も含めた。
性器感染症	PT：亀頭包皮炎、性器カンジダ症、陰部そう痒症、陰茎痛、外陰腫そう痒症、股部白癬、外陰部腫カンジダ症、膣感染、外陰腫不快感、外陰部炎、外陰腫痛、性器感染、性器紅斑、膣分泌物、真菌性性器感染、外陰部びらん、感染性亀頭包皮炎、フルニエー壊疽 その他、国内統合試験で集計対象とされた事象も含めた。
尿路感染症	PT：細菌尿、前立腺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎、膿尿、尿道痛、尿道炎、尿路感染、尿中白血球陽性、膀胱炎様症状、無症候性細菌尿、細菌検査陽性、細菌性前立腺炎、敗血症 その他、国内統合試験で集計対象とされた事象も含めた。
多尿・頻尿	PT：口渇、排尿異常、頻尿、夜間頻尿、多尿、尿量増加 その他、国内統合試験で集計対象とされた事象も含めた。
ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響	PT：糖尿病性ケトアシドーシス、ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトーシス、アセトン血症、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性、尿中ケトン体 その他、国内統合試験で集計対象とされた事象も含めた。
腎障害	SMQ：急性腎不全（広域）、慢性腎臓病（広域）、腎血管障害（広域）、PT：腎障害
骨折（骨代謝への影響）	HLGT：骨折、SMQ：骨粗鬆症／骨減少症（広域）
悪性腫瘍（有害事象）	SMQ：悪性腫瘍（狭域）
体重減少の安全性への影響	PT：食欲減退、悪液質、体重減少、栄養補給障害

MedDRA/J version 23.1