

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

SGLT2阻害剤

カナグリフロジン水和物錠

カナグル[®]錠 100mgCANAGLU[®] Tablets

カナグリフロジン水和物口腔内崩壊錠

カナグル[®]OD錠 100mgCANAGLU[®]OD Tablets

剤形	カナグル錠 100mg：フィルムコーティング錠 カナグル OD 錠 100mg：素錠（口腔内崩壊錠）			
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	カナグル錠 100mg：1 錠中カナグリフロジン水和物 102mg （カナグリフロジンとして 100mg）含有 カナグル OD 錠 100mg：1 錠中カナグリフロジン水和物 102mg （カナグリフロジンとして 100mg）含有			
一般名	和名：カナグリフロジン水和物 洋名：Canagliflozin Hydrate			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載	販売開始年月日
	カナグル錠 100mg	2014 年 7 月 4 日	2014 年 9 月 2 日	2014 年 9 月 3 日
	カナグル OD 錠 100mg	2024 年 3 月 15 日	2024 年 5 月 22 日	2024 年 5 月 22 日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9 時～17 時 30 分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.jp/			

本 IF は 2025 年 5 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987128191113
カナグル錠・カナグル OD 錠

「添文ナビ（アプリ）」を使って GS1 バーコードを
読み取ることにより、最新の電子化された添付文
書を閲覧いただけます。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、P M D A の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報

等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	8	VI. 薬効薬理に関する項目	73
1. 開発の経緯	8	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	73
2. 製品の治療学的特性	9	2. 薬理作用	73
3. 製品の製剤学的特性	10		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	10	VII. 薬物動態に関する項目	79
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	10	1. 血中濃度の推移	79
6. RMPの概要	10	2. 薬物速度論的パラメータ	84
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	85
II. 名称に関する項目	12	4. 吸収	85
1. 販売名	12	5. 分布	85
2. 一般名	12	6. 代謝	87
3. 構造式又は示性式	12	7. 排泄	88
4. 分子式及び分子量	12	8. トランスポーターに関する情報	89
5. 化学名（命名法）又は本質	13	9. 透析等による除去率	89
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	13	10. 特定の背景を有する患者	89
		11. その他	91
III. 有効成分に関する項目	14		
1. 物理化学的性質	14	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	92
2. 有効成分の各種条件下における安定性	14	1. 警告内容とその理由	92
3. 有効成分の確認試験法、定量法	14	2. 禁忌内容とその理由	92
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	92
IV. 製剤に関する項目	15	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	92
1. 剤形	15	5. 重要な基本的注意とその理由	92
2. 製剤の組成	15	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	96
3. 添付溶解液の組成及び容量	16	7. 相互作用	99
4. 力価	16	8. 副作用	101
5. 混入する可能性のある夾雑物	16	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	108
6. 製剤の各種条件下における安定性	16	10. 過量投与	109
7. 調製法及び溶解後の安定性	17	11. 適用上の注意	109
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	17	12. その他の注意	109
9. 溶出性	17		
10. 容器・包装	17	IX. 非臨床試験に関する項目	111
11. 別途提供される資材類	17	1. 薬理試験	111
12. その他	17	2. 毒性試験	111
V. 治療に関する項目	18	X. 管理的事項に関する項目	116
1. 効能又は効果	18	1. 規制区分	116
2. 効能又は効果に関連する注意	18	2. 有効期間	116
3. 用法及び用量	20		
4. 用法及び用量に関連する注意	21		
5. 臨床成績	21		

3. 包装状態での貯法	116
4. 取扱い上の注意	116
5. 患者向け資材	116
6. 同一成分・同効薬	116
7. 国際誕生年月日	116
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	116
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容	116
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	117
11. 再審査期間	117
12. 投薬期間制限に関する情報	117
13. 各種コード	117
14. 保険給付上の注意	117
 X I . 文 献	 119
1. 引用文献	119
2. その他の参考文献	120
 X II . 参 考 資 料	 121
1. 主な外国での発売状況	121
2. 海外における臨床支援情報	123
 X III . 備 考	 127
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	127
2. その他の関連資料	131

略語表

略語	略語内容
ACEi	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD ₆₀	60%再分極時活動電位持続時間
ARB	アンジオテンシン受容体拮抗薬
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	乳癌耐性蛋白質
CANA	カナグリフロジン
CKD	慢性腎臓病
CL/F	見かけの総クリアランス
CV	心血管
eGFR	推算糸球体ろ過量
ESKD	末期腎不全 (end-stage kidney disease)
ESRD	末期腎不全 (End Stage Renal Disease)
FAS	最大の解析対象集団
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GIP	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
GLUT	促進拡散型糖輸送担体
HbA1c	ヘモグロビン A1c
HEK293 細胞	ヒト胎児腎由来細胞 293
HepG2 細胞	ヒト肝腫瘍由来細胞
hERG	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HOMA- β	インスリン分泌能
HOMA-R	インスリン抵抗性
IAUC	Incremental area under the plasma concentration-time curve
LOCF	last observation carried forward
mITT	modified intent-to-treat
MPG _{0-24h}	24 時間平均血糖値
MRP2	多剤耐性関連蛋白質 2
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NOEL	無影響量
OD	口腔内崩壊
P 群	プラセボ群
P-gp	P-糖蛋白質
QD	1 日 1 回投与
RaO	経口グルコース出現速度
RAS 阻害薬	レニン-アンジオテンシン系阻害薬
RT _G	腎糖排泄閾値 : renal threshold for glucose excretion

略語	略語内容
SD	標準偏差
SGLT	ナトリウム-グルコース共輸送体 (sodium glucose co-transporter)
SMBG	血糖自己測定
SMIT	ナトリウム-ミオイノシトール共輸送体 (sodium myo-inositol co-transporter)
SU	スルホニルウレア剤
TGF	尿細管糸球体フィードバック
UGE _{0-24h}	24 時間累積排泄量
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyl-transferase
V ₂ /F	セントラルコンパートメント分布容積
ZDF	Zucker Diabetic Fatty
ZDF-lean	Zucker Diabetic Fatty-lean

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カナグル（一般名：カナグリフロジン水和物）は、田辺三菱製薬株式会社で創製されたナトリウム-グルコース共輸送体（sodium glucose co-transporter；SGLT）2 阻害薬である。

2 型糖尿病においては、高血糖状態が持続するとインスリン抵抗性やインスリン分泌不全が増悪し、更に血糖値が高くなる悪循環（糖毒性）が生じる。田辺三菱製薬は、この「糖毒性」という概念に基づき、過剰なグルコースを体外に排泄することが血糖低下とエネルギーバランスの是正をもたらし、糖毒性の軽減につながると考え、研究に着手した。

血中のグルコースは腎糸球体でろ過され、大部分が近位尿細管上皮細胞に存在する SGLT2、残りが SGLT1 によって再吸収される。リンゴやナシなどの樹皮から得られる天然配糖体フロリジンは、腎臓に存在する SGLT を阻害し、尿中にグルコースが排泄される「腎性糖尿」を引き起こすことが報告されていた。しかし、フロリジンは経口投与では腸管の β -グルコシダーゼで加水分解されてしまうため、尿糖排泄促進作用を示さない。そこで、田辺三菱製薬はフロリジンに構造的な修飾を加え、 β -グルコシダーゼに対して抵抗性の SGLT 阻害物質 T-1095 の創製に成功した¹⁾。T-1095 は、経口投与でも尿糖排泄促進作用を示す世界初の化合物で、各種糖尿病モデルにおいてインスリン非依存性の血糖低下作用が確認されたが、バイオアベイラビリティなど薬物動態には課題が残った。

カナグルの有効成分であるカナグリフロジン水和物は、T-1095 に比べ薬物動態プロファイルが大きく改善され、強い尿糖排泄促進作用を示した²⁾。

カナグルは海外において数多くの臨床試験が行われ、国内でも第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相検証的試験、第Ⅲ相単独又は併用療法長期投与試験などが実施された。これらの成績をもとに、国内では 2013 年に製造販売承認申請を行い、2014 年 7 月に「2 型糖尿病」を効能又は効果として承認を取得した。なおカナグルは、米国、欧州なども含め世界 70 カ国以上で承認されている（2025 年 3 月現在）。

2 型糖尿病における CKD の臨床的進行にはばらつきがあるが、これは主として、高血糖だけでなく、虚血性の腎損傷を引き起こす尿細管間質の線維化や血流の低下も含めた、多くの原因が関連しているためと考えられる。

また、カナグリフロジンによる SGLT2 阻害は、ナトリウム再吸収抑制にも働き、その結果遠位尿細管へのナトリウム送達が増加すると、尿細管糸球体フィードバック（以下、TGF）の破綻で上昇した糸球体内圧が低下し、過剰ろ過による尿中アルブミン排泄増加を抑制すると考えられる^{3,4)}。加えて、ポドサイトの脱落抑制やメサングウム領域拡大の抑制、尿細管での低酸素ストレス軽減による腎の炎症抑制等、複合的な要因により、長期的な腎保護作用に働くことが推定される⁵⁾。

海外において数多くの臨床試験が行われ、国内でも第Ⅲ相臨床試験が実施された。これらの成績をもとに、国内では 2021 年に製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022 年 6 月に「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。」を効能又は効果として承認を取得した。

2 型糖尿病患者を対象に 1393 例の高齢者に関する特定使用成績および 12353 例の長期使用に関する特定使用成績調査を実施し、2022 年 9 月に「効能又は効果：2 型糖尿病」に関する再審査申請を行った結果、2024 年 12 月に医薬品、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の再審査結果が得られ、「効能・効果」並びに「用法・用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。

また、少量の水で容易に崩壊することから、口腔内の唾液等の水分により速やかに溶け、飲みやすくなる剤形であり、場所にとらわれることなく水なしでも水ありでも服用でき、これまでに、継続的な治療が必要な 2 型糖尿病のある人の利便性の向上と服薬継続が期待されることから、口腔内崩壊錠の開発を行い、2024 年 3 月にカナグル OD 錠 100mg の製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 田辺三菱製薬が創製した米国、欧州など世界 70 カ国以上*で承認されている SGLT2 阻害薬である。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

*2025 年 3 月現在

- (2) 尿細管でのグルコースの再吸収を阻害し、尿中に排泄することで、血糖を降下させる。
また、ナトリウムの再吸収抑制により遠位尿細管へのナトリウム送達が増加すると、TGF の破綻で上昇した糸球体内圧が低下し、過剰ろ過による尿中アルブミン排泄増加を抑制すること等により腎保護作用を示すと考えられる。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

- (3) 単一用量で効果減弱することなく、長期（52 週）にわたり持続した HbA1c 低下作用を示す。（「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照）

- (4) 患者背景（年齢、BMI、インスリン抵抗性や分泌能など）にかかわらず、HbA1c 低下作用を示す。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

- (5) 最大承認用量の ACEi 又は ARB による標準治療を受けている 2 型糖尿病、ステージ 2 又は 3 の CKD 及び顕性アルブミン尿を伴う患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、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 死から成る複合評価項目のイベント発現率の有意な低下を示した。（「V. 5. (4) 1) 比較試験②」の項参照）

また、最大承認用量の ACEi 又は ARB による標準治療を受けている 2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）の患者を対象にした国内第Ⅲ相試験においても、プラセボと比較して eGFR 30% decline 発生割合の有意な低下を認めた。（「V. 5. (4) 1) 比較試験③」の項参照）

- (6) 安全性において特に注目すべき事象として、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、腎障害、敗血症、体重減少の安全性への影響、ケトン体増加による影響がある。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

- (7) 2 型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相試験の結果と、2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の合算により算出した結果、3983 例中 982 例（24.65%）の副作用（臨床検査値異常も含む）が認められた。

主な副作用は、低血糖 192 例（4.82%）、無症候性低血糖 124 例（3.11%）、尿路感染 90 例（2.26%）、頻尿 71 例（1.78%）、便秘 52 例（1.31%）、血中ケトン体増加 50 例（1.26%）等であった。

重大な副作用として、低血糖（4.8%）、脱水（0.1%）、ケトアシドーシス（0.1%）、腎盂腎炎（0.1%）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（頻度不明）、敗血症（頻度不明）があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

普通錠と OD 錠の 2 つの剤形を有する。OD 錠では、普通錠との生物学的同等性が確認されている。（「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・ 医療従事者向け資料：カナグル適正使用ガイド（「Ⅰ. 6. RMP の概要」「XⅢ. 備考」の項参照） ・ 患者向け資料：カナグル錠・OD 錠を服用される方へ（「Ⅰ. 6. RMP の概要」「XⅢ. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和 4 年 6 月 20 日 保医発 0620 第 2 号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）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。（「Ⅰ. 6. RMP の概要」参照）

（2）流通・使用上の制限事項：

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
低血糖	腎障害	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
体液量減少に関連する事象	骨折	
性器感染	悪性腫瘍	高齢者への投与時の安全性
尿路感染	体重減少の安全性への影響	肝機能障害患者への投与時の安全性
多尿・頻尿	下肢切断	腎機能障害患者への投与時の安全性
ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響		
有効性に関する検討事項		
2 型糖尿病患者を対象とした長期投与における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
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
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

カナグル錠 100mg

カナグル OD 錠 100mg

(2) 洋名：

CANAGLU Tablets 100mg

CANAGLU OD Tablets 100mg

(3) 名称の由来：

一般名の「Canagliflozin」と、過剰な「Glucose（糖）」を尿中に排泄することで、健康な人と変わらない日常生活を過ごしたい糖尿病患者さんの希望を「かな（CANA）える」という想いを込めた「CANA」、及び「Glucose（糖）」の「GLU（グル）」からカナグル（CANAGLU）と命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

カナグリフロジン水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

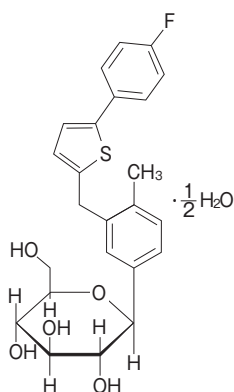
Canagliflozin Hydrate（JAN）

canagliflozin（INN）

(3) ステム（s t e m）：

ナトリウムグルコース共輸送体阻害薬、フロリジン誘導体：-gliflozin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FO}_5\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

分子量：453.52

5. 化学名（命名法）又は本質

(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl] methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol hemihydrate
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：TA-7284

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性：

ジメチルスルホキシド及びエタノールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：101.7℃

(5) 酸塩基解離定数：

解離する官能基を有さない。

(6) 分配係数：

3.44（pH7、1-オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値：

旋光性：光学活性体であり、右旋性を示す。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験*1	25℃/ 60%RH	ポリエチレン袋（二重） ／ファイバードラム	3 年	規格内
	30℃/ 75%RH	ポリエチレン袋（二重） ／ファイバードラム	3 年	規格内
加速試験*2	40℃/ 75%RH	ポリエチレン袋（二重） ／ファイバードラム	6 ヶ月	規格内
苛酷試験*3	光*4	ポリエチレン袋（二重） ／ファイバードラム（遮光）	8h	規格内
		（開放）	8h	規格外（曝光条件において 着色を認め、性状の規格値 から逸脱した）

*1.試験項目：性状、純度試験、水分、粒子径、含量、微生物限度試験

*2.試験項目：性状、純度試験、水分、粒子径、含量

*3.試験項目：性状、純度試験、水分、含量

*4.総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上（光源：CIE85-ID65 ランプ）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

カナグル錠 100mg : フィルムコーティング錠

カナグル OD 錠 100mg : 素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	カナグル錠 100mg			カナグル OD 錠 100mg		
性状・剤形	うすい黄色・フィルムコーティング錠			淡黄褐色・素錠（口腔内崩壊錠）		
外形						
	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	7.6	3.4	144.3	9.5	4.4	303

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

該当資料なし

(5) その他：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	カナグル錠 100mg	カナグル OD 錠 100mg
有効成分 (1 錠中)	カナグリフロジン水和物 102mg (カナグリフロジンとして 100mg)	
添加剤	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール（完全けん化物）、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、スクラロース、黄色三二酸化鉄、香料、トコフェロール

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

カナグル錠 100mg

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1		25℃/60%RH/ 暗所	PTP + アルミニウム袋	3 年	規格内
			ポリエチレン容器	3 年	規格内
加速試験*1		40℃/75%RH/ 暗所	PTP + アルミニウム袋	6 ヶ月	規格内
			ポリエチレン容器	6 ヶ月	規格内
苛酷試験*2	温度	50℃/成り行き 湿度/暗所	褐色ガラス瓶・密栓	3 ヶ月	規格内
	湿度	25℃/75%RH/ 暗所	褐色ガラス瓶・開栓	3 ヶ月	規格内で硬度（規格値なし）の 低下を認めた
	温湿度	40℃/75%RH/ 暗所	褐色ガラス瓶・開栓	3 ヶ月	規格内でわずかな溶出率の低下、 並びに、硬度（規格値なし）の 低下を認めた
	光*3	成り行き温度/ 成り行き湿度	シャーレ （開放）	120 万 lx・h	規格内

*1. 試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、含量、純度試験、水分、硬度

*2. 試験項目：性状、溶出性、含量、純度試験、水分、硬度

*3. D65 ランプ

カナグル OD 錠 100mg

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1		25℃/60%RH/ 暗所	PTP + アルミニウム袋	3 年	規格内 (試験継続中・24 ヶ月まで完了)
加速試験*1		40℃/75%RH/ 暗所	PTP + アルミニウム袋	6 ヶ月	規格内
苛酷試験*1	温度	50℃/成り行き 湿度/暗所	褐色ガラス瓶・密栓	3 ヶ月	規格内で溶出率の低下が認められた
	湿度	25℃/75%RH/ 暗所	褐色ガラス瓶・開栓	3 ヶ月	規格内で溶出率の低下、並びに、 水分（規格値なし）の増加及び 硬度（規格値なし）の低下が認められた
	温湿度	40℃/75%RH/ 暗所	褐色ガラス瓶・開栓	3 ヶ月	規格内で溶出率の低下、並びに、 水分（規格値なし）の増加及び 硬度（規格値なし）の低下が認められた
	光*2	25℃/60%RH	シャーレ （開放）	120 万 lx・h	規格内で溶出率の低下が認められた。 また、色調の変化が認められた

*1. 試験項目：性状、確認試験、純度試験（過酸化体）、崩壊性、溶出性、含量、純度試験（類縁物質）、水分、硬度

*2. D65 ランプ

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

＜カナグル錠 100mg＞

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]、

140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]、500 錠 [バラ]

＜カナグル OD 錠 100mg＞

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

＜カナグル錠 100mg＞

PTP 包装：PTP（ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔）＋アルミニウム袋（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）＋紙箱

バラ包装：ポリエチレン製ボトル、ポリプロピレン製キャップ＋紙箱

＜カナグル OD 錠 100mg＞

PTP 包装：PTP（ポリプロピレン／ポリエチレンラミネートフィルム、アルミニウム箔）、アルミニウム袋（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）＋紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 2 型糖尿病
- 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。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

< 2 型糖尿病 >

- 5.1 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- 5.2 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖低下作用が期待できないため、投与しないこと。[8.5、8.6、9.2.1、16.6.1 参照]
- 5.3 中等度腎機能障害患者では本剤の血糖低下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。[8.5、8.6、9.2.2、16.6.1、17.1.1-17.1.3 参照]
- 5.4 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

< 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病 >

- 5.5 eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、新規に投与しないこと。また、本剤投与中に eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。[8.5、9.2.1 参照]
- 5.6 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。[17.1.4、17.1.5 参照]

< 解説 >

< 2 型糖尿病 >

- 5.1 1 型糖尿病の患者ではインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須であるため設定した。
- 5.2 カナグリフロジンは SGLT2 阻害作用を示し、腎臓でのグルコース再吸収を抑制し、血中に過剰に存在するグルコースの尿中排泄を促進することにより、HbA1c、空腹時血糖値並びに食後血糖値を改善する作用を持つ。カナグリフロジンの作用機序の面からこれらの患者では効果が期待できないため設定した。
- 5.3 中等度腎機能障害患者については有効性及び安全性の観点から、投与の必要性を慎重に判断する必要があるため設定した。

< 参考 >

日本人データ

中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして 100mg を単回経口投与したとき、カナグリフロジンの未変化体血漿中濃度の AUC_{0-∞} は腎機能正常 2 型糖尿病患者と比較して約 26% 上昇した。また、腎機能正常及び中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者における投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（平均値[95%信頼区間]）は 86.592g[75.612, 97.572] 及び 61.017g[49.362,

72.671]であった。「V. 5. (2) 3) ①尿中グルコース 24 時間累積排泄量 (UGE_{0-24h}) に対する作用」「VII. 10. (1) 腎機能障害者」の項参照)

第Ⅲ相検証的試験の投与前値の eGFR を層別因子とした治療期終了時 (24 週後) における HbA1c 変化量の層別解析の結果、eGFR 60mL/min/1.73m² 未満の患者層は、プラセボ群 5 例、カナグリフロジン 100mg 群 2 例、200mg 群^{注)} 3 例と少なかったが、カナグリフロジン群ではいずれの用量においてもプラセボ群と比較して HbA1c は低下した。

第Ⅲ相検証的試験における eGFR 別の HbA1c 変化量 (24 週)

HbA1c (%)		投与前値からの変化量 (24 週 LOCF)				
層別因子 (投与前の実測値)	投与群	被験者数	ベースライン 平均値 (SD)	調整済み 平均値*	標準 誤差	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	45 ≤ < 60	P 群	5	7.76 (0.45)	0.85	0.41
		100mg 群	2	7.90 (0.42)	-0.79	0.67
		200mg 群	3	7.43 (0.42)	-0.65	0.56
		100mg + 200mg 群	5	7.62 (0.44)	-0.72	0.42
	60 ≤ < 90	P 群	57	8.01 (0.71)	0.15	0.09
		100mg 群	65	7.90 (0.73)	-0.69	0.08
		200mg 群	50	7.86 (0.64)	-0.57	0.09
		100mg + 200mg 群	115	7.89 (0.69)	-0.63	0.06
	90 ≤	P 群	31	8.15 (0.71)	0.45	0.13
		100mg 群	23	8.20 (0.73)	-0.85	0.15
		200mg 群	35	8.35 (0.86)	-1.03	0.12
		100mg + 200mg 群	58	8.29 (0.81)	-0.94	0.10

※：共分散分析モデル (因子：投与群、共変量：HbA1c の投与前値) による。ただし、100mg + 200mg 群については各投与群の調整済み平均値の和に対する除数 2 の計算値。

eGFR：推算糸球体ろ過量、P 群：プラセボ群、LOCF：last observation carried forward、SD：標準偏差、100mg + 200mg 群：100mg 群と 200mg 群の合計。

第Ⅲ相単独又は併用療法長期投与試験の投与前値の eGFR を層別因子とした治療期間終了時 (52 週後) における HbA1c 変化量の層別解析の結果、eGFR 60mL/min/1.73m² 未満の患者層は、カナグリフロジン 100mg 群 28 例、200mg 群^{注)} 34 例と少なかったが、HbA1c 変化量は、100mg 群及び 200mg 群でそれぞれ-0.76%及び-0.88%であり、いずれの用量においても投与前値と比較して HbA1c は低下した。

第Ⅲ相単独又は併用療法長期投与試験における eGFR 別の HbA1c 変化量 (52 週)

HbA1c (%)				投与前値からの変化量 (52 週 LOCF)			
層別因子 (投与前の実測値)		治療群	投与群	被験者数	ベースライン 平均値 (SD)	調整済み 平均値*	標準誤差
eGFR (mL/min/1.73m ²)	45 ≤ < 60	単独療法	100mg	8	7.96 (0.37)	-0.79	0.21
			200mg	14	8.06 (0.83)	-0.95	0.16
		併用療法	100mg	20	7.87 (0.91)	-0.75	0.17
			200mg	20	7.86 (0.81)	-0.84	0.17
		合計	100mg	28	7.89 (0.79)	-0.76	0.13
			200mg	34	7.94 (0.81)	-0.88	0.12
	60 ≤ < 90	単独療法	100mg	77	7.73 (0.73)	-0.73	0.06
			200mg	148	7.86 (0.73)	-0.96	0.04
		併用療法	100mg	279	8.01 (0.87)	-0.95	0.03
			200mg	271	8.10 (0.91)	-1.01	0.03
		合計	100mg	356	7.95 (0.85)	-0.90	0.03
			200mg	419	8.02 (0.86)	-1.00	0.03
	90 ≤	単独療法	100mg	42	8.01 (0.69)	-1.05	0.09
			200mg	90	8.08 (0.75)	-1.00	0.06

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

HbA1c (%)			投与前値からの変化量 (52 週 LOCF)				
層別因子 (投与前の実測値)	治療群	投与群	被験者数	ベースライン 平均値 (SD)	調整済み 平均値*	標準誤差	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	90≤	併用療法	100mg	158	8.31 (0.96)	-1.08	0.06
			200mg	170	8.32 (0.91)	-1.17	0.05
		合計	100mg	200	8.24 (0.91)	-1.06	0.05
			200mg	260	8.23 (0.86)	-1.12	0.04

※共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：HbA1c の投与前値）による。
eGFR：推算糸球体ろ過量、LOCF：last observation carried forward、SD：標準偏差。

外国人データ

腎機能障害者に、カナグリフロジンとして 200mg^注 を単回経口投与したとき、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者及び高度腎機能障害者のカナグリフロジンの C_{max} は正常腎機能者と比較して、それぞれ約 27%、約 9%及び約 10%低下した。また、AUC_{0-∞}は正常腎機能者と比較して、それぞれ約 15%、約 29%及び約 53%高かった。末期腎不全患者では、4 時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった。また、正常腎機能者と軽度、中等度及び高度腎機能障害者における投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、53.04、38.32、17.11 及び 4.27g であった。（「VII. 10. (1) 腎機能障害者」の項参照）

5.4 糖尿病用薬の一般的な注意事項として設定した。

< 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病 >

5.5 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療を目的とする場合には、本剤投与中に eGFR が低下することがあり腎機能障害の悪化につながるおそれがあることから、必要性を慎重に判断して投与継続することを注意喚起することとした。また、eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の患者については、臨床試験の対象集団に含まれておらず当該集団の試験成績が限られていることから、新規には投与を開始しないこととした。

5.6 適応患者に対する注意喚起を記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

< 2 型糖尿病 >

用法については、国内臨床試験では 1 日 1 回朝食前投与にて有効性及び安全性を検討したこと、食事の影響を検討した国内臨床試験では、血中の本剤未変化体の AUC は食事の影響を受けず、食事による C_{max} の低下が認められたが、血糖低下作用に及ぼす影響は小さいと想定されたことから設定した。

用量については、国内臨床試験において、100mg 1 日 1 回経口投与により良好な血糖コントロール改善作用が認められたことから設定した。

.....
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

< 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病 >

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験において、100mg 1 日 1 回投与により、主要評価項目及び副次評価項目における有効性、並びに忍容性が示されたことから、本剤の用法及び用量を 100mg 1 日 1 回投与とすることは妥当と考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

< 2 型糖尿病 >

臨床試験については、国内で実施した 9 試験に加えて、海外で実施した Thorough QT/QTc 試験（DIA1010 試験）、第Ⅲ相中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした試験（DIA3004 試験）、第Ⅲ相高齢 2 型糖尿病患者を対象とした試験（DIA3010 試験）の 3 試験を加えた合計 12 試験を評価資料とした。また、安全性データ等を補完する目的で、海外で実施したその他の 41 試験は参考資料とした。

評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
国内	第Ⅰ相	TA-7284-01	健康成人男性を対象とした単回投与試験	[漸増投与パート] 健康成人男性 40 例（実薬 30 例、プラセボ 10 例） [食事の影響パート] 健康成人男性 8 例
		TA-7284-02	2 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験	2 型糖尿病患者 61 例（実薬 51 例、プラセボ 10 例）
	第Ⅱ相	TA-7284-04	第Ⅱ相用量設定試験	2 型糖尿病患者 383 例（実薬 308 例、プラセボ 75 例）
	第Ⅲ相	TA-7284-05	第Ⅲ相検証的試験	2 型糖尿病患者 272 例（実薬 179 例、プラセボ 93 例）
		TA-7284-06	第Ⅲ相単独又は併用療法長期投与試験	2 型糖尿病患者 1299 例
	臨床薬理	TA-7284-03	素錠及びフィルムコーティング錠の相対的バイオアベイラビリティ試験	健康成人男性 20 例
		TA-7284-07	中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験	2 型糖尿病患者 24 例（中等度腎機能障害、正常腎機能 各 12 例）
		TA-7284-08	食事の影響試験	健康成人男性 24 例
		TA-7284-10	テネリグリブチンとの薬物相互作用試験	[Group1：カナグリフロジンの薬物動態パラメータへの影響] 健康成人男性 25 例 [Group2：テネリグリブチンの薬物動態パラメータへの影響] 健康成人男性 19 例

V. 治療に関する項目

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
海外	第Ⅲ相	DIA3004	第Ⅲ相中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした試験	中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者 269 例（実薬 179 例、プラセボ 90 例）
		DIA3010	第Ⅲ相高齢2型糖尿病患者を対象とした試験	高齢2型糖尿病患者 714 例（実薬 477 例、プラセボ 237 例）
	臨床薬理	DIA1010	Thorough QT/QTc 試験	健康成人 60 例

参考資料

地域	試験番号	試験名
海外	NAP1001	健康成人男性を対象とした単回投与試験
	NAP1002	2型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（懸濁製剤）
	NAP1003	懸濁剤と固形製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験
	NAP1004	メトホルミンとの薬物相互作用試験（1）
	NAP1005	単回投与における光過敏性試験
	NAP1006	マスバランス試験
	DIA1001	健康成人男性を対象とした高用量単回投与試験
	DIA1002	エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルとの薬物相互作用試験
	DIA1003	腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験
	DIA1004	グリブリドとの薬物相互作用試験
	DIA1007	インスリンとの併用試験
	DIA1009	シンバスタチンとの薬物相互作用試験
	DIA1011	反復投与における光過敏性試験（1）
	DIA1013	肝機能障害者を対象とした薬物動態試験
	DIA1014	ジゴキシンの薬物相互作用試験
	DIA1015	薬物動態の用量比例性を検討した試験
	DIA1016	ワーファリンとの薬物相互作用試験
	DIA1017	海外製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験
	DIA1019	反復投与における光過敏性試験（2）
	DIA1020	反復投与における即時型光過敏性試験
	DIA1021	絶対的バイオアベイラビリティ試験
	DIA1022	消化管でのグルコース吸収試験
	DIA1023	2型糖尿病患者を対象とした反復投与試験
	DIA1025	腎糖排泄閾値測定法を検討した試験
	DIA1028	メトホルミンとの薬物相互作用試験（2）
	DIA1029	リファンピシンの薬物相互作用試験
	DIA1030	健康成人を対象とした単回及び反復投与試験
	DIA1031	シクロスポリンとの薬物相互作用試験
	DIA1034	ヒドロクロチアジドとの薬物相互作用試験
	DIA1043	海外製剤の食事の影響試験
	DIA1045	食後血糖への影響を検討した試験
	DIA1047	血漿量及び腎機能への影響を検討した試験
	DIA1048	プロベネシドとの薬物相互作用試験
	DIA2001	第Ⅱ相メトホルミン併用量設定試験
	DIA3002	第Ⅲ相メトホルミン及びスルホニルウレア剤併用プラセボ対照試験

地域	試験番号	試験名
海外	DIA3005	第Ⅲ相単独療法プラセボ対照試験
	DIA3006	第Ⅲ相メトホルミン併用プラセボ又はシタグリブチン対照試験 ⁶⁾
	DIA3008	第Ⅲ相 CV アウトカム試験 中間安全性 インスリンサブ試験 SU サブ試験
	DIA3009	第Ⅲ相メトホルミン併用グリメピリド対照試験 ⁷⁾
	DIA3012	第Ⅲ相メトホルミン及びピオグリタゾン併用プラセボ対照試験
	DIA3015	第Ⅲ相メトホルミン及びスルホニルウレア剤併用シタグリブチン対照試験

＜2型糖尿病を合併する慢性腎臓病＞（2022年6月2型糖尿病を合併する慢性腎臓病の効能追加）

臨床試験については、2型糖尿病における糖尿病性腎症第3期（顕性腎症期）の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（TA-7284-14 試験）と、標準治療を受けている2型糖尿病におけるステージ2又は3のCKD及び顕性アルブミン尿を伴う患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DNE3001）の2試験を評価資料とした。また、有効性評価のために海外で実施した大規模 CV アウトカム試験（DIA3008 試験及び DIA4003 試験）を参考資料とした。

評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
国内	第Ⅲ相	TA-7284-14	第Ⅲ相長期投与試験	2型糖尿病における糖尿病性腎症第3期（顕性腎症期）の患者 308 例（実薬 154 例、プラセボ 154 例）
国際共同	第Ⅲ相	DNE3001	事象観察（event driven）試験	標準治療を受けている2型糖尿病、ステージ2又は3のCKD及び顕性アルブミン尿を伴う患者 4401 例（実薬 2202 例、プラセボ 2199 例） （うち日本人 110 例（実薬 57 例、プラセボ 53 例））

参考資料

地域	試験番号	試験名
海外	DIA4003	2型糖尿病及び CV リスクの高い被験者を対象としたアウトカム試験

(2) 臨床薬理試験：

1) 第Ⅰ相単回投与試験[試験番号：TA-7284-01]⁸⁾

健康成人男性 48 例（漸増投与パート：プラセボ 10 例、カナグリフロジン 30 例、食事の影響パート：カナグリフロジン 8 例）を対象とし、カナグリフロジン（懸濁剤）30mg^{注)}、100mg、200mg^{注)}、400mg^{注)}、800mg^{注)}又はプラセボを単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用及び 200mg 投与時の食事の影響について検討した。漸増投与パートでの副作用は、プラセボ群では 1/10 例に 1 件（潜血陽性）であり、カナグリフロジン群では 100mg 群で 1 例（16.7%）1 件（尿中 β_2 ミクログロブリン増加）、200mg 群で 1 例（16.7%）3 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加各 1 件）、400mg

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

群で 2 例 (33.3%) 3 件 (血中リン増加 2 件、潜血陽性 1 件)、800mg 群で 4 例 (66.7%) 6 件 (下痢 3 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件) であった。食事の影響パートでの副作用は、食後投与時に 8 例中 2 例 (25.0%) に 4 件 (潜血陽性 2 件、腹痛、血中リン増加各 1 件) 認められた。バイタルサイン及び心電図において、臨床的に重要な変化は認められず、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象はなく、有害事象による中止例も認められなかった。

2) 第 I 相反復投与試験[試験番号：TA-7284-02]⁹⁾

2 型糖尿病患者 61 例 (プラセボ 10 例、カナグリフロジン 51 例) を対象とし、カナグリフロジン又はプラセボを単回投与し、1 日休薬した後、カナグリフロジン 25mg^{注)}、100mg、200mg^{注)}、400mg^{注)} 又はプラセボを 1 日 1 回 (朝食前) に 14 日間連続投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用について検討した。

なお、薬力学的作用は承認を受けた 100mg の成績のみを記載する。

薬物動態の結果は「VII. 1. (2) 2) 反復投与」の項を参照すること。

① 安全性

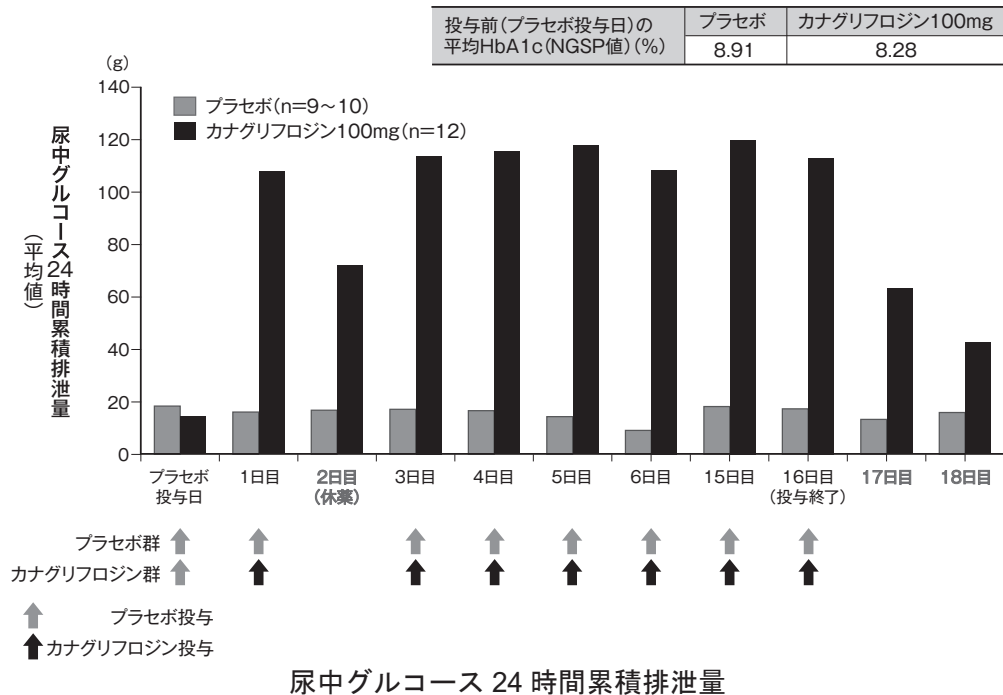
副作用はプラセボ群の 3/10 例に 7 件 (下痢 4 件、歯痛、尿中アルブミン陽性、便潜血陽性、各 1 件)、カナグリフロジン群の 10/51 例に 15 件 (便潜血陽性 8 件、上腹部痛、下痢、浮動性めまい、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中 N-テロペプチド増加、尿中ケトン体陽性、尿中デオキシビリジノリン増加、各 1 件) 認められた。投与量別の発現割合は、便潜血陽性が、25mg 群で 12 例中 4 例 (33.3%)、100mg 群で 12 例中 2 例 (16.7%)、プラセボ群で 10 例中 1 例 (10.0%) であった。下痢は、25mg 群で 12 例中 1 例 (8.3%)、プラセボ群で 10 例中 2 例 (20.0%) であった。上腹部痛は、100mg 群で 12 例中 1 例 (8.3%)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加は 200mg 群で 14 例中 1 例 (7.1%)、尿中 N-テロペプチド増加は 25mg 群で 12 例中 1 例 (8.3%)、尿中ケトン体陽性は 400mg 群で 13 例中 1 例 (7.7%)、尿中デオキシビリジノリン増加は 25mg 群で 12 例中 1 例 (8.3%)、浮動性めまいは 25mg 群で 12 例中 1 例 (8.3%) であった。死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象はなく、有害事象による中止例も認められなかった。

② 薬力学的作用

a) 尿中グルコース 24 時間累積排泄量 (UGE_{0-24h}) に対する作用

カナグリフロジン 100mg 投与における UGE_{0-24h} はプラセボ投与日と比べて顕著な増加が認められた。カナグリフロジン 100mg 群及びプラセボ群におけるプラセボ投与日の UGE_{0-24h} の平均値はそれぞれ 14.551g、18.367g であった。カナグリフロジン 100mg における UGE_{0-24h} のプラセボ投与日からの変化量の平均値は、投与 1 日目では、93.341g であった。投与 16 日目では、98.506g となり、尿中グルコース排泄作用は連続投与期間中維持された。一方、プラセボ群における UGE_{0-24h} の変化量は投与 1 日目で -2.223g、投与 16 日目では -0.422g となり、投与期間中に UGE_{0-24h} の増加はみられなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。



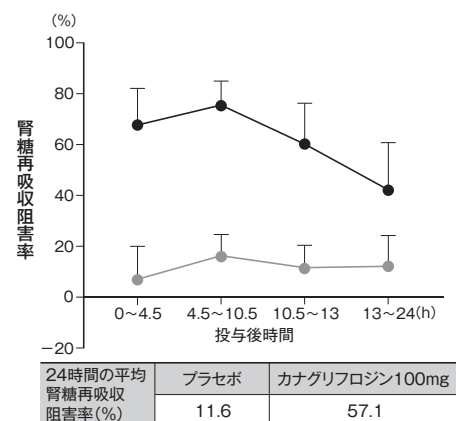
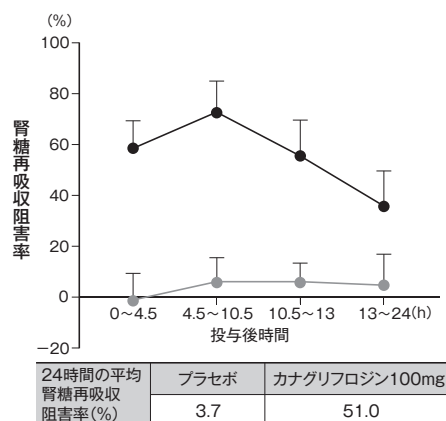
b) 腎糖再吸収阻害作用

腎糖再吸収は投与1日目及び投与16日目のいずれにおいても投与後速やかに阻害され、反復投与による大きな変化はみられなかった。投与16日目の各蓄尿区間の腎糖再吸収阻害率^{注1)}の平均値の最大値は、100mg投与で75.1%であった。投与13~24時間での阻害率の平均値は42.2%であり、24時間持続した再吸収阻害作用が認められた。

1日目(単回投与)

16日目(14日間反復投与最終日)

● カナグリフロジン100mg(n=12) ● プラセボ(n=8~9) 平均値±SD



腎糖再吸収阻害率の推移

注1) 2型糖尿病患者における腎糖再吸収阻害率の算出方法

腎糖再吸収阻害率(%)=

(プラセボ投与前の腎糖再吸収量(g)^{注2)}-投与日の腎糖再吸収量(g)^{注2)} / プラセボ投与前の腎糖再吸収量(g)^{注2)} × 100

注2) 腎糖再吸収量は血糖値 AUC に eGFR を乗じて得られたグルコースの糸球体ろ過量から UGE を差し引いて算出した。

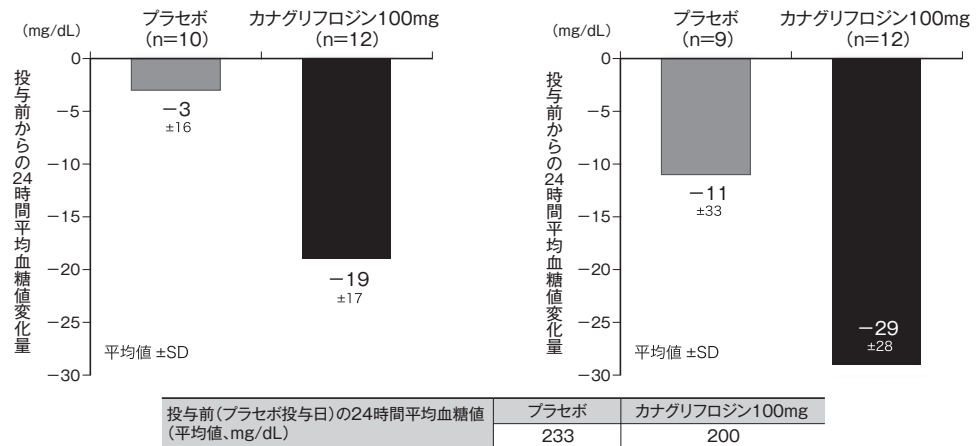
V. 治療に関する項目

c) 24 時間平均血糖値 (MPG_{0-24h}) に対する作用

カナグリフロジン 100mg 群の MPG_{0-24h} は、投与 1 日目から低下がみられた。カナグリフロジン 100mg 群及びプラセボ群の MPG_{0-24h} の変化量の平均値は、投与 1 日目ではそれぞれ -19mg/dL、-3mg/dL、投与 16 日目ではそれぞれ -29mg/dL、-11mg/dL であった。プラセボ群と比較して低下量は大きく、投与 1 日目より投与 16 日目により大きな低下量を示した。

1日目(単回投与)

16日目(14日間反復投与最終日)



24 時間平均血糖値変化量

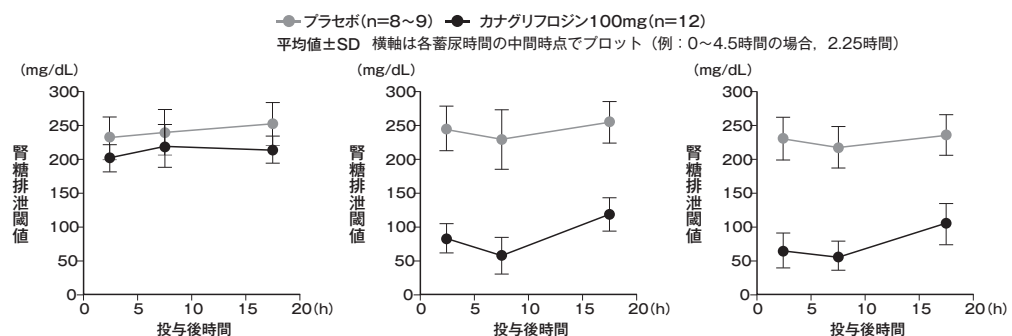
d) 腎糖排泄閾値 (RT_G) に対する作用

RT_G は投与 1 日目及び 16 日目のいずれにおいても投与後速やかに低下した。各蓄尿区間の RT_G の平均値は投与 1 日目より 16 日目でわずかに低いものの、反復投与による RT_G 低下作用の減弱はみられなかった。カナグリフロジン 100mg 群の 1 日目の RT_{G0-24h} は 98.1mg/dL であり、投与 16 日目の RT_{G0-24h} は、86.5mg/dL であった。

プラセボ投与日

1日目(単回投与)

16日目(14日間反復投与最終日)



RT _{G0-24h} (mg/dL)	プラセボ	カナグリフロジン 100mg
	247±30.1	212±17.9

RT _{G0-24h} (mg/dL)	プラセボ	カナグリフロジン 100mg
	248±32.9	98.1±22.6

RT _{G0-24h} (mg/dL)	プラセボ	カナグリフロジン 100mg
	232±27.9	86.5±23.6

各蓄尿期間の値の平均値±SD

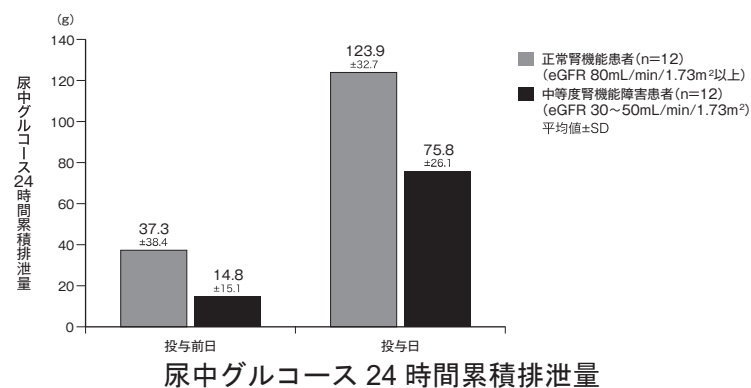
腎糖排泄閾値

3) 中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験[試験番号：TA-7284-07]¹⁰⁾

正常腎機能 (eGFR 80mL/min/1.73m² 以上) 及び中等度腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m² 以上 50mL/min/1.73m² 未満) を伴う 2 型糖尿病患者 (24 例) にクロスオーバー法により、カナグリフロジン 100mg 又は 200mg^{注)} を朝食前に単回経口投与した。なお、薬力学的作用は承認を受けた 100mg の成績のみを紹介している。

① 尿中グルコース 24 時間累積排泄量 (UGE_{0-24h}) に対する作用

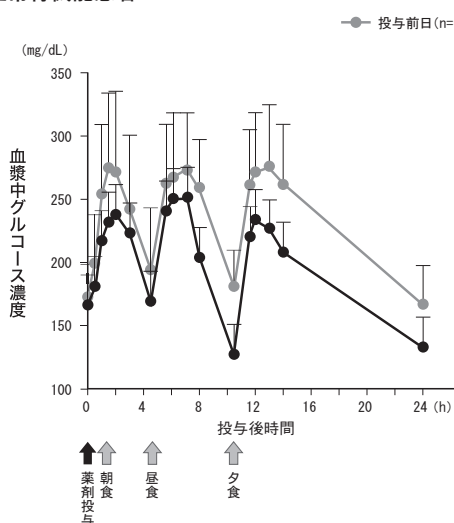
カナグリフロジン 100mg を単回投与した際の UGE_{0-24h} の投与前日からの変化量の平均値[95%信頼区間]は、正常腎機能患者及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ 86.592g[75.612,97.572]及び 61.017g[49.362,72.671]であり、いずれの患者においても投与前日と比べて増加が認められた。



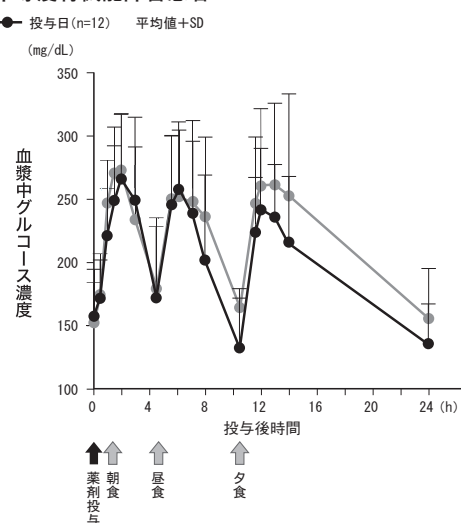
② 血漿中グルコース濃度に対する作用

カナグリフロジン 100mg を単回投与した際の血漿中グルコース濃度は、正常腎機能患者及び中等度腎機能障害患者共に、ほとんどの測定時点において投与前日と比べて低下し、24 時間の持続した血糖値低下作用がみられた。血漿中グルコース濃度低下の程度は正常腎機能患者と比較して中等度腎機能障害では小さかった。

正常腎機能患者 (eGFR 80mL/min/1.73m²以上)



中等度腎機能障害患者 (eGFR 30~50mL/min/1.73m²)



注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

4) QT/QTc 評価試験[試験番号：DIA1010] (外国人のデータ) ¹¹⁾

健康成人 60 例を対象とし、カナグリフロジン 300mg^{注)} (4 期クロスオーバー試験で、治験薬の投与を受けた被験者数は 57 例)、1200mg^{注)} (56 例)、モキシフロキサシン (58 例)、プラセボ (58 例) を単回投与したときの QT/QTc 間隔に及ぼす影響について検討した。

カナグリフロジンの海外における治療用量 (300mg) 及び治療用量を上回る用量 (1200mg) では、QT/QTc 間隔の延長 (QTcP 間隔が 500msec 超) 又はベースラインからの変化 (60msec 超の延長)、もしくは不整脈を示唆する重篤な心血管系有害事象は認められなかった。

60 例中 20 例 (33%) に有害事象が 1 件以上発現した。有害事象の発現割合は、各投与群で同程度であった (プラセボ群 5 例 (8.6%)、カナグリフロジン 300mg 群 7 例 (12.3%)、カナグリフロジン 1200mg 群 8 例 (14.3%)、モキシフロキサシン群 7 例 (12.1%)) であり、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象のうち最も多く認められた有害事象は、頭痛 9 例 (15.0%)、悪心 8 例 (13.3%) 及び嘔吐 5 例 (8.3%) であった。有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。有害事象の大半は治験薬と「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と治験担当医師により判断され、治験薬と「関連あり」と判断された有害事象は報告されなかった。転帰が明らかとなっている有害事象はすべて回復した。

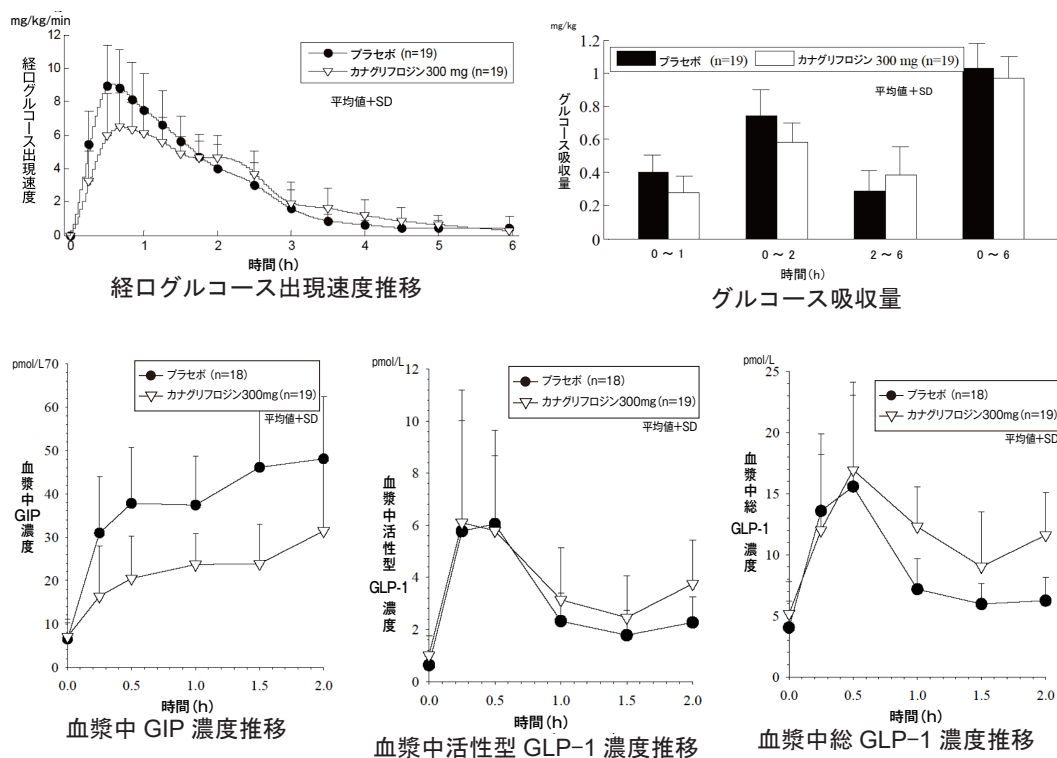
5) 消化管でのグルコース吸収試験[試験番号：DIA1022] (外国人のデータ) ¹²⁾

健康成人 20 例を対象として、カナグリフロジン 300mg^{注)} 又はプラセボを単回投与したときのグルコース吸収に及ぼす影響について検討した。

カナグリフロジン群の経口グルコース出現速度 (RaO) は、プラセボ群に比べて最初の 90 分まで低下し、2～6 時間では高くなる傾向にあった。経口吸収グルコース量を反映する RaO AUC のプラセボ群に対するカナグリフロジン群の幾何平均値の比は、0～1 時間で約 31%、0～2 時間で約 20%低かった ($p<0.05$)。カナグリフロジン群の 0～2 時間のグルコース吸収の低下は、2～6 時間でのグルコース吸収が約 34%上昇することで相殺され、結果として、0～6 時間までに吸収された総グルコース量は、プラセボ群よりもカナグリフロジン群でわずかに 5.7%少ないだけであった。プラセボ群に比べて、カナグリフロジン群では最大 RaO は約 24%低下した ($p<0.05$)。

食後の GIP 濃度はプラセボ群に比べて、カナグリフロジン群では約 50%低下した。総 GLP-1 濃度は、カナグリフロジン群とプラセボ群では、食後の最初の 30 分まで同程度であったが、30 分以降ではプラセボ群よりもカナグリフロジン群で高く、IAUC_{0-2h} の平均値はプラセボ群よりもカナグリフロジン群で約 35%大きかった。活性型 GLP-1 濃度では、投与群間の差は小さかった。

.....
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。



(3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験

第Ⅱ相用量設定試験[試験番号：TA-7284-04]¹³⁾

目的	有効性及び安全性について、プラセボを対照に HbA1c の変化量などの有効性評価項目及び有害事象発現割合を指標として検証し、至適用量の検討を行う。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	2 型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・年齢：20 歳以上、80 歳以下 ・HbA1c (NGSP 値)：6.9%以上 9.9%以下の患者 ・観察期開始前 8 週間以上に渡って食事療法・運動療法を実施している患者
主な除外基準	・1 型糖尿病、2 次性糖尿病患者 ・eGFR が 60mL/min/1.73m² 未満の患者 ・尿路感染症を繰り返し発症している患者 ・NYHA 心機能分類でⅢ又はⅣの心不全症状の既往又は合併のある患者 ・重篤な腎疾患又は肝疾患を合併している患者

V. 治療に関する項目

試験方法	4 週間の観察期にプラセボを経口投与後、プラセボ、カナグリフロジン 50mg^{注)}、100mg、200mg^{注)} 又は 300mg^{注)} を 1 日 1 回朝食直前に 12 週間経口投与した。 無作為化 -4 観察期 0 治療期 12 (週) プラセボ プラセボ(75例) カナグリフロジン50mg/日(82例) カナグリフロジン100mg/日(74例) カナグリフロジン200mg/日(77例) カナグリフロジン300mg/日(75例) 食事・運動療法																														
主な評価項目	主要評価項目：治療期終了時における HbA1c (NGSP 値) の変化量 副次評価項目：空腹時血糖値の変化量、体重の変化率																														
結果	<有効性> 主要評価項目である観察期終了時から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c (NGSP 値) 変化量は次表のとおりであり、カナグリフロジン群ではいずれもプラセボ群に対して有意な HbA1c (NGSP 値) の低下を示した (p<0.0001)。また群間比較では 50mg 群と 100mg 群、200mg 群及び 300mg 群の間の p 値はいずれも p<0.05 であった。 副次評価項目である空腹時血糖値の変化量は、カナグリフロジン群ではいずれもプラセボ群に対して有意な低下を示した。なお空腹時血糖値では、群間比較で 50mg 群と 100mg 群、200mg 群及び 300mg 群の間の p 値はいずれも p<0.05 であった。体重の変化率においては、体重の減少が認められた。 観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時、LOCF）までの HbA1c (NGSP 値) 変化量 (FAS) <table><tr><th>投与群</th><th>例数</th><th>ベースライン値 (%)^{a)}</th><th>ベースラインからの変化量 (%)^{b)}</th><th>プラセボ群との差^{b)}</th></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>75</td><td>7.99±0.77</td><td>0.11±0.06</td><td>—</td></tr><tr><td>50mg 群</td><td>82</td><td>8.13±0.78</td><td>-0.61±0.06</td><td>-0.72±0.08* [-0.88,-0.55]</td></tr><tr><td>100mg 群</td><td>74</td><td>8.05±0.86</td><td>-0.80±0.06</td><td>-0.90±0.09* [-1.08,-0.74]</td></tr><tr><td>200mg 群</td><td>75</td><td>8.11±0.88</td><td>-0.79±0.06</td><td>-0.90±0.09* [-1.07,-0.73]</td></tr><tr><td>300mg 群</td><td>75</td><td>8.17±0.81</td><td>-0.88±0.06</td><td>-0.99±0.09* [-1.16,-0.82]</td></tr></table> a) 平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間 LOCF: last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団 共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：観察期終了日の HbA1c (NGSP 値)） 両側検定、*p<0.0001	投与群	例数	ベースライン値 (%) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (%) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}	プラセボ群	75	7.99±0.77	0.11±0.06	—	50mg 群	82	8.13±0.78	-0.61±0.06	-0.72±0.08* [-0.88,-0.55]	100mg 群	74	8.05±0.86	-0.80±0.06	-0.90±0.09* [-1.08,-0.74]	200mg 群	75	8.11±0.88	-0.79±0.06	-0.90±0.09* [-1.07,-0.73]	300mg 群	75	8.17±0.81	-0.88±0.06	-0.99±0.09* [-1.16,-0.82]
投与群	例数	ベースライン値 (%) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (%) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}																											
プラセボ群	75	7.99±0.77	0.11±0.06	—																											
50mg 群	82	8.13±0.78	-0.61±0.06	-0.72±0.08* [-0.88,-0.55]																											
100mg 群	74	8.05±0.86	-0.80±0.06	-0.90±0.09* [-1.08,-0.74]																											
200mg 群	75	8.11±0.88	-0.79±0.06	-0.90±0.09* [-1.07,-0.73]																											
300mg 群	75	8.17±0.81	-0.88±0.06	-0.99±0.09* [-1.16,-0.82]																											

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

結果	観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時、LOCF）までの空腹時血糖値変化量（FAS）				
	投与群	例数	ベースライン値 (mg/dL) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (mg/dL) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}
	プラセボ群	75	170.7±31.9	-3.0±2.2	—
	50mg 群	82	161.4±34.6	-24.7±2.1	-21.7±3.1* [-27.8,-15.6]
	100mg 群	74	161.0±32.1	-33.1±2.2	-30.1±3.2* [-36.4,-23.9]
	200mg 群	75	165.9±31.4	-36.1±2.2	-33.1±3.2* [-39.3,-26.9]
	300mg 群	75	169.1±34.2	-38.3±2.2	-35.3±3.2* [-41.5,-29.1]
a) 平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間 LOCF:last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団 共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：観察期終了日の空腹時血糖値） 両側検定、*p<0.0001					
	観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時、LOCF）までの体重変化率（FAS）				
	投与群	例数	ベースライン値 (kg) ^{a)}	ベースラインからの変化率 (%) ^{a)}	プラセボ群との差 ^{b)}
	プラセボ群	75	72.56±15.36	-1.15±1.87	—
	50mg 群	82	65.77±13.56	-2.97±2.43	-1.82±0.34 [-2.50,-1.14]
	100mg 群	74	68.61±14.86	-3.69±2.25	-2.54±0.35 [-3.24,-1.85]
	200mg 群	76	68.97±14.50	-3.47±1.92	-2.32±0.35 [-3.01,-1.63]
	300mg 群	75	71.30±12.19	-4.50±2.24	-3.35±0.35 [-4.04,-2.66]
a) 平均値±標準偏差、b) 平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間 LOCF:last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団					
<安全性> 副作用の発現割合は、プラセボ群 75 例中 3 例（4.0%）4 件（血中ケトン体増加 2 件、舌変色、中期不眠症、各 1 件）、50mg 群 82 例中 9 例（11.0%）11 件（血中ケトン体増加 4 件、低血糖症 2 件、便秘、悪心、口渇、頻尿、外陰部びらん、各 1 件）、100mg 群 74 例中 16 例（21.6%）21 件（血中ケトン体増加 5 件、上腹部痛 3 件、低血糖症 2 件、外陰部腔カンジダ症、口腔内不快感、空腹、頻尿、緊張性膀胱、湿疹、蕁麻疹、良性前立腺肥大症、末梢冷感、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中蛋白陽性、各 1 件）、200mg 群 77 例中 16 例（20.8%）24 件（血中ケトン体増加 9 件、低血糖症、無症候性低血糖、各 4 件、外陰部炎 2 件、便秘、口渇、筋痙縮、顔面神経麻痺、尿中血陽性、各 1 件）、300mg 群 75 例中 17 例（22.7%）18 件（血中ケトン体増加 6 件、低血糖症、無症候性低血糖、脱水、外陰部腔カンジダ症、外陰部びらん、便秘、口渇、頻尿、そう痒症、体重減少、白血球数減少、尿量増加、各 1 件）であった。副作用は、100mg 群、200mg 群及び 300mg 群で、プラセボ群と比較して有意に高い発現割合を示したが、3 群間の発現割合は同程度であった。					

V. 治療に関する項目

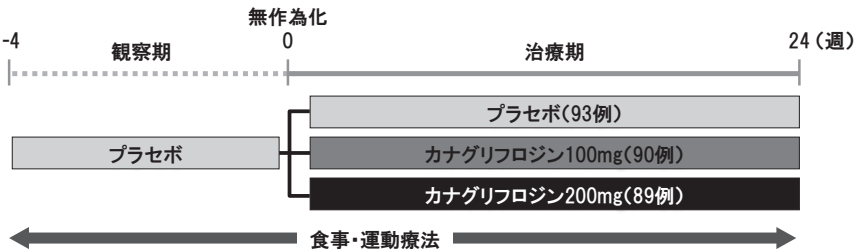
国内臨床試験における低血糖の収集方法と分類

被験者は空腹時（可能な限り早朝空腹時）に少なくとも週 3 日以上血糖自己測定（以下、SMBG）を実施し、血糖値を患者日誌に記載することとした。また、被験者は低血糖が疑われる症状が発現した場合には、可能な限り SMBG を実施し、症状と血糖値を患者日誌に記載することとした。治験責任（分担）医師は被験者の来院時に患者日誌を確認し、被験者が記載した低血糖が疑われる症状や SMBG の血糖値から低血糖と判断した場合は、下表を目安として低血糖を分類した。

事象名	低血糖の分類	
無症候性低血糖	無症候性低血糖	典型的な低血糖症状はないが、血糖値が 70mg/dL 以下
低血糖症	症候性低血糖	典型的な低血糖症状があり、かつ、症状発現時の血糖値が 70mg/dL 以下
	症候性低血糖の疑い	典型的な低血糖症状があるが、血糖自己測定が実施されなかった
	相対的低血糖	典型的な低血糖症状があり、かつ、症状発現時の血糖値が 70mg/dL を超える

比較試験

① 第Ⅲ相検証的試験[試験番号：TA-7284-05]^{14, 15)}

目的	治療期終了時における観察期終了日からの HbA1c 変化量を指標として、カナグリフロジンのプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	2 型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・年齢：20 歳以上 ・HbA1c（NGSP 値）：7.0%以上 10.0%以下の患者 ・観察期開始前 8 週間以上に渡って食事療法・運動療法を実施している患者
主な除外基準	・1 型糖尿病、2 次性糖尿病患者 ・尿路感染症を合併している患者又は観察期開始前 1 年以内に罹患したことがある患者 ・性器感染症を合併している患者又は観察期開始前 1 年以内に罹患したことがある患者 ・NYHA 心機能分類でⅢ又はⅣの心不全症状の既往又は合併のある患者 ・重篤な腎疾患又は肝疾患を合併している患者 ・eGFR が 50mL/min/1.73m ² 未満の患者
試験方法	4 週間の観察期にプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与後、プラセボ、カナグリフロジン 100mg 又は 200mg ^{注)} を 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与した。 
主な評価項目	主要評価項目：治療期終了時における HbA1c（NGSP 値）の変化量 副次評価項目：空腹時血糖値の変化量、糖負荷後 2 時間血糖値の変化量、体重の変化率

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

結果

＜有効性＞

主要評価項目である観察期終了日（ベースライン）から治療期終了時（投与 24 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量は次表のとおりであり、カナグリフロジン群ではいずれもプラセボ群に対して有意な HbA1c（NGSP 値）の低下を示した。HbA1c（NGSP 値）変化量を投与前の eGFR、BMI、HbA1c、インスリン、年齢、罹病期間、体重、HOMA-β、HOMA-R で層別解析したが、いずれの層においても HbA1c の低下が認められた。

副次評価項目である空腹時血糖値の変化量、糖負荷後 2 時間血糖値の変化量、体重の変化率においても、カナグリフロジン群ではいずれもプラセボ群に対して有意な低下あるいは体重減少作用を示した。

観察期終了日（ベースライン）から治療期終了時（投与 24 週時、LOCF）までの HbA1c（NGSP 値）変化量（FAS）

投与群	例数	ベースライン値 (%) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (%) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}
プラセボ群	93	8.04±0.70	0.29±0.07	—
100mg 群	90	7.98±0.73	-0.74±0.07	-1.03±0.10* [-1.23,-0.83]
200mg 群	88	8.04±0.77	-0.76±0.07	-1.05±0.10* [-1.25,-0.85]

a) 平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間
LOCF:last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団
共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：観察期終了日の HbA1c）
対比検定、*p<0.001

患者背景別の観察期終了日（ベースライン）から治療期終了時（投与 24 週時、LOCF）までの HbA1c（NGSP 値）変化量の層別解析（FAS）

層別因子		投与群	被験者数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	24 週後におけるベース ラインからの変化量	
					調整済み 平均値	標準誤差
eGFR (mL/min/ 1.73m ²)	<90	プラセボ群	62	7.99(0.69)	0.21	0.09
		100mg 群	67	7.90(0.72)	-0.69	0.08
		200mg 群	53	7.84(0.64)	-0.58	0.09
	90≤	プラセボ群	31	8.15(0.71)	0.45	0.13
		100mg 群	23	8.20(0.73)	-0.85	0.15
		200mg 群	35	8.35(0.85)	-1.03	0.12
BMI (kg/m ²)	<25.0	プラセボ群	41	7.99(0.69)	0.12	0.08
		100mg 群	46	7.89(0.73)	-0.66	0.07
		200mg 群	47	8.07(0.74)	-0.71	0.07
	25.0≤	プラセボ群	52	8.09(0.71)	0.43	0.12
		100mg 群	44	8.07(0.73)	-0.81	0.13
		200mg 群	41	8.01(0.82)	-0.80	0.13

V. 治療に関する項目

結果	層別因子		投与群	被験者数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	24 週後におけるベース ラインからの変化量	
						調整済み 平均値	標準誤差
	HbA1c (%)	<8.0	プラセボ群	45	7.44(0.27)	0.18	0.07
100mg 群			49	7.43(0.27)	-0.40	0.07	
200mg 群			49	7.49(0.29)	-0.47	0.07	
8.0≦		プラセボ群	48	8.60(0.48)	0.35	0.12	
		100mg 群	41	8.63(0.54)	-1.12	0.13	
		200mg 群	39	8.74(0.60)	-1.07	0.13	
インスリン (μIU/mL)	<5.0	プラセボ群	32	7.98(0.69)	0.03	0.09	
		100mg 群	26	7.96(0.79)	-0.55	0.10	
		200mg 群	31	7.99(0.74)	-0.66	0.09	
	5.0≦	プラセボ群	61	8.07(0.71)	0.43	0.10	
		100mg 群	64	7.99(0.71)	-0.81	0.09	
		200mg 群	57	8.07(0.79)	-0.81	0.10	
年齢（歳）	<65	プラセボ群	68	8.04(0.67)	0.34	0.09	
		100mg 群	63	8.05(0.68)	-0.77	0.10	
		200mg 群	60	8.09(0.78)	-0.84	0.10	
	65≦	プラセボ群	25	8.06(0.79)	0.14	0.09	
		100mg 群	27	7.81(0.83)	-0.65	0.09	
		200mg 群	28	7.94(0.76)	-0.58	0.09	
罹病期間 (年)	<1	プラセボ群	10	8.05(0.69)	0.41	0.24	
		100mg 群	18	8.02(0.53)	-0.67	0.18	
		200mg 群	12	7.88(0.64)	-0.79	0.22	
	1≦ <5	プラセボ群	42	8.08(0.73)	0.12	0.10	
		100mg 群	33	7.88(0.67)	-0.81	0.11	
		200mg 群	41	8.08(0.82)	-0.74	0.10	
	5≦	プラセボ群	41	8.00(0.69)	0.45	0.11	
		100mg 群	39	8.04(0.86)	-0.70	0.11	
		200mg 群	35	8.06(0.77)	-0.77	0.12	
体重 (kg)	<70	プラセボ群	53	8.02(0.77)	0.20	0.07	
		100mg 群	50	7.91(0.75)	-0.68	0.08	
		200mg 群	50	8.01(0.77)	-0.72	0.08	
	70≦	プラセボ群	40	8.08(0.60)	0.41	0.14	
		100mg 群	40	8.07(0.72)	-0.80	0.14	
		200mg 群	38	8.09(0.79)	-0.81	0.14	

結果

層別因子		投与群	被験者数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	24 週後におけるベース ラインからの変化量	
					調整済み 平均値	標準誤差
HOMA-β (%)	<30	プラセボ群	55	8.16(0.74)	0.21	0.09
		100mg 群	43	8.06(0.77)	-0.68	0.10
		200mg 群	59	8.14(0.81)	-0.79	0.08
	30≤	プラセボ群	38	7.87(0.61)	0.41	0.12
		100mg 群	47	7.91(0.70)	-0.77	0.11
		200mg 群	29	7.84(0.66)	-0.71	0.14
HOMA-R	<2.5	プラセボ群	40	7.92(0.68)	0.10	0.08
		100mg 群	35	7.75(0.71)	-0.57	0.09
		200mg 群	41	7.94(0.70)	-0.61	0.08
	2.5≤	プラセボ群	53	8.13(0.71)	0.44	0.11
		100mg 群	55	8.12(0.72)	-0.85	0.10
		200mg 群	47	8.13(0.82)	-0.88	0.11

LOCF:last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団
共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：観察期終了日の HbA1c（NGSP 値））

観察期終了日（ベースライン）から治療期終了時（投与 24 週時、LOCF）までの空腹時血糖値変化量（FAS）

投与群	例数	ベースライン値 (mg/dL) ^{a)}	ベースラインからの 変化量 (mg/dL) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}
プラセボ群	93	163.0±32.6	3.7±2.7	—
100mg 群	90	157.7±35.7	-31.6±2.8	-35.3±3.9* [-43.0,-27.6]
200mg 群	88	165.2±34.5	-31.9±2.8	-35.5±3.9* [-43.3,-27.8]

a) 平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間
LOCF:last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団
共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：観察期終了日の空腹時血糖値）
対比検定、*p<0.0001

観察期終了日（ベースライン）から治療期終了時（投与 24 週時）までの糖負荷後 2 時間血糖値の変化量（FAS）

投与群	例数	ベースライン値 (mg/dL) ^{a)}	ベースラインからの 変化量 (mg/dL) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}
プラセボ群	74	303.0±66.4	-0.5±5.8	—
100mg 群	84	311.7±72.4	-84.9±5.4	-84.4±8.0* [-100.1,-68.7]
200mg 群	82	322.3±77.2	-79.0±5.5	-78.5±8.1* [-94.4,-62.6]

a) 平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間
FAS:最大の解析対象集団
共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：観察期終了日の糖負荷後 2 時間血糖値）
対比検定、*p<0.0001

V. 治療に関する項目

結果	観察期終了日（ベースライン）から治療期終了時（投与 24 週時、LOCF）までの体重の変化率（FAS）				
	投与群	例数	ベースライン値 (kg) ^{a)}	ベースラインからの変化率 (%) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}
	プラセボ群	93	68.57±15.15	-0.76±0.35	—
	100mg 群	90	69.10±14.48	-3.76±0.35	-3.00±0.49* [-3.97,-2.02]
	200mg 群	88	69.88±14.22	-4.02±0.36	-3.26±0.50* [-4.24,-2.28]
a) 平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間 LOCF:last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団 共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：観察期終了日の体重） 対比検定、*p<0.0001 <安全性> <u>血圧に対する影響</u> 治療期終了時における観察期終了日からの収縮期血圧変化量のプラセボ群との差（調整済み平均値±標準誤差）は、100mg 群が-5.16±1.51mmHg、200mg 群が-3.52±1.52mmHg であり、いずれの群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下を認めた（100mg 群 p<0.001、200mg 群 p=0.021）。 拡張期血圧は観察期終了日に比べ低下していたが、200mg 群は 24 週までプラセボ群と統計学的に有意な差は認められなかった。					
観察期終了日（ベースライン）から治療期終了時（投与 24 週時、LOCF）までの収縮期血圧変化量（FAS）					
	投与群	例数	ベースライン値 (mmHg) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (mmHg) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}
	プラセボ群	93	128.22±13.94	-2.72±1.06	—
	100mg 群	90	126.80±13.01	-7.88±1.08	-5.16±1.51* [-8.14,-2.18]
	200mg 群	88	128.54±14.25	-6.24±1.09	-3.52±1.52** [-6.52,-0.53]
a) 平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間 LOCF:last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団 共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：観察期終了日の収縮期血圧） 対比検定、*p < 0.001、**p=0.021					

結果

患者背景別の観察期終了日（ベースライン）から治療期終了時（投与 24 週時、LOCF）までの収縮期血圧変化量の層別解析（FAS）

層別因子		投与群	被験者数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	24 週後におけるベース ラインからの変化量	
					調整済み 平均値	標準誤差
高血圧合併症	有	プラセボ群	45	135.01(11.35)	-3.75	1.63
		100mg 群	43	131.51(12.69)	-9.01	1.67
		200mg 群	48	134.72(13.17)	-7.00	1.57
	無	プラセボ群	48	121.85(13.21)	-1.57	1.37
		100mg 群	47	122.49(11.86)	-6.71	1.39
		200mg 群	40	121.12(11.85)	-5.73	1.50
降圧薬	有	プラセボ群	26	131.87(12.06)	-4.61	2.25
		100mg 群	25	131.40(13.86)	-7.54	2.30
		200mg 群	25	130.16(14.28)	-8.90	2.30
	無	プラセボ群	67	126.80(14.44)	-1.98	1.19
		100mg 群	65	125.03(12.33)	-7.99	1.21
		200mg 群	63	127.89(14.30)	-5.24	1.23
収縮期血圧 (mmHg)	<130	プラセボ群	50	117.85(8.49)	0.07	1.43
		100mg 群	55	118.60(8.35)	-4.53	1.37
		200mg 群	45	116.92(8.29)	-3.57	1.51
	130 ≤	プラセボ群	43	140.28(8.04)	-6.23	1.59
		100mg 群	35	139.68(7.26)	-11.93	1.76
		200mg 群	43	140.69(7.27)	-9.79	1.59

LOCF:last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団

共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：観察期終了日の収縮期血圧）

観察期終了日（ベースライン）から治療期終了時（投与 24 週時、LOCF）までの拡張期血圧変化量（FAS）

投与群	例数	ベースライン値 (mmHg) ^{a)}	ベースラインからの 変化量 (mmHg) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}
プラセボ群	93	78.17 ± 10.25	-1.84 ± 0.72	—
100mg 群	90	77.71 ± 9.10	-4.44 ± 0.73	-2.61 ± 1.03* [-4.63,-0.58]
200mg 群	88	77.63 ± 10.35	-2.66 ± 0.74	-0.83 ± 1.03** [-2.86,1.21]

a) 平均値 ± 標準偏差、b) 調整済み平均値 ± 標準誤差、[] は両側 95%信頼区間

LOCF:last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団

共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：観察期終了日の拡張期血圧）

対比検定、*p=0.012、**p=0.424

V. 治療に関する項目

結果

患者背景別の観察期終了日（ベースライン）から治療期終了時（投与 24 週時、LOCF）までの拡張期血圧変化量の層別解析（FAS）						
層別因子		投与群	被験者数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	24 週後におけるベース ラインからの変化量	
					調整済み 平均値	標準誤差
高血圧合併症	有	プラセボ群	45	81.46(9.00)	-2.68	1.08
		100mg 群	43	80.28(9.12)	-4.73	1.10
		200mg 群	48	80.34(10.60)	-3.73	1.04
	無	プラセボ群	48	75.09(10.48)	-1.02	0.97
		100mg 群	47	75.35(8.50)	-4.11	0.98
		200mg 群	40	74.37(9.13)	-1.50	1.07
降圧薬	有	プラセボ群	26	78.58(9.24)	-3.67	1.52
		100mg 群	25	79.20(8.86)	-4.11	1.55
		200mg 群	25	75.84(10.61)	-4.87	1.56
	無	プラセボ群	67	78.01(10.67)	-1.13	0.81
		100mg 群	65	77.13(9.19)	-4.59	0.82
		200mg 群	63	78.34(10.24)	-1.76	0.83
拡張期血圧 (mmHg)	<80	プラセボ群	49	70.44(6.80)	-1.75	0.94
		100mg 群	54	71.78(5.49)	-2.46	0.90
		200mg 群	48	70.17(6.96)	-1.17	0.95
	80≤	プラセボ群	44	86.78(5.40)	-2.15	1.11
		100mg 群	36	86.60(5.40)	-7.01	1.23
		200mg 群	40	86.58(5.47)	-4.57	1.16

LOCF: last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団
共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：観察期終了日の拡張期血圧）

副作用

副作用は、プラセボ群で 93 例中 14 例（15.1%）19 件、100mg 群で 90 例中 22 例（24.4%）36 件、200mg 群で 89 例中 25 例（28.1%）43 件に発現した。
カナグリフロジン群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群の 2 倍以上であった副作用は、100mg 群では頻尿 4 例（4.4%）、尿中血陽性 2 例（2.2%）、体重減少 2 例（2.2%）、胃炎 2 例（2.2%）、200mg 群では血中ケトン体増加 6 例（6.7%）、無症候性低血糖 5 例（5.6%）、尿中ケトン体陽性 2 例（2.2%）であった。副作用として最も多く報告された事象は血中ケトン体増加及び無症候性低血糖であり、いずれもカナグリフロジン群において用量依存傾向が認められた。程度が高度の副作用は認められず、中等度の副作用は、関節周囲炎がプラセボ群 1 例（1.1%）、歯周炎が 100mg 群 1 例（1.1%）で認められた。

② 国際共同第Ⅲ相試験（試験番号：DNE3001）^{16, 17)}

目的	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、及び心血管死から成る複合評価項目への進行を抑制する効果があるか否かを評価する
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
対象	最大承認用量の ACEi 又は ARB による標準治療を受けている 2 型糖尿病、ステージ 2 又は 3 の CKD 及び顕性アルブミン尿を伴う患者

主な登録基準	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 90mL/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）300mg/gCrを超えて 5000mg/gCr以下（33.9mg/mmolを超えて 565.6mg/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。
主な除外基準	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 180mmHg以上及び／又は拡張期血圧 100mmHg以上） 4) スクリーニング中の血中カリウム値が 5.5mmol/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ヵ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ヵ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頸部上皮内癌、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
試験方法	カナグリフロジン 100mg 又はプラセボを1日1回 115週間（平均値）投与した。本剤投与中に eGFR が 30mL/min/1.73m ² 未満に低下した場合も本剤投与を継続可とした。 薬物治療の最適化 血糖降下薬、 脂質低下薬、降圧薬 ACE阻害薬またはARB^{※1} ベースライン -2 プラセボ導入 0 26 52 78 104 130 (週) 中間解析^{※2} 最終来院試験終了^{※3} スクリーニング (E) (R) 評価時点：0週時点より最終来院時まで26週ごと^{※4} 二重盲検 追跡期間：2.62年（中央値） (E) 組み入れ (R) 無作為化 ※1：無作為化前に4週間以上、承認されている最大の用量もしくは最大耐用量を服用 ※2：主要評価項目のイベントが事前に規定した例数に達した時点 ※3：主要評価項目の複合エンドポイントが設定された件数に達した日（585件にイベント発現） ※4：血清クレアチニン値（複合エンドポイントの構成要素）は、3、13週時も評価

V. 治療に関する項目

主な評価項目	主要評価項目： 血清クレアチニンの倍化、ESKD、腎死、及び心血管死から成る複合評価項目 副次評価項目： ・ 心血管死、及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目 ・ 心血管死、非致死性心筋梗塞、及び非致死性脳卒中（3-point MACE）から成る複合評価項目 ・ 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 ・ 心血管死 ・ 原因を問わないすべての死亡 ・ 心血管死、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心血管の複合評価項目										
結果	<有効性> 主要評価項目： ・ 全体集団 カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して、主要評価項目のリスクを有意に 30%（HR：0.70、95%CI：0.59～0.82、$p<0.0001$）低減し、この結果により本試験の主要目的を達成した。確認されたリスク減少は、主要評価項目の個々のイベントすべてについて、同様にカナグリフロジン群に有利な結果であった。 表 国際共同第Ⅲ相試験の結果 <table><tr><th></th><th>カナグリフロジン 100mg (n = 2202)</th><th>プラセボ (n = 2199)</th><th>ハザード比^{a)} [95%信頼区間]</th><th>p 値</th></tr><tr><td>複合エンド ポイント</td><td>43.2/1000 人年 (245 例：血清クレアチニンの倍化 74 例、ESRD^{b)}への進展 79 例、腎死 0 例、心血管死 92 例)</td><td>61.2/1000 人年 (340 例：血清クレアチニンの倍化 122 例、ESRD^{b)}への進展 101 例、腎死 1 例、心血管死 116 例)</td><td>0.70 [0.59, 0.82]</td><td><0.0001</td></tr></table> a) スクリーニング時の eGFR（mL/min/1.73m²）（30 以上 45 未満、45 以上 60 未満、60 以上 90 未満）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定、両側有意水準 0.022 b) eGFR < 15mL/min/1.73m²、慢性透析療法又は腎臓移植 eGFR：推算糸球体濾過量、ESRD：末期腎不全 図 主要評価項目の初回発現の Kaplan-Meier プロット ・ 日本人集団 日本人集団では、一部の項目でイベントの発現数が両群合計で 10 名以下の項目があり、イベントの発現数が限られているものの、カナグリフロジン群ではプラセボ群と比較して、主要評価項目のリスクを数値的に 10%低減した（HR：0.90、95%CI：0.28～2.90、$p=0.8655$）。また、個々のイベントにおいて、カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して、数値的に血清クレアチニンの倍化のリスクを 39%低減し（HR：0.61、95%CI：0.16～2.24、$p=0.4522$）、ESKD のリスクを 25%低減した（HR：0.75、95%CI：0.16～3.52、$p=0.7105$）。		カナグリフロジン 100mg (n = 2202)	プラセボ (n = 2199)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値	複合エンド ポイント	43.2/1000 人年 (245 例：血清クレアチニンの倍化 74 例、ESRD ^{b)} への進展 79 例、腎死 0 例、心血管死 92 例)	61.2/1000 人年 (340 例：血清クレアチニンの倍化 122 例、ESRD ^{b)} への進展 101 例、腎死 1 例、心血管死 116 例)	0.70 [0.59, 0.82]	<0.0001
	カナグリフロジン 100mg (n = 2202)	プラセボ (n = 2199)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値							
複合エンド ポイント	43.2/1000 人年 (245 例：血清クレアチニンの倍化 74 例、ESRD ^{b)} への進展 79 例、腎死 0 例、心血管死 92 例)	61.2/1000 人年 (340 例：血清クレアチニンの倍化 122 例、ESRD ^{b)} への進展 101 例、腎死 1 例、心血管死 116 例)	0.70 [0.59, 0.82]	<0.0001							

結果	副次評価項目： ・全体集団 副次評価項目の解析は、事前に規定した階層に従って逐次的に実施し、これを評価項目が両側α水準0.038で有意性を示さなくなるまで継続した。カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して以下の評価項目のリスクを有意に減少させた。 ・心血管死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目のリスクを31%低減 (HR : 0.69、95%CI : 0.57~0.83、p=0.0001) ・Major Adverse Cardiovascular Events (以下、MACE) (非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中及び心血管死から成る複合評価項目) のリスクを20%低減 (HR : 0.80、95%CI : 0.67~0.95、p=0.0121) ・入院に至るうっ血性心不全のリスクを39%低減 (HR : 0.61、95%CI : 0.47~0.80、p=0.0003) ・腎臓の複合評価項目 (血清クレアチニンの倍化、ESKD、及び腎死から成る複合評価項目) のリスクを34%低減 (HR : 0.66、95%CI : 0.53~0.81、p<0.0001) ・日本人集団 主要評価項目と同様にイベントの発現数が限られているものの、カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して以下の評価項目のリスクを数値的に減少させた。 ・心血管死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目のリスクを数値的に33%低減 (HR : 0.67、95%CI : 0.11~4.17、p=0.6675) ・MACE のリスクを4%低減 (HR : 0.96、95%CI : 0.19~4.93、p=0.9582) ・腎臓の複合評価項目のリスクを39%低減 (HR : 0.61、95%CI : 0.16~2.24、p=0.4522) ・CV 死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、入院に至るうっ血性心不全、入院に至る不安定狭心症から成る CV の複合評価項目のリスクを35%低減 (HR : 0.65、95%CI : 0.14~3.02、p=0.5858) なお、入院に至るうっ血性心不全については、カナグリフロジン群でイベントが発現しなかったため HR が算出されなかったが、プラセボ群では3名に発現した。 <安全性> 重篤な有害事象の1000人年あたりの発現率は、カナグリフロジン群、プラセボ群それぞれ145.17、164.36であった。 副作用はカナグリフロジン群、プラセボ群それぞれ2200例中469例 (21.3%)、2197例中361例 (16.4%) に認められた。 主な副作用はカナグリフロジン群、プラセボ群それぞれ低血糖が100例 (4.5%)、92例 (4.2%)、尿路感染が80例 (3.6%)、49例 (2.2%)、高カリウム血症が35例 (1.6%)、24例 (1.1%)、血中クレアチニン増加が30例 (1.4%)、20例 (0.9%)、糸球体濾過率減少が22例 (1.0%)、21例 (1.0%) 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737例 (33.5%)、プラセボ群806例 (36.7%)、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267例 (12.1%)、プラセボ群286例 (13.0%)、死亡に至った有害事象は、カナグリフロジン群109例 (5.0%)、プラセボ群122例 (5.6%) であった。 日本人集団の重篤な有害事象の発現割合は、カナグリフロジン群19例 (33.3%)、プラセボ群17例 (32.1%)、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6例 (10.5%)、プラセボ群7例 (13.2%)、死亡に至った有害事象は、カナグリフロジン群1例 (1.8%)、プラセボ群1例 (1.9%) であった。 最も多く発現した注目すべき有害事象は、カナグリフロジン群では腎臓関連の有害事象 (急性腎障害を含む) 290例 (13.2%)、尿路感染245例 (11.1%)、低血糖225例 (10.2%)、血液量減少症144例 (6.5%)、プラセボ群では腎臓関連の有害事象 (急性腎障害を含む) 388例 (17.7%)、低血糖240例 (10.9%)、尿路感染221例 (10.1%)、血液量減少症115例 (5.2%) であった。 日本人集団の注目すべき有害事象は、カナグリフロジン群では血液量減少症10例 (17.5%)、低血糖7例 (12.3%)、尿路感染6例 (10.5%)、腎臓関連の有害事象 (急性腎障害を含む) 5例 (8.8%)、プラセボ群では血液量減少症12例 (22.6%)、腎臓関連の有害事象 (急性腎障害を含む) 9例 (17.0%)、低血糖8例 (15.1%)、尿路感染4例 (7.5%)、浸透圧利尿4例 (7.5%) であった。
----	--

V. 治療に関する項目

③ 国内第Ⅲ相試験（試験番号：TA-7284-14）¹⁸⁾

目的	最大承認用量の ACEi 又は ARB による標準治療を受けている 2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）の患者を対象にカナグリフロジンを投与した際の有効性及び安全性を評価する
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	最大承認用量の ACEi 又は ARB による標準治療を受けている 2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期（顕性腎症期）の患者
主な登録基準	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。 (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 30mL/min/1.73m² 以上 90mL/min/1.73m² 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 300mg/gCr 以上 5000mg/gCr 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。
主な除外基準	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osis、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 180mmHg 以上、又は拡張期血圧が 100mmHg 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 5.5mmol/L をを超える患者。 (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。

主な除外基準	(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。
試験方法	カナグリフロジン 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回 104 週間投与（308 例）した。本剤投与中に eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満に低下した場合も本剤投与を継続可とした。 なお、非糖尿病性の腎臓病と診断された患者は除外された。 The diagram illustrates the study timeline. It starts with a screening period (スクリーニング期) from -6 to -2 weeks, followed by an observation period (観察期) from -2 to 0 weeks. At week 0, treatment begins (治療期開始日). The treatment period (治療期) lasts for 104 weeks. A follow-up period (後観察期) follows, ending at 108 weeks. Key events are marked: (A) Consent (同意) at -6 weeks, (E) Randomization (組み入れ) at -2 weeks, and (R) Assessment (無作為化) at 0 weeks. The timeline also indicates two interim assessments (二重盲検) during the treatment period. Text boxes specify: 'カナグル100mg' and 'プラセボ' for the treatment groups; 'ACE阻害薬またはARB^{※1} 食事療法・運動療法^{※2}' for the control group; 'visit: 0週時点より52週後まで4週ごと、88週後まで12週ごとおよび104週、後観察期4週後^{※4}' for the assessment schedule; and '二重盲検' for the blinding status. ※1：原則、スクリーニング期開始日5週以上前から最大承認用量で使用 ※2：治療期開始日12週以上前から実施、治療期開始日以降も継続 ※3：-12週より治療期開始日までに使用禁止薬をwash-out ※4：評価時点は、調査項目により異なる（評価項目参照）
主な評価項目	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） 副次評価項目： - 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） - 各評価時点の eGFR の観察期開始日及び治療期開始日の平均値からの変化量及び変化率 - 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、心血管死から成る複合評価項目 - 心血管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 - 心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目 - 入院に至るうっ血性心不全 - ESRD、血清クレアチニンの倍化、腎死から成る腎臓の複合評価項目 - 心血管死 - 原因を問わないすべての死亡 - 心血管死、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心血管死の複合評価項目 - 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 - 各評価時点の HbA1c の治療期開始日からの変化量 - 各評価時点の空腹時血糖の治療期開始日からの変化量 - 各評価時点の血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の治療期開始日からの変化量 - 各評価時点の脂質（HDL-C、空腹時中性脂肪）の治療期開始日からの変化量及び変化率

V. 治療に関する項目

主な評価項目	・各評価時点の体重の治療期開始日からの変化量及び変化率 ・各評価時点の空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の治療期開始日からの変化率									
結果	<有効性> 主要評価項目： Multiple imputation 法により欠測を補完した治療期 104 週後の eGFR 30% decline 発生割合の群間差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値は 11.3% (95%CI: 1.2～21.5) であった。 表 国内第Ⅲ相試験の結果 <table><tr><td>評価項目</td><td>カナグリフロジン 100mg (n = 154)</td><td>プラセボ (n = 154)</td></tr><tr><td>eGFR30%低下発生割合(%)^{a)}</td><td>18.2</td><td>29.5</td></tr><tr><td>群間差 [95%信頼区間]^{b)}</td><td colspan="2">11.3 [1.2, 21.5]</td></tr></table> a) Multiple imputation 法により欠測を補完したため、達成した被験者数は提示していない。 b) Farrington-Manning 法 副次評価項目： eGFR 40% decline 発生割合の群間差（プラセボ群－カナグリフロジン群）の点推定値は 3.8% (95%CI: -17.7～25.3) であり、eGFR 30% decline 発生割合と同様に群間差の点推定値が 0 を上回る結果であった。 各イベントの結果では、血清クレアチニンの倍化、ESRD、腎死、及び心血管死から成る複合評価項目のリスクをカナグリフロジン群はプラセボ群と比較して、数値的に 40% (HR: 0.60、95%CI: 0.23～1.55、p=0.293) 低減した。また、以下のイベントについて HR が 1.0 を下回り、カナグリフロジン群でプラセボ群と比較して数値的にリスク低減が認められた。 ・心血管死及び入院に至るうっ血性心不全から成る複合評価項目 (HR: 0.96) ・入院に至るうっ血性心不全 (HR: 0.34) ・ESRD、血清クレアチニンの倍化、腎死から成る腎臓の複合評価項目 (HR: 0.38) 一方で、心血管死、原因を問わないすべての死亡、非致死性心筋梗塞を含む以下の 4 つのイベント項目では HR が 1.0 を上回り、数値的にリスクの低減は認められなかった。 ・心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中から成る複合評価項目 (HR: 2.95) ・心血管死 (HR: 2.76) ・原因を問わないすべての死亡 (HR: 3.77) ・心血管死、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心血管の複合評価項目 (HR: 1.42) <安全性> 重篤な有害事象の発現割合は、カナグリフロジン群 43 例 (27.9%)、プラセボ群 33 例 (21.4%) 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 22 例 (14.3%)、プラセボ群 10 例 (6.5%) であった。 死亡に至った有害事象は、カナグリフロジン群 4 例 (2.6%)、プラセボ群 2 例 (1.3%) であった。 副作用はカナグリフロジン群 154 例中 35 例 (22.7%) 及びプラセボ群 154 例中 31 例 (20.1%) に認められた。主な副作用は低血糖がカナグリフロジン群 13 例 (8.4%) 及びプラセボ群 10 例 (6.5%)、血中ブドウ糖減少がカナグリフロジン群 13 例 (8.4%) 及びプラセボ群 7 例 (4.5%)、頻尿がカナグリフロジン群 4 例 (2.6%) 及びプラセボ群 0 例、血中ケトン体増加がカナグリフロジン群 3 例 (1.9%) 及びプラセボ群 2 例 (1.3%) であった。	評価項目	カナグリフロジン 100mg (n = 154)	プラセボ (n = 154)	eGFR30%低下発生割合(%) ^{a)}	18.2	29.5	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	11.3 [1.2, 21.5]	
評価項目	カナグリフロジン 100mg (n = 154)	プラセボ (n = 154)								
eGFR30%低下発生割合(%) ^{a)}	18.2	29.5								
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	11.3 [1.2, 21.5]									

国内臨床試験（2 型糖尿病を対象）における低血糖の収集方法と分類

被験者は空腹時（可能な限り早朝空腹時）に少なくとも週 3 日以上血糖自己測定（以下、SMBG）を実施し、血糖値を患者日誌に記載することとした。また、被験者は低血糖が疑われる症状が発現した場合には、可能な限り SMBG を実施し、症状と血糖値を患者日誌に記載することとした。治験責任（分担）医師は被験者の来院時に患者日誌を確認し、被験者が記載した低血糖が疑われる症状や SMBG の血糖値から低血糖と判断した場合は、下表を目安として低血糖を分類した。

事象名	低血糖の分類	
無症候性低血糖	無症候性低血糖	典型的な低血糖症状はないが、血糖値が 70mg/dL 以下
低血糖症	症候性低血糖	典型的な低血糖症状があり、かつ、症状発現時の血糖値が 70mg/dL 以下
	症候性低血糖の疑い	典型的な低血糖症状があるが、血糖自己測定が実施されなかった
	相対的低血糖	典型的な低血糖症状があり、かつ、症状発現時の血糖値が 70mg/dL を超える

④（参考）第Ⅲ相メトホルミン及びスルホニルウレア剤併用プラセボ対照試験（海外試験）[試験番号：DIA3002]¹⁹⁾

メトホルミン及びスルホニルウレア剤による併用療法で血糖コントロールが不良な 2 型糖尿病被験者を対象に、カナグリフロジンの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較した。

＜有効性＞

26 週における、HbA1c のベースラインからの変化量のプラセボ群（156 例）との差（調整済み平均値）は 300mg^注 群（156 例）で -0.92% 及び 100mg 群（157 例）で -0.71% であり、プラセボ群に比べて、統計学的に有意な差が見られた（いずれも $p < 0.001$ ）。HbA1c のベースラインからの変化量（調整済み平均値）の経時的推移から、300mg 群及び 100mg 群ではいずれも 12 週までに、HbA1c は速やかに低下した。300mg 群では 12 週以降おおむね一定となり、100mg 群では 12 週の最低値よりわずかに上昇した。カナグリフロジン群では、多くの被験者で 26 週におけるベースラインから HbA1c は低下した（300mg 群では 90% 以上の被験者）。一方、プラセボ群では約 60% の被験者で低下が見られた。ベースラインから HbA1c が 1% 以上低下した被験者は、100mg 群では約半数、300mg 群ではほぼ 60% であったが、プラセボ群では約 15% であった。

＜安全性＞

有害事象の発現割合^{*)}はプラセボ群 63.5%、100mg 群 57.3% 及び 300mg^注 群 62.2% で、プラセボ群及び 300mg 群に比べて 100mg 群でわずかに低かった。治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 14.1% に比べて 100mg 群 22.3% 及び 300mg 群 29.5% で高かった。中止に至った有害事象の発現割合は低かったが、プラセボ群に比べてカナグリフロジン群でやや高かった。重篤な有害事象の発現割合はいずれの群でも低く、プラセボ群と比べてカナグリフロジン群で低かった。死亡例はなかった。

低血糖症の発現割合^{**)}は、プラセボ群 3.8%、100mg 群 7.0%、300mg 群 5.8% であった。

*：レスキュー治療開始前の集計、**：レスキュー治療開始後を含む集計

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

⑤ (参考) 第Ⅲ相メトホルミン及びピオグリタゾン併用プラセボ対照試験 (海外試験) [試験番号 : DIA3012]²⁰⁾

メトホルミン及びピオグリタゾンによる併用療法で血糖コントロールが不良な 2 型糖尿病被験者を対象に、カナグリフロジンの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較した。

<有効性>

26 週における、HbA1c のベースラインからの変化量のプラセボ群 (115 例) との差 (調整済み平均値) は 300mg^{注)} 群 (114 例) で -0.76% 及び 100mg 群 (113 例) で -0.62% であり、プラセボ群に比べて、統計学的に有意な差が見られた (いずれも $p < 0.001$)。カナグリフロジンの両群で、HbA1c のベースラインからの速やかな低下が 12 週までに認められ、それ以降では、300mg 群では漸減し、100mg 群ではわずかな低下を示した。プラセボ群では、HbA1c はコア期間の 12 週までベースラインから漸減したが、その後は明らかな定常状態が見られた。カナグリフロジンの両群では高い割合 (約 90%) の被験者で、26 週において HbA1c はベースラインから低下した。300mg 群ではほぼ半数の被験者で、100mg 群では約 40% の被験者で、HbA1c はベースラインから 1% 以上低下した。それに対して、プラセボ群では HbA1c が 1% 以上低下した被験者は 20% よりもわずかに少なかった。

<安全性>

有害事象の発現割合^{*)} はプラセボ群 64.3%、100mg 群 59.3% 及び 300mg^{注)} 群 65.8% であり、プラセボ群に比べて 100mg 群及び 300mg 群の発現割合に違いは見られなかった。試験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、100mg 群 (18.6%) ではプラセボ群 (23.5%) と同程度であり、300mg 群 (26.3%) ではプラセボ群に比べてわずかに高かった。重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び試験薬との因果関係がある中止に至った有害事象の発現割合はいずれも低く、投与群間で明らかな違いは見られなかった。試験薬との因果関係がある重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

低血糖症の発現割合^{**)} は、プラセボ群 1.7%、100mg 群 0.9%、300mg 群 5.3% であった。

* : レスキュー治療開始前の集計、** : レスキュー治療開始後を含む集計

2) 安全性試験 :

第Ⅲ相単独又は併用療法長期投与試験 [試験番号 : TA-7284-06]^{21, 22)}

目的	カナグリフロジンを単独又は血糖降下薬 (スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビッグアニド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4 阻害薬のうち 1 剤) との併用で 1 日 1 回 52 週間投与した際の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、長期投与試験
対象	2 型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・ 年齢 : 20 歳以上 ・ HbA1c (NGSP 値) : 単独療法群 : 7.0% 以上 10.0% 以下の患者 併用療法群 : 7.0% 以上 10.6% 以下の患者 ・ 治療期開始前 12 週間以上に渡って食事療法・運動療法を実施している患者又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬を投与している患者

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

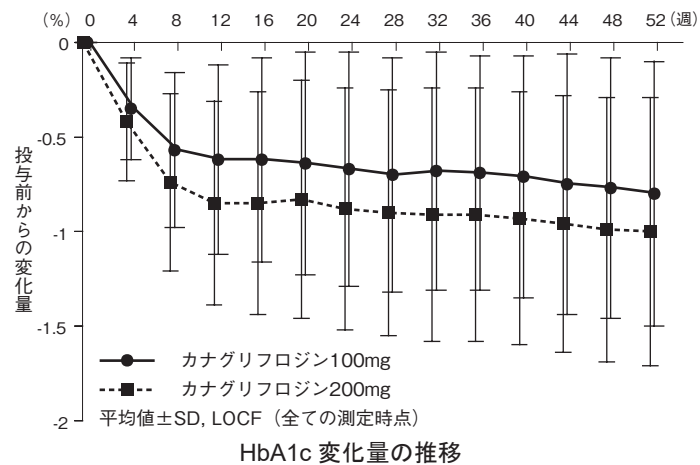
主な除外基準	・ 1 型糖尿病、2 次性糖尿病患者 ・ 尿路感染症を合併している患者 ・ 性器感染症を合併している患者 ・ NYHA 心機能分類でⅢ又はⅣの心不全症状の既往又は合併のある患者 ・ 重篤な腎疾患又は肝疾患を合併している患者 ・ eGFR が 50mL/min/1.73m² 未満の患者																																																																											
試験方法	カナグリフロジン 100mg 又は 200mg^{注)} を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与した。 0 治療期 52 (週) 単独療法群 カナグリフロジン100mg(127例) カナグリフロジン200mg(253例) 食事・運動療法 併用療法群 カナグリフロジン100mg(457例) カナグリフロジン200mg(462例) DPP-4、SU、BG、α-GI、TZD、グリニドのうち1剤 食事・運動療法 DPP-4 阻害薬 (DPP-4)、スルホニルウレア剤 (SU)、ビッグアナイド系薬剤 (BG)、α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)、チアゾリジン系薬剤 (TZD)、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド)																																																																											
主な評価項目	HbA1c 変化量 (NGSP 値)、空腹時血糖値の変化量、体重の変化率																																																																											
結果	<有効性> 治療期開始日から治療期終了時 (投与 52 週時) までの HbA1c (NGSP 値) 変化量とその推移、空腹時血糖値の変化量とその推移、体重の変化率の推移は次表又は次図のとおりであり、単独療法群、併用療法群のいずれの群も 4 週後に HbA1c (NGSP 値) 低下、空腹時血糖値低下及び体重減少を示し、その効果は 52 週後まで維持した。 治療期開始日 (ベースライン) から治療期終了時 (投与 52 週時、LOCF) までの HbA1c (NGSP 値) 変化量 (FAS) <table><tr><th colspan="2">治療方法</th><th>投与量</th><th>例数</th><th>ベースライン値 (%)</th><th>ベースラインからの変化量 (%)</th></tr><tr><td colspan="2" rowspan="2">単独療法</td><td>100mg</td><td>127</td><td>7.84±0.71</td><td>-0.80±0.70[-0.92,-0.67]</td></tr><tr><td>200mg</td><td>252</td><td>7.95±0.74</td><td>-1.00±0.71[-1.09,-0.91]</td></tr><tr><td rowspan="12">併用療法</td><td rowspan="2">スルホニルウレア剤</td><td>100mg</td><td>124</td><td>8.18±0.99</td><td>-0.96±0.69[-1.08,-0.84]</td></tr><tr><td>200mg</td><td>125</td><td>8.27±0.88</td><td>-1.04±0.76[-1.17,-0.90]</td></tr><tr><td rowspan="2">ビッグアナイド系薬剤</td><td>100mg</td><td>72</td><td>7.87±0.75</td><td>-0.87±0.63[-1.02,-0.73]</td></tr><tr><td>200mg</td><td>76</td><td>8.07±0.90</td><td>-1.04±0.67[-1.19,-0.88]</td></tr><tr><td rowspan="2">α-グルコシダーゼ阻害薬</td><td>100mg</td><td>62</td><td>8.02±0.84</td><td>-0.91±0.81[-1.11,-0.70]</td></tr><tr><td>200mg</td><td>60</td><td>8.15±0.96</td><td>-1.17±0.80[-1.37,-0.96]</td></tr><tr><td rowspan="2">速効型インスリン分泌促進薬</td><td>100mg</td><td>65</td><td>8.25±0.91</td><td>-1.06±1.01[-1.31,-0.81]</td></tr><tr><td>200mg</td><td>64</td><td>7.89±0.76</td><td>-0.93±0.84[-1.14,-0.72]</td></tr><tr><td rowspan="2">チアゾリジン系薬剤</td><td>100mg</td><td>63</td><td>8.10±1.04</td><td>-1.04±0.88[-1.26,-0.82]</td></tr><tr><td>200mg</td><td>62</td><td>8.22±1.09</td><td>-1.04±1.01[-1.30,-0.78]</td></tr><tr><td rowspan="2">DPP-4 阻害薬</td><td>100mg</td><td>71</td><td>8.19±0.85</td><td>-1.04±0.76[-1.22,-0.86]</td></tr><tr><td>200mg</td><td>74</td><td>8.33±0.89</td><td>-1.26±0.69[-1.42,-1.10]</td></tr></table> 平均値±標準偏差、[] は両側 95%信頼区間 LOCF: last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団					治療方法		投与量	例数	ベースライン値 (%)	ベースラインからの変化量 (%)	単独療法		100mg	127	7.84±0.71	-0.80±0.70[-0.92,-0.67]	200mg	252	7.95±0.74	-1.00±0.71[-1.09,-0.91]	併用療法	スルホニルウレア剤	100mg	124	8.18±0.99	-0.96±0.69[-1.08,-0.84]	200mg	125	8.27±0.88	-1.04±0.76[-1.17,-0.90]	ビッグアナイド系薬剤	100mg	72	7.87±0.75	-0.87±0.63[-1.02,-0.73]	200mg	76	8.07±0.90	-1.04±0.67[-1.19,-0.88]	α-グルコシダーゼ阻害薬	100mg	62	8.02±0.84	-0.91±0.81[-1.11,-0.70]	200mg	60	8.15±0.96	-1.17±0.80[-1.37,-0.96]	速効型インスリン分泌促進薬	100mg	65	8.25±0.91	-1.06±1.01[-1.31,-0.81]	200mg	64	7.89±0.76	-0.93±0.84[-1.14,-0.72]	チアゾリジン系薬剤	100mg	63	8.10±1.04	-1.04±0.88[-1.26,-0.82]	200mg	62	8.22±1.09	-1.04±1.01[-1.30,-0.78]	DPP-4 阻害薬	100mg	71	8.19±0.85	-1.04±0.76[-1.22,-0.86]	200mg	74	8.33±0.89	-1.26±0.69[-1.42,-1.10]
治療方法		投与量	例数	ベースライン値 (%)	ベースラインからの変化量 (%)																																																																							
単独療法		100mg	127	7.84±0.71	-0.80±0.70[-0.92,-0.67]																																																																							
		200mg	252	7.95±0.74	-1.00±0.71[-1.09,-0.91]																																																																							
併用療法	スルホニルウレア剤	100mg	124	8.18±0.99	-0.96±0.69[-1.08,-0.84]																																																																							
		200mg	125	8.27±0.88	-1.04±0.76[-1.17,-0.90]																																																																							
	ビッグアナイド系薬剤	100mg	72	7.87±0.75	-0.87±0.63[-1.02,-0.73]																																																																							
		200mg	76	8.07±0.90	-1.04±0.67[-1.19,-0.88]																																																																							
	α-グルコシダーゼ阻害薬	100mg	62	8.02±0.84	-0.91±0.81[-1.11,-0.70]																																																																							
		200mg	60	8.15±0.96	-1.17±0.80[-1.37,-0.96]																																																																							
	速効型インスリン分泌促進薬	100mg	65	8.25±0.91	-1.06±1.01[-1.31,-0.81]																																																																							
		200mg	64	7.89±0.76	-0.93±0.84[-1.14,-0.72]																																																																							
	チアゾリジン系薬剤	100mg	63	8.10±1.04	-1.04±0.88[-1.26,-0.82]																																																																							
		200mg	62	8.22±1.09	-1.04±1.01[-1.30,-0.78]																																																																							
	DPP-4 阻害薬	100mg	71	8.19±0.85	-1.04±0.76[-1.22,-0.86]																																																																							
		200mg	74	8.33±0.89	-1.26±0.69[-1.42,-1.10]																																																																							

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

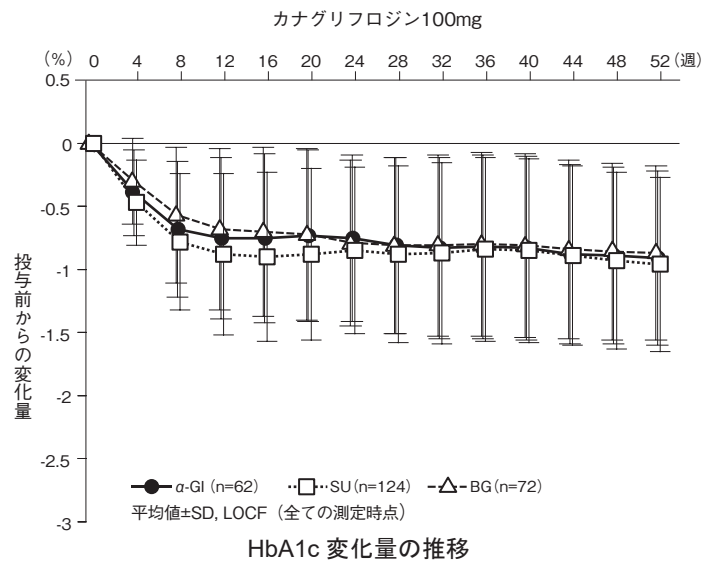
V. 治療に関する項目

結果

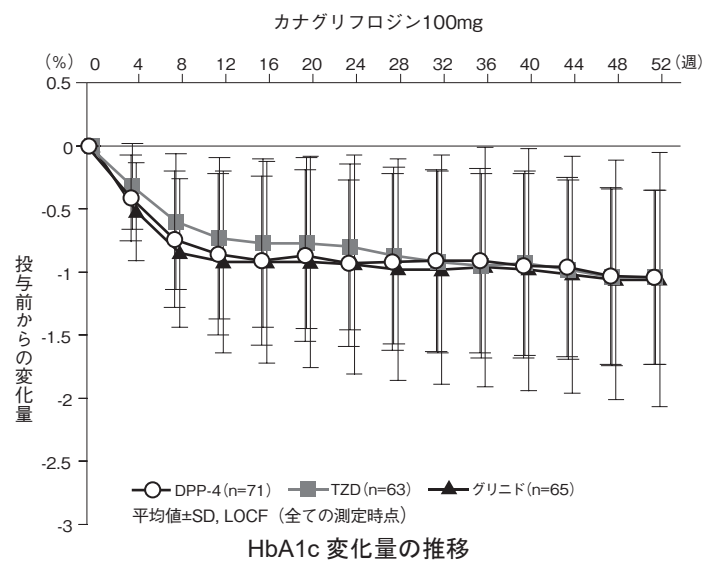
単独療法



併用療法

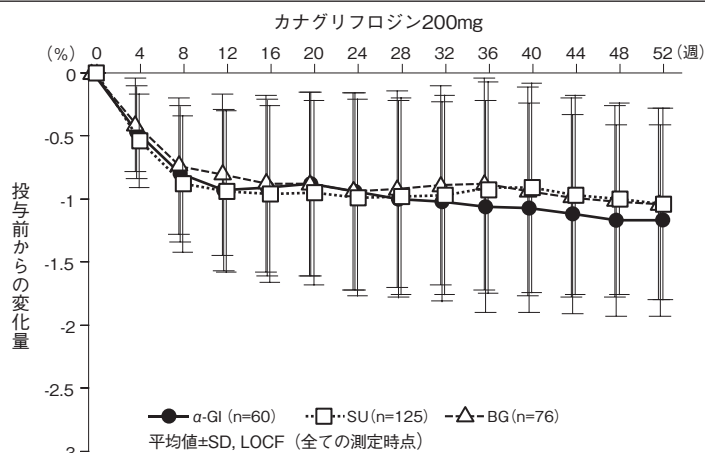


α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)、スルホニルウレア剤 (SU)、ビッグアナイド系薬剤 (BG)



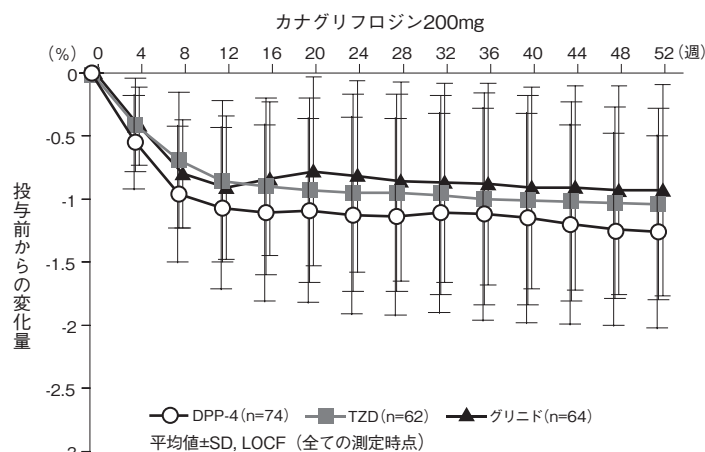
DPP-4 阻害薬 (DPP-4)、チアゾリジン系薬剤 (TZD)、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド)

結果



HbA1c 変化量の推移

α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)、スルホニルウレア剤 (SU)、ビッグアナイド系薬剤 (BG)



HbA1c 変化量の推移

DPP-4 阻害薬 (DPP-4)、チアゾリジン系薬剤 (TZD)、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド)

治療期開始日（ベースライン）から治療期終了時（投与 52 週時）までの空腹時血糖値変化量（FAS）

治療方法		投与量	例数	ベースライン値 (mg/dL)	ベースラインからの変化量 (mg/dL)
単独療法		100mg	127	151.9±29.3	-24.2±27.8[-29.1,-19.3]
		200mg	251	152.3±30.5	-31.2±26.4[-34.5,-27.9]
併用療法	スルホニルウレア剤	100mg	123	160.2±40.2	-29.3±39.7[-36.4,-22.2]
		200mg	125	166.4±36.7	-35.6±35.7[-42.0,-29.3]
	ビッグアナイド系薬剤	100mg	72	155.2±32.6	-28.5±28.9[-35.3,-21.7]
		200mg	75	156.8±35.4	-33.4±29.2[-40.1,-26.7]
	α-グルコシダーゼ阻害薬	100mg	62	153.6±31.0	-26.8±25.8[-33.4,-20.2]
		200mg	60	165.7±41.1	-40.5±32.0[-48.8,-32.3]
	速効型インスリン分泌促進薬	100mg	65	171.0±36.4	-32.1±47.2[-43.7,-20.4]
		200mg	64	158.2±30.5	-31.4±34.4[-40.0,-22.8]
	チアゾリジン系薬剤	100mg	63	157.8±38.5	-34.5±35.5[-43.4,-25.5]
		200mg	62	157.3±34.9	-30.7±33.6[-39.2,-22.2]
	DPP-4 阻害薬	100mg	71	167.7±35.2	-37.5±29.7[-44.5,-30.4]
		200mg	74	167.4±35.0	-41.0±29.0[-47.7,-34.2]

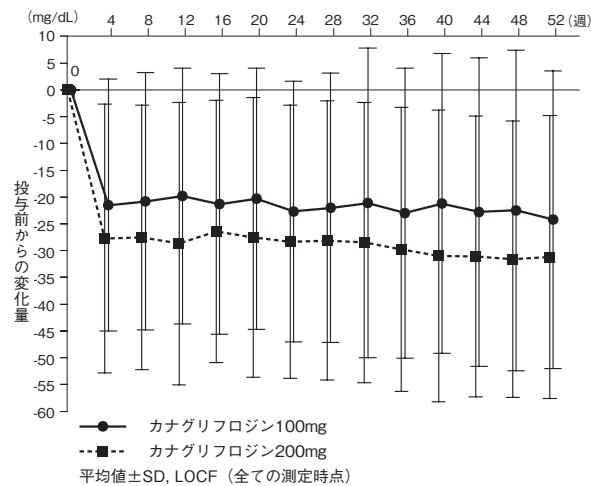
平均値±標準偏差、[] は両側 95%信頼区間

LOCF: last observation carried forward、FAS: 最大の解析対象集団

V. 治療に関する項目

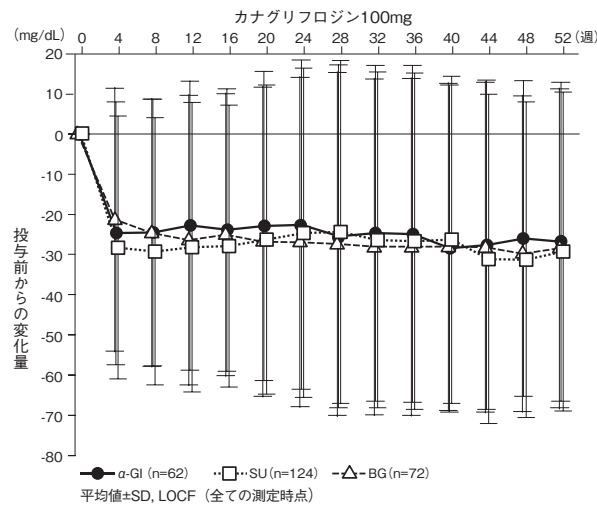
結果

単独療法



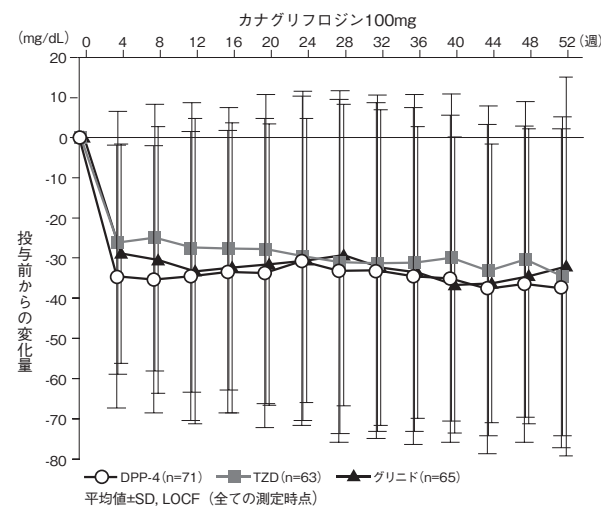
空腹時血糖値変化量の推移

併用療法



空腹時血糖値変化量の推移

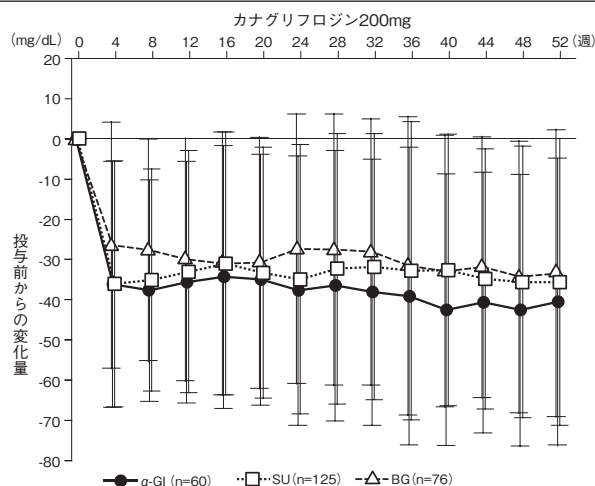
α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)、スルホニルウレア剤 (SU)、ビッグアナイド系薬剤 (BG)



空腹時血糖値変化量の推移

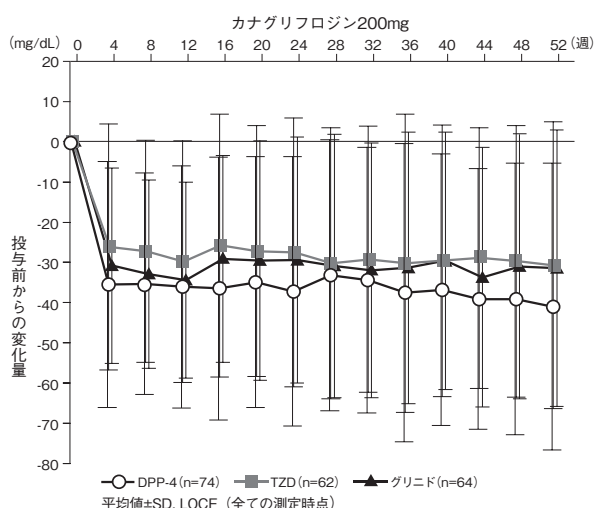
DPP-4 阻害薬 (DPP-4)、チアゾリジン系薬剤 (TZD)、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド)

結果



空腹時血糖値変化量の推移

α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)、スルホニルウレア剤 (SU)、ビッグアナイド系薬剤 (BG)



空腹時血糖値変化量の推移

DPP-4 阻害薬 (DPP-4)、チアゾリジン系薬剤 (TZD)、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド)

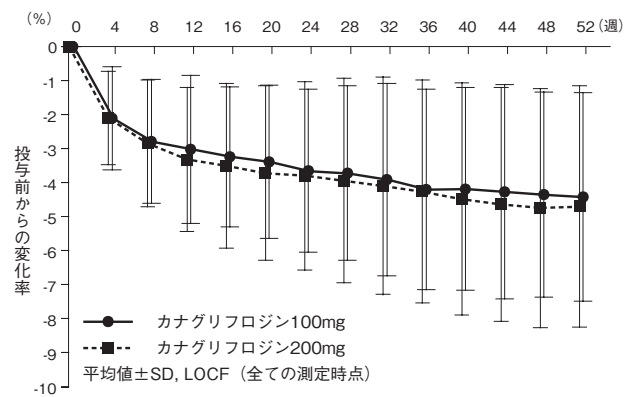
治療期開始日 (ベースライン) から治療期終了時 (投与 52 週時) までの体重変化率 (FAS)

治療方法	投与量	例数	ベースライン値 (kg)	ベースラインからの変化率 (%)
単独療法	100mg	127	68.54±15.97	-4.42±3.06[-4.96,-3.88]
	200mg	252	67.57±12.85	-4.70±3.54[-4.96,-3.88]
併用療法	スルホニルウレア剤	100mg	70.30±14.79	-2.94±3.24[-3.52,-2.37]
		200mg	68.63±14.91	-3.51±3.74[-4.17,-2.85]
	ビッグアナイド系薬剤	100mg	74.45±16.32	-4.42±3.93[-5.35,-3.50]
		200mg	72.58±16.24	-5.54±3.30[-6.29,-4.78]
	α-グルコシダーゼ阻害薬	100mg	69.27±20.45	-4.03±2.58[-4.69,-3.38]
		200mg	69.94±13.25	-4.98±3.76[-5.95,-4.01]
	速効型インスリン分泌促進薬	100mg	69.19±12.22	-3.97±4.05[-4.97,-2.96]
		200mg	68.83±14.38	-4.37±3.40[-5.22,-3.52]
	チアゾリジン系薬剤	100mg	73.81±14.87	-3.37±2.90[-4.11,-2.64]
		200mg	76.06±18.79	-3.43±4.22[-4.50,-2.36]
	DPP-4 阻害薬	100mg	69.23±12.98	-4.00±3.63[-4.86,-3.14]
		200mg	71.32±14.10	-4.37±4.35[-5.38,-3.37]

平均値±標準偏差、[] は両側 95%信頼区間

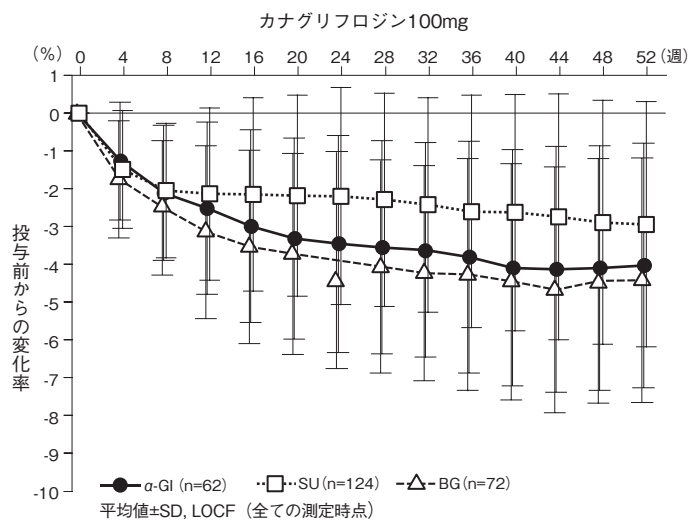
結果

単独療法



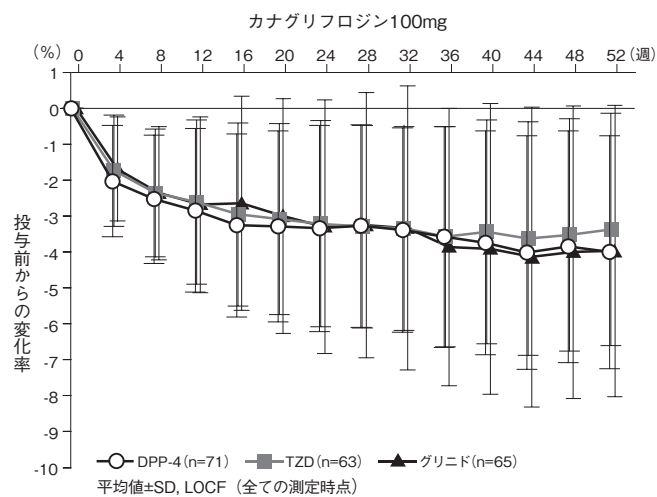
体重変化率の推移

併用療法



体重変化率の推移

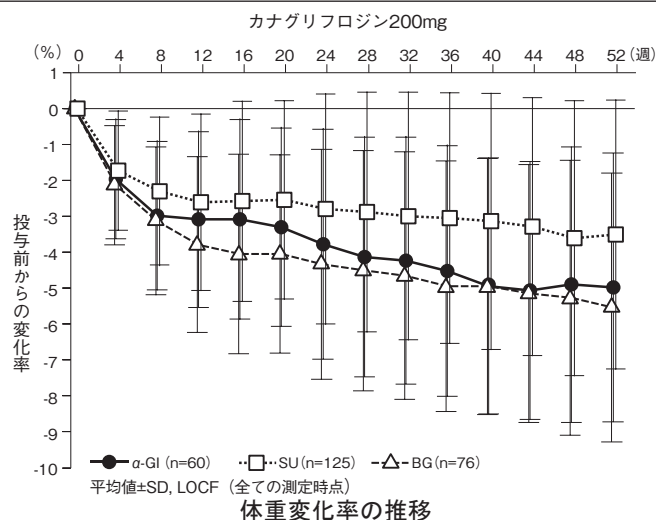
α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)、スルホニルウレア剤 (SU)、ビグアナイド系薬剤 (BG)



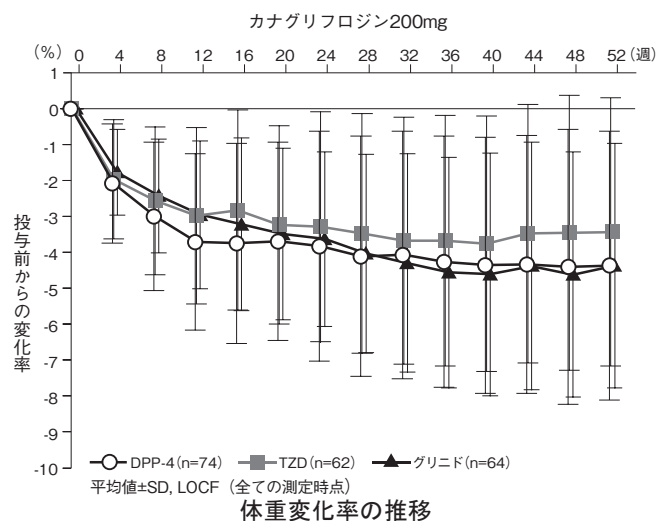
体重変化率の推移

DPP-4 阻害薬 (DPP-4)、チアゾリジン系薬剤 (TZD)、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド)

結果



α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)、スルホニルウレア剤 (SU)、ビッグアナイド系薬剤 (BG)



DPP-4 阻害薬 (DPP-4)、チアゾリジン系薬剤 (TZD)、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド)

<安全性>

副作用は、単独療法群 100mg 群で 43 例 (33.9%)、200mg 群で 75 例 (29.6%) に発現し、併用療法群では 100mg 群で 144 例 (31.5%)、200mg 群で 133 例 (28.8%) に発現した。

副作用のうち、いずれかの単独療法群で特に発現割合が高かった副作用 (発現割合が 3%以上) は、無症候性低血糖が 100mg 群で 7 例 (5.5%)、200mg 群で 18 例 (7.1%)、頻尿が 100mg 群で 10 例 (7.9%)、200mg 群で 11 例 (4.3%)、便秘が 100mg 群で 5 例 (3.9%)、200mg 群で 10 例 (4.0%)、低血糖症が 100mg 群で 5 例 (3.9%)、200mg 群で 8 例 (3.2%)、口渇が 100mg 群で 5 例 (3.9%)、200mg 群で 7 例 (2.8%)、体重減少が 100mg 群で 4 例 (3.1%)、200mg 群で 4 例 (1.6%) であった。そのうち、単独療法群と比較して併用療法群の発現割合がいずれの投与量でも高かった副作用 (発現割合が 3%以上) は、無症候性低血糖及び低血糖症であった。これらのうち、併用療法別では、低血糖症 (スルホニルウレア剤グループの両群、ビッグアナイド系薬剤グループの 200mg 群) 及び無症候性低血糖 (スルホニルウレア剤グループの両群、チアゾリジン系薬剤グループの 100mg 群) で単独療法グループと比較して 3%以上発現割合が高かった。

V. 治療に関する項目

結果	高度の副作用は、単独療法群 100mg 群で陰部ヘルペスが 1 例（0.8%）に認められた。中等度の副作用のうち、複数被験者に発現した副作用は単独療法群では 200mg 群で頻尿が 2 例（0.8%）、併用療法群では 100mg 群で低血糖症が 2 例（0.4%）、200mg 群で脱水が 2 例（0.4%）であった。 低血糖症の副作用の発現割合は、100mg 群で、スルホニルウレア剤併用で 16.1%（20 例／124 例）、速効型インスリン分泌促進薬併用で 4.6%（3 例／65 例）、α-グルコシダーゼ阻害薬併用で 0.0%（0 例／62 例）、ビグアナイド系薬剤併用で 5.6%（4 例／72 例）、チアゾリジン系薬剤併用で 4.8%（3 例／63 例）、DPP-4 阻害薬併用で 2.8%（2 例／71 例）であった。200mg 群では、スルホニルウレア剤併用で 12.0%（15 例／125 例）、速効型インスリン分泌促進薬併用で 4.7%（3 例／64 例）、α-グルコシダーゼ阻害薬併用で 0.0%（0 例／61 例）、ビグアナイド系薬剤併用で 7.9%（6 例／76 例）、チアゾリジン系薬剤併用で 1.6%（1 例／62 例）、DPP-4 阻害薬併用で 4.1%（3 例／74 例）であった。					
	副作用発現割合					
	投与群		投与量	例数	発現例数	副作用発現割合 (%)
	単独療法群		100mg	127	43	33.9
			200mg	253	75	29.6
	併用療法群		100mg	457	144	31.5
			200mg	462	133	28.8
	合計		100mg	584	187	32.0
			200mg	715	208	29.1
	併用療法別副作用発現割合					
	投与群		投与量	例数	発現例数	副作用発現割合 (%)
	スルホニルウレア剤		100mg	124	41	33.1
			200mg	125	43	34.4
	速効型インスリン分泌促進薬		100mg	65	20	30.8
			200mg	64	20	31.3
	α -グルコシダーゼ阻害薬		100mg	62	14	22.6
			200mg	61	13	21.3
	ビグアナイド系薬剤		100mg	72	25	34.7
			200mg	76	20	26.3
	チアゾリジン系薬剤		100mg	63	22	34.9
			200mg	62	17	27.4
	DPP-4 阻害薬		100mg	71	22	31.0
			200mg	74	20	27.0
	副作用発現割合					
		単独療法群		併用療法群		合計
		100mg	200mg	100mg	200mg	100mg 200mg
	計	43/127 (33.9%)	75/253 (29.6%)	144/457 (31.5%)	133/462 (28.3%)	187/584 (32.0%) 208/715 (29.1%)
	感染症及び寄生虫症	6(4.7%)	13(5.1%)	24(5.3%)	16(3.5%)	30(5.1%) 29(4.1%)
	膀胱炎	2(1.6%)	4(1.6%)	11(2.4%)	2(0.4%)	13(2.2%) 6(0.8%)
	せつ			1(0.2%)		1(0.2%)
	胃腸炎	1(0.8%)				1(0.2%)
	性器カンジダ症			1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%) 1(0.1%)
	陰部ヘルペス	1(0.8%)				1(0.2%)
	歯周炎		1(0.4%)			

結果	単独療法群		併用療法群		合計	
	100mg	200mg	100mg	200mg	100mg	200mg
咽頭炎				1(0.2%)		1(0.1%)
腎盂腎炎				1(0.2%)		1(0.1%)
股部白癬		1(0.4%)				1(0.1%)
尿路感染			5(1.1%)	1(0.2%)	5(0.9%)	1(0.1%)
膣感染			1(0.2%)	2(0.4%)	1(0.2%)	2(0.3%)
外陰部膣カンジダ症	2(1.6%)	7(2.8%)	8(1.8%)	6(1.3)	10(1.7%)	13(1.8%)
外陰部膣炎				1(0.2%)		1(0.1%)
真菌性性器感染				1(0.2%)		1(0.1%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)				1(0.2%)		1(0.1%)
食道乳頭腫				1(0.2%)		1(0.1%)
血液及びリンパ系障害	1(0.8%)	2(0.8%)	1(0.2%)	4(0.9%)	2(0.3%)	6(0.8%)
貧血				1(0.2%)		1(0.1%)
鉄欠乏性貧血		1(0.4%)				1(0.1%)
白血球増加症	1(0.8%)			1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.1%)
リンパ節炎			1(0.2%)		1(0.2%)	
赤血球増加症		1(0.4%)		2(0.4%)		3(0.4%)
内分泌障害			1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.1%)
バセドウ病			1(0.2%)		1(0.2%)	
甲状腺腫				1(0.2%)		1(0.1%)
代謝及び栄養障害	12 (9.4%)	27 (10.7%)	72 (15.8%)	58 (12.6%)	84 (14.4%)	85 (11.9%)
脱水				2(0.4%)		2(0.3%)
高コレステロール血症			1(0.2%)		1(0.2%)	
低血糖症	5(3.9%)	8(3.2%)	32(7.0%)	28(6.1%)	37(6.3%)	36(5.0%)
無症候性低血糖	7(5.5%)	18(7.1%)	41(9.0%)	34(7.4%)	48(8.2%)	52(7.3%)
ケトーシス	3(2.4%)	5(2.0%)	8(1.8%)	3(0.6%)	11(1.9%)	8(1.1%)
脂質異常症		1(0.4%)				1(0.1%)
神経系障害	2(1.6%)	7(2.8%)	2(0.4%)	4(0.9%)	4(0.7%)	11(1.5%)
浮動性めまい		2(0.8%)		2(0.4%)		4(0.6%)
体位性めまい		3(1.2%)		2(0.4%)		5(0.7%)
頭痛				1(0.2%)		1(0.1%)
感覚鈍麻				1(0.2%)		1(0.1%)
意識消失	1(0.8%)				1(0.2%)	
片頭痛			1(0.2%)		1(0.2%)	
神経痛		1(0.4%)				1(0.1%)
末梢性ニューロパチー		1(0.4%)				1(0.1%)
坐骨神経痛	1(0.8%)				1(0.2%)	
ラクナ梗塞			1(0.2%)		1(0.2%)	
眼障害		3(1.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)	4(0.6%)
糖尿病性白内障		1(0.4%)				1(0.1%)
結膜炎		1(0.4%)		1(0.2%)		2(0.3%)
角膜びらん			1(0.2%)		1(0.2%)	
眼瞼湿疹		1(0.4%)				1(0.1%)

V. 治療に関する項目

結果	単独療法群		併用療法群		合計	
	100mg	200mg	100mg	200mg	100mg	200mg
耳及び迷路障害		2(0.8%)	1(0.2%)	3(0.6%)	1(0.2%)	5(0.7%)
耳鳴				1(0.2%)		1(0.1%)
回転性めまい		1(0.4%)	1(0.2%)		1(0.2%)	1(0.1%)
頭位性回転性めまい		1(0.4%)				1(0.1%)
突発難聴				2(0.4%)		2(0.3%)
心臓障害	1(0.8%)	1(0.4%)	3(0.7%)	1(0.2%)	4(0.7%)	2(0.3%)
上室性期外収縮			1(0.2%)		1(0.2%)	
上室性頻脈		1(0.4%)				1(0.1%)
頻脈	1(0.8%)			1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.1%)
心室性期外収縮			2(0.4%)		2(0.3%)	
血管障害		1(0.4%)	3(0.7%)		3(0.5%)	1(0.1%)
高血圧			1(0.2%)		1(0.2%)	
低血圧		1(0.4%)				1(0.1%)
起立性低血圧			2(0.4%)		2(0.3%)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.1%)
鼻出血			1(0.2%)		1(0.2%)	
口腔咽頭不快感				1(0.2%)		1(0.1%)
胃腸障害	5(3.9%)	17(6.7%)	10(2.2%)	21(4.5%)	15(2.6%)	38(5.3%)
腹部不快感				1(0.2%)		1(0.1%)
腹部膨満		1(0.4%)		2(0.4%)		3(0.4%)
上腹部痛			1(0.2%)		1(0.2%)	
便秘	5(3.9%)	10(4.0)	8(1.8%)	10(2.2%)	13(2.2%)	20(2.8%)
下痢		4(1.6%)		1(0.2%)		5(0.7%)
十二指腸炎				1(0.2%)		1(0.1%)
硬便				1(0.2%)		1(0.1%)
鼓腸		1(0.4%)				1(0.1%)
胃ポリープ				1(0.2%)		1(0.1%)
胃潰瘍				1(0.2%)		1(0.1%)
胃炎		2(0.8%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)	3(0.4%)
胃食道逆流性疾患				1(0.2%)		1(0.1%)
痔核				1(0.2%)		1(0.1%)
裂孔ヘルニア		1(0.4%)				1(0.1%)
悪心		1(0.4%)		2(0.4%)		3(0.4%)
食道炎				1(0.2%)		1(0.1%)
嘔吐				1(0.2%)		1(0.1%)
肝胆道系障害	1(0.8%)			1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.1%)
肝機能異常	1(0.8%)				1(0.2%)	
脂肪肝				1(0.2%)		1(0.1%)
皮膚及び皮下組織障害	4(3.1%)	3(1.2%)	5(1.1%)	9(1.9%)	9(1.5%)	12(1.7%)
ざ瘡				1(0.2%)		1(0.1%)
アトピー性皮膚炎				1(0.2%)		1(0.1%)
接触性皮膚炎	1(0.8%)			1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.1%)
薬疹				1(0.2%)		1(0.1%)
湿疹	2(1.6%)			1(0.2%)	2(0.3%)	1(0.1%)
貨幣状湿疹	1(0.8%)				1(0.2%)	

結果	単独療法群		併用療法群		合計	
	100mg	200mg	100mg	200mg	100mg	200mg
そう痒症		1(0.4%)	1(0.2%)		1(0.2%)	1(0.1%)
発疹			2(0.4%)	2(0.4%)	2(0.3%)	2(0.3%)
全身性皮疹		1(0.4%)				1(0.1%)
蕁麻疹			1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.1%)
中毒性皮疹		1(0.4%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.3%)
筋骨格系及び結合組織障害		1(0.4%)	1(0.2%)	2(0.4%)	1(0.2%)	3(0.4%)
背部痛		1(0.4%)		1(0.2%)		2(0.3%)
筋骨格痛				1(0.2%)		1(0.1%)
腱鞘炎			1(0.2%)		1(0.2%)	
腎及び尿路障害	14 (11.0%)	12 (4.7%)	17 (3.7%)	25 (5.4%)	31 (5.3%)	37 (5.2%)
膀胱刺激症状				1(0.2%)		1(0.1%)
排尿困難			1(0.2%)		1(0.2%)	
血尿	1(0.8%)				1(0.2%)	
緊張性膀胱			1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.1%)
腎結石症			1(0.2%)		1(0.2%)	
夜間頻尿	1(0.8%)	1(0.4%)	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.3%)	2(0.3%)
頻尿	10(7.9%)	11(4.3%)	13(2.8%)	16(3.5%)	23(3.9%)	27(3.8%)
多尿	2(1.6%)		1(0.2%)	5(1.1%)	3(0.5%)	5(0.7%)
尿道痛	1(0.8%)				1(0.2%)	
糖尿病性腎症				1(0.2%)		1(0.1%)
生殖系及び乳房障害	2(1.6%)	3(1.2%)	8(1.8%)	7(1.5%)	10(1.7%)	10(1.4%)
亀頭炎			2(0.4%)		2(0.3%)	
亀頭包皮炎	1(0.8%)	1(0.4%)			1(0.2%)	1(0.1%)
良性前立腺肥大症	1(0.8%)				1(0.2%)	
包皮炎				1(0.2%)		1(0.1%)
陰部そう痒症			2(0.4%)	5(1.1%)	2(0.3%)	5(0.7%)
外陰腭そう痒症		2(0.8%)	3(0.7%)	1(0.2%)	3(0.5%)	3(0.4%)
勃起不全			1(0.2%)		1(0.2%)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	7(5.5%)	13(5.1%)	8(1.8%)	9(1.9%)	15(2.6%)	22(3.1%)
無力症		1(0.4%)				1(0.1%)
胸部不快感		1(0.4%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.3%)
異常感		1(0.4%)				1(0.1%)
全身性浮腫		1(0.4%)				1(0.1%)
空腹		2(0.8%)				2(0.3%)
倦怠感	2(1.6%)	3(1.2%)	2(0.4%)	2(0.4%)	4(0.7%)	5(0.7%)
口渇	5(3.9%)	7(2.8%)	6(1.3%)	7(1.5%)	11(1.9%)	14(2.0%)
臨床検査	11(8.7%)	12(4.7%)	16(3.5%)	12(2.6%)	27(4.6%)	24(3.4%)
血中アルブミン増加				1(0.2%)		1(0.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1(0.4%)				1(0.1%)
血中クレアチニン増加			1(0.2%)		1(0.2%)	
血中カリウム増加			2(0.4%)		2(0.3%)	

V. 治療に関する項目

結果	単独療法群		併用療法群		合計	
	100mg	200mg	100mg	200mg	100mg	200mg
血中尿素増加	1(0.8%)				1(0.2%)	
心電図 QT 延長			1(0.2%)		1(0.2%)	
好酸球数増加			1(0.2%)		1(0.2%)	
ヘマトクリット増加	1(0.8%)		1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.3%)	1(0.1%)
尿中血陽性		1(0.4%)	1(0.2%)		1(0.2%)	1(0.1%)
ヘモグロビン増加			1(0.2%)		1(0.2%)	
総蛋白増加				1(0.2%)		1(0.1%)
赤血球数増加			1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.1%)
体重減少	4(3.1%)	4(1.6%)	1(0.2%)	3(0.6%)	5(0.9%)	7(1.0)
心電図異常 P 波	1(0.8%)				1(0.2%)	
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1(0.8%)				1(0.2%)	
血中ケトン体増加	3(2.4%)	6(2.4%)	9(2.0%)	7(1.5%)	12(2.1%)	13(1.8%)
尿中ケトン体陽性			1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加		1(0.4%)				1(0.1%)
尿量増加	1(0.8%)				1(0.2%)	
傷害、中毒及び処置合併症				1(0.2%)		1(0.1%)
歯牙損傷				1(0.2%)		1(0.1%)

国内臨床試験における低血糖の収集方法と分類

被験者は空腹時（可能な限り早朝空腹時）に少なくとも週 3 日以上血糖自己測定（以下、SMBG）を実施し、血糖値を患者日誌に記載することとした。また、被験者は低血糖が疑われる症状が発現した場合には、可能な限り SMBG を実施し、症状と血糖値を患者日誌に記載することとした。治験責任（分担）医師は被験者の来院時に患者日誌を確認し、被験者が記載した低血糖が疑われる症状や SMBG の血糖値から低血糖と判断した場合は、下表を目安として低血糖を分類した。

なお、TA-7284-06 試験では、低血糖の発現状況から治験責任（分担）医師が安全性に問題があると判断した場合、治療期間開始日以降はスルホニルウレア剤及び速効型インスリン分泌促進薬の減量を可能とした。

事象名	低血糖の分類	
無症候性低血糖	無症候性低血糖	典型的な低血糖症状はないが、血糖値が 70mg/dL 以下
低血糖症	症候性低血糖	典型的な低血糖症状があり、かつ、症状発現時の血糖値が 70mg/dL 以下
	症候性低血糖の疑い	典型的な低血糖症状があるが、血糖自己測定が実施されなかった
	相対的低血糖	典型的な低血糖症状があり、かつ、症状発現時の血糖値が 70mg/dL を超える

(5) 患者・病態別試験：

①第Ⅲ相中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした試験（海外試験）〔試験番号：DIA3004〕^{23, 24)}

目的	糖尿病治療で血糖コントロールが不良かつ中等度腎機能障害を有する成人の 2 型糖尿病患者を対象として、カナグリフロジンの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価する。																							
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、海外多施設共同試験																							
対象	2 型糖尿病患者																							
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・年齢：25 歳以上 ・HbA1c（NGSP 値）：7.0%以上 10.5%以下の患者 ・eGFR：28mL/min/1.73m ² 以上、55mL/min/1.73m ² 以下かつ観察期開始日の値が 30mL/min/1.73m ² 以上、50mL/min/1.73m ² 未満と定義される中等度腎機能障害を有する患者																							
主な除外基準	・糖尿病ケトアシドーシス、1 型糖尿病、膵もしくはβ細胞移植、又は膵炎もしくは膵切除に続発する糖尿病の既往がある者 ・免疫抑制療法を要する腎疾患のある者、又は透析もしくは腎移植の既往がある者 ・ネフローゼ症候群（低アルブミン血症及び/又は浮腫を伴う高度の蛋白尿など）又は炎症性腎疾患（急性間質性腎炎、急性又は急速進行性糸球体腎炎など） ・スクリーニング前 3 ヶ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、血行再建術（ステント装着又はバイパス移植術など）又は脳血管発作の既往がある者、もしくは血行再建術が予定されている者又は NYHA 心機能分類でⅢ～Ⅳの心疾患の既往がある者																							
試験方法	2 週間の観察期にプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与後、プラセボ、カナグリフロジン 100mg 又は 300mg ^{注)} を 1 日 1 回朝食前に 52 週間（26 週がコア期間）経口投与した																							
主な評価項目	主要評価項目：26 週時における HbA1c 変化量（NGSP 値） 副次評価項目：26 週時における空腹時血糖値の変化量、体重の変化率																							
結果	<有効性> 主要評価項目である 26 週におけるベースラインからの HbA1c 変化量は、プラセボ群との差（調整済み平均値）が 100mg 群及び 300mg 群でそれぞれ-0.30%及び-0.40%であり、臨床的に有用かつ統計学的に有意な低下が認められた（それぞれ p=0.012、p<0.001）。 副次評価項目の空腹時血糖値の変化量及び体重の変化率は、両群でプラセボ群と比較して、ベースラインからの低下が認められた。 ベースラインから治療期終了時（投与 26 週時、LOCF）までの HbA1c（NGSP 値）変化量（mITT） <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>例数</th><th>ベースライン値 (%) ^{a)}</th><th>ベースラインからの変化量 (%) ^{b)}</th><th>プラセボ群との差 ^{b)}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td><td>87</td><td>8.02±0.917</td><td>-0.03±0.090</td><td>—</td></tr> <tr> <td>100mg 群</td><td>88</td><td>7.89±0.898</td><td>-0.33±0.090</td><td>-0.30±0.117* [-0.529,-0.066]</td></tr> <tr> <td>300mg 群</td><td>89</td><td>7.97±0.805</td><td>-0.44±0.089</td><td>-0.40±0.117** [-0.635,-0.174]</td></tr> </tbody> </table> a) 平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間 LOCF: last observation carried forward、mITT: modified intent-to-treat 共分散分析モデル（因子：投与群、血糖降下薬ウォッシュアウトの有無及びアテローム動脈硬化性心血管疾患の既往歴の有無、共変量：ベースラインの推算糸球体ろ過量及びベースライン HbA1c） *p=0.012、**p<0.001				投与群	例数	ベースライン値 (%) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (%) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}	プラセボ群	87	8.02±0.917	-0.03±0.090	—	100mg 群	88	7.89±0.898	-0.33±0.090	-0.30±0.117* [-0.529,-0.066]	300mg 群	89	7.97±0.805	-0.44±0.089	-0.40±0.117** [-0.635,-0.174]
投与群	例数	ベースライン値 (%) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (%) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}																				
プラセボ群	87	8.02±0.917	-0.03±0.090	—																				
100mg 群	88	7.89±0.898	-0.33±0.090	-0.30±0.117* [-0.529,-0.066]																				
300mg 群	89	7.97±0.805	-0.44±0.089	-0.40±0.117** [-0.635,-0.174]																				

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

結果

ベースラインから治療期終了時（投与 26 週時、LOCF）までの空腹時血糖値 (mmol/L)変化量（mITT）

投与群	例数	ベースライン値 (mmol/L) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (mmol/L) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}
プラセボ群	88	8.93±2.415	0.03±0.282	—
100mg 群	90	9.41±2.573	-0.83±0.282	-0.85±0.368 [-1.579,-0.128]
300mg 群	88	8.80±3.223	-0.65±0.283	-0.67±0.371 [-1.405,0.056]

a)平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間
LOCF:last observation carried forward、mITT:modified intent-to-treat

ベースラインから治療期終了時（投与 26 週時）までの体重の変化率（mITT）

投与群	例数	ベースライン値 (kg) ^{a)}	ベースラインからの変化率 (%) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}
プラセボ群	88	92.73±17.525	0.3±0.3	—
100mg 群	90	90.46±18.412	-1.2±0.3	-1.6±0.4 [-2.3,-0.8]
300mg 群	89	90.23±18.086	-1.5±0.3	-1.8±0.4 [-2.6,-1.0]

a)平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間
LOCF:last observation carried forward、mITT:modified intent-to-treat

<安全性>

カナグリフロジンと因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 20/90 例 (22.2%)、100mg 群 23/90 例 (25.6%)、300mg 群 29/89 例 (32.6%) であった。器官別大分類別の発現割合では、胃腸障害、神経系障害（浮動性めまい、体位性めまいなど）、腎障害（頻尿など）、生殖系及び乳房障害（龟头炎、女性生殖器症状の有害事象など）、皮膚及び皮下組織障害（そう痒症など）、並びに血管障害（低血圧など）などでプラセボ群よりも高かった。胃腸障害の有害事象については、300mg 群で発現割合が高く、6/89 例 (6.7%) に認められ、100mg 群ではプラセボ群と比較して顕著な増加はみられなかった（それぞれ 2 例及び 1 例に発現）。胃腸障害に属する有害事象は、300mg 群では一連の事象例が報告されたが、1 例を超える被験者に発現した有害事象は下痢のみであった（2 例での報告）。カナグリフロジンと関連がある有害事象はいずれも治験薬の投与中止には至らず、程度はすべて軽度又は中等度で、持続期間もおおむね短かった（大部分が 2～17 日間、1 事象（便秘の有害事象）が 52 日間持続）。

< 52 週での評価>

主目的及び副次目的は、26 週間の二重盲検のコア期間で評価したが、継続投与された 52 週間後での有効性、安全性の評価は次の通りであった。

52 週における HbA1c のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は 300mg 群で-0.33%、100mg 群で-0.19%及びプラセボ群で 0.07%であった。HbA1c のプラセボ群との差（調整済み平均値）は 300mg 群及び 100mg 群でそれぞれ-0.41%及び-0.27%であった。

52 週における空腹時血糖値はベースラインから 300mg 群では-0.27mmol/L、100mg 群では-0.11mmol/L 低下したが、プラセボ群では 0.54mmol/L 上昇した。

プラセボ群と比べて、体重はベースラインから 300mg 群では-1.1%、100mg 群では-1.5%減少した。

52 週間の治療期間中に最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）は下痢、疲労、末梢性浮腫、鼻咽頭炎、上気道感染、気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、低血糖症、高血糖、高カリウム血症、関節痛、背部痛、浮動性めまい、頭痛及び低血圧であった。プラセボ群に比べて、尿路感染、浮動性めまい及び低血圧の発現割合は 300mg 群で高く、関節痛の発現割合は 100mg 群で高かった。また、上気道感染、気管支炎及び低血糖症の発現割合はプラセボ群に比べて、カナグリフロジンの両群で高かった。鼻咽頭炎、インフルエンザ、下痢、背部痛、高血糖、低カリウム血症、頭痛及び末梢性浮腫の発現割合はカナグリフロジン群よりもプラセボ群で高かった。

②第Ⅲ相高齢 2 型糖尿病患者を対象とした試験（海外試験）[試験番号：DIA3010]²⁵⁾

目的	糖尿病治療で血糖コントロールが不良な高齢 2 型糖尿病患者を対象に、カナグリフロジンの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価する。																							
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、海外多施設共同試験																							
対象	2 型糖尿病患者																							
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・年齢：55 歳以上、80 歳以下 ・HbA1c（NGSP 値）：7.0%以上 10.0%以下の患者																							
主な除外基準	・糖尿病ケトアシドーシス、1 型糖尿病、膵もしくはβ細胞移植、又は膵炎もしくは膵切除に続発する糖尿病の既往がある者 ・免疫抑制療法を要する腎疾患のある者、又は透析もしくは腎移植の既往がある者 ・スクリーニング前 3 ヶ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、血行再建術（ステント装着又はバイパス移植術など）又は脳血管発作の既往がある者、もしくは血行再建術が予定されている者又は NYHA 心機能分類でⅢ～Ⅳの心疾患の既往がある者 ・eGFR が 50mL/min/1.73m ² 未満の患者																							
試験方法	プラセボ、カナグリフロジン 100mg 又は 300mg ^{注)} を 1 日 1 回朝食前に 104 週間（26 週間のコア期間と 78 週間の継続投与期間）経口投与した																							
主な評価項目	主要評価項目：HbA1c 変化量（NGSP 値） 副次評価項目：26 週時における空腹時血糖値の変化量、体重の変化率、一部の被験者で体組成（脂肪量及び除脂肪量）																							
結果	<有効性> 26 週における、ベースラインからの HbA1c 変化量のプラセボ群との差（調整済み平均値）は 100mg 群及び 300mg 群でそれぞれ-0.57%及び-0.70%であり、統計学的に有意な低下が認められた（それぞれ p<0.001）。 副次評価項目の空腹時血糖値は、両群でプラセボと比較して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）。 体重の変化率においては、両群でプラセボ群と比較して、統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）。体組成の解析に基づく脂肪量及び除脂肪量の重量減少について、26 週におけるベースラインからの変化量のプラセボとの差は、300mg 群でそれぞれ-2.10kg 及び -0.89kg、100mg 群で-1.59kg 及び-0.62kg であった。したがって、体重全体の減少の約 3 分の 2 は体脂肪量の減少によるものであった。 ベースラインから治療期終了時（投与 26 週時、LOCF）までの HbA1c（NGSP 値）変化量（mITT） <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>例数</th><th>ベースライン値 (%) ^{a)}</th><th>ベースラインからの変化量 (%) ^{b)}</th><th>プラセボ群との差 ^{b)}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td><td>232</td><td>7.76±0.785</td><td>-0.03±0.063</td><td>—</td></tr> <tr> <td>100mg 群</td><td>239</td><td>7.77±0.773</td><td>-0.60±0.063</td><td>-0.57±0.069* [-0.708, -0.436]</td></tr> <tr> <td>300mg 群</td><td>229</td><td>7.69±0.779</td><td>-0.73±0.064</td><td>-0.70±0.070* [-0.841, -0.566]</td></tr> </tbody> </table> a) 平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間 LOCF: last observation carried forward、mITT: modified intent-to-treat 共分散分析モデル（因子：投与群、層別因子 {腰椎 T スコア（-1.5 未満又は-1.5 以上）、及び PPARγ 作動薬投与の有無}、共変量：ベースライン HbA1c） *p<0.001				投与群	例数	ベースライン値 (%) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (%) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}	プラセボ群	232	7.76±0.785	-0.03±0.063	—	100mg 群	239	7.77±0.773	-0.60±0.063	-0.57±0.069* [-0.708, -0.436]	300mg 群	229	7.69±0.779	-0.73±0.064	-0.70±0.070* [-0.841, -0.566]
投与群	例数	ベースライン値 (%) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (%) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}																				
プラセボ群	232	7.76±0.785	-0.03±0.063	—																				
100mg 群	239	7.77±0.773	-0.60±0.063	-0.57±0.069* [-0.708, -0.436]																				
300mg 群	229	7.69±0.779	-0.73±0.064	-0.70±0.070* [-0.841, -0.566]																				

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

結果

ベースラインから治療期終了時（投与 26 週時、LOCF）までの空腹時血糖値変化量 (mITT)

投与群	例数	ベースライン値 (mmol/L) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (mmol/L) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}
プラセボ群	231	8.68±2.170	0.41±0.159	—
100mg 群	239	8.93±2.146	-1.00±0.159	-1.41±0.175* [-1.756,-1.071]
300mg 群	229	8.49±2.050	-1.13±0.162	-1.54±0.176* [-1.884,-1.192]

a)平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間
LOCF:last observation carried forward、mITT:modified intent-to-treat
共分散分析モデル（因子：投与群、層別因子 {腰椎 T スコア（-1.5 未満又は-1.5 以上）、及び PPAR γ 作動薬投与の有無}、共変量：ベースライン空腹時血糖値）
*p<0.001

ベースラインから治療期終了時（投与 26 週時、LOCF）までの体重の変化率 (mITT)

投与群	例数	ベースライン値 (kg) ^{a)}	ベースラインからの変化率 ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}
プラセボ群	234	91.31±17.525	-0.1±0.3	—
100mg 群	240	88.43±15.605	-2.4±0.3	-2.3±0.3* [-2.8,-1.7]
300mg 群	229	88.76±17.143	-3.1±0.3	-3.0±0.3* [-3.5,-2.4]

a)平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間
LOCF:last observation carried forward、mITT:modified intent-to-treat
共分散分析モデル（因子：投与群、層別因子 {腰椎 T スコア（-1.5 未満又は-1.5 以上）、及び PPAR γ 作動薬投与の有無}、共変量：ベースライン体重）
*p<0.001

ベースラインから治療期終了時（投与 26 週時、LOCF）までの脂肪量及び除脂肪量の変化量 (mITT)

投与群	例数 ^{a)}	脂肪量 (kg)			除脂肪量 (kg)		
		ベースライン値 (kg) ^{b)}	ベースラインからの変化量 (kg) ^{c)}	プラセボ群との差 ^{c)}	ベースライン値 (kg) ^{b)}	ベースラインからの変化量 (kg) ^{c)}	プラセボ群との差 ^{c)}
プラセボ群	70,55	34.25 ± 10.189	-0.28 ± 0.336	—	55.02 ± 10.628	-0.32 ± 0.265	—
100mg 群	61,58	32.45 ± 9.852	-1.87 ± 0.332	-1.59 [-2.339, -0.842]	51.21 ± 9.342	-0.94 ± 0.260	-0.62 [-1.216, -0.029]
300mg 群	70,63	33.44 ± 9.085	-2.38 ± 0.323	-2.10 [-2.833, -1.368]	52.83 ± 10.158	-1.21 ± 0.253	-0.89 [-1.465, -0.311]

a) 左はベースライン、右は 26 週時の例数
b)平均値±標準偏差、c) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間
LOCF:last observation carried forward、mITT:modified intent-to-treat

結果	<安全性> カナグリフロジンと因果関係がある有害事象の発現割合は、100mg 群とプラセボ群では同程度で（それぞれ 26.6%及び 27.4%）、300mg 群（33.5%）でやや高かった。有害事象の全体のパターンは、次の複数の器官別大分類においてカナグリフロジン群ではプラセボと比較して、いくつかの有害事象の発現割合がやや高く、300mg 群で特に顕著であった：胃腸障害の有害事象（下痢及び便秘が高頻度）、感染症及び寄生虫症（女性生殖器感染症の有害事象及び尿路感染症の有害事象が高頻度）、腎及び尿路障害（頻尿及び多尿が高頻度）、並びに生殖系及び乳房障害（外陰腫に関連する有害事象及び男性生殖器感染症（亀頭炎及び亀頭包皮炎など）が高頻度）。カナグリフロジンと因果関係があると判断された頻尿の有害事象は、カナグリフロジン群で 15 例（3.1%）（100mg 群及び 300mg 群でそれぞれ 5 例及び 10 例）、プラセボ群で 5 例（2.1%）に認められた。これらの有害事象はいずれも重篤ではなかった。300mg 群の 2 例（0.8%）では、頻尿の有害事象が高度かつカナグリフロジンと因果関係があると判断され、1 例は有害事象によりカナグリフロジンの投与を中止した。治験薬と因果関係があると判断された起立性低血圧の事象が 2 例に報告された。いずれの事象も投与中止には至らなかった。 52 週の DXA（二重エネルギー X 線吸収測定法）の結果から、2 つの部位で BMD（骨密度）のわずかな低下が認められ（2 つの部位でわずかな上昇が認められた）、解析を実施したところ（体重の変化と関連のある骨代謝マーカーの変化などについて）、BMD の低下は既知の体重減少の効果と一致するという結論が裏付けられた。このような体重減少に関連する BMD の低下が骨折のリスクを増大させるかは、明確に立証されていない。カナグリフロジンの投与により認められた BMD の低下の骨折リスクに関する意義は不明であるが、変化がわずかであることに加え、BMD の結果が調査した各部位で一致していないことを考慮すると、骨折リスクに何らかの意義のある増大が生じる可能性は低いと考えられた。
----	---

③（参考）CANVAS プログラム（統合解析）²⁶⁾

脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する患者を対象とした 2 つの海外大規模臨床試験（CANVAS 及び CANVAS-R）を統合し、脳・心血管アウトカム、腎アウトカムおよび安全性に対するカナグリフロジンの影響について解析した。

脳・心血管疾患（脳・心血管死、非致死性心筋梗塞あるいは非致死性脳卒中）の 1000 人年あたりの発現割合はカナグリフロジン群 26.9、プラセボ群 31.5 であり、プラセボ群に対するカナグリフロジン群のハザード比は 0.86（95% CI、0.75-0.97）となり、カナグリフロジン群で有意に低かった。

アルブミン尿の進展（ハザード比：0.73、95% CI、0.67-0.79）ならびに持続的な推算糸球体濾過量の 40%低下、腎代替療法への移行あるいは腎死の複合評価（ハザード比：0.60、95% CI、0.47-0.77）は統計学的に有意ではなかったが、プラセボに対してカナグリフロジンが有益である可能性が示された。

下肢切断の 1000 人年あたりの発現割合は、カナグリフロジン群 6.3、プラセボ群 3.4 であり、プラセボ群に対するカナグリフロジン群のハザード比は 1.97（95% CI、1.41-2.75）で有意に高かった。

（6）治療的使用：

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

a) 高齢者を対象とした特定使用成績調査（終了）²⁷⁾

65 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象とし、使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討する。

V. 治療に関する項目

調査目的	本剤の使用実態下における高齢者（65歳以上）での安全性および有効性の検討
対象患者	販売開始3ヵ月以内に本剤の投与を開始した高齢者の2型糖尿病患者
調査方法	中央登録方式による全例調査
観察期間	1症例あたりの観察期間は1年間 本剤投与開始から6ヵ月後、1年後に調査票を回収した。
調査期間	2014年9月～2017年2月
調査事項	患者背景、治療状況、臨床検査、有害事象等
主な試験結果	調査票収集症例数は1,393例で、このうち安全性解析対象症例数は1,375例でした。 《安全性》 - 副作用発現は125例（9.09%）、重篤な副作用は14例（1.02%）でした。 - 主な副作用は、脱水10例（0.73%）、便秘10例（0.73%）、口渇9例（0.65%）、浮動性めまい7例（0.51%）、頻尿7例（0.51%）でした。 - 主な重篤な副作用は、尿路感染2例（0.15%）、脱水2例（0.15%）、低血糖2例（0.15%）、脳梗塞2例（0.15%）でした。 65-75歳未満および75歳以上の症例での副作用発現は、それぞれ86/906例（9.49%）、39/469例（8.32%）でした。 - BMI 18.5kg/m²未満の症例の副作用発現は、3/21例（14.29%）でした。 - eGFR 60mL/分/1.73m²未満の症例の副作用発現は、eGFR 45-60mL/分/1.73m²未満では17/249例（6.83%）、eGFR 30-45mL/分/1.73m²未満では9/90例（10.00%）、eGFR 15-30mL/分/1.73m²未満では3/16例（18.75%）でした。 - 肝機能障害を有する症例での副作用発現は、17/169例（10.06%）でした。 《有効性》 - 投与開始前の平均HbA1cは7.62%でした。HbA1cの投与開始前からの変化量は、投与1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、9ヵ月後、12ヵ月後で、それぞれ-0.30%、-0.48%、-0.62%、-0.69%、-0.77%でした。 - 年齢区分別でのHbA1cの12ヵ月後の変化量（最小二乗平均値）は、65-75歳未満：-0.72%、75歳以上：-0.85%でした。 - BMI区分別でのHbA1cの12ヵ月後の変化量（最小二乗平均値）は、BMI 18.5kg/m²未満：-0.47%、BMI 18.5-22.0kg/m²未満：-0.81%、BMI 22.0-25.0kg/m²未満：-0.78%、BMI 25.0-30.0kg/m²未満：-0.76%、BMI 30.0kg/m²以上：-0.82%でした。 - eGFR区分別でのHbA1cの12ヵ月後の変化量（最小二乗平均値）は、eGFR 90mL/分/1.73m²以上：-0.70%、eGFR 60-90mL/分/1.73m²未満：-0.74%、eGFR 45-60mL/分/1.73m²未満：-0.83%、eGFR 30-45mL/分/1.73m²未満：-1.00%、eGFR 15-30mL/分/1.73m²未満：-0.94%でした。 - 肝機能障害有無別でのHbA1cの12ヵ月後の変化量（最小二乗平均値）は、肝機能障害有：-0.88%、肝機能障害無：-0.77%でした。

b) 長期使用に関する特定使用成績調査（実施中）

2型糖尿病患者を対象とし、製造販売後の使用実態下での長期使用における本剤の安全性及び有効性を検討する。

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および有効性の検討
対象患者	本剤を長期使用し、長期観察が可能であり、本剤をはじめて服用する2型糖尿病患者
調査方法	中央登録方式
観察期間	1症例あたりの観察期間は3年間 本剤投与開始から3ヵ月後、6ヵ月後、1年後、2年後、3年後に調査票を回収する。
調査期間	調査期間：2014年12月17日～2020年2月29日 登録期間：2014年12月17日～2016年9月30日
調査事項	患者背景、治療状況、臨床検査、有害事象等

c) インスリン製剤との併用療法試験：二重盲検比較試験^{28, 29)}

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。																																	
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験																																	
対象	2 型糖尿病患者																																	
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・年齢：20 歳以上 ・HbA1c（NGSP 値）：7.5%以上 10.5%未満の患者 ・観察期開始前 8 週間以上に渡って食事療法・運動療法に加えて一定用法・用量のインスリン製剤（1 日投与量：8 単位以上 60 単位以下）を使用している患者																																	
主な除外基準	・1 型糖尿病、二次性糖尿病患者 ・尿路感染症を合併している患者 ・性器感染症を合併している患者 ・NYHA 心機能分類でⅢ又はⅣの心不全症状のある患者 ・重篤な腎疾患又は肝疾患を合併している患者 ・eGFR が 45mL/min/1.73m ² 未満の患者																																	
試験方法	4 週間の観察期にプラセボを経口投与後、プラセボ又はカナグリフロジン 100mg を 1 日 1 回朝食前に 16 週間経口投与した。																																	
主な評価項目	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（NGSP 値） 副次評価項目：空腹時血糖値の変化量、体重の変化率																																	
結果	<有効性> 主要評価項目である治療期開始日（ベースライン）から治療期終了時（投与 16 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量は次表のとおりであり、カナグリフロジン群ではプラセボ群に対して有意な HbA1c（NGSP 値）の低下を示した。 副次評価項目である空腹時血糖値の変化量、体重の変化率は次表のとおりであり、カナグリフロジン群ではプラセボ群に対して有意な低下あるいは体重減少作用を示した。 治療期開始日（ベースライン）から治療期終了時（投与 16 週時、LOCF）までの HbA1c（NGSP 値）変化量（FAS） <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>例数</th><th>ベースライン値 (%) ^{a)}</th><th>ベースラインからの変化量 (%) ^{b)}</th><th>プラセボ群との差 ^{b)}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td><td>70</td><td>8.85±0.84</td><td>0.13±0.08</td><td>—</td></tr> <tr> <td>CANA 群</td><td>76</td><td>8.89±0.81</td><td>-0.97±0.08</td><td>-1.10±0.11* [-1.33,-0.87]</td></tr> </tbody> </table> a) 平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間 LOCF: last observation carried forward, FAS: 最大の解析対象集団 共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：ベースラインの HbA1c） 対比検定、*p<0.001 CANA：カナグリフロジン 治療期開始日（ベースライン）から治療期終了時（投与 16 週時、LOCF）までの空腹時血糖値変化量（FAS） <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>例数</th><th>ベースライン値 (mg/dL) ^{a)}</th><th>ベースラインからの変化量 (mg/dL) ^{b)}</th><th>プラセボ群との差 ^{b)}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td><td>70</td><td>169.1±52.6</td><td>-1.4±5.0</td><td>—</td></tr> <tr> <td>CANA 群</td><td>75</td><td>170.6±44.4</td><td>-34.1±4.8</td><td>-32.6±6.9* [-46.3,-18.9]</td></tr> </tbody> </table> a) 平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間 LOCF: last observation carried forward, FAS: 最大の解析対象集団 共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：ベースラインの空腹血糖値） 対比検定、*p<0.001 CANA：カナグリフロジン				投与群	例数	ベースライン値 (%) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (%) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}	プラセボ群	70	8.85±0.84	0.13±0.08	—	CANA 群	76	8.89±0.81	-0.97±0.08	-1.10±0.11* [-1.33,-0.87]	投与群	例数	ベースライン値 (mg/dL) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (mg/dL) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}	プラセボ群	70	169.1±52.6	-1.4±5.0	—	CANA 群	75	170.6±44.4	-34.1±4.8	-32.6±6.9* [-46.3,-18.9]
投与群	例数	ベースライン値 (%) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (%) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}																														
プラセボ群	70	8.85±0.84	0.13±0.08	—																														
CANA 群	76	8.89±0.81	-0.97±0.08	-1.10±0.11* [-1.33,-0.87]																														
投与群	例数	ベースライン値 (mg/dL) ^{a)}	ベースラインからの変化量 (mg/dL) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}																														
プラセボ群	70	169.1±52.6	-1.4±5.0	—																														
CANA 群	75	170.6±44.4	-34.1±4.8	-32.6±6.9* [-46.3,-18.9]																														

V. 治療に関する項目

結果

治療期開始日（ベースライン）から治療期終了時（投与 16 週時、LOCF）までの体重変化率（FAS）				
投与群	例数	ベースライン値 (kg) ^{a)}	ベースラインからの変化率 (%) ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)}
プラセボ群	70	69.68±13.13	0.24±0.26	－
CANA 群	75	70.19±13.86	-2.13±0.25	-2.37±0.36* [-3.09,-1.65]

a)平均値±標準偏差、b) 調整済み平均値±標準誤差、[] は両側 95%信頼区間
LOCF: last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団
共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：ベースラインの体重）
対比検定、*p<0.001
CANA：カナグリフロジン

<安全性>

副作用は、プラセボ群で 16 例（22.5%）、カナグリフロジン群で 30 例（40.0%）に発現した。
カナグリフロジン群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった副作用は、血中ブドウ糖減少 15 例（20.0%）、低血糖症 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%）であった（発現割合が 3%以上）。

副作用発現割合

	プラセボ群	CANA 群
計	16/71 (22.5%)	30/75 (40.0%)
感染症および寄生虫症		1 (1.3%)
膀胱炎		1 (1.3%)
血液およびリンパ系障害		1 (1.3%)
赤血球増加症		1 (1.3%)
代謝および栄養障害	11 (15.5%)	14 (18.7%)
低血糖症	11 (15.5%)	14 (18.7%)
胃腸障害		2 (2.7%)
便秘		2 (2.7%)
皮膚および皮下組織障害		1 (1.3%)
蕁麻疹		1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害		1 (1.3%)
筋痙縮		1 (1.3%)
腱鞘炎		1 (1.3%)
腎および尿路障害	1 (1.4%)	4 (5.3%)
頻尿	1 (1.4%)	4 (5.3%)
多尿		3 (4.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (1.3%)
口渇		1 (1.3%)
臨床検査	7 (9.9%)	18 (24.0%)
血中ブドウ糖減少	6 (8.5%)	15 (20.0%)
血中ケトン体増加	1 (1.4%)	3 (4.0%)
血中カリウム増加		1 (1.3%)
尿中血陽性		1 (1.3%)
赤血球数増加		1 (1.3%)

CANA：カナグリフロジン

d) インスリン製剤との併用療法試験：長期投与試験³⁰⁾

目的	「インスリン製剤との併用療法試験：二重盲検比較試験」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（100mg）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。												
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与試験												
対象	2型糖尿病患者												
主な登録基準	二重盲検比較試験に参加し、二重盲検比較試験の治療期16週後までに文書による本試験参加への同意が得られている患者												
主な除外基準	- 重症ケトosis、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等厳密な血糖管理が必要とされる状態の患者 - NYHA 心機能分類でⅢ又はⅣの心不全症状のある患者 - 重篤な腎疾患又は肝疾患を合併している患者												
試験方法	カナグリフロジン 100mg を1日1回朝食前に36週間経口投与した。												
主な評価項目	HbA1c の変化量（NGSP 値）、空腹時血糖値の変化量、体重の変化率												
結果	二重盲検試験でプラセボ群に割付けられた被験者は、プラセボ／カナグリフロジン群、カナグリフロジン群に割付けられた被験者は、カナグリフロジン／カナグリフロジン群と記載した。 <有効性> 治療期開始日から治療期終了時（プラセボ／カナグリフロジン群は投与36週時、カナグリフロジン／カナグリフロジン群は投与52週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量とその推移、空腹時血糖値の変化量とその推移、体重の変化率とその推移は次表又は次図のとおりであり、カナグリフロジンをインスリン製剤と併用した際に、4週後に HbA1c（NGSP 値）低下、空腹時血糖値低下及び体重減少を示し、その効果は52週後まで維持した。 基準時点から治療期終了時（LOCF）までの HbA1c（NGSP 値）変化量（FAS） <table><tr><th>投与群</th><th>例数</th><th>基準時点値（%）</th><th>基準時点からの変化量（%）</th></tr><tr><td>投与36週時 プラセボ/CANA 群</td><td>67</td><td>8.90±1.03</td><td>-1.09±0.85* [-1.29,-0.88]</td></tr><tr><td>投与52週時 CANA/CANA 群</td><td>76</td><td>8.89±0.81</td><td>-0.88±0.86* [-1.08,-0.68]</td></tr></table> 平均値±標準偏差、[] は両側 95%信頼区間 LOCF：last observation carried forward、FAS：最大の解析対象集団 paired-t 検定、*p<0.001、CANA：カナグリフロジン ※プラセボ／CANA 群については継続投与試験開始日、CANA／CANA 群については二重盲検比較試験の治療期開始日を基準時点とした。 HbA1c 変化量の推移	投与群	例数	基準時点値（%）	基準時点からの変化量（%）	投与36週時 プラセボ/CANA 群	67	8.90±1.03	-1.09±0.85* [-1.29,-0.88]	投与52週時 CANA/CANA 群	76	8.89±0.81	-0.88±0.86* [-1.08,-0.68]
投与群	例数	基準時点値（%）	基準時点からの変化量（%）										
投与36週時 プラセボ/CANA 群	67	8.90±1.03	-1.09±0.85* [-1.29,-0.88]										
投与52週時 CANA/CANA 群	76	8.89±0.81	-0.88±0.86* [-1.08,-0.68]										

V. 治療に関する項目

結果

基準時点から治療終了時（LOCF）までの空腹時血糖値変化量（FAS）

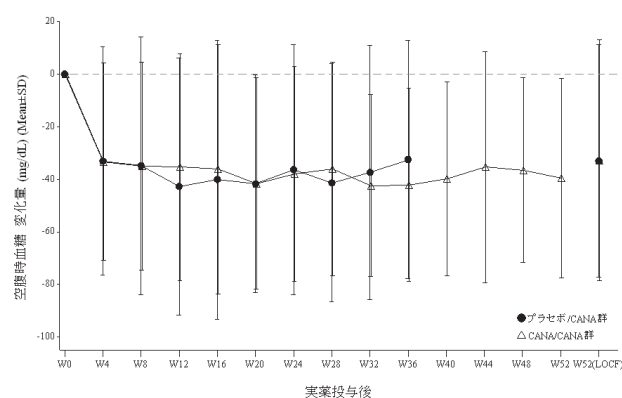
投与群	例数	基準時点値 (mg/dL)	基準時点からの変化量 (mg/dL)
投与 36 週時 プラセボ/CANA 群	65	168.9±55.8	-33.1±44.1* [-44.0,-22.1]
投与 52 週時 CANA/CANA 群	75	170.6±44.4	-32.8±45.7* [-43.4,-22.3]

平均値±標準偏差、[] は両側 95%信頼区間

LOCF: last observation carried forward、FAS: 最大の解析対象集団

paired-t 検定、*p<0.001、CANA : カナグリフロジン

※プラセボ/CANA 群については継続投与試験開始日、CANA/CANA 群については二重盲検比較試験の治療期開始日を基準時点とした。



空腹時血糖値変化量の推移

基準時点から治療終了時（LOCF）までの体重変化率（FAS）

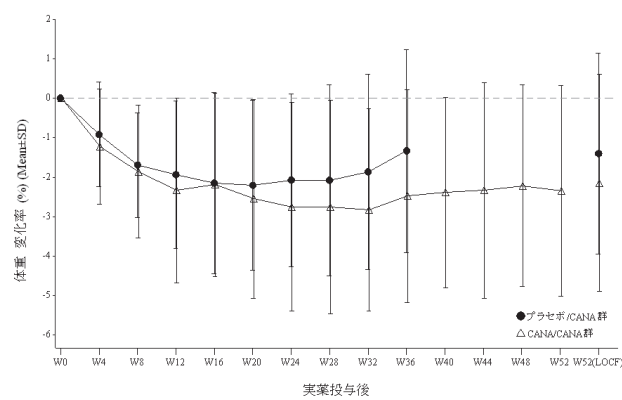
投与群	例数	基準時点値 (kg)	基準時点からの変化率 (%)
投与 36 週時 プラセボ/CANA 群	65	69.88±13.60	-1.40±2.54* [-2.03,-0.77]
投与 52 週時 CANA/CANA 群	75	70.19±13.86	-2.14±2.75* [-2.78,-1.51]

平均値±標準偏差、[] は両側 95%信頼区間

LOCF: last observation carried forward、FAS: 最大の解析対象集団

paired-t 検定、*p<0.001、CANA : カナグリフロジン

※プラセボ/CANA 群については継続投与試験開始日、CANA/CANA 群については二重盲検比較試験の治療期開始日を基準時点とした。



体重変化率の推移

結果	＜安全性＞ 副作用は、プラセボ／カナグリフロジン群で 33 例（49.3%）、カナグリフロジン／カナグリフロジン群で 41 例（54.7%）に発現した。 いずれかの群で発現割合が 5%以上であった副作用（プラセボ／カナグリフロジン群、カナグリフロジン／カナグリフロジン群の順で記載）は、低血糖 18 例（26.9%）、22 例（29.3%）、頻尿 3 例（4.5%）、5 例（6.7%）、血中ブドウ糖減少 15 例（22.4%）、20 例（26.7%）であった。		
	副作用発現割合		
		プラセボ/CANA 群	CANA/CANA 群
	計	33/67 (49.3%)	41/75 (54.7%)
Total (52.1%)			
感染症および寄生虫症			
4 (6.0%) 3 (4.0%) 7 (4.9%)			
外陰部腠カンジダ症			
3 (4.5%) 3 (2.1%)			
膀胱炎			
1 (1.5%) 1 (1.3%) 2 (1.4%)			
尿道炎			
1 (0.7%)			
外陰部腠炎			
1 (0.7%)			
血液およびリンパ系障害			
1 (1.3%) 1 (0.7%)			
赤血球増加症			
1 (0.7%)			
代謝および栄養障害			
18 (26.9%) 22 (29.3%) 40 (28.2%)			
低血糖			
18 (26.9%) 22 (29.3%) 40 (28.2%)			
神経系障害			
2 (3.0%) 2 (1.4%)			
緊張性頭痛			
1 (1.5%) 1 (0.7%)			
低血糖性痙攣			
1 (1.5%) 1 (0.7%)			
眼障害			
1 (1.5%) 1 (0.7%)			
糖尿病網膜症			
1 (1.5%) 1 (0.7%)			
胃腸障害			
3 (4.5%) 2 (2.7%) 5 (3.5%)			
便秘			
2 (3.0%) 2 (2.7%) 4 (2.8%)			
胃食道逆流性疾患			
1 (1.5%) 1 (0.7%)			
皮膚および皮下組織障害			
1 (1.5%) 1 (1.3%) 2 (1.4%)			
薬疹			
1 (1.5%) 1 (0.7%)			
湿疹			
1 (1.3%) 1 (0.7%)			
筋骨格系および結合組織障害			
1 (1.3%) 1 (0.7%)			
筋痙攣			
1 (0.7%)			
腎および尿路障害			
4 (6.0%) 5 (6.7%) 9 (6.3%)			
頻尿			
3 (4.5%) 5 (6.7%) 8 (5.6%)			
多尿			
2 (3.0%) 3 (4.0%) 5 (3.5%)			
生殖系および乳房障害			
1 (1.5%) 2 (2.7%) 3 (2.1%)			
外陰部そう痒症			
1 (1.5%) 1 (1.3%) 2 (1.4%)			
亀頭包皮炎症			
1 (1.3%) 1 (0.7%)			
一般・全身障害および投与部位の状態			
2 (3.0%) 1 (1.3%) 3 (2.1%)			
口渇			
2 (3.0%) 1 (1.3%) 3 (2.1%)			
臨床検査			
16 (23.9%) 22 (29.3%) 38 (26.8%)			
血中ブドウ糖減少			
15 (22.4%) 20 (26.7%) 35 (24.6%)			
血中ケトン体増加			
1 (1.5%) 3 (4.0%) 4 (2.8%)			
血中カリウム増加			
1 (1.3%) 1 (0.7%)			
赤血球数増加			
1 (1.3%) 1 (0.7%)			
肝酵素上昇			
1 (1.3%) 1 (0.7%)			
CANA：カナグリフロジン プラセボ／CANA 群については、二重盲検比較試験より継続している有害事象も 1 名とカウントした。			

V. 治療に関する項目

e) GLP-1 受容体作動薬との併用療法（長期投与試験）³¹⁾

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（100mg）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。								
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験								
対象	2 型糖尿病患者								
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・ 年齢：20 歳以上 ・ HbA1c（NGSP 値）：7.0%以上 10.5%未満の患者 ・ 治療期開始前 12 週間以上に渡って食事療法・運動療法に加えて一定用法・用量の GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド）を使用している患者								
主な除外基準	・ 1 型糖尿病、二次性糖尿病患者 ・ 尿路感染症を合併している患者 ・ 性器感染症を合併している患者 ・ NYHA 心機能分類でⅢ又はⅣの心不全症状のある患者 ・ 重篤な腎疾患又は肝疾患を合併している患者 ・ eGFR が 45mL/min/1.73m ² 未満の患者								
試験方法	カナグリフロジン 100mg を 1 日 1 回、朝食前に 52 週間経口投与した。								
主な評価項目	HbA1c の変化量（NGSP 値）、空腹時血糖値の変化量、体重の変化率								
結果	<有効性> 治療期開始日から治療期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量とその推移、空腹時血糖値の変化量とその推移、体重の変化率とその推移は次表又は次図のとおりであり、カナグリフロジンを GLP-1 受容体作動薬と併用した際に、4 週後に HbA1c（NGSP 値）低下、空腹時血糖値低下及び体重減少を示し、その効果は 52 週後まで維持した。 治療期開始日（ベースライン）から治療期終了時（投与 52 週時、LOCF）までの HbA1c（NGSP 値）変化量（FAS） <table><tr><td>投与群</td><td>例数</td><td>ベースライン値（%）</td><td>ベースラインからの変化量（%）</td></tr><tr><td>CANA 群</td><td>71</td><td>8.38±1.13</td><td>-0.70±0.82* [-0.89,-0.51]</td></tr></table> 平均値±標準偏差、[] は両側 95%信頼区間 LOCF:last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団 paired-t 検定、*p<0.001、CANA：カナグリフロジン HbA1c 変化量の推移	投与群	例数	ベースライン値（%）	ベースラインからの変化量（%）	CANA 群	71	8.38±1.13	-0.70±0.82* [-0.89,-0.51]
投与群	例数	ベースライン値（%）	ベースラインからの変化量（%）						
CANA 群	71	8.38±1.13	-0.70±0.82* [-0.89,-0.51]						

結果

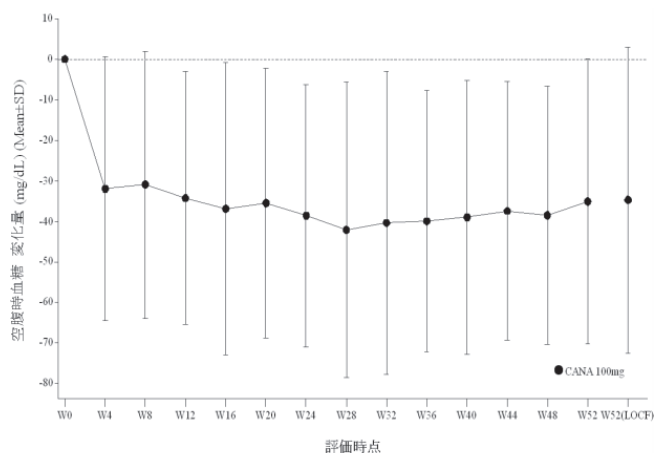
治療期開始日（ベースライン）から治療期終了時（投与 52 週時、LOCF）までの空腹時血糖値変化量（FAS）

投与群	例数	ベースライン値 (mg/dL)	ベースラインからの 変化量 (mg/dL)
CANA 群	70	183.5±46.3	-34.7±37.7* [-43.7,-25.7]

平均値±標準偏差、[] は両側 95%信頼区間

LOCF:last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団

paired-t 検定、*p<0.001、CANA : カナグリフロジン



空腹時血糖値変化量の推移

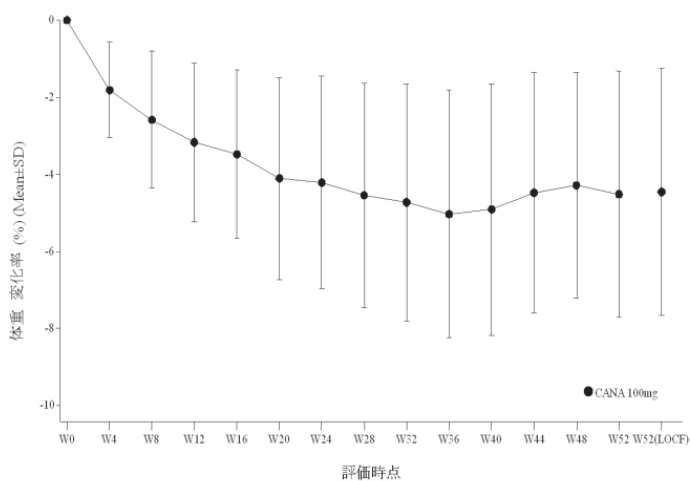
治療期開始日（ベースライン）から治療期終了時（投与 52 週時、LOCF）までの体重変化率（FAS）

投与群	例数	ベースライン値 (kg)	ベースラインからの 変化率 (%)
CANA 群	70	77.42±15.58	-4.46±3.20* [-5.22,-3.69]

平均値±標準偏差、[] は両側 95%信頼区間

LOCF:last observation carried forward、FAS:最大の解析対象集団

paired-t 検定、*p<0.001、CANA : カナグリフロジン



体重変化率の推移

V. 治療に関する項目

結果	<安全性> 副作用は、23 例（32.4%）に発現した。 発現割合が 5%以上の副作用は、低血糖 7 例（9.9%）、頻尿 6 例（8.5%）、多尿 4 例（5.6%）であった。 副作用発現割合	
		CANA 群
	計	23/71 (32.4%)
	感染症および寄生虫症	3 (4.2%)
	外陰部腔カンジダ症	2 (2.8%)
	腎盂腎炎	1 (1.4%)
	代謝および栄養障害	7 (9.9%)
	低血糖	7 (9.9%)
	胃腸障害	4 (5.6%)
	便秘	3 (4.2%)
	下痢	1 (1.4%)
	皮膚および皮下組織障害	1 (1.4%)
	全身性そう痒症	1 (1.4%)
	筋骨格系および結合組織障害	2 (2.8%)
	背部痛	1 (1.4%)
	筋痙縮	1 (1.4%)
	腎および尿路障害	7 (9.9%)
	頻尿	6 (8.5%)
	多尿	4 (5.6%)
	排尿困難	1 (1.4%)
	尿失禁	1 (1.4%)
	生殖系および乳房障害	1 (1.4%)
	外陰腔そう痒症	1 (1.4%)
	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.0%)
	口渇	3 (4.2%)
	無力症	2 (2.8%)
	けん怠感	1 (1.4%)
	臨床検査	5 (7.0%)
	血中ケトン体増加	3 (4.2%)
	尿量増加	2 (2.8%)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

該当しない

(7) その他：

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

SGLT2 阻害薬（ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、イプラグリフロジン L-プロリン、ルセオグリフロジン水和物、トホグリフロジン水和物、エンパグリフロジン）

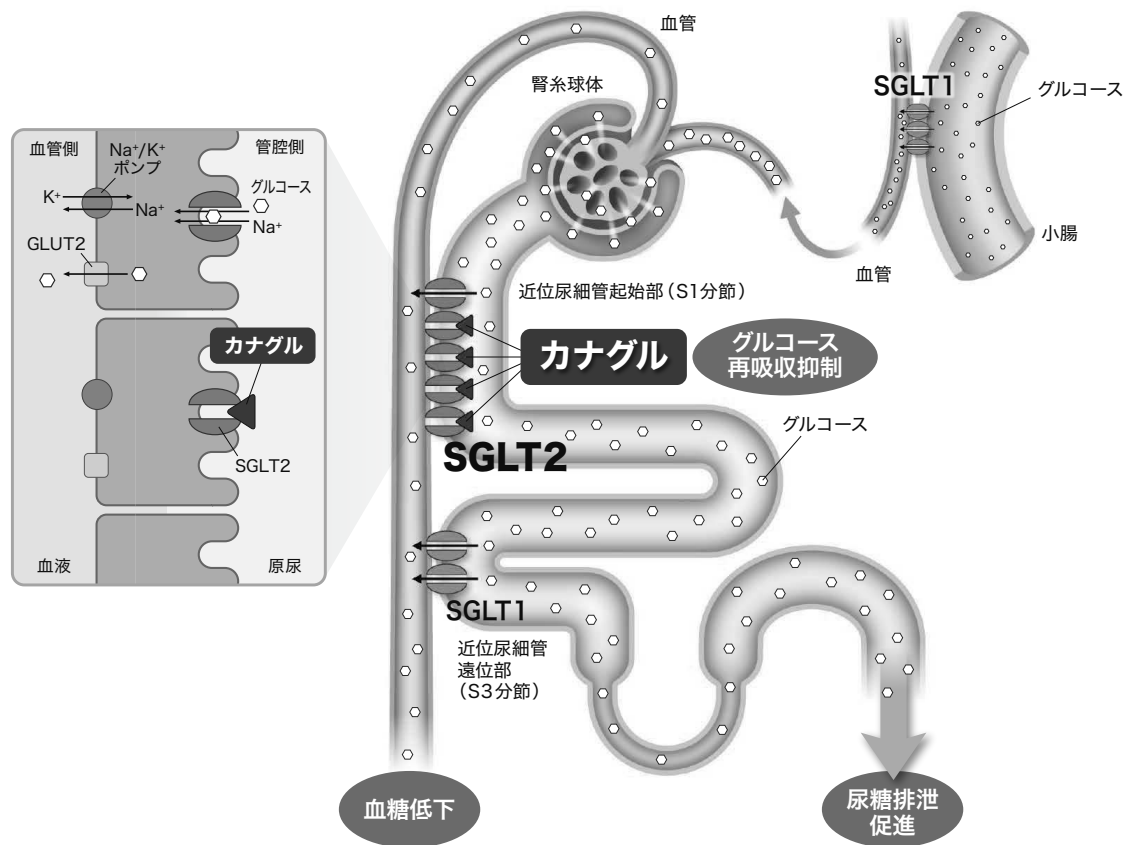
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

健康成人では、糸球体でろ過されたグルコースのほぼ 100%が近位尿細管に存在するナトリウム-グルコース共輸送体 2 および 1（SGLT2 および SGLT1）により再吸収される。グルコース濃度が高い近位尿細管起始部（S1 分節）には SGLT2 が、グルコース濃度が低くなる近位尿細管遠位部（S3 分節）には SGLT1 が局在するが、グルコース再吸収の約 90% は SGLT2 が担っている^{a, b)}。血糖値が高くなり、SGLT のグルコース再吸収能が限界（腎糖排泄閾値：renal threshold for glucose excretion；RT_G）を超えると、尿中にグルコースが排泄される。2 型糖尿病患者では健康成人に比べ SGLT2 の発現が増加し、グルコースの再吸収が上昇しているが^{c)}、カナグリフロジン（カナグル）は SGLT2 を阻害することによりグルコースの再吸収を抑制し、RT_G を低下させ、尿糖排泄を増加させることにより血糖低下作用を示す。

また、カナグリフロジンによる SGLT2 阻害は、ナトリウム再吸収抑制にも働き、その結果遠位尿細管へのナトリウム送達が増加すると、TGF の破綻で上昇した糸球体内圧が低下し、過剰ろ過による尿中アルブミン排泄増加を抑制すると考えられる^{3, 4)}。加えて、ポドサイトの脱落抑制やメサンギウム領域拡大の抑制、尿細管での低酸素ストレス軽減による腎の炎症抑制等、複合的な要因により、長期的な腎保護作用に働くことが推定される⁵⁾。



カナグリフロジンの作用機序

(監修：大阪大学大学院医学系研究科薬理学講座 生体システム薬理学教授 金井好克 先生)

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) SGLT2 阻害作用

ヒト SGLT1 又は SGLT2 安定発現チャイニーズハムスター卵巢由来線維芽細胞を用いて、ナトリウム依存性のメチル- α -D-グルコピラノシド取り込みを指標に、カナグリフロジンの SGLT 阻害活性を測定した。カナグリフロジンのヒト SGLT1 及び SGLT2 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 663nmol/L 及び 4.2nmol/L と算出された。カナグリフロジンのヒト SGLT1 に対する IC₅₀ 値は、ヒト SGLT2 の IC₅₀ 値の 158 倍であり、ヒト SGLT2 に対して選択的な阻害作用を有することが示された。

その他の SGLT サブタイプ (ヒト SGLT3、SGLT4、SGLT6 及びナトリウム-ミオイノシトール共輸送体 1 : SMIT1) 及び促通拡散型糖輸送担体 (以下、GLUT) (ラット骨格筋由来 L6 細胞、ヒト肝腫瘍由来細胞 : HepG2 細胞、ヒト初代培養脂肪細胞における GLUT 及びヒト GLUT5) に対する IC₅₀ 値は、いずれもヒト SGLT2 に対する値の 738～約 12,000 倍以上であった^{32, 33)}。(in vitro)

ヒト SGLT に対する阻害作用

SGLT2 IC ₅₀ 値 (nmol/L)	SGLT1 IC ₅₀ 値 (nmol/L)	選択性 (SGLT1/SGLT2)
4.2±1.5	663±180	158

平均値±標準誤差 (n=4)

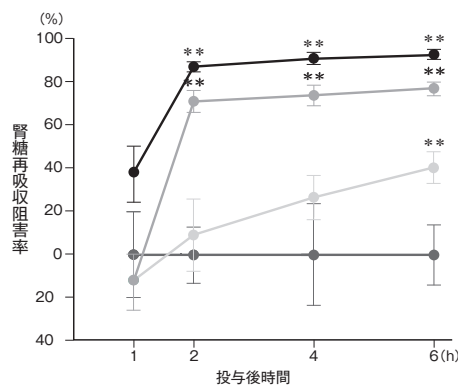
その他の SGLT 及び GLUT サブタイプに対する阻害作用

試験系	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	選択性 (対 SGLT2)
SGLT3	> 10,000	> 2,400
SGLT4	> 10,000	> 2,400
SGLT6	3,100	738
SMIT1	> 10,000	> 2,400
GLUT5	> 20,000	> 4,800
HepG2 細胞糖取り込み(主に GLUT2)	> 50,000	> 12,000
インスリン存在下でのヒト初代培養脂肪細胞糖取り込み(主に GLUT4)	6,800	1,619
L6 細胞糖取り込み(主に GLUT1)	> 10,000	> 2,400

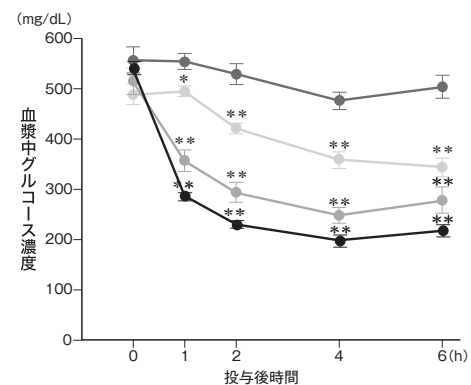
2) 腎糖再吸収阻害作用

①肥満 2 型糖尿病モデルであり、高血糖を呈する Zucker Diabetic Fatty (以下、ZDF) ラットに、0.3~30mg/kg のカナグリフロジンを単回経口投与すると、用量依存的な腎糖再吸収阻害作用が認められ、投与 2 及び 4 時間後では 3mg/kg 以上の投与量で、投与 6 時間後では 0.3mg/kg 以上の投与量で、腎糖再吸収阻害率が有意に上昇した。また、0.3mg/kg 以上の投与量で、用量依存的な血糖低下作用を認めた。したがって、カナグリフロジンは、2 型糖尿病モデルにおいて、腎糖再吸収を阻害することによって血糖低下作用を発揮することが示唆された^{32, 33)}。

腎糖再吸収阻害率



血漿中グルコース濃度



平均値±SE *:p<0.05 **:p<0.01 (媒体群との比較) Dunnettの多重比較検定

腎糖再吸収阻害作用及び血糖低下作用

②2 型糖尿病患者にカナグリフロジンとして 100mg を単回経口投与したとき、腎糖再吸収阻害率の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加が認められた^{14, 15)}。

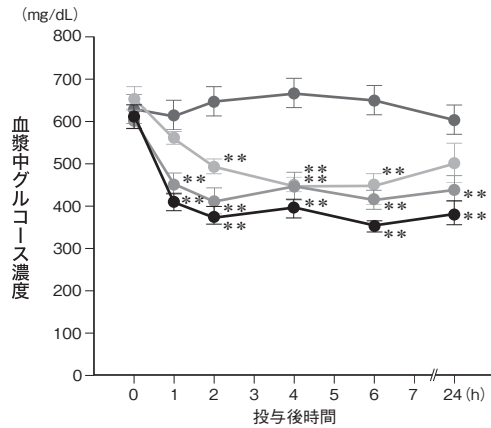
3) 血糖低下作用

ZDF ラット及びその正常対照である Zucker Diabetic Fatty-lean (以下、ZDF-lean) ラットに、1~10mg/kg のカナグリフロジンを単回経口投与し、血糖低下作用を評価した。ZDF ラットにおいて 1mg/kg 以上の投与量で、有意な血糖低下作用が認められた。一方、ZDF-lean ラットにおいても、媒体群に比し有意な血糖低下が認められたが、

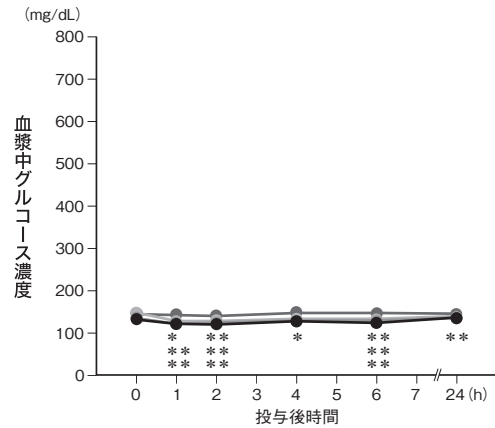
VI. 薬効薬理に関する項目

ZDF ラットに比べてその低下幅は小さかった。このときの各投与量、各時点での血漿中カナグリフロジン濃度は、両系統間で大きな違いは認められなかった。したがって、カナグリフロジンは、正常血糖状態では血糖値への影響が小さいが、高血糖状態で十分な血糖低下作用を発揮するという特徴を有することが示唆された^{32, 33)}。

ZDFラット



ZDF-leanラット(正常対照)



n=6 平均値±SE * : p<0.05 ** : p<0.01 (媒体群との比較) Dunnettの多重比較検定

血糖低下作用

4) 糖代謝改善作用

① ZDF ラットに、3～30mg/kg のカナグリフロジンを 4 週間反復経口投与すると、3mg/kg 以上の投与量で持続的な血糖低下作用及び有意な HbA1c 低下作用が認められ、血漿中インスリン濃度が媒体群に比し有意な高値を示した。

4 週間反復投与後の経口糖負荷試験において、血糖上昇抑制及びインスリン分泌能の改善が認められた。

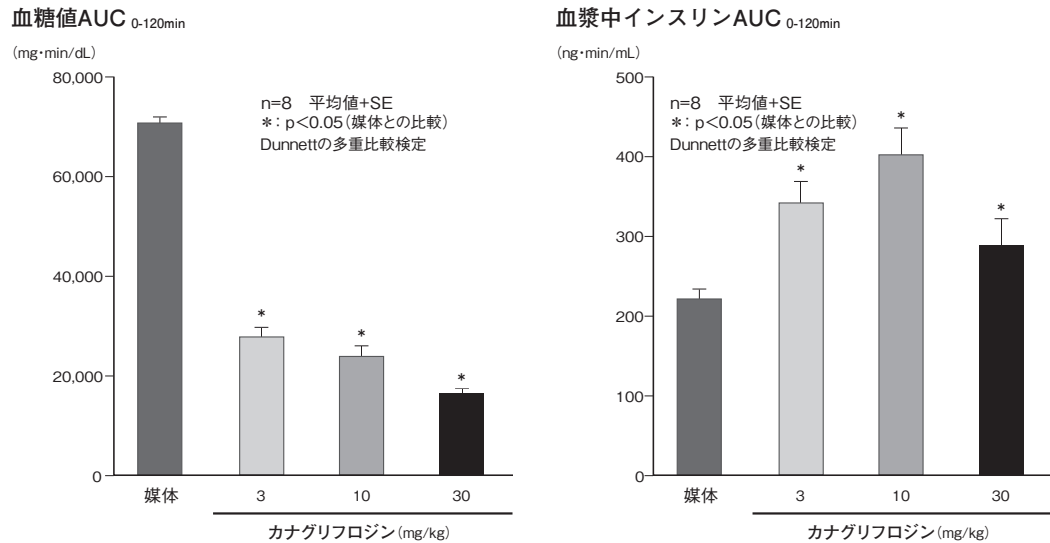
以上の結果から、2 型糖尿病モデルにおいて、カナグリフロジンの反復投与は糖尿病の病態改善に有用であることが示唆された^{32, 33)}。

血漿中グルコース濃度、HbA1c、インスリンに対する作用

被験物質	媒体	カナグリフロジン		
投与量(mg/kg)	0	3	10	30
n	8	8	8	8
血漿中グルコース濃度(mg/dl)	598.2±18.0	248.0±13.5*	182.0±7.1*	199.9±14.7*
HbA1c (%)	11.5±0.3	7.1±0.3*	5.6±0.3*	5.5±0.3*
血漿中インスリン濃度 (ng/mL)	5.2±0.4	7.9±0.1*	7.9±0.1*	7.8±0.1*

平均値±標準誤差

* : P<0.05、媒体との比較 (Dunnett の多重比較検定)



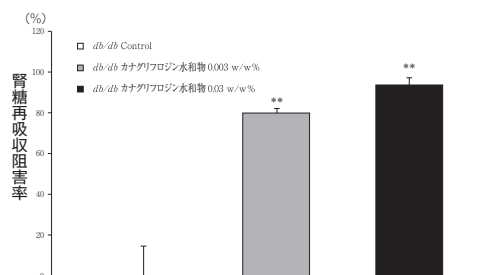
血糖上昇抑制及びインスリン分泌能改善作用

② 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与したとき、HbA1c の低下及び食後高血糖の改善がみられた^{14, 15)}。

5) 糖尿病性腎症に対する作用

2 型糖尿病モデルでアルブミン尿を呈する db/db マウスにカナグリフロジン含有の餌 (0.003、0.03 w/w%) を用い 12 週間飼育したところ、対照群と比較して有意な腎糖再吸収阻害作用 ($P < 0.01$)、及び有意な血漿中グルコース濃度低下作用 ($P < 0.01$) が確認された。また、対照群と比較して尿中アルブミン排泄量の経時的増加を有意に抑制した (0.03 w/w%カナグリフロジン水和物群の投与開始 6 週時点を除く全ての時点) ($P < 0.05, 0.01$)³⁴⁾。

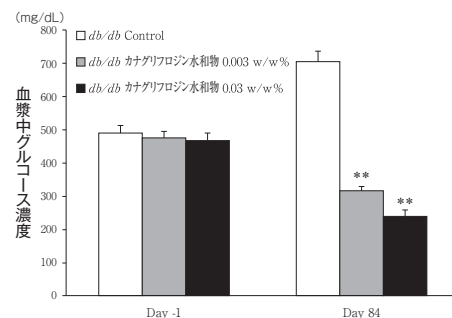
腎糖再吸収阻害作用 (12 週間投与後)



平均値 ± 標準誤差 (n=9)

** : $P < 0.01$ 、対照群 (Control) との比較
(Dunnett の多重比較検定)

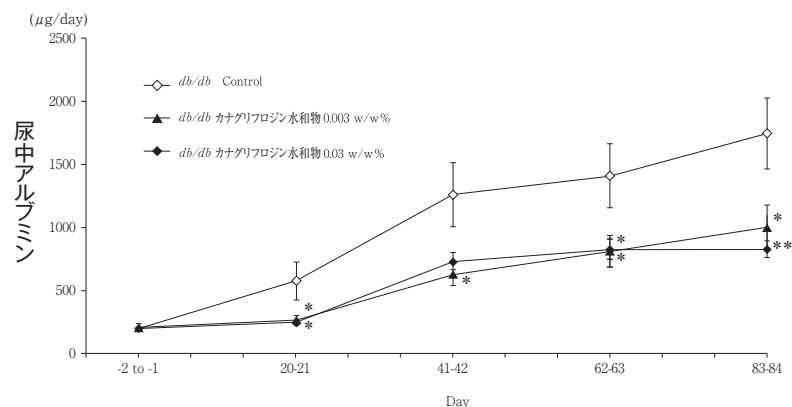
血糖低下作用 (投与前、投与 12 週後)



平均値 ± 標準誤差 (n=9)

** : $P < 0.01$ 、対照群 (Control) との比較
(Dunnett の多重比較検定)

尿中アルブミン排泄量に対する作用（12週間投与）



平均値 ± 標準誤差 (n=9)

** : $P < 0.01$ 、* : $P < 0.05$ 、対照群 (Control) との比較 (Dunnett の多重比較検定)

(3) 作用発現時間・持続時間 :

2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験で、24 時間持続する腎糖再吸収阻害作用が認められた⁹⁾。中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験では、24 時間の持続した血糖値低下作用が認められた¹⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

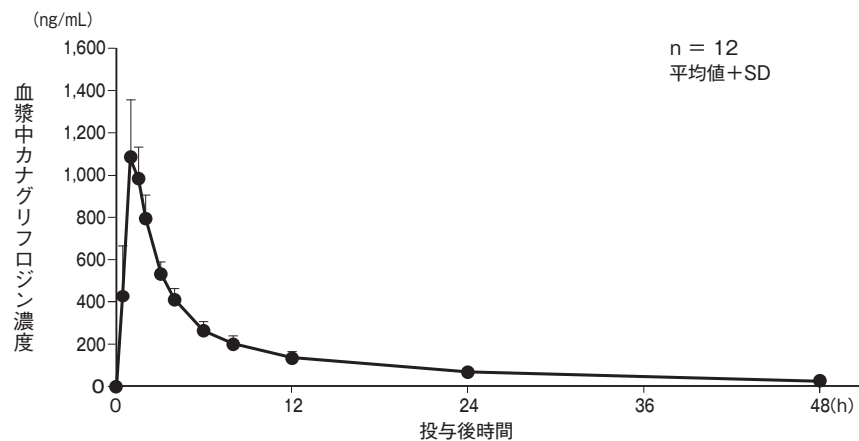
(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与

2 型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして 100mg を食事 10 分前に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである⁹⁾。



2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 100mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 100mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

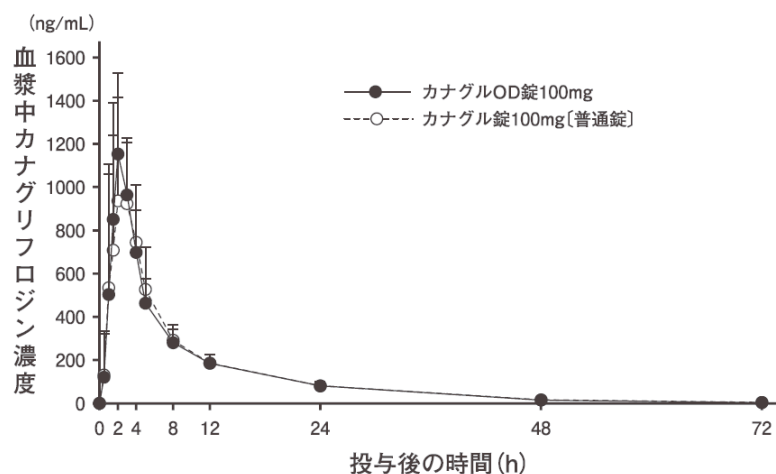
$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
1126 (228)	6561 (1305)	1.0 (1.0-1.5)	10.2 (1.9)

n=12、平均値 (標準偏差)、 $t_{\max}$ は中央値 (最小値-最大値)

2) カナグル OD 錠とカナグル錠の生物学的同等性試験

健康成人に、カナグル OD 錠 100mg (水なしで服用及び水で服用) とカナグル錠 100mg [普通錠] を絶食単回経口投与したときのカナグリフロジンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両製剤の生物学的同等性が確認された³⁵⁾。

(1) 水なしで服用（普通錠：水で服用）



(平均値+標準偏差、n=46)

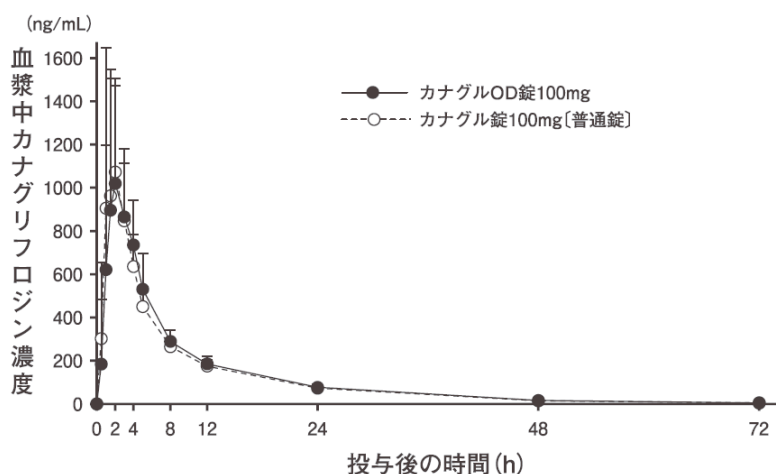
健康成人にカナグル OD 錠 100mg（水なしで服用）とカナグル錠 100mg〔普通錠〕（水で服用）を絶食単回経口投与したときの血漿中濃度推移

健康成人にカナグル OD 錠 100mg（水なしで服用）とカナグル錠 100mg〔普通錠〕（水で服用）を絶食単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与製剤	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-72h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
カナグル OD 錠 100mg	1386 (283)	8539 (1479)	2.0 (1.0-4.0)	10.5 (2.2)
カナグル錠 100mg〔普通錠〕	1320 (274)	8529 (1531)	2.0 (1.0-5.0)	10.8 (2.5)

n = 46、平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

(2) 水で服用



(平均値+標準偏差、n=21)

健康成人にカナグル OD 錠 100mg（水で服用）とカナグル錠 100mg〔普通錠〕（水で服用）を絶食単回経口投与したときの血漿中濃度推移

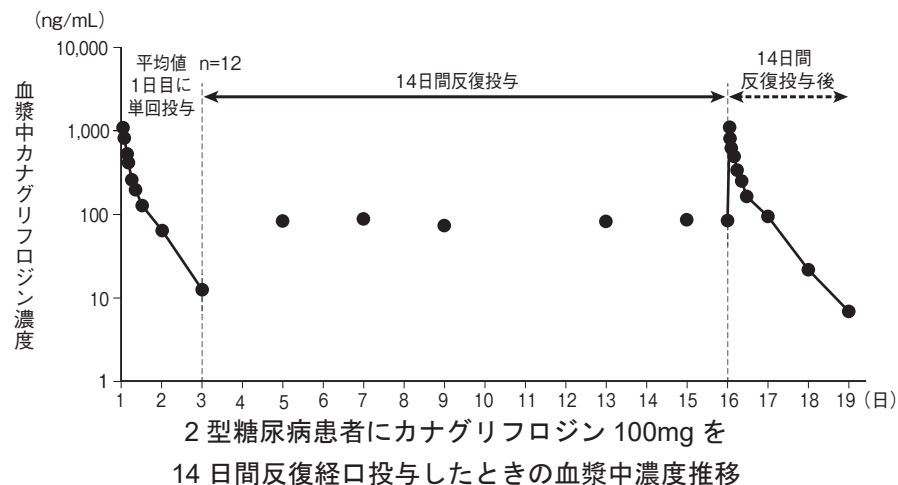
健康成人にカナグル OD 錠 100mg（水で服用）とカナグル錠 100mg〔普通錠〕（水で服用）を絶食単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与製剤	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-72h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
カナグル OD 錠 100mg	1391 (342)	8618 (1220)	2.0 (1.0-5.0)	11.9 (4.3)
カナグル錠 100mg〔普通錠〕	1443 (343)	8342 (1135)	2.0 (1.0-5.0)	11.3 (2.4)

n = 21、平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

3) 反復投与

2 型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与開始後 4 日目までに定常状態に到達するものと考えられた⁹⁾。



2型糖尿病患者にカナグリフロジン100mgを14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1136 (330)	6635 (1367)	1.0 (1.0-1.5)	11.8 (3.2)

n=12、平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

(3) 中毒域：

該当資料なし

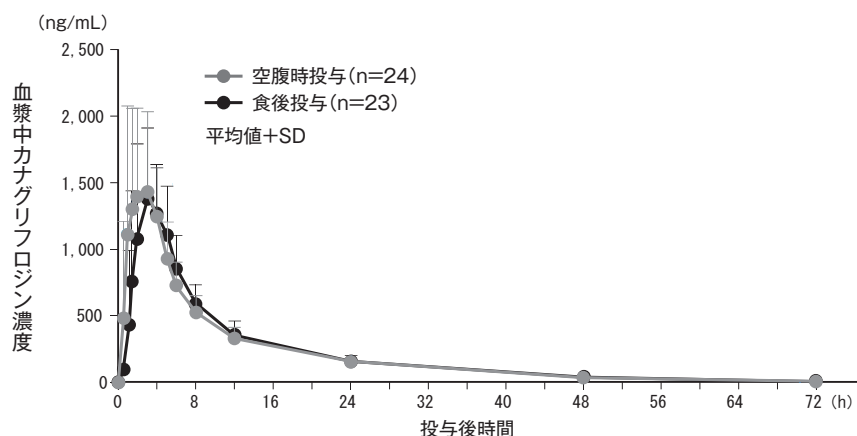
(4) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

健康成人に、カナグリフロジンとして 200mg^{注)} を空腹時又は食事 10 分後（食後投与）に単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比（食後/空腹時）とその 90% 信頼区間は、0.843[0.790, 0.900] 及び 0.977[0.945, 1.011] であった。空腹時と比較して、カナグリフロジンの t_{max} の中央値は食後投与で約 1.0 時間延長した³⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目



健康成人における空腹時及び食後投与時の血漿中濃度推移

健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	n	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	24	2026 (458)	15316 (3135)	2.0(1.0-5.0)	11.7 (2.7)
食後	23	1740 (435)	15140 (3572) *	3.0(1.5-5.0)	11.7 (3.4) *

平均値 (標準偏差)、 t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

* = 22 例

2) 併用薬の影響

① リファンピシン (外国人のデータ)

健康成人 (14 例) を対象にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与及びカナグリフロジンとして 300mg^{注)} を単回併用投与 (リファンピシン投与 7 日目) したとき、カナグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は、カナグリフロジンを単独経口投与したときに対して、それぞれ 0.72[0.61-0.84] 及び 0.49[0.44-0.54] であった³⁷⁾。

② ジゴキシシ (外国人のデータ)

健康成人 (16 例) を対象にジゴキシシ 0.25mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 (初日はジゴキシシ 0.5mg 投与) 及びカナグリフロジンとして 300mg^{注)} を反復併用投与したとき、ジゴキシシの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は、ジゴキシシを単独経口投与したときに対して、それぞれ 1.36[1.21-1.53] 及び 1.20[1.12-1.28] であった³⁷⁾。

③ その他の薬剤 (外国人のデータ)

テネリグリブチン*、グリベンクラミド (グリブ利多)、メトホルミン、シクロスポリン、プロベネシド、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)、ヒドロクロチアジド、シンバスタチン、アセトアミノフェン及びワルファリンカリウムとの薬物相互作用を検討したが、いずれも併用投与による明らかな影響は認められなかった³⁷⁾。

*テネリグリブチンは日本人のデータ

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

カナグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬 用量	カナグリ フロジン 用量 ^{注)}	カナグリフロジンの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(%) [90%信頼区間] 併用／単独	
			C _{max}	AUC _{0-24h}
テネリグリブチン	40mg (QD)	200mg (QD)	98.2 [88.0, 109.5]	98.2 ^{a)} [95.5, 101.1]
経口避妊薬	(QD) ^{b)}	200mg (QD)	91.57 [84.63, 99.08]	91.39 [88.42, 94.45]
ヒドロクロロチアジド	25mg (QD)	300mg (QD)	114.86 [105.95, 124.51]	112.24 [107.55, 117.13]
メトホルミン	2000mg (QD)	300mg (QD)	105.17 [95.78, 115.78]	109.76 [104.96, 114.78]
シクロスポリン	400mg (QD)	300mg (QD)	100.81 [91.31, 111.30]	122.98 [118.66, 127.46]
プロベネシド	500mg (QD)	300mg (QD)	113.37 [100.37, 128.06]	120.74 [116.37, 125.27]

QD : 1 日 1 回投与

a) AUC_{0-72h}、b) エチニルエストラジオール 0.03mg 及びレボノルゲストレル 0.15mg

併用薬の薬物動態に及ぼすカナグリフロジンの影響

併用薬	併用薬 用量	カナグリ フロジン 用量 ^{注)}	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(%) [90%信頼区間] 併用／単独	
			C _{max}	AUC _{0-∞}
テネリグリブチン	40mg (QD)	200mg (QD)	97.6 [90.3, 105.6]	98.3 ^{c)} [94.0, 102.8]
エチニルエストラジオール	0.030mg	200mg (QD)	122.21 [110.34, 135.36]	106.61 [98.56, 115.32]
レボノルゲストレル	0.150mg	200mg (QD)	122.32 [110.70, 135.16]	106.33 [100.02, 113.03]
シンバスタチン	40mg (QD)	300mg (QD)	シンバスタチン 109.09 [90.68, 131.25] シンバスタチン アシド体 126.10 [109.90, 144.67]	シンバスタチン 112.11 [94.32, 133.25] シンバスタチン アシド体 118.26 [103.25, 135.45]
アセトアミノフェン	1000mg	300mg (BID)	100.32 [92.35, 108.98]	110.87 [96.22, 127.74]
グリブリド	1.25mg (QD)	200mg (QD)	グリブリド 92.89 [85.03, 101.48] 3-cis-ヒドロキシ グリブリド 98.97 [90.76, 107.92] 4-trans-ヒドロキシ グリブリド 95.74 [87.91, 104.26]	グリブリド 102.25 [97.87, 106.81] 3-cis-ヒドロキシ グリブリド 101.04 [95.77, 106.59] 4-trans-ヒドロキシ グリブリド 102.52 [96.85, 108.52]

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

併用薬	併用薬 用量	カナグリ フロジン 用量 ^{注)}	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(%) [90%信頼区間] 併用／単独	
			C _{max}	AUC _{0-∞}
ワルファリンカリウム	30mg (QD)	300mg (QD)	S-ワルファリン 100.98 [90.32, 112.89]	S-ワルファリン 106.14 [100.43, 112.18]
			R-ワルファリン 102.96 [93.74, 113.09]	R-ワルファリン 100.62 [95.98, 105.50]
ヒドロクロチアジド	25mg (QD)	300mg (QD)	93.93 [86.97, 101.46]	99.46 ^{d)} [94.85, 104.30]
メトホルミン	1000mg (QD)	100mg (QD)	85.6 [72.9, 100.7]	96.5 [81.9, 113.7]
	2000mg (QD)	300mg (QD)	105.80 [93.17, 120.15]	119.95 [107.68, 133.62]

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与

c) AUC_{0-72h}、d) AUC_{0-24h}

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析により算出した。

(2) 吸収速度定数：

2.43h⁻¹（母集団薬物動態解析による推定値）

(3) 消失速度定数：

見かけの消失速度定数（平均値±SD）：0.0621±0.0134h⁻¹（2型糖尿病患者にカナグリフロジン 200mg^{注)}を空腹時投与）、0.0635±0.0168h⁻¹（2型糖尿病患者にカナグリフロジン 200mg^{注)}を食後投与）³⁶⁾

(4) クリアランス：

見かけの総クリアランス（平均値±SD）：15.78±3.04L/h（2型糖尿病患者にカナグリフロジン 100mgを単回投与）、15.57±2.72L/h（2型糖尿病患者にカナグリフロジン 100mgを14日間反復投与）

(5) 分布容積：

見かけの分布容積（平均値±SD）：229±46L（2型糖尿病患者にカナグリフロジン 100mgを単回投与）、260±66L（2型糖尿病患者にカナグリフロジン 100mgを14日間反復投与）

(6) その他：

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

母集団薬物動態解析では、1 次吸収過程を伴う吸収ラグタイムを考慮した線形 2 コンパートメントモデルで解析した。

(2) パラメータ変動要因：

母集団薬物動態解析の結果、見かけの総クリアランス（CL/F）に対して eGFR、総蛋白及び γ -GTP が、セントラルコンパートメント分布容積（ V_2/F ）に対して体重及び性別が有意な共変量として検出された。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

健康成人（外国人、9 例）に、カナグリフロジンとして 300mg^{注)} を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 65%であった³⁸⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

有色ラットに、 $[^{14}\text{C}]$ 標識カナグリフロジン 5mg/kg を単回経口投与し、投与後 3、8、24、96 及び 336 時間の組織中放射能分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。脳への移行性は低く、放射能 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は血漿の 1/10 程度であった³⁹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

妊娠 18 日目のラットに、 $[^{14}\text{C}]$ 標識カナグリフロジン 5mg/kg を単回経口投与し、投与後 3、8、24 及び 48 時間の母体及び胎児中放射能分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。母体の腎臓皮質及び脾臓中放射能濃度は投与後 3 時間に、胎児を含むその他すべての組織中放射能濃度は投与後 8 時間に最も高い値を示し、血液からの消失とともに組織内の放射能は低下した。母体の腎臓皮質及びハーパー腺の放射能 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は血液の約 13 倍であり、次いで、腎臓、肝臓、副腎、脾臓及び唾液腺が 5～8 倍であった。子宮上皮、膣、卵巣、乳腺及び胎盤の放射能 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は、それぞれ血液の 8.8、4.7、3.3、1.7 及び 1.7 倍と、いずれも血液よりも高い曝露が認められた。胎児の放射能 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は母体の血液と同程度であり、カナグリフロジンもしくはその代謝物の胎盤及び胎児への移行が示唆された⁴⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性：

分娩後 13 日の授乳ラットに、 $[^{14}\text{C}]$ 標識カナグリフロジン 5mg/kg を単回経口投与し、乳汁中への排泄を検討した。乳汁／母体血漿中放射能濃度比は試料採取した全ての時点において 1.05～1.55 であった。血漿中放射能濃度の減少に伴い、乳汁中放射能濃度も減少し、 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ の乳汁／母体血漿比は 1.40 であった⁴¹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

有色ラットに、 $[^{14}\text{C}]$ 標識カナグリフロジン 5mg/kg を単回経口投与し、投与後 3、8、24、96 及び 336 時間の組織中放射能分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。主な組織中の放射能濃度は投与後 8 時間で最も高く、その後、経時的に減少した。放射能濃度は小腸、腎臓皮質及びハーダー腺で高く、次いで、肝臓、腎臓、副腎、腎臓髄質、眼球血管膜などへの移行性が高かった。メラニン含有組織への特異的な移行性は認められず、また、カナグリフロジン及びその代謝物の組織中の顕著な残留性はないものと考えられた³⁹⁾。

ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識カナグリフロジン 5mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度

組織／臓器	組織中放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g or mL}$)					$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ($\mu\text{g eq.} \cdot \text{h/g or mL}$)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 組織／血漿比
	3 h	8 h	24 h	96 h	336 h		
血液 (LSC)	1.15	1.30	0.254	0.006	< 0.002	18.0	0.9
血液	0.93	1.30	0.24	< 0.03	< 0.03	17.0	0.8
血漿 (LSC)	1.27	1.53	0.292	0.005	< 0.003	20.9	1.0
副腎	7.34	9.37	1.38	< 0.03	< 0.03	119.4	5.7
骨髄	2.30	3.02	0.57	< 0.03	< 0.03	40.3	1.9
骨	0.17	0.27	0.03	< 0.03	< 0.03	3.1	0.1
脳	0.08	0.20	0.10	< 0.03	< 0.03	3.1	0.1
眼球 (LSC)	0.68	1.25	0.36	0.03	0.01	17.3	0.8
褐色脂肪	3.22	4.57	0.83	< 0.03	< 0.03	59.3	2.8
白色脂肪	0.41	0.41	0.13	< 0.03	< 0.03	6.5	0.3
ハーダー腺	4.34	12.35	7.43	0.46	< 0.03	203.2	9.7
心臓	4.05	6.08	0.97	< 0.03	< 0.03	76.0	3.6
腎臓皮質	11.95	12.79	4.98	0.33	< 0.03	212.3	10.2
腎臓髄質	6.54	7.38	2.29	0.09	< 0.03	114.3	5.5
腎盂	1.94	1.68	0.32	< 0.03	< 0.03	25.1	1.2
腎臓	8.16	8.60	2.99	0.16	< 0.03	139.1	6.7
大腸	3.35	3.68	1.74	< 0.03	< 0.03	64.0	3.1
肝臓	8.77	11.75	1.99	0.05	< 0.03	152.5	7.3
肺	2.75	3.55	0.63	< 0.03	< 0.03	46.9	2.2
髄膜	0.69	0.59	< 0.03	< 0.03	< 0.03	NC	NC
筋肉	1.78	3.21	0.63	< 0.03	< 0.03	40.5	1.9
食道	NS	2.22	0.52	< 0.03	< 0.03	27.6	1.3
脾臓	5.94	7.51	1.26	< 0.03	< 0.03	98.5	4.7
松果体	3.22	3.85	0.46	< 0.03	< 0.03	48.1	2.3
下垂体	3.66	4.88	0.74	< 0.03	< 0.03	62.0	3.0
前立腺	1.82	3.99	0.55	0.05	< 0.03	45.0	2.2
唾液腺	3.98	7.76	1.40	< 0.03	< 0.03	94.8	4.5
有色皮膚	0.91	1.56	0.71	< 0.03	< 0.03	24.8	1.2
白色皮膚	0.72	2.36	0.33	< 0.03	< 0.03	25.2	1.2
小腸	28.23	10.40	2.67	< 0.03	< 0.03	222.5	10.6
脾臓	2.77	3.61	0.53	< 0.03	< 0.03	45.8	2.2
胃	1.33	7.39	1.11	< 0.03	< 0.03	76.8	3.7
精巣	0.31	1.08	0.83	< 0.03	< 0.03	19.1	0.9

組織／臓器	組織中放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g or mL}$)					AUC _{0-24h} ($\mu\text{g eq.} \cdot \text{h/g or mL}$)	AUC _{0-24h} 組織／血漿比
	3 h	8 h	24 h	96 h	336 h		
胸腺	1.36	2.93	0.51	< 0.03	< 0.03	34.8	1.7
甲状腺	3.18	5.12	0.59	< 0.03	< 0.03	59.0	2.8
尿管	1.43	NS	NS	NS	NS	NC	NC
尿	0.60	0.65	0.39	< 0.03	< 0.03	12.2	0.6
膀胱	1.75	6.14	1.66	< 0.03	< 0.03	77.1	3.7
眼球血管膜	2.54	9.59	2.08	0.24	< 0.03	112.7	5.4

n=1

LSC：液体シンチレーションカウンターにより測定

NS：組織分画不可、NC：組織分画できなかったため算出不可

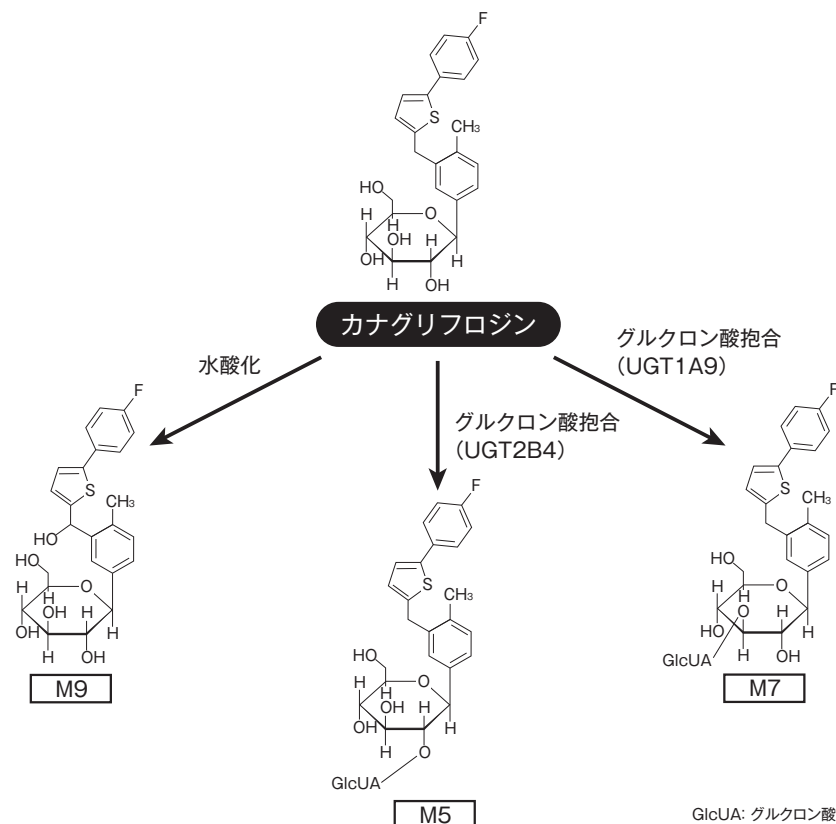
(6) 血漿蛋白結合率：

カナグリフロジンのヒト血漿蛋白結合率は約 98%であった (*in vitro*、限外濾過法)⁴²⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

健康成人（外国人、6 例）に、 ^{14}C 標識カナグリフロジン 192mg^{注)} を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの血漿中総放射能に占める未変化体及び代謝物の割合は、カナグリフロジン (45.4～98.7%)、グルクロン酸抱合代謝物 M5 (1.9～29.6%) 及び M7 (16.0～28.8%) 及び酸化代謝物 M9 (2.42～3.70%) であった⁴³⁾。



ヒトにおけるカナグリフロジンの推定主要代謝経路⁴⁴⁾

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率：

ヒトにおけるカナグリフロジンのグルクロン酸抱合代謝には、主に UGT1A9 及び UGT2B4 が、酸化代謝には主に CYP3A4、次いで CYP2D6 が関与した。CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A4 に対して弱い阻害作用を示したが（IC₅₀ 値：16、75、80 及び 27 μ mol/L）、CYP1A2、2A6、2C19、2D6 及び 2E1 に対して阻害作用を示さなかった。また、いずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さず、CYP1A2、2B6、3A4、2C9 及び 2C19 を誘導しなかった。UGT1A1 及び 1A6 に対して弱い阻害作用を示したが（IC₅₀ 値：91 及び 50 μ mol/L）、UGT1A4、1A9 及び 2B7 に対して阻害作用を示さなかった（*in vitro*）⁴⁴⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

カナグリフロジンのヒトにおける主な代謝物である M7 及び M5 のヒト SGLT2 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 7.6 μ mol/L 及び 1.0 μ mol/L であった³³⁾。

カナグリフロジン及びその代謝物のヒト SGLT2 阻害作用

試験薬剤	IC ₅₀ 値 (μ mol/L) ^{a)}	IC ₅₀ 比 ^{b)}
カナグリフロジン	0.0042	1
M7	7.6	1810
M5	1.0	238

a) 平均値、n=2

b) カナグリフロジンの IC₅₀ 値に対する比

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

[¹⁴C]標識カナグリフロジン 192mg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに、投与された放射能の 32.5%が尿中に、60.4%が糞中に排泄されたことから、主要な排泄経路は、糞中への排泄であると考えられた⁴³⁾。

なお、[¹⁴C]標識カナグリフロジン 10 μ g を単回静脈内投与したとき、投与後 70.25 時間までに投与された放射能の 34.1%が糞中に回収されたことから、胆汁排泄を介した糞中排泄が消失経路の一つであると考えられた³⁸⁾。

(2) 排泄率および排泄速度

健康成人（外国人、6 例）に、[¹⁴C]標識カナグリフロジン 192mg^{注)} を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに、投与された放射能の 32.5%が尿中に、60.4%が糞中に排泄された。投与後 48 時間までの尿中にカナグリフロジンは認められず、M5（13.3%）及び M7（17.2%）が認められた。また、糞中には、カナグリフロジン（41.5%）、M7（3.2%）及び M9（7.0%）が認められた⁴³⁾。

.....
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

カナグリフロジン及びその代謝物の排泄率

	総排泄率 (%)	カナグリフロジン及び主な代謝物の排泄率 (%)			
		カナグリフロジン	M5	M7	M9
尿	32.5	ND	13.3	17.2	ND
糞	60.4	41.5	ND	3.2	7.0

n=6、ND：検出限界以下

健康成人（日本人、6例）に、カナグリフロジン 100mg を単回投与したとき、投与後 96 時間までの尿中に投与量の $0.416 \pm 0.070\%$ （平均値±標準偏差）のカナグリフロジンが認められた⁸⁾。

また、糖尿病患者（日本人、12例）に、カナグリフロジン 100mg を 1 日目に単回投与し、1 日の休薬後、3～16 日目に反復投与したとき、1 日目及び 16 日目の投与後 24 時間までの尿中にそれぞれ投与量の $0.384 \pm 0.084\%$ （平均値±標準偏差）、 $0.641 \pm 0.204\%$ （平均値±標準偏差）のカナグリフロジンが認められた⁹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

カナグリフロジンは P-糖蛋白質（P-gp）、多剤耐性関連蛋白質 2（MRP2）及び乳癌耐性蛋白質（BCRP）の基質であり、P-gp 及び MRP2 に対して弱い阻害作用（IC₅₀ 値：19.3μmol/L 及び 21.5μmol/L）を示した（*in vitro*）⁴⁵⁾。

9. 透析等による除去率

末期腎不全患者では、4 時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった¹⁰⁾。（「VII. 10. (1) ②腎機能障害者（外国人のデータ）」の項参照）

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害者

① 腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者

中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして 100mg を単回経口投与したとき、カナグリフロジンの AUC_{0-∞} は腎機能正常 2 型糖尿病患者と比較して約 26% 上昇した。また、腎機能正常及び中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者における投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（平均値[95%信頼区間]）は 86.592g[75.612, 97.572] 及び 61.017g[49.362, 72.671] であった¹⁰⁾。

腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
正常腎機能患者	12	1214 (338)	6929 (1734)
中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者 (eGFR 30～49mL/min/1.73m ²)	12	1197 (311)	8766 (2551)
正常腎機能患者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		98 [82,117]	126 [106,149]

平均値（標準偏差）

VII. 薬物動態に関する項目

② 腎機能障害者（外国人のデータ）

腎機能障害者に、カナグリフロジンとして 200mg^{注)} を単回経口投与したとき、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者及び高度腎機能障害者のカナグリフロジンの $C_{\max}$ は正常腎機能者と比較して、それぞれ約 27%、約 9% 及び約 10% 低下した。また、 $AUC_{0-\infty}$ は正常腎機能者と比較して、それぞれ約 15%、約 29% 及び約 53% 高かった。末期腎不全患者では、4 時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった。

また、正常腎機能者と軽度、中等度及び高度腎機能障害者における投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、53.04、38.32、17.11 及び 4.27g であった¹⁰⁾。

腎機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	n	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
正常腎機能者	3	1880 (475)	14862 (5380)
軽度腎機能障害者 (eGFR 60~89mL/min/1.73m ²)	10	1469 (669)	17172 (6075)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		73 [50,108]	115 [84,159]
中等度腎機能障害者 (eGFR 30~59mL/min/1.73m ²)	9	1717 (427)	18715 (4504)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		91 [61,134]	129 [93,178]
高度腎機能障害者 (eGFR 15~29mL/min/1.73m ²)	10	1746 (665)	22304 (5566)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		90 [61,133]	153 [111,211]
末期腎不全患者（透析後）	8	1287 (277)	13587 (3216)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		69 [52, 90]	94 [67, 131]
末期腎不全患者（透析前）	8	1433 (509)	14205 (3648)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		75 [52, 107]	97 [67, 141]

平均値（標準偏差）

(2) 肝機能障害者（外国人のデータ）

肝機能障害者に、カナグリフロジンとして 300mg^{注)} を単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類で合計スコア 5~6）及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類で合計スコア 7~9）のカナグリフロジンの $C_{\max}$ は正常肝機能者と比較して、それぞれ約 7% の上昇と約 4% の低下が認められた。また、 $AUC_{0-\infty}$ は正常肝機能者と比較して、それぞれ約 10% 及び約 11% 高かった⁴⁶⁾。なお、高度肝機能障害者（Child-Pugh 分類で合計スコア 9 超）での臨床試験は行われていない。

.....
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

肝機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
正常肝機能者	8 ^{a)}	2844 (794)	24632 (7132)
軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 5～6)	8	3038 (670)	27162 (8609)
正常肝機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		107 [84,137]	110 [86,140]
中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 7～9)	8	2810 (1037)	26866 (5788)
正常肝機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		96 [75,122]	111 [87,141]

平均値 (標準偏差) a)AUC_{0-∞}は n=7

(3) 高齢者における薬物動態

2 型糖尿病患者を対象とした用量設定試験から、高齢者 (65 歳以上、71～73 例) と非高齢者 (65 歳未満、217～225 例) において用量補正した血漿中カナグリフロジン濃度のトラフ値及び投与 12 週後の AUC_{0-2.17h} を比較した。その結果、高齢者のトラフ濃度の平均値は非高齢者よりも約 10～30%高い値を示した¹³⁾。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕

2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

<解説>

2.1 重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し設定した。

2.2 輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須であるため設定した。

2.3 インスリン注射による血糖管理が望まれるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。〔9.1.2、11.1.1 参照〕

8.2 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。〔9.1.3、9.2.1、9.2.2、9.8、10.2、11.1.2 参照〕

8.3 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔9.1.4、11.1.4 参照〕

8.4 血糖コントロール改善を目的として使用する場合は、本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。

- 8.5 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し腎機能障害の悪化に注意すること。[5.2、5.3、5.5、9.2.1、9.2.2 参照]
- 8.6 血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。[5.2、5.3、9.2.1、9.2.2 参照]
- 8.7 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。[11.1.3 参照]
- 8.7.1 著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。[8.7.2 参照]
- ・ 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。
 - ・ 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
 - ・ 患者に対し、以下の点を指導すること。
 - ・ ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
 - ・ ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
 - ・ 血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。
- 8.7.2 本剤を含む SGLT2 阻害薬の投与中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されているため、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行うこと。[8.7.1 参照]
- 8.8 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- 8.9 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- 8.10 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1 参照]

<解説>

8.1 国内外の臨床試験において、他の糖尿病薬と併用時に低血糖症状が報告されていることから設定した。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

8.2 カナグリフロジンによる尿中グルコース排泄量増加が浸透圧利尿に伴う体液量減少を引き起こす可能性がある。国内臨床試験において、体液量減少に関する有害事象は、カナグリフロジン群ではプラセボ群と同程度の発現割合であったが、海外試験では全対照群よりわずかに高かったため設定した。

<参考>

日本人データ

国内臨床試験における体液量減少に関する有害事象の発現割合及び内訳は次表のとおりである。

有害事象発現割合は 100mg 群よりも 200mg^{注)} 群で高かった。

.....
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

有害事象の大部分は軽度であった。中止に至った有害事象は 200mg 群の脱水 1 例のみであり、重篤な有害事象はなかった。200mg 群では投与後の比較的早期に有害事象が発現する傾向がみられたが、100mg 群ではそのような傾向はみられなかった。

	100mg 群 (748 例)	200mg 群 (881 例)	100mg + 200mg 群 (1629 例)
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
計	8 (1.1)	16 (1.8)	24 (1.5)
代謝及び栄養障害	1 (0.1)	4 (0.5)	5 (0.3)
脱水	1 (0.1)	4 (0.5)	5 (0.3)
神経系障害	4 (0.5)	8 (0.9)	12 (0.7)
体位性めまい	3 (0.4)	8 (0.9)	11 (0.7)
失神	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	3 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.4)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
起立性低血圧	3 (0.4)	2 (0.2)	5 (0.3)
臨床検査	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
血圧低下	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

外国人データ

海外臨床試験では、体液量減少に関する有害事象は、100mg 群及び 300mg^{注)} 群において、プラセボ群よりやや発現割合が高く、用量依存性が認められた。

- 8.3 カナグリフロジンの尿中グルコース排泄量増加が尿路感染、性器感染を悪化させる可能性がある。国内外の臨床試験において、尿路感染及び性器感染に関する有害事象の発現割合は対照群と比較して高く、尿路感染から腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがあるため設定した。

また、国内外において、SGLT2 阻害薬との因果関係が否定できない外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を認めた症例が報告されているため設定した。

<参考>

日本人データ

国内臨床試験では、外陰腔感染症の有害事象は 100mg 群 17/216 例 (7.9%) 及び 200mg^{注)} 群 27/255 例 (10.6%) に認められた。

外陰腔感染症の有害事象は、100mg 群及び 200mg 群でそれぞれ 13 例、17 例が投与 12 週後までに発現し、それ以降の発現は減少した。最も発現割合が高かった有害事象は、外陰部腔カンジダ症であった。200mg 群の中等度 1 例を除き、有害事象は軽度で、中止に至った有害事象は 200mg 群の腔感染 1 例のみであり、重篤な有害事象はなかった。外陰腔感染症の有害事象を繰り返し発現した被験者の割合は低く、平均持続期間は 100mg 群 91.6 日、200mg 群 98.7 日であり、大部分は抗真菌薬又は抗菌薬の投薬処置により、回復又は軽快した。

.....
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

	100mg 群 (216 例)	200mg 群 (255 例)	100mg + 200mg 群 (471 例)
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
感染症及び寄生虫症	17 (7.9)	27 (10.6)	44 (9.3)
性器カンジダ症	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
膣感染	1 (0.5)	2 (0.8)	3 (0.6)
外陰部炎	2 (0.9)	2 (0.8)	4 (0.8)
外陰部膣カンジダ症	12 (5.6)	18 (7.1)	30 (6.4)
外陰部膣炎	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.4)
真菌性性器感染	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.4)
外陰膣真菌感染	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)

外国人データ

海外臨床試験*（プラセボ群 646 例、100mg 群 833 例、300mg^注 群 834 例）では、外陰膣感染症の有害事象の発現割合は、プラセボ群（3.2%）と比較して 100mg 群（10.4%）及び 300mg（11.4%）で高かった。外陰膣感染症の有害事象を繰り返し発現した被験者の割合はいずれの投与群でも低かった。最も発現割合が高かった有害事象は、外陰膣真菌感染であった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、中止に至った有害事象はほとんどなく、重篤な有害事象もなかった。有害事象の大部分は抗真菌薬（経口又は局所）によって治療され、大部分が回復した。

*プラセボを対象として試験：DIA3002、DIA3005、DIA3006 及び DIA3012

- 8.4 糖尿病用薬の一般的な注意事項として設定した。
- 8.5 カナグリフロジン投与中に腎機能の低下が認められることがあるので、腎機能の定期的検査を設定した。
- 8.6 eGFR が 45mL/min/1.73m² を継続的に下回った場合はリスクベネフィットバランスを評価し投与継続の必要性を検討する必要があるため設定した。
- 8.7 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosis があらわれ、ケトアシドーシスに至ることがあるため設定した。
- 8.8 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、カナグリフロジンの効果が十分に発揮できない可能性あるため、その治療を優先するとともに、他剤での治療を考慮すべきと考え設定した。
- 8.9 カナグリフロジン投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意するよう設定した。
- 8.10 低血糖により意識消失等を起こすことがあり、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意が必要なため設定した。

.....
 注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全（NYHA 心機能分類Ⅳ）のある患者

使用経験が少なく、安全性が確立していない。

9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・ 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・ 激しい筋肉運動
- ・ 過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.1 参照]

9.1.3 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）

本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。[8.2、10.2、11.1.2 参照]

9.1.4 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.3、11.1.4 参照]

<解説>

9.1.1 使用経験が少なく安全性が確立していないため設定した。

9.1.2 低血糖を起こしやすい患者又は状態にカナグリフロジンを投与すると、低血糖のリスクを増加させるおそれがあるため設定した。

- ・ グルココルチコイド分泌不全により低血糖が起こるおそれがある。
- ・ 栄養摂取不足により低血糖が起こるおそれがある。
- ・ 筋肉での過度な血糖の消費により、低血糖が起こるおそれがある。
- ・ アルコールによる肝臓での糖新生抑制作用により、低血糖が起こるおそれがある。

9.1.3 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者、腎機能障害患者等）に本剤を投与すると、本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがあるため設定した。

9.1.4 尿路感染、性器感染のある患者に本剤を投与すると症状を悪化させるおそれがあるため設定した。

(2) 腎機能障害患者：

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者

< 2 型糖尿病 >

血糖コントロール改善を目的に投与しないこと。本剤の血糖低下作用が期待できない。[5.2、8.2、8.5、8.6、16.6.1 参照]

< 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病 >

eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の患者では新規に投与しないこと。また、本剤投与中に eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。[5.5、8.5、16.6.1 参照]

9.2.2 中等度腎機能障害患者

< 2 型糖尿病 >

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の血糖低下作用が十分に得られない可能性がある。[5.3、8.2、8.5、8.6、16.6.1、17.1.1-17.1.3 参照]

< 解説 >

9.2.1 < 2 型糖尿病 >

高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者において、2 型糖尿病を合併している場合に血糖コントロール改善を目的に投与しないことを明確化した。

< 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病 >

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療を目的とする場合には、本剤投与中に eGFR が低下することがあり腎機能障害の悪化につながるおそれがあることから、必要性を慎重に判断して投与継続することを注意喚起することとした。また、eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の患者については、臨床試験の対象集団に含まれておらず当該集団の試験成績が限られていることから、新規には投与を開始しないこととした。（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

9.2.2 < 2 型糖尿病 >

中等度腎機能障害患者については有効性及び安全性の観点から、投与の必要性を慎重に判断する必要があるため設定した。（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度肝機能障害患者

これらの患者（Child-Pugh 分類で合計スコア 9 超）を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

< 解説 >

高度肝機能障害を有する患者では使用経験がなく、有効性及び安全性が確立していないため設定した。

< 参考 >

外国人データ

肝機能障害者に、カナグリフロジンとして 300mg^{注)} を単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類で合計スコア 5～6）及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類で合計スコア 7～9）のカナグリフロジンの C_{max} は正常肝機能者と比較して、それぞれ約 7%の上昇と約 4%の低下が認められた。また、AUC_{0-∞}は正常肝機能者と比較して、それぞれ約 10%及び約 11%高かった。（「Ⅶ. 10. (2) 肝機能障害者（外国人のデータ）」の項参照）

なお、高度肝機能障害者（Child-Pugh 分類で合計スコア 9 超）での臨床試験は行われていない。

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

.....
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されており、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。

<解説>

妊婦に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。また、動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されていること、また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されていることを注意喚起として設定した。

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されており、哺育期間中に出生児の体重増加抑制や幼若動物の腎盂の拡張、尿細管の拡張が認められている。

<解説>

授乳婦に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。また、動物実験において、乳汁中への移行が認められたことを注意喚起として設定した。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等：

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
一般に生理機能が低下していることが多く、脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

<解説>

2 型糖尿病患者を対象とした用量設定試験から、高齢者（65 歳以上、71～73 例）と非高齢者（65 歳未満、217～225 例）において用量補正した血漿中カナグリフロジン濃度のトラフ値及び投与 12 週後の $AUC_{0-2.17h}$ を比較した結果、高齢者のトラフ濃度の平均値は非高齢者よりも約 10～30%高い値を示したが、 $AUC_{0-2.17h}$ の平均値は同程度であった。

しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、喉の渇きを自覚しにくいため、脱水症状の認知が遅れるおそれがあることより設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として UGT1A9 及び UGT2B4 により代謝される。本剤は P-糖蛋白質の基質であり、弱い阻害作用を有する。[16.4.2、16.5.2 参照]

<解説>

カナグリフロジンは主に UGT1A9 及び UGT2B4 により代謝される。CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A4 に対して弱い阻害作用を示したが（IC₅₀ 値：16、75、80 及び 27 μ mol/L）、CYP1A2、2A6、2C19、2D6 及び 2E1 に対して阻害作用を示さなかった。また、いずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さず、CYP1A2、2B6、3A4、2C9 及び 2C19 を誘導しなかった（*in vitro*）⁴⁴⁾。（「VII. 6. 代謝」の項参照）また、カナグリフロジンは P-糖蛋白質の基質であり、P-糖蛋白質に対して弱い阻害作用（IC₅₀ 値：19.3 μ mol/L）を示した（*in vitro*）⁴⁵⁾。（「VII. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α -グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等 [11.1.1 参照]	低血糖症状が起こるおそれがある。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β -遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
ジゴキシン [16.7.2 参照]	本剤 300mg との併用によりジゴキシンの C _{max} 及び AUC がそれぞれ 36% 及び 20% 上昇したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤の P-糖蛋白質阻害作用による。
リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等 [16.7.1 参照]	リファンピシンとの併用により本剤の C _{max} 及び AUC がそれぞれ 28% 及び 51% 低下したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤の代謝酵素である UGT1A9 及び UGT2B4 をこれらの薬剤が誘導することにより、本剤の代謝が促進される。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等 [8.2、9.1.3、11.1.2 参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。
炭酸リチウム	リチウムの作用が減弱されるおそれがある。	血清リチウム濃度が低下する可能性がある。

<解説>

1) 糖尿病用薬

国内外の臨床試験結果から、これらの製剤との併用時に低血糖の発現頻度の増加が認められたため設定した。

<参考>

日本人データ

国内臨床試験（TA-7284-04 試験、TA-7284-05 試験、TA-7284-06 試験）における人年あたりの低血糖事象（低血糖症及び無症候性低血糖）の発生率のまとめは次表のとおりである。

TA-7284-06 試験の結果、併用療法における人年あたりの低血糖の事象発生率は、100mg 群 0.41、200mg^{注)} 群 0.39 であり、単独療法群の 100mg 群 0.19、200mg 群 0.24 と比較して、わずかに高かったが、用量依存性は認められなかった。

併用療法別ではスルホニルウレア剤（以下、SU）併用群の人年あたりの事象発生率は 100mg 群 0.84、200mg 群 0.79 と、他の併用療法群と比べて高かったが、低血糖の発現状況から SU を減量した被験者（100mg 群 7 例、200mg 群 8 例）の減量前後の人年あたりの事象発生率は、減量前 100mg 群 4.28、200mg 群 8.57 から、減量後 100mg 群 2.24、200mg 群 3.09 に低下した。SU を減量した被験者において、低血糖の有害事象を理由とした投与中止はなかった。

人年あたりの低血糖の事象発生率

	プラセボ群	カナグリフロジン群		
		100mg 群	200mg 群	100mg + 200mg 群
TA-7284-04 試験 + TA-7284-05 試験 ^{a)}	0.05	0.25	0.32	0.28
TA-7284-06 試験 ^{b)}				
単独療法	—	0.19	0.24	—
併用療法	—	0.41	0.39	—
スルホニルウレア剤	—	0.84	0.79	—
速効型インスリン分泌促進薬	—	0.32	0.20	—
α-グルコシダーゼ阻害薬	—	0.08	0.14	—
ビグアナイド系薬剤	—	0.24	0.23	—
チアゾリジン系薬剤	—	0.48	0.24	—
DPP-4 阻害薬	—	0.16	0.42	—

a) 安全性解析対象被験者数はプラセボ群で 168 例、カナグリフロジン群で 330 例

b) 安全性解析対象被験者数は単独療法で 380 例、併用療法で 919 例

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

外国人データ

海外臨床試験（DIA3002、DIA3008 及び DIA3010 試験）のグルコース非依存性インスリン分泌促進薬（SU 及び速効型インスリン分泌促進薬）又はインスリンを併用した被験者（プラセボ群 2171 例、カナグリフロジン群 4440 例）における人年あたりの低血糖の事象発生率は、プラセボ群 0.37～5.26、100mg 群 0.58～7.21、300mg^注 群 0.59～8.44 であった。プラセボ群と比較して、カナグリフロジン群の低血糖の事象発生率は高かった。

2) 血糖降下作用を増強する薬剤

これらの薬剤との併用により、カナグリフロジンの血糖降下作用が増強され、低血糖が起こるおそれがあることから設定した。

3) 血糖降下作用を減弱する薬剤

これらの薬剤との併用により、カナグリフロジンの血糖降下作用が減弱され、血糖コントロールが不良になるおそれがあることから設定した。

4) ジゴキシン

併用によりジゴキシンの血漿中濃度が増加したとの報告があるため設定した。（「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）

5) リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等

併用によりカナグリフロジンの血漿中濃度が低下するとの報告があるため設定した。（「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）

6) 利尿作用を有する薬剤

併用により利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため設定した。

7) 炭酸リチウム

海外において、併用により血清リチウム濃度低下を引き起こした可能性が否定できない症例が認められたため設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（4.8%）

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行い、 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.10、9.1.2、10.2、17.1.1、17.1.2、17.2.1、17.2.2 参照]

11.1.2 脱水（0.1%）

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。[8.2、9.1.3、9.8、10.2 参照]

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.3 ケトアシドーシス（0.1%）

ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。[8.7.1、8.7.2 参照]

11.1.4 腎盂腎炎（0.1%）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（頻度不明）、敗血症（頻度不明）

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。[8.3、9.1.4 参照]

<解説>

11.1.1 カナグリフロジンの臨床試験において低血糖症が認められ、特に、インスリン製剤やスルホニルウレア剤との併用時に発現頻度が高かったことから、重大な副作用として設定した。

11.1.2 SGLT2 阻害薬で脱水を発症した後、重篤な事象を発現した症例が報告されているため設定した。

11.1.3 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがあるため設定した。

11.1.4 SGLT2 阻害薬で重篤な腎盂腎炎、敗血症が報告されているため設定した。また、海外において本剤を含む SGLT2 阻害薬で、非常に稀ではあるが致命的な経過をたどることもあるフルニエ壊疽（会陰部の壊疽性筋膜炎）が発現したとの報告があるため設定した。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	尿路感染	カンジダ性龟头炎、膀胱炎、膣感染、外陰部腔カンジダ症、真菌性性器感染、外陰腔真菌感染	細菌尿、蜂巣炎、結膜炎、性器カンジダ症、口腔カンジダ症、歯周炎、肺炎、股部白癬、外陰部炎、外陰腔炎、カンジダ感染	
血液およびリンパ系障害		赤血球増加症	貧血、白血球増加症	
代謝および栄養障害	無症候性低血糖	高カリウム血症、高尿酸血症、ケトーシス、食欲減退	水分過負荷、痛風、高血糖、低ナトリウム血症、血液量減少症、代謝性アシドーシス、多飲症	
神経系障害		浮動性めまい、体位性めまい、頭痛	脳卒中、糖尿病性ニューロパチー、労作性めまい、味覚異常、末梢性ニューロパチー	失神
眼障害			糖尿病網膜症、網膜症	
耳および迷路障害		回転性めまい	耳鳴、突発性難聴	
心臓障害			狭心症、不安定狭心症、心房細動、うっ血性心不全、冠動脈疾患、動悸、頻脈、心室性期外収縮、急性冠動脈症候群	
血管障害		低血圧、起立性低血圧	高血圧	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難	咳嗽	
胃腸障害	便秘	腹部膨満、腹痛、下痢、口内乾燥、胃炎、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐	腹部不快感、上腹部痛、慢性胃炎、嚥下障害、痔核、過敏性腸症候群	
肝胆道系障害			肝機能異常	
皮膚および皮下組織障害		湿疹、そう痒症、発疹、皮膚潰瘍、蕁麻疹、中毒性皮疹	接触皮膚炎、薬疹、全身性皮疹、皮膚病変、全身性そう痒症、糖尿病性足病変	
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮	背部痛、筋力低下	
腎および尿路障害	頻尿	排尿困難、緊張性膀胱、尿意切迫、夜間頻尿、多尿、糖尿病性腎症、腎機能障害、慢性腎臓病、急性腎障害、末期腎疾患	腎結石症、中毒性ネフロパシー、蛋白尿、尿失禁	
生殖系および乳房障害		亀頭包皮炎、陰部そう痒症、外陰腔そう痒症	良性前立腺肥大症、膣分泌物、勃起不全	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、空腹、倦怠感、末梢性浮腫、口渇	無力症、胸部不快感、悪寒、注射部位内出血	
臨床検査	血中ケトン体増加	血中クレアチニン増加、血中尿素増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、糸球体濾過率減少、尿中血陽性、体重減少、尿中ケトン体陽性、尿量増加	血中重炭酸塩減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、ヘマトクリット増加、赤血球数増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、肝酵素上昇	
傷害、中毒および処置合併症			転倒、上腕骨骨折	

<解説>

2 型糖尿病患者を対象にしたカナグリフロジンの国内第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相試験と、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験に基づき、2 例以上の副作用を設定した。また、海外臨床試験で報告されている失神は、頻度不明として設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現割合（臨床検査値異常変動を含む）

2 型糖尿病患者を対象にしたカナグリフロジンの国内第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相試験と、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験の結果を合算。

対象症例数	3983
副作用の発現症例数（%）	982（24.65）

副作用の種類	発現例数（%）
感染症および寄生虫症	205（5.15）
細菌尿	2（0.05）
カンジダ性龟头炎	7（0.18）
蜂巣炎	3（0.08）
結膜炎	2（0.05）
膀胱炎	30（0.75）
耳感染	1（0.03）
真菌感染	1（0.03）
せつ	1（0.03）
胃腸炎	1（0.03）
性器カンジダ症	3（0.08）
陰部ヘルペス	1（0.03）
感染性皮膚潰瘍	1（0.03）
限局性感染	1（0.03）
爪真菌症	1（0.03）
口腔カンジダ症	2（0.05）
骨髓炎	1（0.03）
慢性骨髓炎	1（0.03）
爪囲炎	1（0.03）
歯周炎	3（0.08）
咽頭炎	1（0.03）
肺炎	2（0.05）
腎盂腎炎	3（0.08）
急性腎盂腎炎	1（0.03）
副鼻腔炎	1（0.03）
皮膚感染	1（0.03）
股部白癬	3（0.08）
尿道炎	1（0.03）
尿路感染	90（2.26）
膣感染	5（0.13）
外陰部炎	2（0.05）
外陰部膣カンジダ症	30（0.75）

副作用の種類	発現例数（%）
外陰膣炎	2（0.05）
創傷感染	1（0.03）
性器感染	1（0.03）
大腸菌性尿路感染	1（0.03）
皮膚カンジダ	1（0.03）
糖尿病性足感染	1（0.03）
真菌性性器感染	4（0.10）
外陰膣真菌感染	7（0.18）
男性外性器蜂巣炎	1（0.03）
カンジダ感染	3（0.08）
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）	5（0.13）
基底細胞癌	1（0.03）
遠隔転移を伴う膵癌	1（0.03）
前立腺癌	1（0.03）
転移	1（0.03）
咽頭扁平上皮癌	1（0.03）
食道乳頭腫	1（0.03）
血液およびリンパ系障害	12（0.30）
貧血	2（0.05）
鉄欠乏性貧血	1（0.03）
白血球増加症	2（0.05）
リンパ節炎	1（0.03）
赤血球増加症	4（0.10）
血小板減少症	1（0.03）
腎性貧血	1（0.03）
免疫系障害	1（0.03）
過敏症	1（0.03）
内分泌障害	5（0.13）
バセドウ病	1（0.03）
甲状腺腫	1（0.03）
三次性副甲状腺機能亢進症	1（0.03）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.03)	体位性めまい	15 (0.38)
甲状腺機能低下症	1 (0.03)	味覚異常	2 (0.05)
代謝および栄養障害	363 (9.11)	顔面麻痺	1 (0.03)
脱水	4 (0.10)	頭痛	4 (0.10)
糖尿病	1 (0.03)	過眠症	1 (0.03)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.03)	感覚鈍麻	1 (0.03)
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.05)	意識消失	1 (0.03)
糖尿病性ケトosis	1 (0.03)	片頭痛	1 (0.03)
水分過負荷	2 (0.05)	神経痛	1 (0.03)
痛風	2 (0.05)	末梢性ニューロパチー	2 (0.05)
高カルシウム血症	1 (0.03)	失神寸前の状態	1 (0.03)
高コレステロール血症	1 (0.03)	坐骨神経痛	1 (0.03)
高血糖	3 (0.08)	傾眠	1 (0.03)
高カリウム血症	35 (0.88)	失神	1 (0.03)
高リン酸塩血症	1 (0.03)	平衡障害	1 (0.03)
高トリグリセリド血症	1 (0.03)	ラクナ梗塞	1 (0.03)
高尿酸血症	5 (0.13)	卒中の出血性変化	1 (0.03)
低カルシウム血症	1 (0.03)	低血糖性意識消失	1 (0.03)
低血糖	192 (4.82)	振動覚低下	1 (0.03)
無自覚性低血糖	111 (2.79)	眼障害	8 (0.20)
低ナトリウム血症	2 (0.05)	糖尿病性白内障	1 (0.03)
血液量減少症	2 (0.05)	角膜びらん	1 (0.03)
ケトosis	19 (0.48)	糖尿病網膜症	2 (0.05)
乳酸アシドーシス	1 (0.03)	眼瞼湿疹	1 (0.03)
代謝性アシドーシス	3 (0.08)	網膜症	2 (0.05)
多飲症	2 (0.05)	ぶどう膜炎	1 (0.03)
脂質異常症	1 (0.03)	耳および迷路障害	13 (0.33)
食欲減退	5 (0.13)	耳鳴	2 (0.05)
2型糖尿病	1 (0.03)	回転性めまい	8 (0.20)
精神障害	3 (0.08)	頭位性回転性めまい	1 (0.03)
譫妄	1 (0.03)	突発性難聴	3 (0.08)
遺尿	1 (0.03)	心臓障害	19 (0.48)
不眠症	1 (0.03)	急性心筋梗塞	1 (0.03)
神経系障害	50 (1.26)	狭心症	2 (0.05)
脳血管発作	2 (0.05)	不安定狭心症	2 (0.05)
糖尿病性高浸透圧性昏睡	1 (0.03)	心房細動	2 (0.05)
糖尿病性ニューロパチー	3 (0.08)	心不全	1 (0.03)
浮動性めまい	9 (0.23)	うっ血性心不全	2 (0.05)
労作性めまい	2 (0.05)	冠動脈疾患	2 (0.05)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
動悸	2 (0.05)	下痢	11 (0.28)
洞性頻脈	1 (0.03)	口内乾燥	8 (0.20)
上室性期外収縮	1 (0.03)	十二指腸潰瘍	1 (0.03)
上室性頻脈	1 (0.03)	十二指腸炎	1 (0.03)
頻脈	2 (0.05)	消化不良	1 (0.03)
心室性期外収縮	2 (0.05)	嚥下障害	2 (0.05)
急性冠動脈症候群	2 (0.05)	硬便	1 (0.03)
血管障害	37 (0.93)	鼓腸	1 (0.03)
血圧変動	1 (0.03)	胃ポリープ	1 (0.03)
高血圧	2 (0.05)	胃潰瘍	1 (0.03)
低血圧	17 (0.43)	胃炎	6 (0.15)
間欠性跛行	1 (0.03)	びらん性胃炎	1 (0.03)
起立性低血圧	9 (0.23)	胃食道逆流性疾患	4 (0.10)
末梢冷感	1 (0.03)	消化器痛	1 (0.03)
末梢血管障害	1 (0.03)	歯肉出血	1 (0.03)
血栓症	1 (0.03)	痔核	2 (0.05)
静脈瘤	1 (0.03)	裂孔ヘルニア	1 (0.03)
四肢壊死	1 (0.03)	過敏性腸症候群	2 (0.05)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.03)	悪心	13 (0.33)
末梢静脈疾患	1 (0.03)	食道炎	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (0.28)	口腔内不快感	1 (0.03)
急性肺水腫	1 (0.03)	肺炎	1 (0.03)
咳嗽	3 (0.08)	歯痛	1 (0.03)
呼吸困難	4 (0.10)	嘔吐	4 (0.10)
鼻出血	1 (0.03)	肝胆道系障害	3 (0.08)
肺うっ血	1 (0.03)	肝機能異常	2 (0.05)
肺塞栓症	1 (0.03)	脂肪肝	1 (0.03)
呼吸不全	1 (0.03)	皮膚および皮下組織障害	60 (1.51)
副鼻腔うっ血	1 (0.03)	ざ瘡	1 (0.03)
口腔咽頭不快感	1 (0.03)	血管浮腫	1 (0.03)
口腔咽頭痛	1 (0.03)	水疱	1 (0.03)
胃腸障害	117 (2.94)	皮膚炎	1 (0.03)
腹部不快感	2 (0.05)	アレルギー性皮膚炎	1 (0.03)
腹部膨満	6 (0.15)	アトピー性皮膚炎	1 (0.03)
腹痛	4 (0.10)	接触皮膚炎	2 (0.05)
下腹部痛	1 (0.03)	薬疹	2 (0.05)
上腹部痛	3 (0.08)	湿疹	9 (0.23)
慢性胃炎	2 (0.05)	貨幣状湿疹	1 (0.03)
便秘	52 (1.31)	光線過敏性反応	1 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数 (%)
そう痒症	4 (0.10)
発疹	9 (0.23)
全身性皮疹	2 (0.05)
皮膚病変	2 (0.05)
皮膚潰瘍	13 (0.33)
蕁麻疹	4 (0.10)
全身性そう痒症	2 (0.05)
中毒性皮疹	4 (0.10)
糖尿病性足病変	2 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	19 (0.48)
関節痛	1 (0.03)
背部痛	2 (0.05)
痛風性関節炎	1 (0.03)
筋痙縮	5 (0.13)
筋力低下	2 (0.05)
筋骨格痛	1 (0.03)
筋肉痛	1 (0.03)
頸部痛	1 (0.03)
骨粗鬆症	1 (0.03)
四肢痛	1 (0.03)
足底筋膜炎	1 (0.03)
腱鞘炎	1 (0.03)
高クレアチン血症	1 (0.03)
腎および尿路障害	174 (4.37)
膀胱刺激症状	1 (0.03)
排尿困難	9 (0.23)
糖尿	1 (0.03)
血尿	1 (0.03)
緊張性膀胱	4 (0.10)
ケトン尿	1 (0.03)
排尿異常	1 (0.03)
尿意切迫	4 (0.10)
腎結石症	2 (0.05)
中毒性ネフロパシー	2 (0.05)
ネフローゼ症候群	1 (0.03)
夜間頻尿	8 (0.20)
頻尿	71 (1.78)
多尿	13 (0.33)
蛋白尿	3 (0.08)

副作用の種類	発現例数 (%)
腎嚢胞	1 (0.03)
腎不全	1 (0.03)
尿道痛	1 (0.03)
尿失禁	3 (0.08)
腎損傷	1 (0.03)
糖尿病性腎症	4 (0.10)
腎機能障害	14 (0.35)
慢性腎臓病	12 (0.30)
急性腎障害	18 (0.45)
泌尿生殖器症状	1 (0.03)
末期腎疾患	10 (0.25)
生殖系および乳房障害	47 (1.18)
亀頭包皮炎	18 (0.45)
良性前立腺肥大症	3 (0.08)
前立腺炎	1 (0.03)
陰部そう痒症	11 (0.28)
膺分泌物	2 (0.05)
外陰膺そう痒症	11 (0.28)
勃起不全	2 (0.05)
陰茎浮腫	1 (0.03)
性器不快感	1 (0.03)
外陰膺痛	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	60 (1.51)
無力症	3 (0.08)
胸部不快感	3 (0.08)
悪寒	2 (0.05)
疲労	4 (0.10)
異常感	1 (0.03)
全身性浮腫	1 (0.03)
空腹	5 (0.13)
注射部位内出血	2 (0.05)
倦怠感	10 (0.25)
末梢性浮腫	4 (0.10)
発熱	1 (0.03)
口渇	28 (0.70)
末梢腫脹	1 (0.03)
全身健康状態低下	1 (0.03)
硬結	1 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数 (%)
臨床検査	176 (4.42)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.03)
血中アルブミン増加	1 (0.03)
血中重炭酸塩減少	2 (0.05)
血中カルシウム増加	1 (0.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.08)
血中クレアチニン増加	35 (0.88)
血中ブドウ糖減少	13 (0.33)
血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.05)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.03)
血中カリウム増加	3 (0.08)
血圧低下	1 (0.03)
血圧上昇	1 (0.03)
血中ナトリウム減少	1 (0.03)
血中尿素増加	6 (0.15)
血中尿酸増加	1 (0.03)
心電図 QT 延長	1 (0.03)
好酸球数増加	1 (0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.10)
糸球体濾過率異常	1 (0.03)
糸球体濾過率減少	22 (0.55)
ヘマトクリット増加	3 (0.08)
尿中血陽性	6 (0.15)

副作用の種類	発現例数 (%)
ヘモグロビン増加	1 (0.03)
肝機能検査異常	1 (0.03)
総蛋白増加	1 (0.03)
赤血球数増加	2 (0.05)
体重減少	20 (0.50)
血中リン増加	1 (0.03)
心電図異常 P 波	1 (0.03)
尿中蛋白陽性	1 (0.03)
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	3 (0.08)
血中ケトン体	1 (0.03)
血中ケトン体増加	50 (1.26)
尿中ケトン体陽性	4 (0.10)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.03)
尿量増加	4 (0.10)
肝酵素上昇	2 (0.05)
傷害、中毒および処置合併症	9 (0.23)
転倒	2 (0.05)
大腿骨骨折	1 (0.03)
上腕骨骨折	2 (0.05)
裂傷	1 (0.03)
歯牙損傷	1 (0.03)
尺骨骨折	1 (0.03)
創傷	1 (0.03)

副作用の分類名、副作用名は、MedDRA/J ver.21.0 の器官別大分類、基本語を用いて表示

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

<解説>

カナグリフロジンの作用機序に基づき設定した。カナグリフロジンは選択的な SGLT2 阻害作用を示し、腎臓でのグルコース再吸収を抑制し、血中に過剰に存在するグルコースの尿中排泄を促進する。カナグリフロジン投与中は尿糖陽性及び血清 1,5-AG 低下（尿糖排泄量が多いほど低下）がみられるため、糖尿病治療における血糖コントロールの参考にならない。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

末期腎不全患者では、4時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかったとの報告がある。[16.6.1 参照]

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈OD錠〉

14.1.2 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

〈解説〉

〈製剤共通〉

14.1.1 PTP包装の薬剤服用時の一般的注意喚起として、日薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」（平成8年3月27日付）に基づき設定した。

〈OD錠〉

14.1.2 OD錠の服用に関する一般的な注意（平成31年1月17日付、日薬連発第54号）に準拠して設定した。

14.1.3 臥位状態の患者が投与対象に含まれる可能性を考慮し、臥位で服用する際の注意を記載した。なお、寝たままの状態での服薬は誤嚥の原因となる。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で行われた脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する、血糖コントロール不良な2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験において、カナグリフロジンとして100又は300mgを1日1回投与された患者では、プラセボを投与された患者よりも、下肢切断の発現頻度が有意に高かった（ハザード比:1.97、95%信頼区間 1.41-2.75）との報告がある²⁶⁾。本剤の承認用量は100mg/日である。

国内及び海外で行われた2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした大規模臨床試験において、カナグリフロジンとして100mgを1日1回投与された患者での下肢切断の発現頻度のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1.11（95%信頼区間 0.79-1.56）であった¹⁶⁾。

<解説>

脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する患者を対象とした2つの海外大規模臨床試験（CANVAS Program）²⁶⁾において発現割合が高かった結果が得られた。その後実施された臨床試験においても、下肢切断の発現頻度についてプラセボを投与された患者との比較を行い、結果を追記した¹⁶⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験（10、30及び100mg/kg/日）において、10mg/kg/日以上雄で精巣に間細胞腫、100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットに本剤10mg/kg/日（雄）又は100mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{0-24h}）は、最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約6倍又は約84倍であった。

<参考>

ラットを用いたがん原性試験において、副腎褐色細胞腫、腎尿細管腫瘍及び精巣間細胞腫の発現頻度の増加が認められたため、本項に設定した。

ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験（10、30及び100mg/kg/日）において、副腎褐色細胞腫、腎尿細管腫瘍及び精巣間細胞腫の発現頻度の増加が認められたが、種差の検討や臨床薬理試験の検討から、ヒトへの投与でこれらの腫瘍の発症リスクが上昇する可能性は極めて低いと考えられた。国内臨床試験において、これらの腫瘍は報告されず、海外臨床試験では腎腫瘍の報告はあるものの発現割合は対照群と差はなく、副腎褐色細胞腫及び精巣間細胞腫は認められなかった。他剤で対照群と比較して発現が多い傾向が認められた乳癌・膀胱癌については、国内臨床試験においては乳癌が2例認められたが、カナグリフロジンとの因果関係は否定されている。海外臨床試験においては、これらの腫瘍の発現割合は全対照群と比較して差は認められなかった。国内・海外の臨床試験におけるカナグリフロジン投与による全悪性腫瘍の発現割合は、対照群と差は認められていない。（「IX. 2.（4）がん原性試験」の項参照）

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁷⁾：

カナグリフロジンの一般症状及び行動に及ぼす影響について、ラットを用いて Irwin 変法で評価した結果（250、500 及び 1000mg/kg、ただし、カナグリフロジン水和物として）、最高用量の 1000mg/kg においても中枢神経症状及び体温に影響が認められなかったが、すべての投薬群で便の異常（便量減少、軟便、水様便）及び体重増加抑制が認められた。また、カナグリフロジンの hERG 電流に及ぼす影響について、ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（以下、hERG）導入ヒト胎児腎由来細胞 293（以下、HEK293 細胞）を用いてホールセルパッチクランプ法で検討した結果、3 μ mol/L まで hERG 電流への影響は認められなかった。ウサギのランゲンドルフ灌流心標本における活動電位及び冠血流量に対しては、3 μ mol/L 以上で 60%再分極時活動電位持続時間（以下、APD₆₀）を有意に短縮させ、10 μ mol/L では冠血流量の増加傾向が認められた。他の評価項目については 10 μ mol/L まで影響は認められなかった。麻酔下モルモットを用いて心血管系への影響を評価したところ、累積投与量 9.86mg/kg（最終投与後 5 分の血漿中濃度 12,749ng/mL）まで影響は認められなかった。覚醒下イヌを用いたテレメトリー試験（4、40 及び 400mg/kg、ただし、カナグリフロジン水和物として）において、体温、血圧、心拍数、心電図パラメータ、一回換気量、分時換気量及び呼吸数への影響を評価した。その結果、400mg/kg まで心血管系及び呼吸器系に対して影響を及ぼさなかった。また、すべての投与量において嘔吐が、40 及び 400mg/kg 投与時に便の異常（軟便及び水様便など）が認められた。体温については、対照群と比較して高用量群で軽度低下が認められたが、投与 18 時間後には回復した。そのため、体温に対する無影響量（以下、NOEL）は 40mg/kg、心血管系及び呼吸器系に対する NOEL は 400mg/kg と判断した。

(3) その他の薬理試験：

副次的薬理試験⁴⁸⁾（参考情報）

カナグリフロジンの副次的薬理試験として、種々の受容体、イオンチャネル及び輸送体の各リガンド結合に対する阻害作用を評価した。カナグリフロジンは 10 μ mol/L の濃度で、アデノシン A₁ 受容体、ノルエピネフリン輸送体及び 5-HT_{2A} 受容体に対する各リガンドの結合を、それぞれ 62、51 及び 56%阻害した。1 μ mol/L の濃度では 50%以上の結合阻害を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁹⁾：

ICR マウス、SD ラット及びビーグル犬を用いて急性毒性を評価した。単回経口投与試験において、マウスでは 2000mg/kg（ただし、カナグリフロジン水和物として）の投与量まで死亡例は認められず、ラットでは 2000mg/kg（ただし、カナグリフロジン水和物として）の雌で死亡例が認められた。したがって、単回経口投与による概略の致死量はマウスでは 2000mg/kg 超、ラットでは 2000mg/kg であった。単回腹腔内投与試験において、マ

ウスでは 500mg/kg まで死亡例が認められず、ラットでは 250 及び 500mg/kg 群の雄で死亡例が認められた。したがって、腹腔内投与による概略の致死量は、マウスでは 500mg/kg 超、ラットでは 250mg/kg であった。単回投与による主な毒性変化は、経口投与及び腹腔内投与ともに軟便、水様便などの消化器症状であった。

ビーグル犬を用いた 5 日間反復経口投与試験において、初回投与時には死亡／瀕死例はみられなかったことから、単回投与における概略の致死量は 800mg/kg 超（ただし、カナグリフロジン水和物として）と推定された。初回投与時にはすべての投薬群で嘔吐及び便の異常がみられ、単回投与による主な毒性変化は消化器症状であると判断された。

(2) 反復投与毒性試験⁵⁰⁾：

1) マウスを用いた 2 週間及び 13 週間経口投与毒性試験

ICR マウスを用いた反復経口投与毒性試験として、2 週間及び 13 週間の反復投与試験を実施した。2 週間投与用量設定試験（50、250、500 及び 1000mg/kg/日、ただし、カナグリフロジン水和物として）では、500mg/kg/日以上群において投薬に起因する死亡がみられた。250mg/kg/日以上群では軟便などの消化器症状、貧血傾向、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）及び尿素窒素の高値などの所見がみられた。また、50mg/kg/日以上群では貧血傾向が見られた。50、250mg/kg/日群でみられた変化は軽度であったため、13 週間投与試験は 30、100 及び 300mg/kg/日の投与量（ただし、カナグリフロジン水和物として）で実施した。その結果、300mg/kg/日群の雄 1 例で瀕死となり剖検したほか、軟便などの消化器症状、並びに貧血傾向などの所見が認められた。100mg/kg/日群でみられた変化は変動の程度が軽微であり毒性学的な意義が低いと判断し、無毒性量は 100mg/kg/日と結論した。

2) ラットを用いた 2 週間、13 週間及び 6 ヶ月間経口投与毒性試験

SD ラットを用いた反復経口投与毒性試験として、2 週間、13 週間及び 6 ヶ月間の反復投与試験を実施した。2 週間投与試験（3、20 及び 150mg/kg/日、ただし、カナグリフロジン水和物として）では、薬理作用に基づく変化として、尿中グルコース排泄量、尿量及び尿比重の高値、並びに血清中グルコースの低値も認められた。そのほか、血清中の AST、ALT 及び尿素窒素の高値、尿中カルシウム排泄量の高値などが認められた。なお、剖検及び病理組織学的検査において胃のびらん（変色・赤色巣／領域）が認められたが、投薬による血糖値の低下と剖検前の絶食が組み合わさることによって誘発されたもので、カナグリフロジンの胃への直接作用に起因するものでないと判断した。150mg/kg/日群では過骨症が認められ、無毒性量は 20mg/kg/日と結論した。13 週間投与試験（4、20 及び 100mg/kg/日、ただし、カナグリフロジン水和物として）では、2 週間投与試験と同様の所見に加え、尿検査では、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、GGT）、N-アセチルグルコサミニダーゼ及び蛋白排泄量の高値、並びにカルシウムを含む電解質排泄量の高値などの変化がみられたが、これらのパラメータのうち GGT 及びカルシウムを除き、尿中濃度は対照群と同等かもしくは低い濃度であったことから、これらの変化は尿量の増加に伴った二次的变化であると判断した。また、2 週間投与試験において過骨症がみられたことから、骨代謝に関連するバイオマーカーを測定した。測定したすべてのパラメータが低値であったことから、ラットでみられた過骨症は、骨代謝回転が低下した中で骨吸収が骨形成よりも相対的に低下したことにより、発現した可能性が示唆された。無毒性量は明らかな過骨症が認められなかった雄の

4mg/kg/日及び雌の 20mg/kg/日と結論した。なお、本試験で認められた変化はおおむね 8 週間の休薬により回復した。6 ヶ月間投与試験（4、20 及び 100mg/kg/日）では、2 週間及び 13 週間投与試験と同様の所見がみられた。過骨症に関連して Dual energy x-ray absorptiometry による骨密度の測定及び骨強度測定を行った。その結果、100mg/kg/日群において大腿骨及び腰椎の骨塩量の低下が認められたものの骨密度に変化はなく、本変化は体重増加抑制に伴う骨の成長抑制を示唆する変化であると考えられた。なお、20mg/kg/日以上群で明らかな過骨症が認められたこと、4mg/kg/日群でみられた変化はいずれも毒性学的意義が乏しいと判断し、無毒性量は雌雄とも 4mg/kg/日と結論した。

3) イヌを用いた 5 日間、2 週間、13 週間及び 12 ヶ月間経口投与毒性試験

ビーグル犬を用いた反復経口投与毒性試験として、5 日間、2 週間、13 週間及び 12 ヶ月間の毒性試験を実施した。なお、用量設定試験として実施した 5 日間投与用量設定試験（25、100、400 及び 800mg/kg/日、ただし、カナグリフロジン水和物として）では、800mg/kg/日投与の雌 1 例で状態悪化（ケトーシス及び脱水を伴う低血糖）が認められたため瀕死期解剖を行った。そのほか、薬理作用に起因した尿中グルコース排泄量の高値などの変化がみられたが、400mg/kg/日まで忍容性に問題がなかったことから、2 週間投与試験は 4、40 及び 400mg/kg/日の投与量（ただし、カナグリフロジン水和物として）で実施した。その結果、薬理作用に基づく尿中グルコース排泄量、尿量及び尿中カルシウム排泄量の高値、並びに血清中グルコースの低値などの変化が認められた。これらは薬理作用に起因した変化、又は組織学的所見を伴わない軽微な変化であり、無毒性量は雌雄とも 400mg/kg/日と結論した。13 週間投与試験は、4、30 及び 200mg/kg/日の投与量（ただし、カナグリフロジン水和物）として開始したが、200mg/kg/日群において一般状態が著しく悪化したため、途中で 100mg/kg/日に投与量を減じた。200mg/kg/日投与時には活動性低下、脱水、血便及び紅斑などの症状が認められたが、投与量を 100mg/kg/日に減じて以降、これらの症状は消失した。30mg/kg/日群で認められた変化は、2 週間投与試験と同様の薬理作用に起因した変化、又は組織学的所見を伴わない軽微な変化であり、無毒性量は雌雄とも 30mg/kg/日と結論した。なお、本試験で認められた変化はいずれも 4 週間の休薬期間中に回復した。12 ヶ月間投与試験（4、30 及び 100mg/kg/日）で認められた変化は 13 週間投与試験とおおむね同様であった。ラットに過骨症がみられたことから、イヌでの骨への影響を評価するために骨代謝に関連するバイオマーカーを測定した。測定したパラメータにわずかな変動がみられたが、骨密度、骨強度及び骨形態計測において明らかな所見は認められなかったことから、これらの変化に毒性学的意義はないと判断し、無毒性量は 100mg/kg/日と結論した。

(3) 遺伝毒性試験⁵¹⁾：

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマアッセイ、ラット骨髄小核試験及びラット肝コメットアッセイにて評価した。マウスリンフォーマアッセイの代謝活性化法において突然変異頻度の増加が認められたが、被験物質の析出がみられる用量のみでの変化であったことから、本結果の毒性学的意義は低いと考えられた。他の試験では陰性であったことから、カナグリフロジンは遺伝毒性を有しないと結論した。

(4) がん原性試験⁵²⁾：

1) マウスを用いた 2 年間がん原性試験

ICR マウスを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験（10、30 及び 100mg/kg/日）では、投薬に起因した腫瘍所見は認められなかった。

2) ラットを用いた 2 年間がん原性試験

SD ラットを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験（10、30 及び 100mg/kg/日）では、投薬に起因して、副腎褐色細胞腫、腎尿細管腫瘍及び精巣間細胞腫の発現頻度が増加したが、いずれの腫瘍も以下の理由でラット特有の現象であると考えている。a.カナグリフロジンは非遺伝毒性物質と判断されており、ラットにおける腫瘍発生増加は非遺伝毒性メカニズムによるものであると考えられる。b.マウスがん原性試験では、薬物曝露レベルはラットがん原性試験と同等であったが、投薬に起因する腫瘍は認められなかった。c.いずれの腫瘍もラット特異的に腫瘍を発生させるメカニズムが存在すると考えられる。したがって、カナグリフロジンは非遺伝毒性的な機序によりラットにがん原性を示すものの、いずれの腫瘍についてもヒトへの外挿性は低いと考えられる。ラットにみられた腫瘍発生メカニズムを検証するために機序検討試験を実施した結果、ラットがん原性試験でみられた 3 種の腫瘍発生には、投薬に起因した糖質吸収不全に続発するカルシウムインバランスが関与しており、精巣間細胞腫については、更にホルモンインバランスが関与していることが示唆された。

(5) 生殖発生毒性試験⁵³⁾：

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4、20 及び 100mg/kg/日）では、100mg/kg/日まで雌雄親動物の生殖機能及び初期胚発生に影響は認められなかった。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（10、30 及び 100mg/kg/日、ただし、カナグリフロジン水和物として）では、100mg/kg/日まで胚・胎児毒性や催奇形性を示す所見はみられなかった。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（10、40 及び 160mg/kg/日、ただし、カナグリフロジン水和物として）では、160mg/kg/日まで胚・胎児毒性や催奇形性を示す所見はみられなかった。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（10、30 及び 100mg/kg/日）では、30 及び 100mg/kg/日群で妊娠期間中に母動物の体重増加抑制、又は体重減少が、哺育期間中に出生児の体重増加抑制がみられた。出生児に対する無毒性量は 10mg/kg/日と結論した。

5) 幼若ラットを用いた試験

幼若ラットを用いた 10 週間反復投与毒性試験（4、20、65 及び 100mg/kg/日）では、ラットを用いた反復投与毒性試験と同様の変化が認められ、幼若動物に特異的な毒性の発現は認められなかった。また、尺骨長の発育、性成熟の指標は遅延したものの、体重増加の抑制に伴うものと判断され、器官・機能の発達に対する直接的な影響ではないと判断した。

病理組織学的検査では、すべての投薬群の雄及び 20mg/kg/日以上以上の群の雌で胸骨及び膝関節の過骨症がみられた。すべての投薬群で腎盂の拡張、20mg/kg/日以上以上の群の雄及びすべての投薬群の雌で尿細管の拡張がみられた。20mg/kg/日以上以上の群で十二指腸の粘膜肥大／絨毛伸長がみられた。65mg/kg/日以上以上の群の雌で脾臓の髓外造血の増加がみられた。4 週間の回復期間終了時には、20mg/kg/日以上以上の群の雄の腎盂の拡張は回復傾向を示したものの完全には回復しなかった。その他の変化は完全な回復性を示した。なお、胸骨及び膝関節で認められた過骨症は、成熟ラットで認められた変化と同様にラット特異的なカルシウムインバランスに基づくものと考えられ、回復期間終了後に完全な回復性を示したことを考え合わせ、毒性学的意義は低いものと判断された。

幼若ラットにおける無毒性量は 4mg/kg/日と結論した。

(6) 局所刺激性試験⁵⁴⁾：

ウシ摘出角膜を用いた眼刺激性試験を実施し、局所刺激性を評価した。カナグリフロジンの眼刺激性は、非眼刺激性又は軽度の眼刺激性に分類された。同様に CBA/J マウスを用いて耳介リンパ節のリンパ球増殖反応を指標にした局所リンパ節試験を実施し、皮膚感作性を評価した。カナグリフロジンは皮膚感作物質ではないと結論した。

(7) その他の特殊毒性：

光細胞毒性試験、光毒性試験、光遺伝毒性試験⁵⁵⁾

光安全性評価として、Balb/c3T3 細胞を用いた光細胞毒性試験で陽性であったことから、カナグリフロジンは光毒性のポテンシャルを有するものと結論した。Long-Evans ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験（5、50 及び 500mg/kg）では、眼への影響は認められなかったが、皮膚では紅斑及び浮腫が認められ、無毒性量は 5mg/kg と結論した。なお、光遺伝毒性について細菌を用いた光復帰突然変異試験を実施した結果、陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：カナグル錠・OD 錠を服用される方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）「I. 概要に関する項目」「XⅢ. 備考」の項参照

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2013 年 3 月 29 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カナグル錠 100mg	2014 年 7 月 4 日	22600AMX00744000	2014 年 9 月 2 日	2014 年 9 月 3 日
カナグル OD 錠 100mg	2024 年 3 月 15 日	30600AMX00108000	2024 年 5 月 22 日	2024 年 5 月 22 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

・ 2022 年 6 月 20 日

効能又は効果に

「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。」

を追加。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2 型糖尿病：

再審査結果公表年月日：2024 年 12 月 25 日

内容：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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

2 型糖尿病：

8 年（2014 年 7 月 4 日～2022 年 7 月 3 日）：終了

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。：

4 年（2022 年 6 月 20 日～2026 年 6 月 19 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
カナグル錠 100mg	3969022F1029	3969022F1029	100 錠 (10 錠×10) : 1236064010101 500 錠 (10 錠×50) : 1236064010102 140 錠 (14 錠×10) : 1236064010201 500 錠 (バラ) : 1236064010301	622360601
カナグル OD 錠 100mg	3969022F2025	3969022F2025	1295535010101	622955301

14. 保険給付上の注意

(令和 4 年 6 月 20 日 保医発 0620 第 2 号) 抜粋

「医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について」

1 効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項について

(1) カナグル錠 100mg

- ① 本製剤を「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。」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、新規に投与しないこと。」とされているので、本製剤の投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に、投与開始時の eGFR の値及び検査の実施年月日を記載すること。
- ② 本製剤を「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。」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

X. 管理的事項に関する項目

- ③ 本製剤を「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。」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「本剤投与中に eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Oku, A. et al. : Diabetes 1999 ; 48 (9) : 1794-1800 (PMID: 10480610)
- 2) Nomura, S. et al. : J. Med. Chem. 2010 ; 53 (17) : 6355-6360 (PMID: 20690635)
- 3) Heerspink HJL, et al. : Kidney Int. 2018 ; 94 : 26-39 (PMID: 29735306)
- 4) 金崎啓造 : 日腎会誌 2019 ; 61 (4) : 465-471
- 5) DeFronzo RA, et al. : Nat Rev Nephrol. 2021 ; 17 (5) : 319-334 (PMID: 33547417)
- 6) Lavalley-González, F.J. et al. : Diabetologia 2013 ; 56 (12) : 2582-2592 (PMID: 24026211)
- 7) Cefalu, W.T. et al. : Lancet 2013 ; 382 (9896) : 941-950 (PMID: 23850055)
- 8) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした単回投与試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.7)
- 9) 田辺三菱製薬 (株) : 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.12)
- 10) 田辺三菱製薬 (株) : 腎機能障害者における薬物動態試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.14)
- 11) 田辺三菱製薬 (株) : Thorough QT/QTc 試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.28)
- 12) 田辺三菱製薬 (株) : 消化管でのグルコース吸収試験
- 13) 田辺三菱製薬 (株) : 第Ⅱ相用量設定試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.41)
- 14) Inagaki, N., et al. : Expert Opin Pharmacother. 2014 ; 15 (11) : 1501-1515 (PMID: 25010793)
- 15) 田辺三菱製薬 (株) : 2 型糖尿病患者を対象とした検証的試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.42)
- 16) Perkovic V, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 380 (24) : 2295-2306 (PMID: 30990260)
- 17) 田辺三菱製薬 (株) : 第Ⅲ相国際共同治験 (CREDENCE 試験) (DNE3001) (社内資料) (2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.5)
- 18) 田辺三菱製薬 (株) : 2 型糖尿病における糖尿病性腎症第 3 期の患者を対象とした長期投与試験 (社内資料) (2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.5)
- 19) 田辺三菱製薬 (株) : 第Ⅲ相メトホルミン及びスルホニルウレア剤併用プラセボ対照試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.48)
- 20) 田辺三菱製薬 (株) : 第Ⅲ相メトホルミン及びピオグリタゾン併用プラセボ対照試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.51)
- 21) Inagaki, N., et al. : J Diabetes Invest. 2015 ; 6 (2) : 210-218 (PMID: 25802729)
- 22) 田辺三菱製薬 (株) : 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.53)
- 23) Yale, JF. et al. : Diabetes Obes metab 2013 ; 15 (5) : 463-473 (PMID: 23464594)
- 24) 田辺三菱製薬 (株) : 第Ⅲ相中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした試験 (海外試験) (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.43)
- 25) 田辺三菱製薬 (株) : 第Ⅲ相高齢 2 型糖尿病患者を対象とした試験 (海外試験) (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.44)
- 26) Neal, B., et al. : N Engl J Med. 2017 ; 377 (7) : 644-657 (PMID: 28605608)
- 27) Goda, M. et al. : Curr Med Res Opin. 2018 ; 34 (2) : 319-327 (PMID: 29025285)
- 28) 田辺三菱製薬 (株) : インスリン製剤併用試験 : 二重盲検比較試験 (社内資料)
- 29) Inagaki, N. et al. : Cardiovasc Diabetol. 2016 ; 15 : 89 (PMID: 27316668)

- 30) 田辺三菱製薬 (株) : インスリン製剤併用試験 : 長期投与試験 (社内資料)
- 31) 田辺三菱製薬 (株) : GLP-1 受容体作動薬併用試験 : 長期投与試験 (社内資料)
- 32) Kuriyama, C., et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 351 (2) : 423-431 (PMID: 25216746)
- 33) 田辺三菱製薬 (株) : *in vitro* 及び *in vivo* 薬理作用 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.2.1、2.6.2.2.2)
- 34) 田辺三菱製薬 (株) : 糖尿病性腎症モデルマウスにおける薬理作用 (社内資料) (2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 35) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした OD 錠及び普通錠の生物学的同等性試験 (社内資料) (2024 年 3 月 15 日承認、CTD2.7.6.1)
- 36) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした食事の影響試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.1)
- 37) 田辺三菱製薬 (株) : 薬物相互作用試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2.2.5.1)
- 38) 田辺三菱製薬 (株) : 絶対バイオアベイラビリティ検討試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.2)
- 39) 田辺三菱製薬 (株) : ラットでの分布 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.4.1.2)
- 40) 田辺三菱製薬 (株) : 妊娠ラットでの分布 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.4.1.2)
- 41) 田辺三菱製薬 (株) : ラット乳汁中への移行性 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.4.1.4)
- 42) 田辺三菱製薬 (株) : 蛋白結合に関する検討 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 43) 田辺三菱製薬 (株) : マスバランス試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.11)
- 44) 田辺三菱製薬 (株) : 代謝に関する検討 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.4.5.5、2.6.4.7.1)
- 45) 田辺三菱製薬 (株) : トランスポーターに関する検討 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.4.7.2)
- 46) 田辺三菱製薬 (株) : 肝機能障害者における薬物動態試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.15)
- 47) 田辺三菱製薬 (株) : 安全性薬理試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.4)
- 48) 田辺三菱製薬 (株) : 副次的薬理試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.3)
- 49) 田辺三菱製薬 (株) : 単回投与毒性試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.2)
- 50) 田辺三菱製薬 (株) : 反復投与毒性試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.3)
- 51) 田辺三菱製薬 (株) : 遺伝毒性試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.4)
- 52) 田辺三菱製薬 (株) : がん原性試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.5)
- 53) 田辺三菱製薬 (株) : 生殖発生毒性試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.6)
- 54) 田辺三菱製薬 (株) : 局所刺激性試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.7)
- 55) 田辺三菱製薬 (株) : 光細胞毒性試験、光毒性試験、光遺伝毒性試験 (社内資料) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.11、2.6.6.8)

2. その他の参考文献

「VI. 2. 薬理作用」

- a) Abdul-Ghani, M.A., DeFronzo, R.A. : Endocr Pract 2008 ; 14 (6) : 782-790 (PMID: 18996802)
- b) Mather, A., Pollock, C. : Kidney Int. 2011 ; 79 (suppl.120) : S1-S6 (PMID: 21358696)
- c) Rahmoune, H. et al. : Diabetes 2005 ; 54 (12) : 3427-3434 (PMID: 16306358)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

カナグリフロジンとは日本、米国、欧州なども含め世界 70 カ国以上で承認されている。(2025 年 3 月現在)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

○ 2 型糖尿病

○ 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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

海外での承認状況

国名	アメリカ
販売名	INVOKANA
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
承認年月	2013 年 3 月
剤形	錠剤
効能又は効果	・ 成人および 10 歳以上の小児の 2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善のための食事療法及び運動療法の補助療法として適応される。 ・ 成人 2 型糖尿病で脳・心血管疾患を既往とする患者において、主要な脳・心血管系有害事象（脳・心血管死、非致性心筋梗塞あるいは非致死性脳卒中）のリスクを低下させる。 ・ アルブミン尿が 300mg/日を超える 2 型糖尿病および糖尿病性腎症の成人患者において、末期腎疾患（ESRD）、血清クレアチニンの倍加、心血管（CV）死および心不全による入院リスクを低下させる。
用法及び用量	成人および 10 歳以上の小児患者における血糖コントロールのための推奨用量 ・ 血糖コントロールのために、その日の最初の食事の前に 1 日 1 回 100mg から開始する。 ・ より一層の血糖コントロールのために、1 日 1 回 300mg まで増量することができる。 成人におけるその他の疾患のための推奨用量 成人の以下の効能及び効果に対して 1 日 1 回 100mg を服用する。 ・ 成人 2 型糖尿病で脳・心血管疾患を既往とする患者において、主要な脳・心血管系有害事象（脳・心血管死、非致性心筋梗塞あるいは非致死性脳卒中）のリスクを低下させる。 ・ アルブミン尿が 300mg/日を超える 2 型糖尿病および糖尿病性腎症の成人患者において、末期腎疾患（ESRD）、血清クレアチニンの倍加、心血管（CV）死および心不全による入院リスクを低下させる。 推定糸球体濾過率（eGFR）に基づいた、成人および 10 歳以上の小児の腎障害患者に対する推奨用量を表 1 に示す。

X II. 参考資料

用法及び用量	表 1：成人および 10 歳以上の小児の腎障害患者における推奨用量	
	推算糸球体濾過率 eGFR (mL/分/1.73m ²)	推奨用量
	eGFR：30 ～ 60 未満	最大 100mg 1 日 1 回
	eGFR：30 未満	・ 治療開始は推奨されない。 ・ INVOKANA を服薬している成人患者で、アルブミン尿が 300mg/日を超える場合には、ESKD、血清クレアチニンの倍増、CV 死、心不全による入院のリスクを減らすために、1 日 1 回 100mg の治療を継続してもよい。

DailyMed [INVOKANA (Janssen Pharmaceuticals, Inc.)、2025 年 3 月改訂
 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b9057d3b-b104-4f09-8a61-c61ef9d4a3f3)
 2025 年 4 月 18 日アクセス] より

国名	EU								
販売名	Invokana								
会社名	Janssen-Cilag International NV								
承認年月	2013 年 11 月								
剤形	錠剤								
効能又は効果	不十分にコントロールされた 2 型糖尿病の成人の食事や運動の補助治療 ・ 不耐性又は禁忌のためにメトホルミンの使用が不適切と判断された場合の単独療法として ・ 糖尿病治療用の他の医薬品に加えて 併用療法に関する試験結果、血糖コントロールに対する効果、心血管および腎イベント、ならびに試験集団については、セクション 4.4、4.5 および 5.1 を参照。								
用法及び用量	カナグリフロジンの推奨開始用量は、1 日 1 回 100mg である。カナグリフロジンの 1 日 1 回 100mg 投与に忍容性を示し、推定糸球体濾過率 (eGFR) が 60mL/min/1.73m² 以上又は CrCl が 60mL/min 以上であり、かつ、より厳密な血糖コントロールが必要な患者には用量を 1 日 1 回 300mg に増量してもよい。eGFR による推奨用量調整は表 1 を参照のこと。 75 歳以上の患者、心疾患のある患者、本剤による利尿作用が危険をもたらす患者では増量には注意が必要である。血液量減少が認められる患者では、投与開始前にこの状態を是正しておくことが推奨される。 インスリン又はインスリン分泌促進薬 (スルホニルウレア剤等) と併用する場合、低血糖のリスクを減らすためにインスリン又はインスリン分泌促進薬の減量を検討する。 表 1：推奨用量調整 ^a <table> <tr> <th>eGFR (mL/min/1.73m²) 又は CrCl (mL/min)</th><th>1 日総投与量</th></tr> <tr> <td>60 以上</td><td>100mg で開始 100mg に忍容性がある患者および追加の血糖コントロールを必要とする患者では、用量を 300mg に増量することが可能である。</td></tr> <tr> <td>30 以上 60 未満 ^b</td><td>100mg を服用</td></tr> <tr> <td>30 未満 ^{b,c}</td><td>Invokana をすでに服用している患者には 100mg を継続して服用 ^d。 Invokana を使用しないこと。</td></tr> </table> a セクション 4.4、4.8、5.1 および 5.2 を参照 b さらに血糖コントロールが必要ならば、他の抗糖尿病薬の追加を考慮すること。 c 尿アルブミン/クレアチニン比が 300mg/g 超を伴う d 透析または腎移植まで投与を継続すること。	eGFR (mL/min/1.73m ²) 又は CrCl (mL/min)	1 日総投与量	60 以上	100mg で開始 100mg に忍容性がある患者および追加の血糖コントロールを必要とする患者では、用量を 300mg に増量することが可能である。	30 以上 60 未満 ^b	100mg を服用	30 未満 ^{b,c}	Invokana をすでに服用している患者には 100mg を継続して服用 ^d 。 Invokana を使用しないこと。
eGFR (mL/min/1.73m ²) 又は CrCl (mL/min)	1 日総投与量								
60 以上	100mg で開始 100mg に忍容性がある患者および追加の血糖コントロールを必要とする患者では、用量を 300mg に増量することが可能である。								
30 以上 60 未満 ^b	100mg を服用								
30 未満 ^{b,c}	Invokana をすでに服用している患者には 100mg を継続して服用 ^d 。 Invokana を使用しないこと。								

EMA [Invokana (Janssen-Cilag International NV) , 2024 年 12 月改訂
 (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana) 2025 年 4 月 18 日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載並びに米国の添付文書、欧州製品概要（SPC）及びオーストラリアの分類の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されており、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されており、哺育期間中に出生児の体重増加抑制や幼若動物の腎盂の拡張、尿細管の拡張が認められている。

海外情報

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書*1	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on juvenile animal data showing adverse renal effects, INVOKANA is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy. Limited data with INVOKANA in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see <i>Clinical Considerations</i>]. In juvenile animal studies, adverse renal pelvic and tubule dilatations that were not reversible were observed in rats when canagliflozin was administered during a period of renal development corresponding to the late second and third trimesters of human pregnancy, at an exposure 0.5-times the 300 mg clinical dose, based on AUC. The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with a HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i> Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.

X II. 参考資料

出典	記載内容 (抜粋)
米国の添付文書* ¹	8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of INVOKANA in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Canagliflozin is present in the milk of lactating rats[see Data]. Since human kidney maturation occurs <i>in utero</i> and during the first 2 years of life when lactational exposure may occur, there may be risk to the developing human kidney. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, advise women that use of INVOKANA is not recommended while breastfeeding.
欧州製品概要 (SPC) * ²	4. Clinical particulars 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There are no data from the use of canagliflozin in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Canagliflozin should not be used during pregnancy. When pregnancy is detected, treatment with canagliflozin should be discontinued. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether canagliflozin and/or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of canagliflozin/metabolites in milk, as well as pharmacologically mediated effects in breast-feeding offspring and juvenile rats exposed to canagliflozin (see section 5.3). A risk to newborns/infants cannot be excluded. Canagliflozin should not be used during breast-feeding. <u>Fertility</u> The effect of canagliflozin on fertility in humans has not been studied. No effects on fertility were observed in animal studies (see section 5.3).

* 1. DailyMed [INVOKANA (Janssen Pharmaceuticals, Inc.)、2025 年 3 月改訂

〈<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b9057d3b-b104-4f09-8a61-c61ef9d4a3f3>〉 2025 年 4 月 18 日アクセス〕より

* 2. EMA [Invokana (Janssen-Cilag International NV) , 2024 年 12 月改訂

〈<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana>〉 2025 年 4 月 18 日アクセス〕より

出典	分類
オーストラリアの分類 Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	C* ³

* 3. Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)

〈<http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>〉 2025 年 4 月 18 日アクセスより

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載並びに米国の添付文書及び欧州製品概要（SPC）の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

海外情報

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書* ¹	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of INVOKANA as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in type 2 diabetes mellitus have been established in pediatric patients aged 10 years and older. Use of INVOKANA for this indication is supported by evidence from a 52-week double-blind, placebo-controlled trial in 171 pediatric patients aged 10 to 17 years with type 2 diabetes mellitus and in a pediatric pharmacokinetic study [see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)]. The safety profile of pediatric patients treated with INVOKANA was similar to that observed in adults with type 2 diabetes mellitus. The safety and effectiveness of INVOKANA for glycemic control in patients with type 2 diabetes have not been established in pediatric patients under 10 years of age. The safety and effectiveness of INVOKANA have not been established in pediatric patients to reduce the risk of: • major adverse cardiovascular events (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke) in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease (CVD). • end-stage kidney disease (ESKD), doubling of serum creatinine, cardiovascular (CV) death, and hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy with albuminuria greater than 300 mg/day.
欧州製品概要（SPC）* ²	4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> <u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of canagliflozin in children under 18 years of age have not yet been established. No data are available.

出典	記載内容 (抜粋)
欧州製品概要 (SPC) *2	5. Pharmacological properties 5.1 Pharmacodynamic properties <u>Clinical efficacy and safety</u> <u>Paediatric population</u> The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with canagliflozin in one or more subsets of the paediatric population in type 2 diabetes (see section 4.2 for information on paediatric use). 5.2 Pharmacokinetic properties <u>Special populations</u> <u>Paediatric population</u> A paediatric Phase 1 study examined the pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin in children and adolescents ≥ 10 to < 18 years of age with type 2 diabetes mellitus. The observed pharmacokinetic and pharmacodynamic responses were consistent with those found in adult subjects.

*1. DailyMed [INVOKANA (Janssen Pharmaceuticals, Inc.)、2025 年 3 月改訂

〈<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b9057d3b-b104-4f09-8a61-c61ef9d4a3f3>〉 2025 年 4 月 18 日アクセス〕より

*2. EMA [Invokana (Janssen-Cilag International NV) , 2024 年 12 月改訂 〈<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana>〉 2025 年 4 月 18 日アクセス〕より

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎：

粉碎後の安定性

カナグル錠 100mg・OD 錠 100mg の粉碎後の安定性は、以下のとおりであった。

【保存条件】

＜カナグル錠・OD 錠共通＞

1) 温度：40℃±2℃、褐色ガラス瓶/密栓（暗所）

2) 湿度：25℃±2℃/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶/開栓（暗所）

＜カナグル錠 100mg＞

3) 光：白色蛍光灯（2000 lx 照射）、成り行き温湿度、シャーレ/開放

＜カナグル OD 錠 100mg＞

3) 光：D65 ランプ（2000 lx 照射）、25℃±2℃/60%±5%RH、シャーレ/開放

【測定項目】

性状、純度試験（過酸化体、類縁物質）、含量、水分

【結果】

＜カナグル錠 100mg＞

1) 温度：40℃±2℃、褐色ガラス瓶/密栓（暗所）

測定項目※1	保存期間			
	試験開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験（過酸化体）（%）	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
純度試験（類縁物質）（%）	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
含量（%）	98.5	98.4	99.8	100.1
水分（%）	2.4	2.3	2.1	2.0

（1 ロット）

※1：繰り返し 1 回の試験結果

2) 湿度：25℃±2℃/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶/開栓（暗所）

測定項目※1	保存期間			
	試験開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験（過酸化体）（%）	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
純度試験（類縁物質）（%）	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
含量（%）	98.5	98.0	99.0	98.7
水分（%）	2.4	2.9	3.0	2.3

（1 ロット）

※1：繰り返し 1 回の試験結果

XⅢ. 備考

3) 白色蛍光灯 (2000 lx 照射)、成り行き温湿度※¹、シャーレ/開放

測定項目※ ²	保存期間				
	試験開始時	60 万 lx・h		120 万 lx・h	
		曝光	遮光※ ³	曝光	遮光※ ³
性状	白色の粉末	微黄色の粉末※ ⁴	白色の粉末	微黄色の粉末※ ⁴	白色の粉末
純度試験 (過酸化体) (%)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
純度試験 (類縁物質) (%)	<0.05	<0.05	<0.05	総量 : 0.16※ ⁵	<0.05
含量 (%)	98.5	98.7	99.9	98.8	99.4
水分 (%)	2.4	2.4	2.4	2.5	2.4

(1 ロット)

※¹ : 温度 : 24.8~26.8℃、湿度 : 49.3~71.5%RH [性状、純度試験 (類縁物質)、含量、水分]
 温度 : 24.9~26.6℃、湿度 : 41.1~67.1%RH [純度試験 (過酸化体) ; 上記測定項目とは別試験にて測定]

※² : 繰り返し 1 回の試験結果

※³ : アルミホイルで包んで遮光

※⁴ : 曝光 4 日 (約 20 万 lx・h) で変色を認めた

※⁵ : 分解物 3 種の総量 (0.05% : 2 種及び 0.06% : 1 種)

<カナグル OD 錠 100mg >

1) 温度 : 40℃±2℃、褐色ガラス瓶/密栓 (暗所)

測定項目※ ¹	保存期間			
	試験開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
性状	淡黄褐色の粉末	淡黄褐色の粉末	淡黄褐色の粉末	淡黄褐色の粉末
純度試験 (類縁物質)	0.05%以上の類縁物質なし	0.05%以上の類縁物質なし	0.05%以上の類縁物質なし	0.05%以上の類縁物質なし
純度試験 (過酸化体)	50ppm 未満	50ppm 未満	50ppm 未満	50ppm 未満
含量 (%)	99.7	100.6	100.6	99.6
水分 (%)	1.2	1.1	1.3	1.2

(1 ロット)

※¹ : 繰り返し 1 回の試験結果

2) 湿度 : 25℃±2℃/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶/開栓 (暗所)

測定項目※ ¹	保存期間			
	試験開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
性状	淡黄褐色の粉末	淡黄褐色の粉末	淡黄褐色の粉末	淡黄褐色の粉末
純度試験 (類縁物質)	0.05%以上の類縁物質なし	0.05%以上の類縁物質なし	0.05%以上の類縁物質なし	0.05%以上の類縁物質なし
純度試験 (過酸化体)	50ppm 未満	50ppm 未満	50ppm 未満	50ppm 未満
含量 (%)	99.7	99.7	99.6	98.5
水分 (%)	1.2	2.3	2.3	2.3

(1 ロット)

※¹ : 繰り返し 1 回の試験結果

3) 光 : D65 ランプ (2000 lx 照射)、25℃±2℃/60%±5%RH、シャーレ/開放

測定項目※ ¹	保存期間				
	試験開始時	60 万 lx・h		120 万 lx・h	
		曝光	遮光※ ²	曝光	遮光※ ²
性状	淡黄褐色の粉末	淡黄褐色の粉末	淡黄褐色の粉末	淡黄褐色の粉末	淡黄褐色の粉末
純度試験 (類縁物質)	0.05%以上の類縁物質なし	総量 : 0.27※ ³	0.05%以上の類縁物質なし	総量 : 0.73※ ⁴	0.05%以上の類縁物質なし
純度試験 (過酸化体)	50ppm 未満	50ppm 未満	50ppm 未満	50ppm 未満	50ppm 未満
含量 (%)	99.7	99.5	100.1	99.1	99.1
水分 (%)	1.2	1.7	1.7	1.6	1.7

(1 ロット)

※1 : 繰り返し 1 回の試験結果

※2 : アルミニウム箔で覆う

※3 : 類縁物質 2 種の総量

※4 : 類縁物質 4 種の総量

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 :

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

【試験方法】

・崩壊懸濁試験

<カナグル錠 100mg >

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃のお湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行った。計 10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤 1 個に亀裂を入れて（シートの上から錠剤を乳棒で 15 回叩く）から同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

<カナグル OD 錠 100mg >

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃のお湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後に崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊・懸濁しない場合は、更に 5 分間放置後、シリンジを手で 180 度 15 往復横転して攪拌し、崩壊・懸濁の状況を再度観察した。

・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて 20mL の水でフラッシングするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

【試験結果】

<カナグル錠 100mg >

簡易懸濁法						備考
適否*	通過 サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5 分	10 分	5 分	10 分	
適 1	8Fr.	○				

適 1：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

<カナグル OD 錠 100mg >

簡易懸濁法						備考
適否*	通過 サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5 分	10 分	5 分	10 分	
適 1	8Fr.	○				

適 1：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

* 藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第 4 版」(2020 年)表 9 経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

2) 懸濁液の安定性

<カナグル錠 100mg >

【保存条件】

55℃温湯懸濁後、室温（成り行き：22.6～23.7℃）・散光下

【測定項目】

性状、純度試験（過酸化体、類縁物質）、含量

【試験方法】

錠剤 1 錠を経口投与用ディスペンサーに入れ、温湯（55℃）20mL を吸い取り、5 分間放置した（密栓状態）。

5 分後にディスペンサーを角度 90 度で 15 往復横転した（密栓状態）。

更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、室温（成り行き）・散光下にて保存した（密栓状態）。

保存終了後、性状を確認した後、全量を溶媒等で抽出し、各試験を実施した。

【結果】

測定項目	保存期間					
	懸濁直後	30 分	1 時間	2 時間	5 時間	8 時間
性状	微黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液
純度試験（過酸化体）(%)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
純度試験（類縁物質）(%)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.07
含量 (%)	100.1	98.7	101.8	101.1	100.2	98.1

<カナグル OD 錠 100mg >

該当資料なし

2. その他の関連資料

RMP のリスク最小化活動のために作成された資材

- ・ カナグル錠・OD 錠を服用される方へ
- ・ カナグル適正使用ガイド

田辺三菱製薬株式会社

製品情報ホームページ : <https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/can/>

