カナリア配合錠に係る

医薬品リスク管理計画書

田辺三菱製薬株式会社

（別紙様式２）

カナリア配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	カナリア配合錠	有効成分	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 ／カナグリフロジン水和物
製造販売業者	田辺三菱製薬株式会社	薬効分類	87396
提出年月日		令和6年7月5日	

1.1. 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	類天疱瘡	高齢者への投与時の安全性
体液量減少に関連する事象	QT 延長	肝機能障害患者への投与時の安全性
多尿・頻尿	皮膚障害	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	悪性腫瘍	
尿路感染	感染症	
性器感染	腎機能障害	
腸閉塞	骨折	
肝機能障害	体重減少の安全性への影響	
間質性肺炎	下肢切断	
急性膵炎		

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下の長期投与における有効性	本配合剤への切り替えに伴うアドヒアランス向上

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要

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
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
患者向け資材（カナリア配合錠を服用されている方へ）の提供
医療従事者向け資材（カナリア配合錠 適正使用ガイド）の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：田辺三菱製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成 29 年 7 月 3 日	薬効分類	87396
再審査期間	2017 年 7 月 3 日～ 2022 年 7 月 3 日	承認番号	22900AMX00578000
国際誕生日	2017 年 7 月 3 日		
販売名	カナリア®配合錠		
有効成分	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物／カナグリフロジン水和物		
含量及び剤型	1 錠中にテネリグリプチンとして 20 mg（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 31 mg）及びカナグリフロジンとして 100 mg（カナグリフロジン水和物 102 mg）を含有する錠剤.		
用法及び用量	通常，成人には 1 日 1 回 1 錠（テネリグリプチン/カナグリフロジンとして 20 mg/100 mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する.		
効能又は効果	2 型糖尿病 ただし，テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物の併用による治療が適切と判断される場合に限る.		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること.		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 令和 5 年 12 月 25 日
変更内容の概要： ① RMP に記載している患者向け資材の名称を修正（軽微変更） ② 資材の作成と提供の実施状況を修正（軽微変更）
変更理由： ①② 記載整備のため

1.　医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血糖	
	重要な特定されたリスクとした理由： DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害剤は，作用機序から単独使用下では低血糖の発生リスクは低いものと考えられるが，カナリア配合錠（以下：本配合剤）の有効成分であるテネリグリプチンの国内臨床試験におけるスルホニルウレア系薬剤及びインスリン製剤との併用時に，他の血糖降下薬との併用時と比べ低血糖の発現割合が高かった．同様に，本配合剤の有効成分であるカナグリフロジンの国内長期投与試験では，低血糖の発現割合は単独療法 6.3%（8/127 例），スルホニルウレア系薬剤 17.7%（22/124 例），速効型インスリン分泌促進薬併用 6.2%（4/65 例），ビグアナイド系薬剤併用 5.6%（4/72 例），チアゾリジン系薬剤併用 4.8%（3/63 例），DPP-4 阻害薬併用 4.2%（3/71 例）であり，α-グルコシダーゼ阻害薬併用では低血糖は認められなかった．海外臨床試験ではスルホニルウレア系薬剤，速効型インスリン分泌促進薬及びインスリン製剤との併用時に低血糖の発現割合が高かった． 以上の理由から，本配合剤投与中にも低血糖を起こす可能性があり，その臨床症状や転帰を考慮し，「低血糖」を重要な特定されたリスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験のテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，低血糖に関連する有害事象が 1.3%（4/300 例）認められた．内訳は低血糖が 3 例 3 件，血中ブドウ糖減少が 1 例 1 件であった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「相互作用」及び「重大な副作用」の項に，低血糖に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する． 1.　医療従事者向け及び患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な特定されたリスク	
体液量減少に関連する事象	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるカナグリフロジンは，その薬理作用から浸透圧利尿を引き起こすと考えられ，脱水や血圧低下などの体液量減少に関連する事象が発現する可能性が考えられる．カナグリフロジンの国内臨床試験の安全性統合解析における体液量減少に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群 0.6%（1/168 例），100 mg 群 0.6%（1/164 例）であり，プラセボ群と同程度の発現割合であったが，海外臨床試験の安全性統合解析においては，対照群 1.5%（49/3262 例），100 mg 群 2.3%（71/3092 例）であり，対照群と比較して 100 mg 群の発現割合が高かった． 以上の理由から，本配合剤投与中にも体液量減少に関連する事象を引き起こす可能性があり，その臨床症状や転帰を考慮し，「体液量減少に関連する事象」を重要な特定されたリスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，体液量減少に関連する有害事象が 1.0%（3/300 例）認められた．内訳は起立性低血圧が 3 例 3 件であった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項に，体液量減少に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する． 1．医療従事者向け及び患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な特定されたリスク	
多尿・頻尿	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるカナグリフロジンはその薬理作用から浸透圧利尿を引き起こすと考えられる．カナグリフロジンの国内臨床試験の安全性統合解析における多尿・頻尿に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群 1.8%（3/168 例），100 mg 群 3.7%（6/164 例）であり，また海外臨床試験の安全性統合解析においても，発現割合がプラセボ群と比較して 100 mg 群で高いことが示された．また，脱水を引き起こす可能性や尿閉のある患者では同剤の投与により病態を悪化させる可能性がある． 以上の理由から，本配合剤投与中にも多尿・頻尿を起こす可能性があり，その臨床症状や転帰を考慮し，「多尿・頻尿」を重要な特定されたリスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，浸透圧利尿に関連する有害事象が 5.3%（16/300 例）認められた．内訳は頻尿が 10 例 10 件，口渇が 5 例 5 件，多尿が 3 例 3 件，夜間頻尿が 1 例 1 件であった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」「相互作用」及び「その他の副作用」の項に，多尿・頻尿に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する． 1．医療従事者向け及び患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な特定されたリスク	
ケトアシドーシス，ケトン体増加による影響	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるカナグリフロジンの薬理作用である尿中グルコース排泄量増加により，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，ケトン体が増加すると考えられる．カナグリフロジンの国内臨床試験の安全性統合解析において，血中ケトン体増加の有害事象の発現割合はプラセボ群 2.4%（4/168 例），100 mg 群 4.9%（8/164 例）であり，発現割合がプラセボ群と比較して 100 mg 群で高いことが示された．また，国内外で同剤を含む SGLT2 阻害剤の製造販売後においてケトアシドーシスの重篤例が報告されている． 以上の理由から，本配合剤投与中にもケトアシドーシス，ケトン体増加を起こす可能性があり，その臨床症状や転帰を考慮し，「ケトアシドーシス，ケトン体増加による影響」を重要な特定されたリスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，血中ケトン体増加に関連する有害事象が 2.0%（6/300 例）認められた．内訳は血中ケトン体増加が 6 例 6 件であり，ケトアシドーシスの発現は認められなかった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項に，ケトアシドーシス，ケトン体増加に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する． 1．医療従事者向け及び患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な特定されたリスク	
尿路感染	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるカナグリフロジンの薬理作用である尿中グルコース排泄量増加作用が尿路感染に関連している可能性が考えられる．カナグリフロジンの国内臨床試験の安全性統合解析における尿路感染の有害事象の発現割合は，プラセボ群 0.6%（1/168 例），100 mg 群 0.6%（1/164 例）であり，プラセボ群と同程度の発現割合であったが，海外臨床試験の安全性統合解析における尿路感染の有害事象の発現割合は，全対照群 6.7%（218/3262 例），100 mg 群 8.2%（254/3092 例）であり，対照群と比較して発現割合が高いことが示された．また，尿路感染から腎盂腎炎，敗血症などの重篤な感染症に至る可能性がある． 以上の理由から，本配合剤投与中にも尿路感染を起こす可能性があり，その臨床症状や転帰を考慮し，「尿路感染」を重要な特定されたリスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，尿路感染に関連する有害事象が 0.7%（2/300 例）認められた．内訳は膀胱炎が 2 例 2 件であった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項に，尿路感染に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する． 1．医療従事者向け及び患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な特定されたリスク	
性器感染	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるカナグリフロジンの薬理作用である尿中グルコース排泄量増加作用が外陰腟感染症および男性生殖器感染症に関連している可能性が考えられる．カナグリフロジンの国内臨床試験の安全性統合解析において，外陰部腟カンジダ症の発現割合は，100 mg 群 5.7%（3/53 例）であり，プラセボ群では認められなかった．亀頭炎または亀頭包皮炎の有害事象の発現割合は，プラセボ群 0.9%（1/114 例）であり，100 mg 群では認められなかった．海外臨床試験の安全性統合解析においては，外陰部腟カンジダ症の有害事象の発現割合は，プラセボ群 3.2%（10/312 例），100 mg 群 10.4%（44/425 例）であった．亀頭炎または亀頭包皮炎の有害事象の発現割合は，プラセボ群 0.6%（2/334 例），100 mg 群 4.2%（17/408 例）であった．以上より，外陰部腟カンジダ症に関しては，国内及び海外臨床試験の安全性統合解析において，発現割合が対照群と比較して 100 mg 群で高いことが示された．また，海外臨床試験の安全性統合解析において亀頭炎または亀頭包皮炎の発現割合が，対照群と比較して 100 mg 群で高いことが示された． また，製造販売後において，SGLT2 阻害剤と因果関係が否定できない壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）が報告されている． 以上の理由から，本配合剤投与中にも性器感染を起こす可能性があり，その臨床症状や転帰を考慮し，「性器感染」を重要な特定されたリスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，外陰腟感染症に関連する有害事象が 6.8%（5/74 例）認められ，その内訳は外陰部腟カンジダ症が 5 例 5 件であった．また，男性生殖器感染症に関連する有害事象が 0.4%（1/226 例）認められ，その内訳は亀頭包皮炎が 1 例 1 件であった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項に，性器感染に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する． 1．医療従事者向け及び患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な特定されたリスク	
腸閉塞	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるテネリグリプチンの国内臨床試験においても重篤なイレウスが副作用として報告されている．そのため，本配合剤投与中にも腸閉塞を起こす可能性があり，その臨床症状や転帰を考慮し，「腸閉塞」を重要な特定されたリスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，腸閉塞に関連する有害事象は認められなかった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項に，腸閉塞に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な特定されたリスク	
肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるテネリグリプチンの国内の製造販売後において AST（GOT），ALT（GPT）などの肝酵素上昇の重篤例が集積されたため，本配合剤投与中にも肝機能障害を起こす可能性があり，その臨床症状や転帰を考慮し，「肝機能障害」を重要な特定されたリスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，肝機能障害に関連する有害事象が 1.3%（4/300 例）認められた．その内訳は脂肪肝が 1 例 1 件，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例 1 件，非アルコール性脂肪性肝炎が 1 例 1 件，肝機能検査異常が 1 例 1 件であった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項に，肝機能障害に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な特定されたリスク	
間質性肺炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるテネリグリプチンの国内の製造販売後において間質性肺炎の発現例及び増悪例の報告が集積されたため，本配合剤投与中にも間質性肺炎を起こす可能性があり，その臨床症状や転帰を考慮し，「間質性肺炎」を重要な特定されたリスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，間質性肺炎に関連する有害事象は認められなかった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項に，間質性肺炎に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な特定されたリスク	
急性膵炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： インクレチン関連薬の海外製造販売後において，重篤又は致死性の膵炎が報告されていること，剖検により膵組織に炎症が見られたこと[1]から，インクレチン関連薬と膵炎の関連が懸念されている． 本配合剤の有効成分であるテネリグリプチンの国内臨床試験では認められていないが，海外臨床試験では重篤な急性膵炎が副作用として報告されている．また，製造販売後においてはテネリグリプチンとの明らかな関連性は認められないものの，重篤例を含む急性膵炎が報告されている． 以上の理由から，同成分を含む本配合剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し，「急性膵炎」を重要な特定されたリスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，膵炎に関連する有害事象は認められなかった． 引用文献： 1) FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes [Internet]. U.S. Food and Drug Administration [lastvisited on Jun 30 2016]. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な潜在的リスク	
類天疱瘡	
	重要な潜在的リスクとした理由： 一般に，類天疱瘡は自己免疫性水疱形成疾患で，高齢者に多く自然発生することが知られている．本配合剤の有効成分であるテネリグリプチンの国内の製造販売後において，因果関係の否定できない類天疱瘡の報告を集積しているものの，高齢者が多く自然発症の可能性も考えられること，テネリグリプチン投与と類天疱瘡の発現を結びつける機序が不明であることから，本配合剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し，「類天疱瘡」を重要な潜在的リスクに設定した．なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，類天疱瘡は認められなかった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項に，類天疱瘡に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な潜在的リスク	
QT 延長	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるテネリグリプチンの非臨床試験において，hERG 電流の抑制，サル及びイヌにおける QT 延長作用が認められている．海外で実施された健康成人を対象とした Thorough QT/QTc 試験の結果，テネリグリプチン 160 mg 投与時の t_{max} 付近の高濃度域では軽度の QTc 間隔の延長を認めたが，40 mg では QTc 間隔の延長を認めなかった． これらの結果から，テネリグリプチンの臨床用量の上限である 40 mg までは臨床的に意義のある QTc 間隔の延長を起こさないものと考えられたが，テネリグリプチンは QT 延長のポテンシャルを有することから，同成分を含む本配合剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し，「QT 延長」を重要な潜在的リスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，QT 延長に関連する有害事象は認められなかった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「相互作用」の項に，QT 延長に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な潜在的リスク	
皮膚障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるテネリグリプチンのサル毒性試験において，尾，四肢及び耳介などに表皮剥脱，痂皮及び潰瘍などの皮膚障害が認められている．国内臨床試験においては，特に懸念すべき有害事象は認められず，サル毒性試験で認められた壊死性皮膚症状は認められていないが，国内の製造販売後において剥脱性皮膚炎や血管浮腫といった事象が報告されている． 以上の理由から，同成分を含む本配合剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し，「皮膚障害」を重要な潜在的リスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，皮膚症状に関連する有害事象が 9.3%（28/300 例）認められた．内訳は湿疹が 13 例 14 件，皮膚炎が 3 例 3 件，乾皮症，全身性そう痒症が各 2 例 2 件，皮膚嚢腫，アレルギー性皮膚炎，皮脂欠乏性湿疹，皮下出血，過角化，嵌入爪，汗疹，そう痒症，発疹，酒さ，脂漏性皮膚炎が各 1 例 1 件であった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「その他の副作用」及び「その他の注意」の項に，皮膚障害に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるカナグリフロジンにおけるラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（10，30 及び 100 mg/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．また，カナグリフロジンの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，その発現割合は対照群と比較して差はなく，副腎褐色細胞腫及び精巣間細胞腫は認められていない．しかしながら，インクレチン関連薬と膵癌との因果関係に関して，関連があるとする報告[1)]と関連がないとする報告[2) 3)]があり，DPP-4 を長期間阻害したときの全身への影響については，類薬の海外における情報を含めて不明な点が多い． 以上の理由から，同成分を含む本配合剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し，「悪性腫瘍」を重要な潜在的リスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，悪性腫瘍に関連する有害事象は 1.0%（3/300 例）認められた．内訳は胃癌が 1 例 1 件，直腸癌が 1 例 1 件，肝細胞癌が 1 例 1 件であった． 引用文献： 1) Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes. 2013;62(7):2595-604. 2) Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs - FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014;370(9):794-7. 3) Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2014;16:48-56.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「その他の注意」の項に，悪性腫瘍に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な潜在的リスク	
感染症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるテネリグリプチンの国内臨床試験の安全性統合解析において，SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合はプラセボ群 18.7%（86/460），20 mg 投与群 19.8%（81/410），40 mg 投与群 20.3%（26/128）であり，プラセボ群と同程度の発現割合であった．しかしながら，DPP-4 阻害による免疫系への影響について多くの報告がある[1)2)]．また，感染症については既存の DPP-4 阻害薬が対照群と比較して発現リスクを上昇させたという報告[3)]と上昇させなかったという報告[4)]があり，DPP-4 阻害による免疫系への影響や上気道感染症のリスク上昇の可能性が懸念されている． 以上の理由から，同成分を含む本配合剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し，「感染症」を重要な潜在的リスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，SOC「感染症および寄生虫症」に関連する有害事象は 36.3%（109/300）に認められた． 引用文献： 1) Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW. CD26: A multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. Scand. J. Immunol. 2001;54:249-64. 2) Ohnuma K, Dang NH, Morimoto C. Revisiting an old acquaintance: CD26 and its molecular mechanisms in T cell function. Trends Immunol. 2008;29:295-301. 3) Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007;298(2):194-206. 4) Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;344:e1369.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動：なし ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 現状，特記すべき注意喚起内容はなく，新たな情報が得られた場合，検討することとする．

重要な潜在的リスク	
腎機能障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるカナグリフロジンは腎の近位尿細管に作用する薬剤であることから，腎機能に影響を及ぼす可能性が考えられる．カナグリフロジンの国内臨床試験の安全性統合解析において，投与後のいずれかの測定時点で eGFR が 80 mL/min/1.73m^2 未満かつ 30%以上低下が認められた症例の発現割合は，プラセボ群 0.6%（1/166 例），100 mg 群 0.6%（1/163 例）であり，その発現割合はプラセボ群と同程度であった. 海外臨床試験の安全性統合解析においては，プラセボ群 2.1%（13/624 例），100 mg 群 2.0%（16/809 例）と同程度であったが，中等度腎機能障害患者においては，プラセボ群 4.9%（18/367 例），100 mg 群 9.3%（31/332 例）であり，プラセボ群と比較して 100 mg 群で高いことが示された．しかし，尿中アルブミン排泄の増加はなかったことから，この事象は，同剤の薬理学的作用による体液量減少に起因した eGFR の低下を反映したものと考えられる．以上より，臨床試験において，腎に器質的な障害が惹起される徴候は見られていない. 以上の理由から，同成分を含む本配合剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し，「腎機能障害」を重要な潜在的リスクに設定した. なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，腎機能障害に関連する有害事象は認められなかった．また，関連する臨床検査項目の変動として， カナグリフロジン上乗せ検証的試験のカナグリフロジン群において，血清クレアチニンの上昇と eGFR の低下が認められた.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため.
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」の項に，血清クレアチニンの上昇や eGFR の低下に関する注意を記載し，注意喚起する. ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する. 1．医療従事者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した.

重要な潜在的リスク	
骨折	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるカナグリフロジンの非臨床試験の結果から，尿中カルシウム排泄量の増加及び消化管からのカルシウム吸収量の増大などのカルシウムインバランスが生じ，骨においてもカルシウムの恒常性を維持すべく代謝回転の低下を引き起こしていることが示唆されている．カナグリフロジンの国内の臨床試験において，骨代謝マーカーの上昇が認められているが，骨折の有害事象の発現割合の増加は認められていない．一方，海外臨床試験の安全性統合解析において，骨折の発現割合が対照群 2.0%（64/3262 例），100 mg 群 2.8%（87/3092 例）であり，対照群と比較して 100 mg 群でわずかに高かった． また，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）において，カナグリフロジンを投与された患者*のプラセボ群に対する骨折のハザード比は，CANVAS では 1.55（95%CI:1.21, 1.97）で有意差が認められたが，CANVAS-R では 0.86（95%CI:0.62, 1.19）で有意差は認められなかった．両試験を統合した CANVAS Program のハザード比は 1.26（95%CI：1.04，1.52）で有意差が認められたものの，両試験は異なる方向性を示す結果となった（両試験の均質性に有意差が認められた（p=0.005））． 国内外の臨床試験において，試験間で異なる傾向であったが，同成分を含む本配合剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性があることを考慮し，「骨折」を重要な潜在的リスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，骨折に関連する有害事象が 1.3%（4/300 例）認められた．その内訳は，足関節部骨折が 2 例 2 件，足骨折が 1 例 1 件，上肢骨折が 1 例 1 件であった． * 両試験でのカナグリフロジン投与量は，100mg/日または 300mg/日であり，国内の承認用量（100mg/日）を超える患者を含む．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動：なし ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 現状，特記すべき注意喚起内容はなく，新たな情報が得られた場合，検討することとする．

重要な潜在的リスク	
体重減少の安全性への影響	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるカナグリフロジンは，その薬理作用である尿中グルコース排泄量増加に伴うカロリーロスにより，体重減少が認められると考えられている．また，カナグリフロジンの国内の臨床試験において，カナグリフロジンの投与による体重減少が報告されている．体重の減量は糖尿病管理の目標項目の一つであるが，同剤投与による体重減少の安全性への影響は明らかではなく，過度の体重減少には注意が必要である． 以上の理由から，同成分を含む本配合剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し，「体重減少の安全性への影響」を重要な潜在的リスクに設定した． なお，本配合剤の承認申請に係る国内第 III 相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では，体重減少に関連する有害事象は認められなかった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」の項に，体重減少に関する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な潜在的リスク	
下肢切断	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるカナグリフロジンにおける脳・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）*において，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 6.30，プラセボ群では 3.37 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．一方で CANVAS, CANVAS-R 以外の海外臨床試験(12 試験)を統合した解析では，カナグリフロジン群で 0.51，非カナグリフロジン群では 2.23 であり，ハザード比は 0.23（95% CI , 0.06-0.89）となり，カナグリフロジン群で有意に低かった． 本配合剤の承認申請に係る国内第Ⅲ相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では下肢切断関連の有害事象は認められておらず，国内製造販売後においては本配合剤の関与が強く疑われる症例は認められていない． また，糖尿病患者における下肢切断の発現状況を公表論文を基に調査したところ，国別では欧米と比較して日本での発現割合は低く，人種別では非アジア系民族と比較してアジア系民族での発現割合が低かった[1)～6)]． 現時点では発現機序は明らかではなく，国内外の発現状況も異なるが，カナグリフロジンの海外大規模臨床試験において発現割合が高かった結果もあり，本配合剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性があることを考慮し，「下肢切断」を重要な潜在的リスクとした． * 両試験でのカナグリフロジン投与量は，100 mg/日または 300 mg/日であり，国内の承認用量（100 mg/日）を超える患者を含む． 1) Ramsey, SD., et al. : Diabetes Care. 1999 ; 22 : 382-387 2) Abbott, CA., et al. : Diabet Med. 2002 ; 19 : 377-384 3) Abbott, CA., et al. : Diabetes Care. 2005 ; 28 : 1869-1875 4) Margolis, DJ., et al. : Incidence of diabetic foot ulcer and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008. Data Points #2, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville . 2011 5) Gurney, JK., et al. : Diabetologia. 2018 ; 61 : 626–635 6) Iwase, M., et al. : Diabetes Res Clin Pract. 2018 ; 137 : 183–189
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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：なし
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「その他の注意」の項に，海外大規模臨床試験（CANVAS 及び CANVAS-R）の結果を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 下肢切断に関する情報を医療従事者に対して提供し，適正使用に関する理解を促すため．

重要な不足情報	
高齢者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： 高齢者では，腎機能や肝機能などの生理機能が低下していることが多く，また体液量の減少を起こしやすい．そのため高齢者においては，脱水や糖尿病性ケトアシドーシスなどの副作用の発現に注意する必要がある． 本配合剤の国内臨床試験では，75 歳以上の被験者への投与経験は少ないことから，本配合剤でも「高齢者への投与時の安全性」を重要な不足情報に設定した． なお，本配合剤の国内臨床試験における高齢者の検討例数は，65 歳以上で 22.3%（67/300），75 歳以上では 1.7%（5/300）であった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に，高齢者に対する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な不足情報	
肝機能障害患者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： 本配合剤の有効成分であるテネリグリプチンの国内臨床試験では，肝胆道系障害合併の有無によって有害事象の発現状況に特段の違いは認められていないが，肝機能障害患者への投与経験は限られており，特に高度の肝機能障害患者については検討されていない． また，本配合剤の国内臨床試験では，高度の肝機能障害患者への投与経験がなく，中等度の肝機能障害患者の投与経験も少ない． 以上の理由から，本配合剤においても「肝機能障害患者への投与時の安全性」を重要な不足情報に設定した． なお，本配合剤の国内臨床試験における肝機能障害患者の検討例数は，軽度肝機能障害患者で 41.3%（124/300），中等度肝機能障害患者では 7.0%（21/300）であった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に，肝機能障害患者に対する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

重要な不足情報	
腎機能障害患者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： 本配合剤の有効成分であるテネリグリプチンの国内臨床試験においては，腎機能障害の程度によって有害事象の発現に大きな違いは認められていないが，中等度以上の腎機能障害患者の投与例数は限られており，特に高度腎機能障害患者については検討されていない． 一方，本配合剤の有効成分であるカナグリフロジンにおいては，国内の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にて，正常腎機能者と中等度腎機能障害患者では安全性に大きな違いはなかった．しかしながら，カナグリフロジンの作用部位が腎臓の近位尿細管であることから，腎機能への影響を否定できない． 以上の理由から，本配合剤においても「腎機能障害患者への投与時の安全性」を重要な不足情報に設定した． なお，本配合剤の国内臨床試験における腎機能障害患者の検討例数は，軽度腎機能障害患者で 29.7%（89/300），中等度腎機能障害患者では 1.7%（5/300）であった．
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において当該情報を収集し，必要に応じて適切な安全確保措置を実施するため．
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に，腎機能障害患者に対する注意を記載し，注意喚起する． ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため選択した．

1.2　有効性に関する検討事項

使用実態下の長期投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本配合剤の臨床試験における投与実績は限定されており，2 型糖尿病患者における有効性データが不足していることから，日常診療の使用実態下での 2 型糖尿病患者に対する本配合剤の有効性を検討することとした．
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし
本配合剤への切り替えに伴うアドヒアランス向上	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における本配合剤への切り替えに伴うアドヒアランスの改善と血糖コントロールの改善の関係性を探索的に検討するため．
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

2.　医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報及び外国措置情報などの収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）.
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし

3.　有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供，患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
患者向け資材（カナリア配合錠を服用されている方へ）の提供
【安全性検討事項】 低血糖，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，ケトアシドーシス，ケトン体増加による影響，尿路感染，性器感染 【目的】 本配合剤による副作用発現について患者の確実な理解を促し，副作用の未然防止，早期発見及びその重症化を防ぐよう情報を提供する． 【具体的な方法】 本配合剤納入時に医療従事者に提供・説明し，患者への服薬指導時の利用及び配布を要請する． 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書作成時，再審査申請時に，報告状況を確認する．本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，あるいは新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，配布方法などの実施方法の変更，追加の資材作成など追加のリスク最小化策を検討する． 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
医療従事者向け資材（カナリア配合錠 適正使用ガイド）の作成と提供
【安全性検討事項】 低血糖，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，ケトアシドーシス，ケトン体増加による影響，尿路感染，性器感染，腎機能障害 【目的】 本配合剤による副作用発現について医療従事者の理解を深め，副作用の早期発見及びその重症化を防ぐよう情報を提供する． 【具体的な方法】 本配合剤納入時に医療従事者に提供・説明し，患者への服薬指導時に提示のうえ，説明することを要請する． 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書作成時，再審査申請時に，報告状況を確認する．本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，あるいは新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，配布方法などの実施方法の変更，追加の資材作成など追加のリスク最小化策を検討する． 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報及び外国措置情報などの収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）.				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（2018年4月提出）
特定使用成績調査	各安全性定期報告時の収集例数/目標登録症例数として750 名	・安全性定期報告時 ・調査終了時	終了	作成済（2022年9月提出）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査	各安全性定期報告時の収集例数/目標登録症例数として750 名	・安全性定期報告時 ・調査終了時	終了	作成済（2022年9月提出）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書（作成及び改訂）及び患者向医薬品ガイドによる医療従事者への情報提供.		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始から6ヵ月後	終了
患者向け資材の作成と提供（カナリア配合錠を服用されている方へ）	安全性定期報告時	実施中
医療従事者向け資材の作成と提供（カナリア配合錠 適正使用ガイド）	安全性定期報告時	実施中