

再審査報告書

令和 6 年 11 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	カナリア配合錠
有 効 成 分 名	テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、カナグリフロジン水和物
申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病 ただし、テネリグリブ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 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（テネリグリブチン/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。
承 認 年 月 日	平成 29 年 7 月 3 日
再 審 査 期 間	平成 29 年 7 月 3 日～令和 4 年 7 月 3 日※
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	※カナグル錠（2 型糖尿病）の残余期間

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

また、承認条件の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

カナリア配合錠（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。再審査期間中に急性膵炎を重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更（平成 30 年 4 月）し、下肢切断を重要な特定されたリスクに追記（平成 30 年 6 月）した。

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

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・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 ・腸閉塞 ・肝機能障害 ・間質性肺炎 ・急性膵炎	・類天疱瘡 ・QT 延長 ・皮膚障害 ・悪性腫瘍 ・感染症 ・腎機能障害 ・骨折 ・体重減少の安全性への影響 ・下肢切断	・高齢者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・腎機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下の長期投与における有効性 ・本剤への切り替えに伴うアドヒアランス向上		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査	・特定使用成績調査	・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） ・患者向け資材の作成と提供（カナリア配合錠を服用される方へ）

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の使用実態下における長期投与時の安全性、有効性並びに本剤への切替えによるアドヒアランス及び有効性への影響の検討
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、腸閉塞、肝機能障害、間質性肺炎、急性膵炎、類天疱瘡、QT 延長、皮膚障害、悪性腫瘍、感染症、腎機能障害、骨折、体重減少の安全性への影響、高齢者への投与時の安全性、肝機能障害患者への投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下の長期投与における有効性 本剤への切り替えに伴うアドヒアランス向上
調査方法	中央登録方式
対象患者	以下の効能・効果に従って本剤を初めて服用する患者 2 型糖尿病 ただし、テネリグリブ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。
実施期間	平成 29 年 12 月～令和元年 12 月

目標症例数	750 例
観察期間	1 年間
実施施設数	197 施設
収集症例数	831 例
安全性解析対象症例数	821 例
有効性解析対象症例数	808 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の概要

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）	
目的	本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。
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
具体的な方法	本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。
実施期間	平成 29 年 9 月 7 日～継続中
備考	

表 5 患者向け資材の概要

患者向け資材の作成と提供（カナリア配合錠を服用される方へ）	
目的	本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。
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
具体的な方法	本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。
実施期間	平成 29 年 9 月 7 日～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は、表 6 のとおりであった。承認時の国内臨床試験¹⁾における副作用発現割合は 15.7%（47/300 例）であり、本調査の副作用発現割合 4.4%（36/82 例）はこれを上回ることはなく、発現した副作用の種類や重篤性に大きな違いはなかった。

本調査の発現時期別の副作用発現状況の検討では、観察期間全体を通して、特定の期間で発現割合が高い傾向は認められなかった。

¹⁾ 長期投与試験（MT-2412-J01 試験）、テネリグリブチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）及びカナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）の統合結果

表6 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	821 例	
副作用発現症例数	36	
副作用発現割合%	4.4	
安全性検討事項※1	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
低血糖	1 (0.1%)	1 (0.1%)
体液量減少に関連する事象	1 (0.1%)	3 (0.4%)
多尿・頻尿	0	2 (0.2%)
外アトピー、ケトン体増加による影響	0	0
尿路感染	0	0
性器感染	0	1 (0.1%)
腸閉塞	0	0
肝機能障害	0	3 (0.4%)
間質性肺炎	0	0
急性膵炎	0	0
重要な潜在的リスク		
類天疱瘡	0	0
QT 延長	0	0
皮膚障害	1 (0.1%)	4 (0.5%)
悪性腫瘍※2	0	0
感染症	0	0
腎機能障害	0	6 (0.7%)
骨折	1 (0.1%)	0
体重減少の安全性への影響	0	1 (0.1%)
下肢切断	—	—

MedDRA/J version 22.1

—：追加の医薬品安全性監視活動の安全性検討事項としては設定していない。

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

※2 有害事象として検討対象とした。

重要な不足情報のうち、高齢者への投与時の安全性について、65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上の各集団の副作用発現割合は、それぞれ4.2% (19/453例)、3.6% (9/249例)、6.7% (8/119例) であり、各年齢区分での副作用発現割合に違いはなかった。

重要な不足情報のうち、肝機能障害患者への投与時の安全性について、肝機能障害の程度別²⁾の副作用発現割合は、肝障害なし：4.7% (28/600例)、肝障害（軽度）：4.2% (7/167例)、肝障害（中等度）：0% (0/17例)、肝障害（高度）：0% (0/2例) であり、症例数は少ないものの大きな違いはみられなかった。

重要な不足情報のうち、腎機能障害患者への投与時の安全性について、投与開始時点の腎機能区分別³⁾の副作用発現割合は、G1：5.8% (7/120 例)、G2：3.7% (11/296 例)、G3a：8.1% (7/86 例)、G3b：13.3% (4/30 例)、G4：20.0% (1/5 例) であり、大きな違いはみられなかった。

なお、重要な潜在的リスクである下肢切断については、本調査の安全性検討事項として設定せ

²⁾ 下記の2種類の基準を参考として、調査担当医師によって総合的に軽度障害、中等度障害、高度障害の3段階で判定された。

AST、ALTを指標とした参考基準

肝機能障害の程度	軽度障害	中等度障害	高度障害
AST (GOT) (IU/L)	N<	3×N<	5×N<
ALT (GPT) (IU/L)	≤3×N	≤5×N	

N：施設ごとの基準値上限

高度の肝障害として考慮する症状等：出血傾向、意識障害等の肝不全症状（劇症肝炎等）、肝硬変、肝腫瘍、黄疸等

³⁾ 投与開始時点の腎機能（eGFR）区分：G1（90 mL/分/1.73m² 以上）、G2（60-90 mL/分/1.73m² 未満）、G3a（45-60 mL/分/1.73m² 未満）、G3b（30-45 mL/分/1.73m² 未満）、G4（15-30 mL/分/1.73m² 未満）、G5（15 mL/分/1.73m² 未満）。なお、G5 に該当する症例はなかった。

ず、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集した。その結果、再審査期間中に下肢切断⁴⁾に関連する副作用症例報告は1例あったが、この症例報告は、本剤との因果関係の評価に必要な情報が不十分で合併症等の患者要因の影響が考えられるものであり、本剤との明確な関連を示唆する症例報告ではなかった。

以上より、新たな安全確保措置は実施せず、今後も添付文書等を通じた注意喚起をしていくこととする。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知⁵⁾・重篤 49 例 64 件、既知⁶⁾・重篤 64 例 66 件、未知・非重篤 167 例 204 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 245 例 299 件であり、主な副作用⁷⁾は表 7 のとおりであった。いずれも原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では添付文書の「使用上の注意」の追記は行わず、今後も通常の医薬品安全性監視活動を継続することとする。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	245	299	50	62	197	237
代謝および栄養障害	27	28	14	15	13	13
食欲減退	8	8	2	2	6	6
胃腸障害	46	52	4	6	42	46
下痢	7	7	0	0	7	7
悪心	13	14	0	0	13	14
筋骨格系および結合組織障害	16	17	1	1	15	16
背部痛	7	7	1	1	6	6
臨床検査	46	50	3	3	43	47
尿中ケトン体陽性	7	7	0	0	7	7

MedDRA/J version 25.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

本調査の有効性評価である HbA1c 値及び服薬アドヒアランス⁸⁾の推移は表 8 のとおりであった。HbA1c 値は投与後各時点で投与前よりも低下し、投与 3 カ月以降はほぼ一定で推移した。MMAS スコアで評価した服薬アドヒアランスについて、本剤への切替えにより投与開始前と比較して投与後各時点でスコアは増加したことから、改善したと考えた。

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

⁵⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁶⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁷⁾ 総数で 7 件以上の発現があった事象をまとめた。

⁸⁾ Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)、服薬状況を 0~8 点で示したもの。点数が高い程よいスコア。

表 8 HbA1c 値及び服薬アドヒアランスの推移

測定時期	症例数	HbA1c 値※		症例数	服薬アドヒアランス※	
		HbA1c (%)	変化量 (%)		MMAS スコア	変化量
投与開始前	802	7.68±1.16	—	622	6.531±1.644	—
投与 1 カ月後	570	7.44±1.01	-0.29±0.57	474	6.826±1.451	0.242±1.030
投与 3 カ月後	749	7.24±0.98	-0.44±0.87	553	6.806±1.513	0.260±1.131
投与 6 カ月後	736	7.15±0.96	-0.52±0.97	536	6.960±1.365	0.410±1.350
投与 12 カ月後	704	7.25±0.98	-0.41±0.92	506	7.008±1.442	0.463±1.490
最終時点	802	7.25±0.99	-0.43±0.93	622	6.941±1.465	0.410±1.460

※平均値±標準偏差

以上の結果から、本剤の有効性への懸念は認められず、本剤の有効性において新たな対応は不要であると考えた。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

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

再審査期間中において、表 9 に示す外国の措置報告 18 件及び研究報告 40 件があり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9 措置報告及び研究報告の概要※1

措置報告※2	① 米国食品医薬品庁（FDA）や欧州医薬品庁（EMA）等において、ケトアシドーシス発生の恐れに関する注意喚起の措置報告（16 件）
	② FDA やカナダ保健省において、骨折リスクに関する注意喚起の措置報告（3 件）
	③ カナダ保健省や EMA 等において、急性腎不全に関する注意喚起の措置報告（6 件）
	④ フランス医薬品・保健製品安全庁等において、下肢切断発現率に関する措置報告（21 件）
	⑤ テネリグリプチンの韓国添付文書に、類天疱瘡や急性膀胱炎の追記に関する措置報告（2 件）
	⑥ FDA 等において、フルニエ壊疽の注意喚起に関する措置報告（4 件）
	⑦ カナダ添付文書及び米国添付文書に腎細胞癌の追記に関する措置報告（2 件）
	⑧ DPP-4 阻害薬の米国添付文書に心不全の追記に関する措置報告（平成 29 年 9 月）
	⑨ カナダ及び米国において、腎細胞癌と光過敏症の注意喚起に関する措置報告（平成 30 年 11 月）
	⑩ 企業中核安全性シート（CCDS）の改訂に関する措置報告（8 件）
	⑪ EMA において、外陰部腫カンジダ症、龟头炎、光過敏症、尿路感染等の注意喚起に関する措置報告（2 件）
	⑫ FDA により、米国添付文書の警告欄から下肢切断の削除等に関する措置報告（令和 2 年 9 月）
	⑬ 1 型糖尿病患者における糖尿病性ケトアシドーシスに関する措置報告（令和 3 年 4 月）
	⑭ EMA において、腎機能障害に関する注意喚起の措置報告（令和 3 年 12 月）
研究報告※3	① 下肢切断のリスクに関する研究報告（18 件）
	② 骨折のリスクに関する研究報告（8 件）
	③ 体液量減少や浸透圧利尿との関連性に関する研究報告（9 件）
	④ 性器感染のリスクに関する研究報告（14 件）
	⑤ 急性腎不全、複合的腎イベントリスク、腎臓副作用に関する研究報告（4 件）
	⑥ 低血糖のリスクに関する研究報告（2 件）
	⑦ ケトアシドーシスのリスクに関する研究報告（平成 30 年 5 月）
	⑧ テネリグリプチンと水疱性類天疱瘡との関連性に関する研究報告（平成 30 年 9 月）
	⑨ 膀胱癌リスクに関する研究報告（平成 30 年 10 月）
	⑩ テネリグリプチンの低血糖のリスクに関する研究報告（平成 30 年 11 月）
	⑪ テネリグリプチンの尿細管間質性腎炎のリスクに関する研究報告（平成 31 年 2 月）
	⑫ 慢性腎臓病で治療中の患者におけるカナグリフロジンに関する研究報告（平成 31 年 4 月）

備考	※¹ カッコ内の報告件数は重複した数字であり、本文中に記載した報告件数と合計は合致しない。 ※² 措置報告のうち、①～④及び⑥⑦及び⑨～⑬はカナグリフロジンに関する報告、⑤⑧はテネリグリプチンに関する報告 ※³ 研究報告のうち、①～⑦、⑨⑫はカナグリフロジンに関する報告、⑧⑩⑪はテネリグリプチンに関する報告
----	--

7. 機構の評価

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

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

特定使用成績調査（長期使用）における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA/J の高位語を HLT、高位グループ語を HLGT、器官別大分類を SOC、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。)
低血糖	SMQ：低血糖（広域）
体液量減少に関連する副作用	SMQ：脱水（広域）、虚血性中枢神経系血管障害（狭域）、塞栓および血栓（狭域） PT：ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、ショック、起立不耐性、失神、失神寸前の状態、体位性めまい、ショック症状
多尿・頻尿	PT：口渇、排尿異常、頻尿、夜間頻尿、多尿、尿量増加、咽喉乾燥、口内乾燥、舌乾燥、多飲症、尿意切迫
ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響	PT：糖尿病性ケトアシドーシス、ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトosis、アセトン血症、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性、尿中ケトン体、血中ケトン体陽性、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、血中ケトン体、糖尿病性ケトosis
尿路感染	PT：敗血症、前立腺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎、膿尿、尿道痛、尿道炎、尿路感染、尿中白血球陽性、膀胱炎様症状、無症候性細菌尿、細菌検査陽性、細菌性前立腺炎、クレブシエラ膀胱炎、シュドモナス性膀胱炎、シュドモナス性尿路感染、ブドウ球菌性尿路感染、レンサ球菌性尿路感染、間質性膀胱炎、気腫性腎盂腎炎、気腫性膀胱炎、細菌性腎盂腎炎、細菌性尿路感染、細菌性膀胱炎、細菌尿、出血性膀胱炎、真菌性腎盂腎炎、真菌性尿路感染、真菌性膀胱炎、腎感染、腎周囲膿瘍、腎嚢胞感染、腎膿瘍、腎盂膀胱炎、大腸菌性尿路感染、大腸菌性膀胱炎、腸球菌性尿路感染、尿管膿瘍、尿道膿瘍、尿道よう、尿路性敗血症、尿路膿瘍、膿腎症、泌尿生殖器感染、淋菌性膀胱炎、膀胱カンジダ症、膀胱膿瘍
性器感染	PT：亀頭包皮炎、フルニエ壊疽、性器カンジダ症、陰茎痛、陰部そう痒症、膣分泌物、膣感染、外陰部炎、外陰部膣カンジダ症、外陰膣不快感、性器感染、性器紅斑、外陰膣そう痒症、真菌性性器感染、外陰部びらん、感染性亀頭包皮炎、外陰膣痛、カンジダ性亀頭炎、股部白癬、膣出血、膣部異臭、外陰部障害、外陰浮腫、外陰膣障害、外陰膣乾燥、膣病変、外陰膣潰瘍、びらん性亀頭炎、性器灼熱感、性器分泌物、陰茎感染、膣びらん、性器びらん、膣粘膜剥脱、外陰膣真菌感染、泌尿生殖器真菌感染、性器不快感、外陰膣灼熱感、壊疽性亀頭炎、外陰膣紅斑、外陰膣腫脹、外陰膣の炎症
腸閉塞	SMQ：消化管の閉塞（狭域）、PT：巨大結腸、中毒性腸拡張
肝機能障害	SMQ：肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広域）、肝不全・肝線維症・肝硬変およびその他の肝細胞障害（広域）、非感染性肝炎（広域）、肝臓関連臨床検査・徴候および症状（広域）、肝臓に関連する凝固および出血障害、肝感染（広域）、妊娠関連の肝障害（狭域）、良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（狭域）
間質性肺炎	SMQ：間質性肺疾患（狭域）
急性膵炎	SMQ：急性膵炎（狭域）
類天疱瘡	PT：類天疱瘡
QT 延長	SMQ：トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）
皮膚障害	SOC：皮膚および皮下組織障害
悪性腫瘍（有害事象）	SMQ：悪性腫瘍（狭域）
感染症	SOC：感染症および寄生虫症
腎機能障害	SMQ：急性腎不全（広域）、慢性腎臓病（広域）、腎血管障害（広域）、PT：腎障害
骨折	SMQ：骨粗鬆症／骨減少症（広域）、HLGT：骨折、HLT：骨折治療（頭蓋および脊柱を除く）、PT：陥凹頭蓋骨折挙上、椎間板損傷、四肢圧挫損傷
体重減少の安全性への影響	PT：体重減少、異常体重減少

MedDRA/J version 22.1