

カナリア[®]配合錠

特定使用成績調査(長期使用に関する調査)

結果のご報告

はじめに

謹啓

時下、先生方におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、カナリア®配合錠（以下、カナリアと記載）につきましては、2017年12月より、カナリアの2型糖尿病患者での安全性や有効性情報の収集を目的としました特定使用成績調査（長期使用に関する調査）を先生方のご協力のもと実施させていただきました。

この度、本調査は予定の観察期間を終了し、2019年12月31日までに収集いたしました831例の調査票を基に集計を実施いたしました。患者背景、安全性についてまとめましたので、ご報告申し上げます。

本調査につきましては、対象症例のご登録ならびに調査票記入等、多大なご協力を賜り、深く感謝申し上げます。本報告をカナリアの適正使用にお役立ていただければ幸甚です。

今後とも引き続きご指導とご鞭撻を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

2022年3月

お願い

- 本調査は使用実態下での調査であるため、承認された「効能又は効果」、「用法及び用量」以外での使用例を含んでいます。
- カナリアの使用にあたりましては、「電子化された添付文書」等をよくお読みの上、慎重にご使用いただくと共に、患者様の十分な経過観察をお願い申し上げます。
- 副作用が発現した場合は、速やかに弊社担当者にご連絡賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。
- 「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」から発出されている『SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation（2020年12月25日改訂）』もあわせてご参照ください。
- 「インクレチン（GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬）の適正使用に関する委員会」から発出されている『インクレチン（GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬）の適正使用に関するRecommendation（2011年9月29日修正）』もあわせてご参照ください。
- 弊社ではカナリアを服用される患者様向けの冊子を作成しております。
弊社MRIにお申し付けください。

目次

1. まとめ	1
2. 特定使用成績調査(長期使用に関する調査)の概要	2
3. 症例構成	2
4. 患者背景	3
5. カナリアの投与期間、観察中止状況	5
6. 薬剤使用状況	5
7. 安全性	7
(1)副作用の発現状況	7
(2)安全性検討事項	9
8. 前治療薬区分別の集計結果	10
(1)カナリア切り替え前の糖尿病治療薬と切り替え理由	10
(2)前治療薬区分別の副作用発現状況	11
9. 特定の背景を有する患者の集計結果	12
65歳未満および高齢者(65-75歳未満、75歳以上)での安全性	12
腎疾患有無別での安全性	12
肝機能障害有無別での安全性	12

1. まとめ

特定使用成績調査(長期使用に関する調査)にて、2019年12月31日までの調査票収集症例数は831例で、このうち安全性解析対象症例数は821例でした。

《患者背景》

- 安全性解析対象症例821例において、平均年齢:61.8歳、男性:66.6%、糖尿病の平均罹病期間:9.83年、平均体重:71.77kg、平均BMI:26.82kg/m²、平均eGFR:75.86mL/分/1.73m²、平均HbA1c:7.68%、平均空腹時血糖:148.5mg/dLでした。
- 糖尿病性合併症は、糖尿病性神経障害:9.9%、糖尿病性腎症:20.3%、糖尿病性網膜症:11.0%でした。
- その他の合併症は、腎疾患合併(糖尿病性腎症含む):21.6%、肝機能障害合併:23.5%、高血圧症合併:56.2%、脂質異常症合併:49.3%でした。
- カナリア切り替え前の糖尿病治療薬の使用状況は、DPP-4阻害剤+SGLT2阻害剤(テネリア+カナグル):44.3%(12.3%)、DPP-4阻害剤(テネリア):29.7%(20.3%)、SGLT2阻害剤(カナグル):16.7%(12.8%)等でした。

《安全性》

- 副作用発現症例数は36/821例(4.38%)、重篤な副作用発現症例数は7/821例(0.85%)でした。
- 主な副作用は、「便秘」4例(0.49%)、「血中クレアチニン増加」3例(0.37%)、「肝機能異常」「腎機能障害」「血圧低下」が各2例(0.24%)でした。
- 重篤な副作用は、低血糖、食欲減退、ラクナ梗塞、うっ血性心不全、出血性腸憩室、嘔吐、天疱瘡、膝蓋骨骨折が各1例(0.12%)でした。
- 転帰死亡となった副作用は、認められませんでした。
- 年齢区分別での副作用発現症例数は、65歳未満で19/453例(4.19%)、65-75歳未満で9/249例(3.61%)、75歳以上で8/119例(6.72%)でした。
- 腎疾患を有する患者の副作用発現症例数は、17/177例(9.60%)でした。一方、腎疾患を有していない患者は、18/606例(2.97%)でした。
- 肝機能障害を有する患者の副作用発現症例数は、8/193例(4.15%)でした。一方、肝機能障害を有していない患者は、28/600例(4.67%)でした。

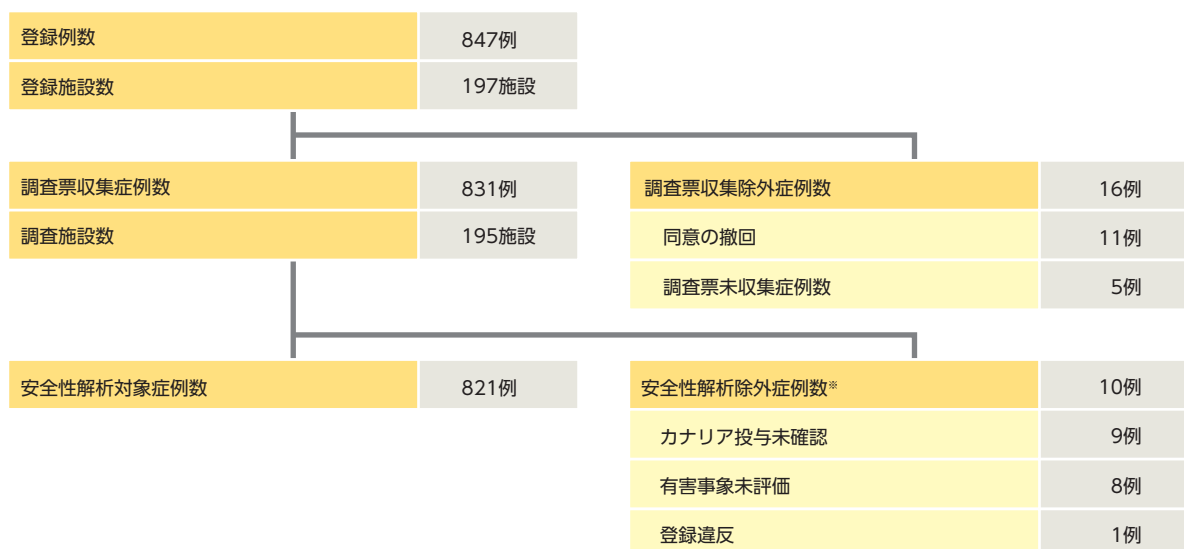
2. 特定使用成績調査(長期使用に関する調査)の概要

- 調査目的：カナリア(テネリグリプチン/カナグリフロジン)の使用実態下における長期投与時の安全性、有効性及びカナリアへの切り替えによるアドヒアランスおよび有効性への影響の検討
- 対象患者：以下の効能・効果に従ってカナリアを初めて服用する患者
＜効能・効果＞ 2型糖尿病
ただし、テネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用による治療が適切と判断される場合に限る
- 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最長1年間
カナリア投与開始から3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後並びに投与中止時に調査票を回収
- 実施期間：1)調査期間:2017年12月～2019年12月
2)登録期間:2017年12月～2018年6月
- 調査項目：患者背景、治療状況、安全性に関する項目(有害事象)

3. 症例構成

調査票収集症例数は831例であり、このうち安全性解析対象症例数は821例でした(図1)。

図1 症例構成図



※：除外症例数の内訳は重複集計とする。

4. 患者背景

安全解析対象症例の821例における患者背景を表1に示しました。

表1 患者背景

患者背景因子	区分	例数 (%)	
全体	—	821	
性別	男	547 (66.6)	
	女	274 (33.4)	
年齢 (歳)	例数	821	
	平均値	61.8	
	標準偏差	12.0	
	最小値	23	
	最大値	92	
	65歳未満	453 (55.2)	
	65歳以上75歳未満	249 (30.3)	
	75歳以上	119 (14.5)	
体重 (kg) (投与開始時点)	例数	712	
	平均値	71.77	
	標準偏差	15.71	
	最小値	39.0	
	最大値	169.5	
	50kg未満	35 (4.3)	
	50kg以上60kg未満	123 (15.0)	
	60kg以上70kg未満	188 (22.9)	
	70kg以上80kg未満	187 (22.8)	
	80kg以上	179 (21.8)	
	未記載	109 (13.3)	
	BMI(kg/m ²)	例数	656
平均値		26.82	
標準偏差		4.83	
最小値		17.3	
最大値		59.0	
18.5未満		5 (0.6)	
18.5以上22.0未満		82 (10.0)	
22.0以上25.0未満		171 (20.8)	
25.0以上30.0未満		259 (31.5)	
30.0以上35.0未満		101 (12.3)	
35.0以上		38 (4.6)	
不明		165 (20.1)	
糖尿病の罹病期間 (年)		例数	680
		平均値	9.83
	標準偏差	7.96	
	3年未満	130 (15.8)	
	3年以上5年未満	94 (11.4)	
	5年以上10年未満	184 (22.4)	
	10年以上15年未満	118 (14.4)	
	15年以上	154 (18.8)	
	不明	141 (17.2)	

患者背景因子		区分	例数(%)	
糖尿病性合併症		無	527 (64.2)	
		有	235 (28.6)	
		不明	59 (7.2)	
	糖尿病性 神経障害	無	685 (83.4)	
		有	81 (9.9)	
		不明	55 (6.7)	
	糖尿病性 腎症	無	622 (75.8)	
		有	167 (20.3)	
		不明	32 (3.9)	
	糖尿病性 網膜症	無	669 (81.5)	
		有	90 (11.0)	
		不明	62 (7.6)	
合併症(腎疾患)		無	606 (73.8)	
		有	177 (21.6)	
		不明	38 (4.6)	
	腎疾患 (糖尿病性 腎症以外)	無	785 (95.6)	
		有	19 (2.3)	
		不明	17 (2.1)	
eGFR(mL/分/1.73m ²) (投与開始時点)		例数	537	
		平均値	75.86	
		標準偏差	21.81	
		G1：90以上	120 (14.6)	
		G2：60-90未満	296 (36.1)	
		G3a：45-60未満	86 (10.5)	
		G3b：30-45未満	30 (3.7)	
		G4：15-30未満	5 (0.6)	
		G5：15未満	0 (0.0)	
		未記載	284 (34.6)	
合併症(肝機能障害)		無	600 (73.1)	
		有	193 (23.5)	
		不明	28 (3.4)	
		肝機能障害の 程度	軽度	167 (86.5)
			中等度	17 (8.8)
			高度	2 (1.0)
			不明	5 (2.6)
	未記載	2 (1.0)		
	合併症(高血圧症)		無	343 (41.8)
			有	461 (56.2)
不明			17 (2.1)	
合併症(脂質異常症)		無	399 (48.6)	
		有	405 (49.3)	
		不明	17 (2.1)	

患者背景因子		区分	例数 (%)
合併症 (心疾患)		無	736 (89.6)
		有	68 (8.3)
		不明	17 (2.1)
	虚血性心疾患	無	755 (92.0)
		有	49 (6.0)
		不明	17 (2.1)
	心不全	無	776 (94.5)
		有	28 (3.4)
		不明	17 (2.1)
食習慣	1日3食 食べている	はい	660 (80.4)
		いいえ	49 (6.0)
		不明	112 (13.6)
	通常の 夕食の時間帯	18時未満	37 (4.5)
		18-20時未満	387 (47.1)
		20-22時未満	115 (14.0)
		22時以降	16 (1.9)
		不明	266 (32.4)
	食事時間は 規則的である	はい	487 (59.3)
		いいえ	148 (18.0)
		不明	186 (22.7)
飲酒習慣		無	402 (49.0)
		有	311 (37.9)
		不明	108 (13.2)
喫煙歴		無	431 (52.5)
		現在喫煙有	132 (16.1)
		過去に喫煙有	133 (16.2)
		不明	125 (15.2)
HbA1c (%) (投与開始時点)		例数	811
		平均値	7.68
		標準偏差	1.15
		6.0未満	11 (1.3)
		6.0以上7.0未満	212 (25.8)
		7.0以上8.0未満	342 (41.7)
		8.0以上9.0未満	146 (17.8)
		9.0以上	100 (12.2)
		未記載	10 (1.2)
空腹時血糖 (mg/dL) (投与開始時点)		例数	506
		平均値	148.5
		標準偏差	45.9

患者背景因子	区分	例数 (%)
アドヒアランス (投与開始時点) (p11 (1) アドヒアランス 評価、解析方法・評価方法 参照)	例数	639
	平均値	6.531
	標準偏差	1.640
	6未満	185 (22.5)
	6以上8未満	249 (30.3)
	8	205 (25.0)
	欠測	182 (22.2)

参考 肝機能障害の重症度分類

N: 施設ごとの基準値上限

程度	検査項目	基準値
軽度	AST、ALT (IU/L)	N < ≤ 3 × N
中等度		3 × N < ≤ 5 × N
高度		5 × N <

参考: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

上記の基準を参考にして主治医が判定する。

なお、高度の肝機能障害としては以下の症状等を考慮する。

〈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〉

5. カナリアの投与期間、観察中止状況

カナリアの投与期間、観察中止状況を表2に示しました。

安全性解析対象症例の投与期間は 343.0 ± 74.6 日(平均値 $\pm$ SD)でした。観察中止症例は、89例(10.8%)でした。

表2 カナリアの投与期間、観察中止状況

項目		日数
投与期間	平均値	343.0
	標準偏差	74.6
項目		例数(%)
観察中止	全体	821
	無	732 (89.2)
	有	89 (10.8)
	観察中止理由*	有害事象/副作用
		調査途中から来院なし
		転院
		患者の希望
		無効/効果不十分
		治癒/症状改善
		その他

※：同一症例に中止理由が複数ある場合は、重複集計とする。

6. 薬剤使用状況

安全性解析対象症例821例における薬剤使用状況を図2、3、4に示しました。

図2 糖尿病治療薬の使用薬剤数

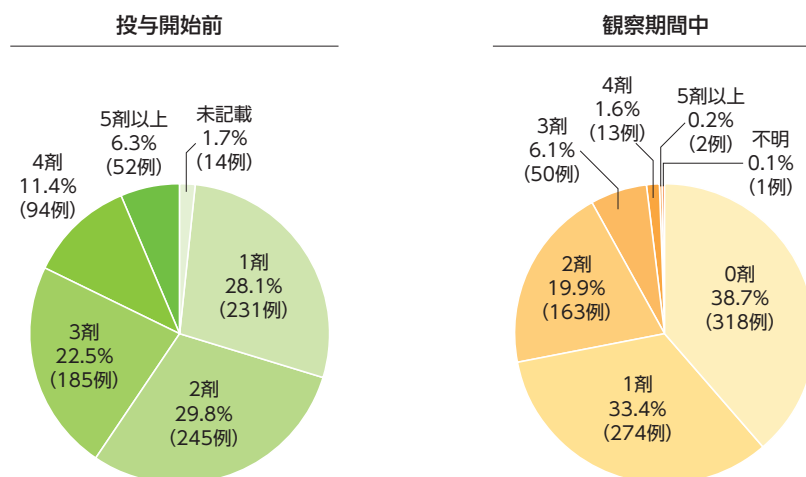


図3 糖尿病治療薬の併用状況

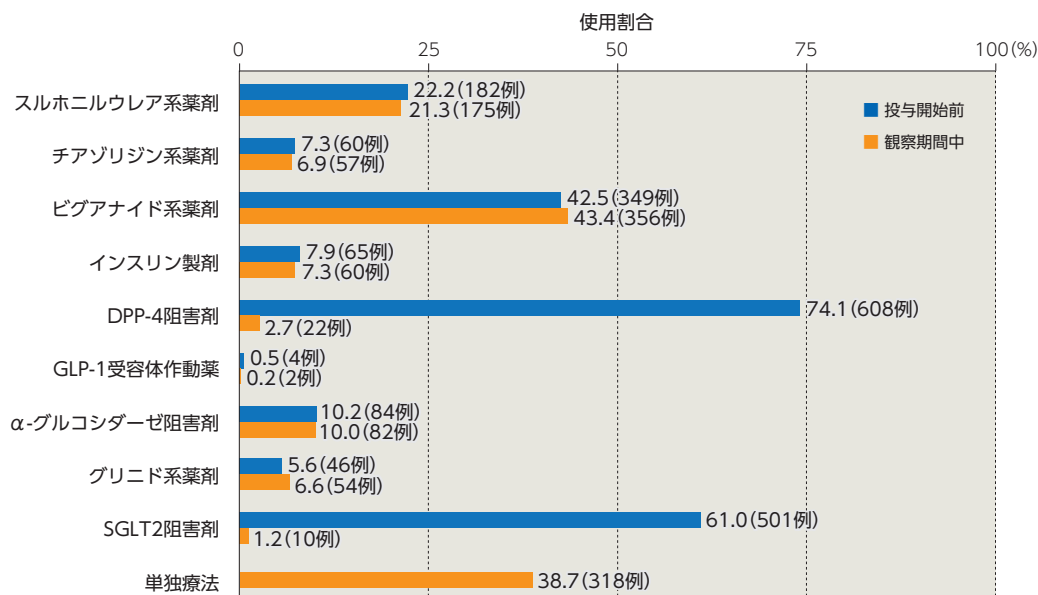
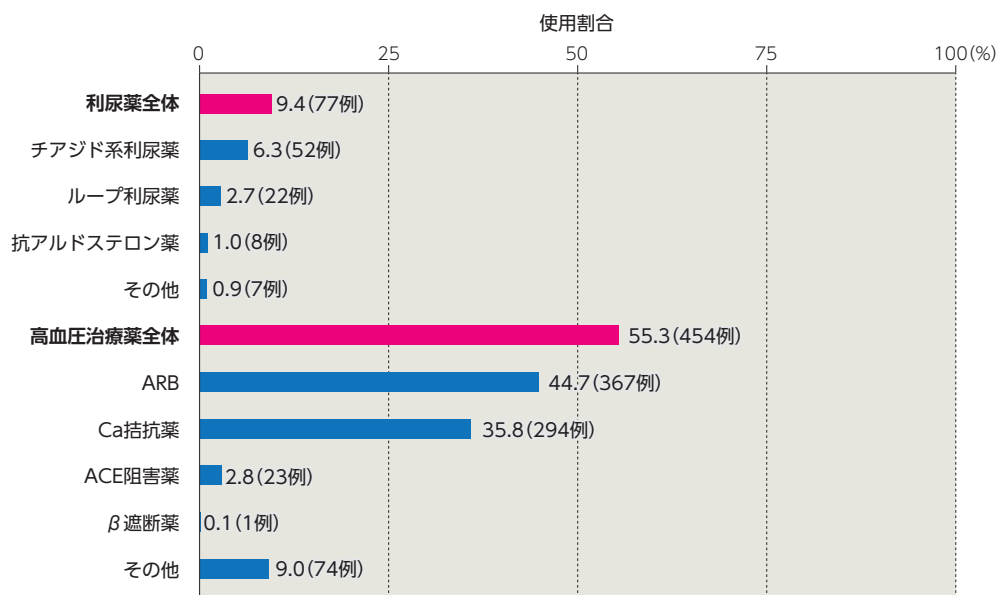


図4 糖尿病治療薬以外の主な薬剤の併用状況



7. 安全性

(1) 副作用の発現状況

副作用発現状況を表3、重篤な副作用発現状況を表4に示しました。

安全性解析対象症例821例中、副作用は36例に認められ、副作用発現割合は4.38%でした。多く認められたもの(0.2%以上を記載)は「便秘」が0.49%(4/821例)、「血中クレアチニン増加」が0.37%(3/821例)、「肝機能異常」「腎機能障害」「血圧低下」が各0.24%(2/821例)でした。

また、重篤な副作用は7例に認められ、重篤な副作用発現割合は0.85%(7/821例)でした。「低血糖」「食欲減退※1」「ラクナ梗塞」「うっ血性心不全」「出血性腸憩室」「嘔吐※1」「天疱瘡」「膝蓋骨骨折」が各0.12%(1/821例)でした。転帰死亡となった副作用は、認められませんでした。

副作用により観察中止に至った症例は18例※2で、当該症例で認められた副作用は「低血糖」「食欲減退」「浮動性めまい」「ラクナ梗塞」「うっ血性心不全」「頻脈」「便秘」「下痢」「嘔吐」「アレルギー性皮膚炎」「薬疹」「湿疹」「天疱瘡」「そう痒症」「蕁麻疹」「多尿」「腎機能障害」「亀頭包皮灸」「空腹」「血中クレアチニン増加」が各0.12%(1/821例)でした。

※1：同一症例で発現 ※2：内訳は、重複集計

表3 副作用発現状況

項目	重篤+非重篤
安全性解析対象症例数	821
副作用発現例数(%)	36 (4.38)

副作用の種類 (器官別大分類/基本語)	副作用発現例数(%)
	重篤+非重篤
代謝および栄養障害	3 (0.37)
低血糖	1 (0.12)
食欲減退	1 (0.12)
高脂血症	1 (0.12)
神経系障害	4 (0.49)
浮動性めまい	1 (0.12)
体位性めまい	1 (0.12)
味覚不全	1 (0.12)
ラクナ梗塞	1 (0.12)
心臓障害	2 (0.24)
うっ血性心不全	1 (0.12)
頻脈	1 (0.12)
胃腸障害	8 (0.97)
便秘	4 (0.49)
下痢	1 (0.12)
出血性腸憩室	1 (0.12)
嘔吐	1 (0.12)
便通不規則	1 (0.12)
肝胆道系障害	2 (0.24)
肝機能異常	2 (0.24)
皮膚および皮下組織障害	5 (0.61)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.12)
薬疹	1 (0.12)
湿疹	1 (0.12)
天疱瘡	1 (0.12)
そう痒症	1 (0.12)
蕁麻疹	1 (0.12)

副作用の種類 (器官別大分類/基本語)	副作用発現例数(%)
	重篤+非重篤
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.37)
背部痛	1 (0.12)
筋力低下	1 (0.12)
頸部痛	1 (0.12)
腎および尿路障害	5 (0.61)
排尿困難	1 (0.12)
多尿	1 (0.12)
腎機能障害	2 (0.24)
慢性腎臓病	1 (0.12)
生殖系および乳房障害	1 (0.12)
亀頭包皮灸	1 (0.12)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.24)
胸痛	1 (0.12)
空腹	1 (0.12)
臨床検査	8 (0.97)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.12)
血中クレアチニン増加	3 (0.37)
血圧低下	2 (0.24)
血圧上昇	1 (0.12)
体重減少	1 (0.12)
尿量増加	1 (0.12)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.12)
膝蓋骨骨折	1 (0.12)

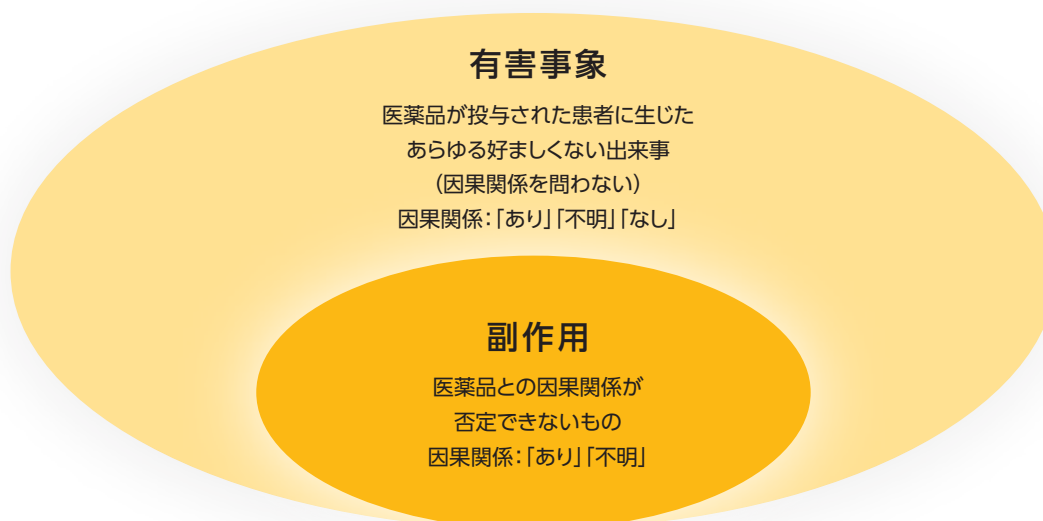
表4 重篤な副作用発現状況

副作用の種類 (器官別大分類/基本語)	副作用発現例数(%)
	重篤
全体	7 (0.85)
代謝および栄養障害	2 (0.24)
低血糖	1 (0.12)
食欲減退	1 (0.12)
神経系障害	1 (0.12)
ラクナ梗塞	1 (0.12)
心臓障害	1 (0.12)
うっ血性心不全	1 (0.12)

副作用の種類 (器官別大分類/基本語)	副作用発現例数(%)
	重篤
胃腸障害	2 (0.24)
出血性腸憩室	1 (0.12)
嘔吐	1 (0.12)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.12)
天疱瘡	1 (0.12)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.12)
膝蓋骨骨折	1 (0.12)

副作用・感染症は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver. 22.1」に基づき分類した。

参考 有害事象と副作用の関係



承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について (平成17年3月28日 薬食安発第0328007号)より作図

(2) 安全性検討事項

カナリア投与時に認められた副作用・有害事象のうち、特に注意を要するものを本調査における安全性検討事項に設定しました。各安全性検討事項名を表5に、安全性検討事項の発現状況を図5に示しました。

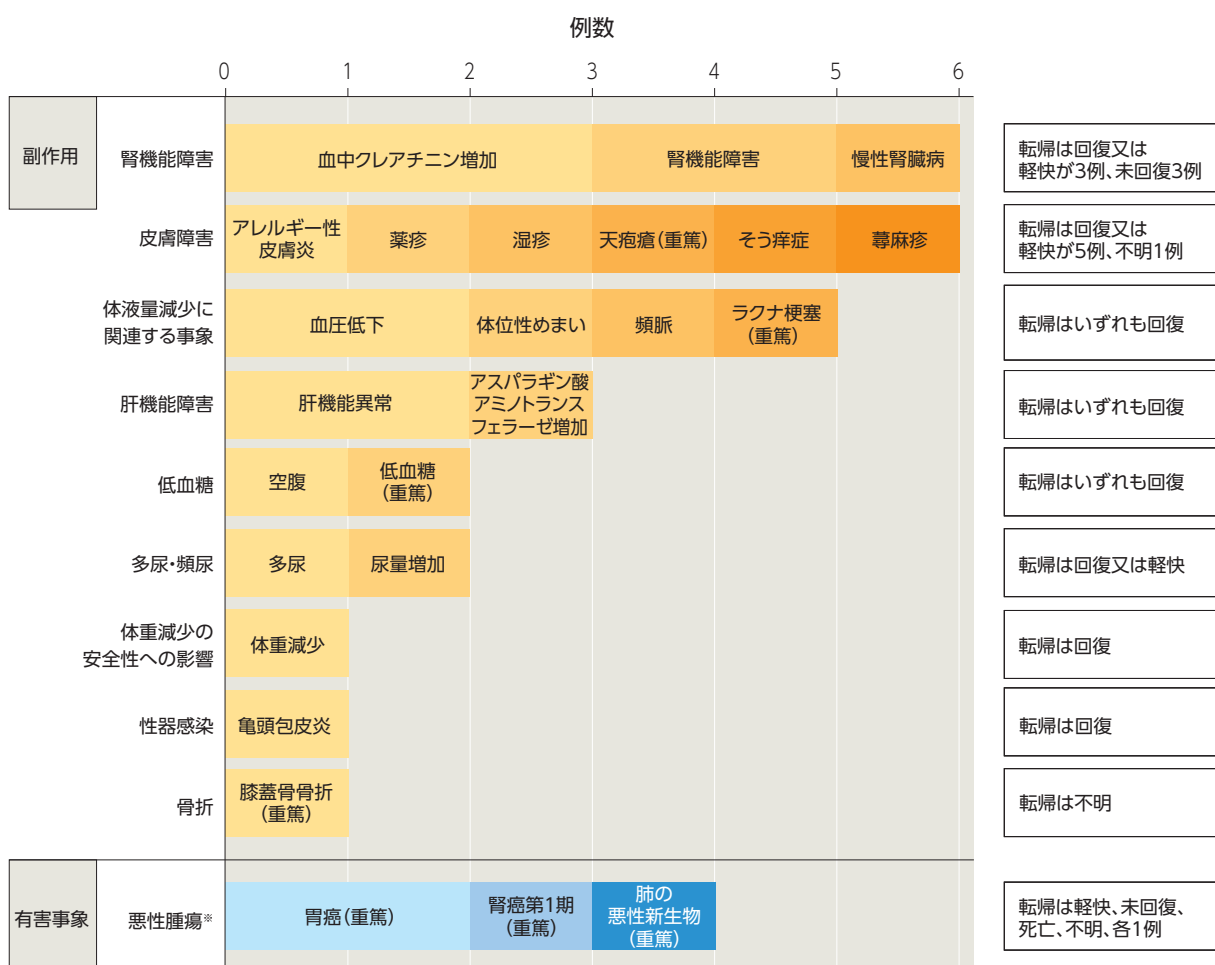
安全性検討事項のうち、「ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響」「尿路感染」「腸閉塞」「間質性肺炎」「急性膵炎」「類天疱瘡」「QT延長」「感染症」は本調査では認められませんでした。

表5 安全性検討事項

安全性検討事項名	重要な特定されたリスク		重要な潜在的リスク	
	低血糖	性器感染	類天疱瘡	感染症
	体液量減少に関連する事象	腸閉塞	QT延長	腎機能障害
	多尿・頻尿	肝機能障害	皮膚障害	骨折
	ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響	間質性肺炎	悪性腫瘍*	体重減少の安全性への影響
	尿路感染	急性膵炎		

※：有害事象にて集計

図5 安全性検討事項の発現状況



※：因果関係はいずれも「なし」

8. 前治療薬区分別の集計結果

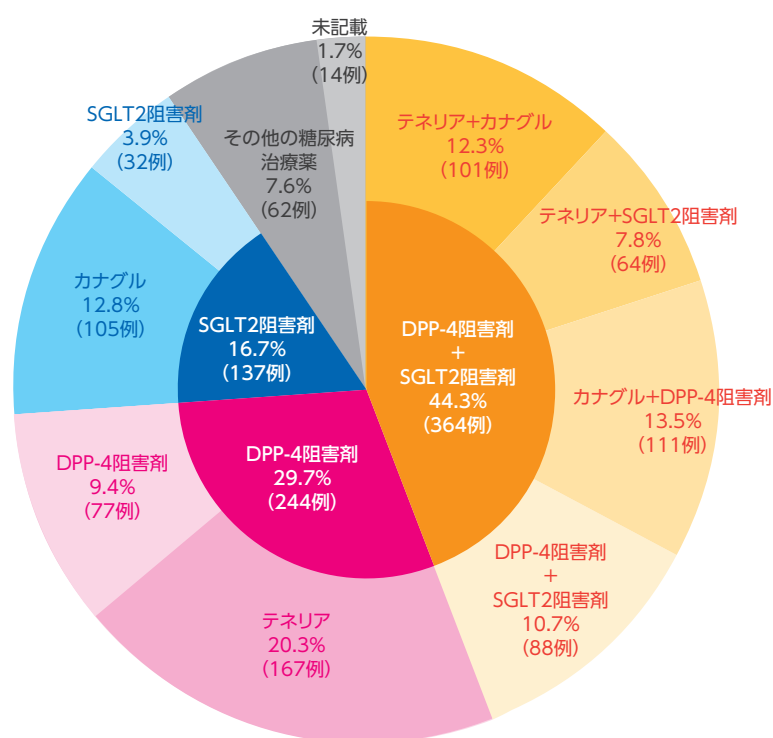
前治療薬区分別の各集団での安全性を検討しました。

カナリア切り替え前の治療薬分類は、大分類として「DPP-4阻害剤+SGLT2阻害剤」「DPP-4阻害剤」「SGLT2阻害剤」を用い、より詳細な分類として「テネリア+カナグル」「テネリア」「カナグル」で分類しました。

(1) カナリア切り替え前の糖尿病治療薬と切り替え理由

カナリア切り替え前の糖尿病治療薬の使用状況を図6、カナリアへ切り替えた際の切り替え理由を図7に示しました。

図6 カナリア切り替え前のDPP-4阻害剤およびSGLT2阻害剤の使用状況

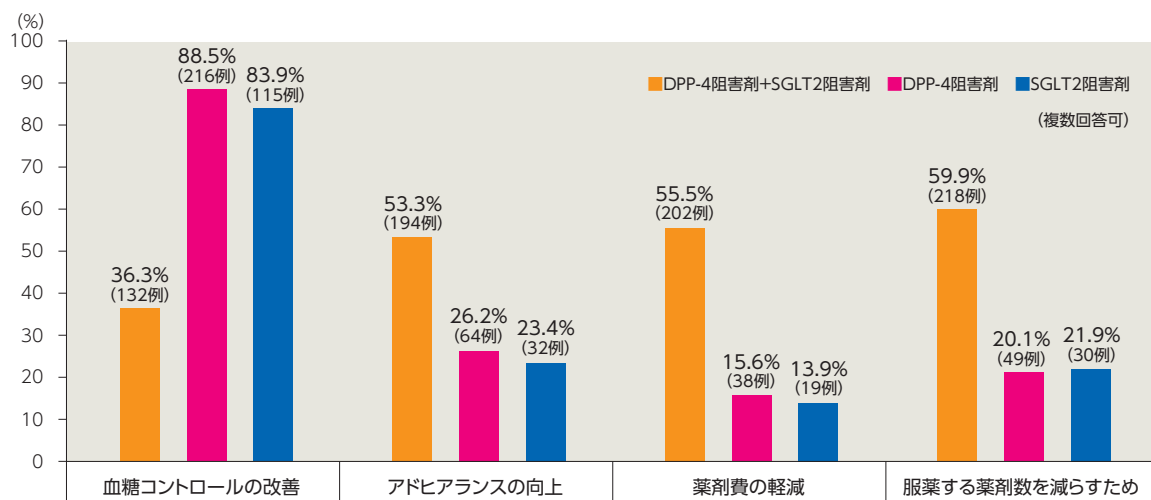


5. 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

5.1 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。

5.2 原則として、既にテネリグリブチン臭化水素酸塩水和物 (テネリグリブチンとして1日20mg) 及びカナグリフロジン水和物 (カナグリフロジンとして1日100mg) を併用し状態が安定している場合、あるいはテネリグリブチン臭化水素酸塩水和物 (テネリグリブチンとして1日20mg) 又はカナグリフロジン水和物 (カナグリフロジンとして1日100mg) の単剤治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。

図7 カナリアへの切り替え理由



(2) 前治療薬区分別の副作用発現状況

カナリア切り替え前の前治療薬区分別(大分類、詳細分類)での副作用発現状況を表6に示しました。

表6 前治療薬区分別副作用発現状況

前治療薬区分別		例数	発現例数	発現割合 (%)	発現割合の 95%信頼区間	
大分類	DPP-4阻害剤+SGLT2阻害剤	364	16	4.40	2.53	7.04
	DPP-4阻害剤	244	13	5.33	2.87	8.94
	SGLT2阻害剤	137	5	3.65	1.20	8.31
	その他糖尿病治療薬	62	2	3.23	0.39	11.17
詳細分類	テネリア+カナグル	101	2	1.98	0.24	6.97
	テネリア	167	10	5.99	2.91	10.74
	カナグル	105	5	4.76	1.56	10.76

9. 特定の背景を有する患者の集計結果

特定の背景（高齢者、腎機能障害、肝機能障害）を有する患者の各集団での安全性を検討しました。
65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上の各集団での安全性を表7、腎疾患有無別の各集団での安全性を表8、肝機能障害有無別の各集団での安全性を表9に示しました。

表7 65歳未満および高齢者（65-75歳未満、75歳以上）での安全性

項目	65歳未満	65-75歳未満	75歳以上
安全性解析対象症例数	453	249	119
副作用発現例数(%)	19 (4.19)	9 (3.61)	8 (6.72)
重篤な副作用発現例数(%)	4 (0.88)	2 (0.80)	1 (0.84)

表8 腎疾患有無別の安全性

患者背景因子	区分	例数	発現例数	発現割合(%)
合併症・腎疾患の有無	無	606	18	2.97
	有	177	17	9.60
	不明	38	1	2.63

表9 肝機能障害有無別の安全性

患者背景因子	区分	例数	発現例数	発現割合(%)
合併症・肝機能障害	無	600	28	4.67
	有	193	8	4.15
	不明	28	0	0.00

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（一部抜粋）

9.8 高齢者

9.8.1 患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

9.8.2 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので注意すること。[8.2、11.1.2参照]

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

投与しないこと。カナグリフロジン水和物の効果が期待できない。[5.4、8.7、16.6.1参照]

9.2.2 中等度腎機能障害患者

投与の必要性を慎重に判断すること。カナグリフロジン水和物の効果が十分に得られない可能性がある。
[5.5、8.2、8.7、16.6.1参照]

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]

