

選択的DPP-4阻害剤/SGLT2阻害剤 配合剤
—2型糖尿病治療剤—

処方箋医薬品*

カナリア[®] 配合錠

CANALIA[®] COMBINATION TABLETS

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配合錠

※注意—医師等の処方箋により使用すること

市販直後調査 最終報告 —発売後6ヵ月間— (2017年9月7日～2018年3月6日)

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品に格別のご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、カナリア[®]配合錠は、2017年9月7日の販売開始から6ヵ月間にわたり「市販直後調査」を実施して参りました。先生方におかれましては、本調査について多大なるご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

今般、市販直後調査実施中に先生方よりご報告いただきました副作用の集積状況を取りまとめましたので、ご報告申し上げます。本報告がカナリア[®]配合錠の適正使用の一助となれば幸いに存じます。

カナリア[®]配合錠のご使用に際しましては、「使用上の注意」等をご参照の上、慎重にご使用いただくとともに、有害事象・感染症(特に重篤な副作用・感染症)をご経験の際には、速やかに弊社医薬情報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。

謹白

2018年5月
田辺三菱製薬株式会社
第一三共株式会社

目次

I . 市販直後調査の概要	1
II . 副作用発現状況	1
1. 器官別大分類 (MedDRA SOC) 別	1
2. 基本語 (MedDRA PT) 別	2
3. 重篤な副作用症例一覧	4

I. 市販直後調査の概要

製品名	カナリア®配合錠
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およ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。
集計対象期間	2017年9月7日～2018年3月6日
副作用報告数	80例93件(このうち重篤な副作用は6例7件)

【本報告をご参照いただく際の注意事項】

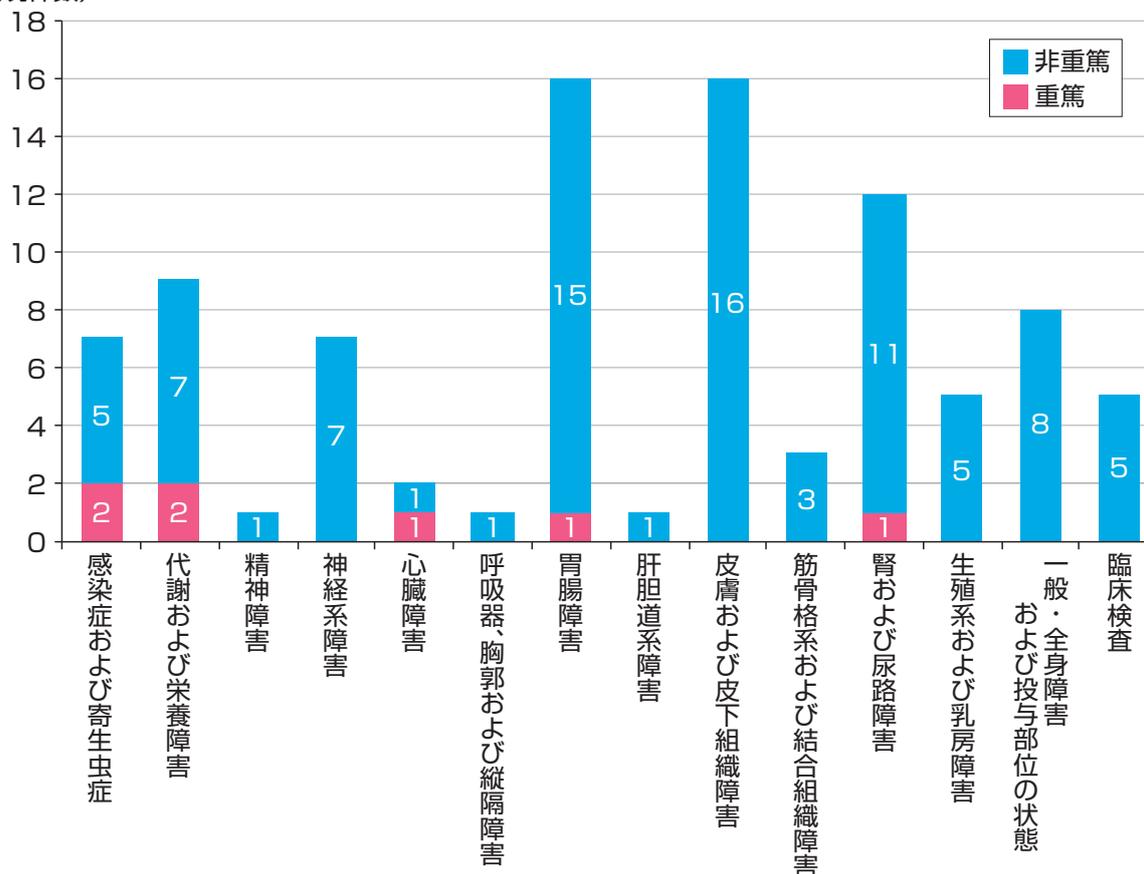
- ・本報告は、田辺三菱製薬株式会社および第一三共株式会社の両社に集計対象期間にご報告いただいた副作用情報のうち、企業の評価結果が安全性データベースに入力された副作用情報を基に作成しています。
- ・本報告には、調査が終了していない症例も含まれています。今後の調査の進捗により、副作用名、重篤性、因果関係等が変更となる場合があります。
- ・本報告は、自発報告としてご報告いただいた情報を基にしているため、副作用発現頻度は算出できません。
- ・副作用は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.20.1」の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) に基づき分類しています。

II. 副作用発現状況

1. 器官別大分類 (MedDRA SOC) 別

器官別大分類別の副作用発現件数は、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」が各16件と最も多く、次いで「腎および尿路障害」12件、「代謝および栄養障害」9件、「一般・全身障害および投与部位の状態」8件の順でした。

(発現件数)



2. 基本語(MedDRA PT)別

集計対象期間に収集された副作用は80例93件(重篤な副作用：6例7件)でした。主な副作用は、「頻尿」10件、「便秘」、「発疹」各6件、「低血糖」、「悪心」、「そう痒症」各5件でした。

副作用の種類 器官別大分類 基本語(MedDRA PT)	重篤例		非重篤例		総計	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
感染症および寄生虫症	1例	2件	5例	5件	6例	7件
膀胱炎				2件		2件
糖尿病性壊疽		1件				1件
骨髄炎		1件				1件
尿路感染				2件		2件
外陰部腔カンジダ症				1件		1件
代謝および栄養障害	2例	2件	7例	7件	9例	9件
脱水				2件		2件
糖尿病性ケトアシドーシス		1件				1件
低血糖				5件		5件
ケトアシドーシス		1件				1件
精神障害			1例	1件	1例	1件
攻撃性				1件		1件
神経系障害			7例	7件	7例	7件
浮動性めまい				4件		4件
頭痛				1件		1件
感覚鈍麻				2件		2件
心臓障害	1例	1件	1例	1件	2例	2件
急性心筋梗塞		1件				1件
動悸				1件		1件
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1例	1件	1例	1件
鼻出血				1件		1件
胃腸障害	1例	1件	15例	15件	16例	16件
腹部不快感				1件		1件
便秘				6件		6件
下痢				1件		1件
悪心				5件		5件
嘔吐		1件				1件
口の感覚鈍麻				1件		1件
舌不快感				1件		1件
肝胆道系障害			1例	1件	1例	1件
肝機能異常				1件		1件
皮膚および皮下組織障害			14例	16件	14例	16件
湿疹				1件		1件
紅斑				1件		1件
丘疹				1件		1件
そう痒症				5件		5件
発疹				6件		6件
酒さ				1件		1件
中毒性皮疹				1件		1件

副作用の種類 器官別大分類 基本語 (MedDRA PT)	重篤例		非重篤例		総計	
	筋骨格系および結合組織障害			3例	3件	3例
背部痛				1件		1件
筋痙縮				1件		1件
筋力低下				1件		1件
腎および尿路障害	1例	1件	11例	11件	12例	12件
血尿		1件				1件
頻尿				10件		10件
非感染性尿道炎				1件		1件
生殖系および乳房障害			5例	5件	5例	5件
女性化乳房				1件		1件
陰部そう痒症				2件		2件
精巣腫脹				1件		1件
外陰腔そう痒症				1件		1件
一般・全身障害および投与部位の状態			7例	8件	7例	8件
空腹				1件		1件
倦怠感				3件		3件
発熱				1件		1件
口渇				3件		3件
臨床検査			4例	5件	4例	5件
血中クレアチニン増加				1件		1件
ボディ・マス・インデックス減少				1件		1件
体重減少				1件		1件
血中ケトン体増加				1件		1件
尿量増加				1件		1件
計	6例	7件	74例	86件	80例	93件

- ・ 集計対象期間に自発報告や製造販売後調査等により入手し、企業の評価結果が安全性データベースに入力された副作用を集計しています。
- ・ 1症例に複数の副作用が発現した場合、総計欄の例数は、重篤例と非重篤例の合計例数と一致しないことがあります。
- ・ 調査中の症例も記載対象としているため、今後の調査により記載内容に変更が生じる可能性があります。
- ・ 副作用は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.20.1」の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)に基づき分類しています。

<重篤な副作用の症例経過>

重篤な副作用症例のうち開示許可の得られた2例の症例経過を紹介します。

No.5 副作用名：①糖尿病性壊疽 ②骨髄炎

患者		本剤 投与期間	副作用 (MedDRA PT)		転帰	
性・年齢	合併症		経過および処置			
男 70歳代	高血圧 脂質異常症 末梢動脈閉 塞性疾患	36日	糖尿病性壊疽 骨髄炎		回復	
			投与開始日	罹病期間44年、インスリン使用歴35年であり、約20年前に左足潰瘍、右外果潰瘍により入院。以降、左右の外果潰瘍により入退院を繰り返していた。また、カナリア配合錠投与開始時に、ADL低下も認められた。		
			投与開始34日目	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物錠、ルセオグリフロジン水和物からカナリア配合錠へ切り替え。		
			投与開始36日目	右第2足趾腫脹、発赤で救急外来を受診。過去の病歴も含めて糖尿病性壊疽の可能性が高いため入院。レントゲンで異常なく、創部の洗浄を行い、後日皮膚科受診を指示。		
			投与中止5日目	皮膚科を受診し、所見から骨髄炎疑いで、MRIを施行し、右第2、3、5趾骨髄炎と診断。 カナリア配合錠の投与を中止し、シタグリプチンリン酸塩水和物とエンパグリフロジンへ変更。		
投与中止11日目	下肢造影CTにより、両下肢閉塞性動脈硬化症と判定。右前脛骨動脈に狭窄あり。 右第2、5趾切断術施行。					
併用薬：アトルバスタチンカルシウム水和物、アセチルサリチル酸、ランソプラゾール、アセチルサリチル酸・ランソプラゾール配合剤、テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩、テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、プレガバリン、インスリンデグルデク、インスリンリスプロ、フェブキソスタット、ミノドロン酸水和物						
既往歴：左足潰瘍、右外果潰瘍、左外果潰瘍、右下腿骨折						
検査値：						
検査項目		投与開始日	投与開始36日目	投与中止9日目	投与中止44日目	
ヘマトクリット値(%)		38.9	41.7	36.8	36.4	
白血球数(/mm ³)		4900	7600	6200	6100	
GFR(mL/min/1.73m ²)		48.7	46.0	42.2	36.1	
血糖(mg/dL)		110	113	134	103	
HbA1c(%)		7.2	7.0	7.0	-	
CRP(mg/dL)		-	2.58	0.58	0.43	
ABI		-	左：0.9 右：0.95	-	-	
PWV(cm/s)		-	左：2085 右：1860	-	-	

ご留意いただきたい事項

下肢切断の既往歴、末梢血管疾患、神経障害の合併等は、糖尿病性下肢切断のリスク因子ですので、ご留意ください。

No.6 副作用名：糖尿病性ケトアシドーシス

患者		本剤 投与期間	副作用 (MedDRA PT)		転帰
性・年齢	合併症		経過および処置		
女 40歳代	脂質異常症	3日	糖尿病性ケトアシドーシス		軽快
			投与開始日	内因性インスリン分泌能の低下が認められている患者であった。 また、カナリア配合錠投与開始前日に、随時血糖値333mg/dL、HbA1c10.6%と血糖コントロールの悪化が認められた。 シタグリプチンリン酸塩水和物からカナリア配合錠へ切り替え。 シックデイ：無 食事摂取量の変化：無	
			投与開始2日目	嘔吐発現。A病院へ救急搬送。	
			投与開始3日目	胃腸炎が疑われ、補液を行うも、症状改善せず。 随時血糖値267mg/dL、尿ケトン体(3+)、血液pH7.182で糖尿病性ケトアシドーシスを発現し、カナリア配合錠投与中止。B病院へ搬送、入院。 入院後インスリンの持続静注、生理食塩水の点滴を開始。	
			投与中止2日目	嘔気などの自覚症状は消失し尿ケトン体も陰性化。pH7.356となり、糖尿病性ケトアシドーシス改善。 インスリン持続静注は終了し、強化インスリン療法へ変更。 糖尿病性ケトアシドーシス軽快。	

併用薬：メトホルミン塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物

既往歴：絞扼性イレウス、虫垂炎

検査値：

検査項目	投与前日	投与開始3日目	投与中止2日目	投与中止4日目
血糖 (mg/dL)	333	250	219	-
HbA1c (%)	10.6	-	-	-
白血球数 (/mm ³)	4840	14010	9700	-
尿ケトン体	(-)	(3+)	(-)	-
血液 pH	-	7.182	7.356	-
C-ペプチド (ng/mL)	-	0.82	-	0.74

ご留意いただきたい事項

インスリン分泌能の低下を伴う場合には、ケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行ってください。

- ・カナリア[®]配合錠のご使用に際しましては、添付文書、「使用上の注意」の解説等を参照し、慎重にご使用頂きますようお願い申し上げます。
- ・原則として、既にテネリア錠20mgおよびカナグル錠100mgを併用し状態が安定している場合、あるいはテネリア錠20mg又はカナグル錠100mgの単剤治療により効果不十分な場合に、使用を検討してください。
- ・「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』もあわせてご参照ください。



製造販売元(資料請求先)
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10



販売元(資料請求先)
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1