

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。——

使用上の注意改訂のお知らせ

2015年1月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

日本イーライリリー株式会社

選択的SGLT2阻害剤

2型糖尿病治療剤，処方箋医薬品^{注)}

ジャディアンス[®]錠 10mg

ジャディアンス[®]錠 25mg

Jardiance[®] Tablets 10mg・25mg

(エンパグリフロジン製剤)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

[®]=登録商標

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は、弊社製品につきましてご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、ジャディアンス[®]錠 10mg・25mg の【使用上の注意】を厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成 27 年 1 月 9 日付）により改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。

つきましては、今後のご使用に際しまして、ご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹言

改訂内容 (_____部 追加・変更)

改 訂 後	改 訂 前
<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (中略: 現行のとおり)</p> <p>(2) 他の糖尿病用薬 (中略: 現行のとおり)</p> <p>(3) <u>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)</u> [本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。 (「重要な基本的注意(8)」、「相互作用」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」の項参照)]</p> <p>(4) 高度肝機能障害患者 (中略: 現行のとおり)</p> <p>(5) 中等度腎機能障害患者 (以下略: 現行のとおり)</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (中略)</p> <p>(2) 他の糖尿病用薬 (中略)</p> <p>(3) 高度肝機能障害患者 (中略)</p> <p>(4) 中等度腎機能障害患者 (以下略)</p>
<p>2. 重要な基本的注意 (中略: 現行のとおり)</p> <p>(8) 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。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に<u>体液量減少を起こしやすい患者 (高齢者、腎機能障害患者、利尿剤併用患者等)</u>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。 [「慎重投与」、「相互作用」、「<u>重大な副作用</u>」、「<u>その他の副作用</u>」、「<u>高齢者への投与</u>」の項参照]</p> <p>(9) (以下略: 現行のとおり)</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (中略)</p> <p>(8) 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、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。体液量減少を起こしやすい患者 (高齢者、腎機能障害患者、利尿剤併用患者等) 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。 [「慎重投与」、「相互作用」、「<u>その他の副作用</u>」、「<u>高齢者への投与</u>」の項参照]</p> <p>(9) (以下略)</p>
<p>4. 副作用 (中略: 現行のとおり)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖 (中略: 現行のとおり)</p> <p>2) <u>脱水 (0.1%) : 脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。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ので、十分注意すること。</u> [「慎重投与」、「重要な基本的注意 (8)」、「相互作用」、「<u>その他の副作用</u>」、「<u>高齢者への投与</u>」の項参照]</p> <p>3) 腎盂腎炎 (以下略: 現行のとおり)</p>	<p>4. 副作用 (中略)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖 (中略)</p> <p>2) 腎盂腎炎 (以下略)</p>

改訂理由

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成 27 年 1 月 9 日付）に基づく改訂

1. 「慎重投与」の項

SGLT2阻害剤投与後に重篤な脱水が認められていることから、脱水を起こしやすい因子を持つ患者への投与は慎重に行う必要があるため、追記することといたしました。

2. 「重要な基本的注意」の項

SGLT2阻害剤投与後に重篤な脱水が認められていることから、体液量減少を起こしやすい患者への投与は特に注意が必要であるため、追記することといたしました。

3. 「重大な副作用」の項、脱水

本剤は発売開始されておりましたが、他のSGLT2阻害剤の投与後に因果関係が否定できない重篤な脱水が認められていることから、クラスラベリングとして「重大な副作用」に追記し、注意喚起することといたしました。

P. 4～5 にジャディアンス[®]錠 10mg・25mg の改訂後の【使用上の注意】全文を掲載しておりますので、併せてご参照ください。

改訂内容につきましては日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No. 236」(2015 年 1 月下旬発行予定)に掲載されます。

また、「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に最新添付文書、並びに DSU が掲載されます。

ジャディアンス®錠 10mg

ジャディアンス®錠 25mg

改訂後の【使用上の注意】(一部変更)

*2015年1月改訂

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトーシス、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。]
- (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。]

【効能・効果】

2 型糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (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。
- (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効果が期待できないため、投与しないこと。
[「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」の項参照]
- (3) 中等度腎機能障害患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。
[「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」、「臨床成績」の項参照]

【用法・用量】

通常、成人にはエンパグリフロジンとして10mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら25mg 1日1回に増量することができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 次に掲げる患者又は状態
[低血糖を起こすおそれがある。]
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 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
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
- (2) 他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤)を投与中の患者
[併用により低血糖を起こすおそれがある。]([「重要な基本的注意(1)」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照])
- * (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。]([「重要な基本的注意(8)」、「相互作用」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」の項参照])
- (4) 高度肝機能障害患者
[使用経験がなく安全性が確立していない。]([「薬物動態」の項参照])
- (5) 中等度腎機能障害患者
[「重要な基本的注意(6)及び(8)」、「薬物動態」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (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。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。
[「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照]

- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 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。
- (4) 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カ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。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 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、継続的にeGFRが $45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。
[「慎重投与」、「その他の副作用」の項参照]
- (7) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので、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。
[「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照]

- * (8) 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。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。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、利尿剤併用患者等)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。
[「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照]
- (9) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。
[「その他の副作用」の項参照]
- (10) インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。
- (11) 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。
- (12) 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。
- (13) 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。
[「重大な副作用」の項参照]
- (14) 本剤とインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

3. 相互作用

本剤は投与後血漿中には主に未変化体として存在するが、一部はUGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及びUGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される(グルクロン酸抱合体として血漿中放射能の3.3~7.4%存在する)。また、本剤はP-糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である。

[「薬物動態」の項参照]

【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 ピグアナイド系 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	糖尿病用薬との併用時 には、低血糖が起こるお それがある。特に、スル ホニルウレア剤又はイン スリン製剤による低血糖 のリスクを軽減するため 、これらの薬剤と併用す る場合にはスルホニルウ レア剤又はインスリン製 剤の減量を検討すること 。低血糖症状が認められ た場合には、通常はショ 糖を投与し、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。 [[重要な基本的注意]の 項参照]	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遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化 酵素阻害剤等	さらに血糖が低下するお それがあるため、併用す る場合には、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 増強される。
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	血糖降下作用の減弱によ り血糖が上昇するおそれ があるため、併用する場 合には、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。
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬	利尿作用が増強されるお それがあるため、必要に 応じ利尿薬の用量を調整 するなど注意すること。	利尿作用が増強 されるおそれがある。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験では、1834例中277例(15.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頻尿70例(3.8%)、低血糖43例(2.3%)、口渇29例(1.6%)、便秘25例(1.4%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) **低血糖(2.3%)**：他の糖尿病用薬(特にスルホニルウレア剤)との併用で低血糖が報告されている。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。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うこと。
[[慎重投与]、[[重要な基本的注意(1)]、[[相互作用]、[[臨床成績]の項参照]

*2) **脱水(0.1%)**：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。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ので、十分注意すること。
[[慎重投与]、[[重要な基本的注意(8)]、[[相互作用]、[[その他の副作用]、[[高齢者への投与]の項参照]

3) **腎盂腎炎(頻度不明^注)**：腎盂腎炎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は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
[[重要な基本的注意(7)]の項参照]

(2) その他の副作用

	0.1~4%	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
感染症	膀胱炎、尿路感染、無症候性細菌尿、外陰部腫カンジダ症	トリコモナス症、細菌性膣炎、外陰部腫炎	腔モニリア症

	0.1~4%	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
生殖系障害	亀頭炎、陰部そう痒症	亀頭包皮炎、外陰陰不快感、外陰陰そう痒症	
代謝及び栄養障害	高脂血症		体液量減少
血液及びリンパ系障害	血液濃縮		
神経障害	めまい、味覚異常		
胃腸障害	便秘、腹部膨満		
皮膚及び皮下組織障害	発疹		
腎及び尿路障害	頻尿、多尿、尿量増加		
一般・全身障害	口渇、空腹感		
臨床検査	体重減少、血中ケトン体陽性、尿中ケトン体陽性		

注)海外でのみ認められている副作用のため、頻度不明

5. 高齢者への投与

(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、国内外の臨床試験の併合解析において、75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、本剤25mg群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。

[[重要な基本的注意(8)]の項参照]

(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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。類薬の動物実験(ラット)で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び幼若動物への曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
[動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

雌雄マウスを用いた2年間反復投与がん原性試験(100、300及び1000mg/kg/日)において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験(100、300及び700mg/kg/日)において、300mg/kg/日以上雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。マウスに本剤1000mg/kg/日(雄)及びラットに本剤300mg/kg/日(雄)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25mg)のそれぞれ約33倍及び約19倍であった。

製造販売
日本ベ-リング-インゲルハム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

販売提携
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通7丁目1番5号