

トラディアンズ配合錠  
AP・BP  
適正使用のお願い

選択的SGLT2阻害薬/胆汁排泄型選択的DPP-4阻害薬配合剤  
-2型糖尿病治療剤- 【薬価基準収載】

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

**トラディアンズ<sup>®</sup> 配合錠 AP BP**

Tradiance<sup>®</sup> Combination Tablets AP・BP エンパグリフロジン/リナグリプチン配合錠

AP:エンパグリフロジン10mg/リナグリプチン5mg 配合錠 BP:エンパグリフロジン25mg/リナグリプチン5mg 配合錠



2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者[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。]
- 2.3 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。]

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。

## 効能又は効果

2型糖尿病

ただし、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

## 効能又は効果に関連する注意

- 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。
- トラディアンス配合錠AP (エンパグリフロジン/リナグリプチンとして10mg/5mg) については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
  - ・既にエンパグリフロジン10mg及びリナグリプチン5mgを併用し状態が安定している場合
  - ・エンパグリフロジン10mgの単剤治療により効果不十分な場合
  - ・リナグリプチン5mgの単剤治療により効果不十分な場合
- トラディアンス配合錠BP (エンパグリフロジン/リナグリプチンとして25mg/5mg) については、原則として以下の場合に使用を検討すること。なお、特にエンパグリフロジン10mg及びリナグリプチン5mgの治療により効果不十分な場合に投与する際は、経過を十分に観察すること。
  - ・既にエンパグリフロジン25mg及びリナグリプチン5mgを併用し状態が安定している場合
  - ・エンパグリフロジン10mg及びリナグリプチン5mgの治療により効果不十分な場合
  - ・エンパグリフロジン25mgの単剤治療により効果不十分な場合
- 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。
- 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。
- 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者ではエンパグリフロジンの効果が期待できないため、投与しないこと。[電子添文8.3、9.2.1、16.6.1参照]
- 中等度腎機能障害患者ではエンパグリフロジン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。[電子添文8.3、9.2.2、16.6.1参照]
- 本剤投与中において、本剤の投与がエンパグリフロジン及びリナグリプチンの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

## 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠(エンパグリフロジン/リナグリプチンとして10mg/5mg又は25mg/5mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

## 本剤を投与するにあたり、 下記の背景を有する患者さんには注意して投与してください。

- (1) 低血糖を起こすおそれのある以下の患者さん又は状態
  - ・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - ・ 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
  - ・ 激しい筋肉運動
  - ・ 過度のアルコール摂取者
- (2) 他の糖尿病用薬と併用する患者さん
 

⇒低血糖を起こすおそれがあります。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製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してください。
- (3) 脱水を起こしやすい患者さん
  - ・ 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

⇒エンパグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがあります。
- (4) 尿路感染、性器感染のある患者さん
 

⇒症状を悪化させるおそれがあります。
- (5) 高度肝機能障害患者さん
 

⇒有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していません。
- (6) 腎機能障害患者さん
  - ・ 高度腎機能障害 (目安:eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) 患者さん又は透析中の末期腎不全患者さん

⇒本剤を投与しないでください。エンパグリフロジンの効果が期待できません。

  - ・ 中等度腎機能障害 (目安:eGFR 30以上、60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) 患者さん

⇒本剤投与の必要性を慎重に判断してください。エンパグリフロジンの効果が十分に得られない可能性があります。また、体液量減少を起こすおそれがあります (4ページをご参照ください)。

  - ・ 本剤投与開始後、経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満に低下した患者さん

⇒本剤投与の中止を検討してください。
- (7) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者さん
 

⇒腸閉塞を起こすおそれがあります。

## 臨床検査結果に及ぼす影響

エンパグリフロジンの作用機序により、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。

## 注意すべき副作用

### ■ 低血糖

本剤投与中は低血糖に注意してください。

- 本剤の成分であるエンパグリフロジン及びリナグリプチン両剤の製造販売後の自発報告として低血糖関連事象が報告されています。
- 国内臨床試験では、405例中、副作用として「低血糖」2例(0.5%)が認められました。

#### 対処方法

低血糖症状があらわれたときは、十分な量の糖分(まずはブドウ糖を、ブドウ糖がない場合は砂糖や糖質を含む清涼飲料水など)を速やかに摂取させてください。

※ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を服用している場合は、砂糖ではなくブドウ糖を摂るようにアドバイスしてください。

#### 注意事項

- 本剤とスルホニルウレア剤又はインスリン製剤を併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、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してください。
- 高所作業に従事している患者さんや自動車を運転する患者さんには特にご注意ください。

## 患者さんへご説明いただきたいこと

- 本剤投与中は低血糖発現の可能性があること
- 低血糖症状について\*1  
⇒ 低血糖症状: 空腹感、動悸、ふらつき、脱力感、めまい、頭痛、冷や汗、振戦など
- 低血糖症状があらわれたときは、十分な量の糖分\*2(まずはブドウ糖を、ブドウ糖がない場合は砂糖や糖質を含む清涼飲料水など)を速やかに摂取すること。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を服用している場合は、砂糖ではなくブドウ糖を摂ること。

### \*1 低血糖症状

- |                              |                               |                              |                                    |
|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 空腹感 | <input type="checkbox"/> ふらつき | <input type="checkbox"/> 動悸  | <input type="checkbox"/> 頭痛        |
| <input type="checkbox"/> 脱力感 | <input type="checkbox"/> 冷や汗  | <input type="checkbox"/> めまい | <input type="checkbox"/> 手足のふるえ など |



### \*2 糖分の摂れるもの

- |  |                             |
|--|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> ブドウ糖              | <input type="checkbox"/> 砂糖 |
| <input type="checkbox"/> 清涼飲料水(糖質を含むもの) など |                             |

症状があらわれたら、まずはブドウ糖を、ブドウ糖がない場合は砂糖や糖質を含む清涼飲料水などを摂ることが重要です。

※ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を服用している場合は、砂糖ではなくブドウ糖を摂るようにしてください。

症状の回復がみられない場合にはただちに医師に相談しましょう。

## ■ 多尿・頻尿、脱水、体液量減少

服用初期は本剤の成分であるエンパグリフロジンの利尿作用により尿量が増加し、体液量減少を起こす可能性があります。

- 本剤の成分であるエンパグリフロジン単剤の製造販売後の自発報告として、多尿・頻尿、脱水が報告されています。
- 国内臨床試験では、405例中、副作用として「多尿・頻尿」5例(1.2%)、「体液量減少」1例(0.2%)が認められました。

### 対処方法

脱水等の異常が認められた場合には、本剤投与の一時中止や補液等の適切な処置を行ってください。

### 注意事項

- 高齢の患者さんは脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがあるためご注意ください。
- 年間を通じて注意が必要ですが、気温が高い時期は特に注意してください。
- 本剤と利尿剤(チアジド系又はループ利尿薬等)を併用する場合、利尿作用が増強されるおそれがあるためご注意ください。
- 特に、体液量減少を起こしやすい血糖管理が極めて不良の患者さんや高齢者、腎機能障害患者さん、利尿剤併用患者さんにおいては、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してください。
- 発熱、下痢、嘔吐または食欲不振で食事が摂れないような状態(シックデイ)で体液喪失に繋がるおそれのある患者さんにおいては、体液量と電解質の状態を観察し、体液喪失が改善するまで本剤投与の一時中止を考慮してください。

## 患者さんへご説明いただきたいこと

- 体液量減少による脱水を防止するため、適度な水分補給を行い、患者さんの自己判断で水分摂取を制限しないこと  
⇒ 脱水症状\*: 喉の渇き、体のだるさ、尿量減少など

### \* 脱水症状



- のどの渇き
- だるさ
- 尿量の減少
- めまい など

### ポイント

脱水になっても症状を自覚しにくいこともあるので、日ごろから水分補給を心がけましょう。

水分補給はお水やむぎ茶などを飲みましょう。  
糖分が含まれているジュースや、利尿をうながすカフェインが入った緑茶、コーヒーやアルコールなどは水分補給には向きません。

## 水分補給のポイント

### 服用初期 喉が渇く前に水分を摂る

SGLT2阻害薬服用初期は尿量増加がみられるので、しっかり水分を摂ってください。  
SGLT2阻害薬服用により、服用1日目にはジャディアンス10mg群ではプラセボ群に比べて、約500mLの尿量増加がみられています<sup>1)</sup>。

#### 日常生活の注意

- こまめに水分を摂る 例：朝（起床後）、トイレの後、入浴前後
- 気温が高い時期には、喉が渇いていなくても早めの水分補給を心がける



### 服用継続期 喉が渇いたら水分を摂る

服用初期にみられた尿量増加は、持続的にはみられません。  
服用時の尿量は飲水量が規定因子となり<sup>2)</sup>、飲水量や回数を過度に増やすことが尿量の増加や頻尿に繋がります。

ご高齢の方は服用に関わらず、普段からこまめに水分を摂る

体液量減少の有害事象は、服用に関わらず高齢になるにつれ発現率が高くなります。

1) Yasui A, et al.: *Diabetes Ther.* 2018; 9: 863-71.

2) Tanaka H, et al.: *Adv Ther.* 2017; 34: 436-51. (他のSGLT2阻害薬での検討に基づく)

監修：川崎医科大学総合医療センター 特任部長  
川崎医科大学 名誉教授  
加来浩平先生

## ■ 尿路感染及び性器感染

本剤の成分であるエンパグリフロジンの尿中グルコース排泄作用により、尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがあります。

- 本剤の成分であるエンパグリフロジン単剤の製造販売後の自発報告として、腎盂腎炎などの重篤例を含む尿路感染、外陰部腔カンジダ症などの性器感染関連事象が報告されています。
- 国内臨床試験では、405例中、副作用として「尿路感染」18例（4.4%）、「性器感染」6例（1.5%）が認められました。
- エンパグリフロジン単剤の国内外市販後の自発報告として、フルニエ壊疽が報告されています。

### 対処方法

尿路感染及び性器感染が発症した場合には、適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮してください。

重篤な尿路感染（例えば、腎盂腎炎、尿路性敗血症）及び性器感染が認められた場合には、本剤投与を中止してください。特に、フルニエ壊疽が疑われる場合は、外科的創開放・デブリドマンと全身管理が必要となるため、診断がつき次第、できる限り早急に手術と集中治療が可能な施設と連携してください。

### 患者さんへご説明いただきたいこと

- 尿路感染及び性器感染を起こすおそれがあること
- 尿路感染及び性器感染の症状\*について
  - ⇒ 尿路感染症状：頻尿、排尿痛、残尿感など
  - ⇒ 性器感染症状：陰部皮膚のそう痒感、疼痛、びらんなど（男女とも）  
帯下の色調変化、悪臭など（女性の場合）
- 尿路感染、性器感染を予防するために、日ごろから以下を心がけること
  - ⇒ トイレを我慢しない、陰部を清潔に、十分な水分摂取
- 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがあること
- 異常に気づいたら医師に相談すること、特に局所の熱感や疼痛、皮膚に黒色変化がみられる場合はただちに受診すること

### \* 感染症の症状

#### 尿路感染

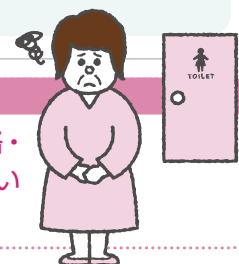
- |                                 |                                  |
|---------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> トイレに近い | <input type="checkbox"/> 発熱      |
| <input type="checkbox"/> 排尿時の痛み | <input type="checkbox"/> 腰や背中の痛み |
| <input type="checkbox"/> 残尿感がある | など                               |

#### 性器感染

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> 陰部のかゆみ、痛み、ただれ（男女共通）     |
| <input type="checkbox"/> おりものの色やにおいの変化（女性の場合） など |

#### ポイント

特に女性は元々、尿路・性器感染にかかりやすいため注意が必要です。



## ■ ケトン体増加・ケトアシドーシス

本剤の成分であるエンパグリフロジンの作用機序により、血糖管理が良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがあります。

- 本剤の成分であるエンパグリフロジン単剤の製造販売後の自発報告として、重篤例を含むケトアシドーシスが報告されています。また、SGLT2阻害薬投与による尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加が報告されています。
- 国内臨床試験では、405例中、副作用としてケトン体増加による影響・ケトアシドーシス関連有害事象は30例(7.4%)に認められました。

### 対処方法

患者さんの症状を十分に観察し、特に、悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血糖値の測定のみではケトアシドーシスが見逃されるため、必ず、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施してください。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

### 注意事項

- 糖を排泄することにより、糖新生が活性化することで脂肪分解、蛋白質分解の亢進が起こることから、高血糖( $\geq 250\text{mg/dL}$ )を伴う典型的な糖尿病性ケトアシドーシス\*とは異なる場合がありますので、注意してください。
- 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水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。

\*糖尿病性ケトアシドーシスの診断基準：高血糖( $>250\text{mg/dL}$ )、ケトーシス( $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の増加)、アシドーシス(動脈血 $\text{pH}\leq 7.30$ 、重炭酸塩 $[\text{HCO}_3^-]\leq 18\text{mEq/L}$ )など

引用：日本糖尿病学会 編・著：糖尿病診療ガイドライン2019. p329, 南江堂, 2019

## 患者さんへご説明いただきたいこと

- 「悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害」等の症状\*が認められた場合にはただちに医療機関を受診すること
- 血糖値に関わらずケトアシドーシスが発現しうること

### \*ケトアシドーシスの症状

- 嘔吐、悪心
- 意識障害
- 腹痛
- 呼吸困難 など





## ■ その他の注意

### ● 体重減少

本剤の投与により体重減少があらわれることがあります。

- 過度の体重減少が認められた場合には、症状に応じて適切に処置してください。

### ● 皮膚症状

本剤の投与により皮膚症状があらわれることがあります。

- 皮膚症状\*が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、特に粘膜症状（眼結膜、口唇、外陰部の発赤、びらん等）を伴う場合には、スティーブンス・ジョンソン症候群などの重症薬疹の可能性があるため、可及的速やかに皮膚科医にコンサルテーションしてください。
- 本剤を処方している患者さんへは、皮膚症状がみられたら速やかに主治医に相談するよう説明してください。

#### \* 皮膚症状

- 赤み
- かゆみ
- 発疹 など



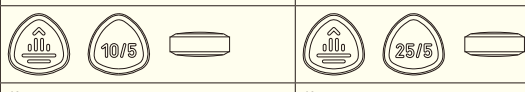
選択的SGLT2阻害薬/胆汁排泄型選択的DPP-4阻害薬配合剤  
-2型糖尿病治療剤-  
処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

# トラディアンズ<sup>®</sup> 配合錠AP トラディアンズ<sup>®</sup> 配合錠BP

## Tradiance<sup>®</sup> Combination Tablets AP・BP

(エンバグリフロジン/リナグリプチン配合錠)

(注)注意-医師等の処方箋により使用すること

貯法	室温保存
有効期間	36か月
日本標準商品分類番号	873969
<b>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)</b> 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 重症ケトアシトシ、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔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。〕 2.3 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。〕	
<b>3. 組成・性状</b> 3.1 組成 販売名 トラディアンズ配合錠AP トラディアンズ配合錠BP 有効成分 1錠中エンバグリフロジン10mg、リナグリプチン5mg 1錠中エンバグリフロジン25mg、リナグリプチン5mg 添加剤 D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、トウモロコシデンプン、コポリビドン、クロスボビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000EP、黄色三酸化鉄 D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、トウモロコシデンプン、コポリビドン、クロスボビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000EP、三酸化鉄	
3.2 製剤の性状 販売名 トラディアンズ配合錠AP トラディアンズ配合錠BP 剤形 淡黄色のフィルムコート錠 淡赤色のフィルムコート錠 外形  垂線 約8.1mm 約8.1mm 厚さ 約3.2mm 約3.2mm 重さ 約185mg 約185mg 識別コード  10/5  25/5	
<b>4. 効能又は効果</b> 2型糖尿病 ただし、エンバグリフロジン及びリナグリプチンの併用による治療が適切と判断される場合に限り。	
<b>5. 効能又は効果に関連する注意</b> 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 トラディアンズ配合錠AP(エンバグリフロジン/リナグリプチンとして10mg/5mg)については、原則として以下の場合に使用を検討すること。 ・既にエンバグリフロジン10mg及びリナグリプチン5mgを併用し状態が安定している場合 ・エンバグリフロジン10mgの単剤治療により効果不十分な場合 ・リナグリプチン5mgの単剤治療により効果不十分な場合 5.3 トラディアンズ配合錠BP(エンバグリフロジン/リナグリプチンとして25mg/5mg)については、原則として以下の場合に使用を検討すること。なお、特にエンバグリフロジン10mg及びリナグリプチン5mgの治療により効果不十分な場合に投与する際は、経過を十分に観察すること。 ・既にエンバグリフロジン25mg及びリナグリプチン5mgを併用し状態が安定している場合 ・エンバグリフロジン10mg及びリナグリプチン5mgの単剤治療により効果不十分な場合 ・エンバグリフロジン25mgの単剤治療により効果不十分な場合 5.4 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。 5.5 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。 5.6 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者ではエンバグリフロジンの効果が期待できないため、投与をしないこと。〔8.3、9.2.1、16.6.1参照〕 5.7 中等度腎機能障害患者ではエンバグリフロジン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。〔8.3、9.2.2、16.6.1参照〕 5.8 本剤投与中において、本剤の投与がエンバグリフロジン及びリナグリプチンの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。	
<b>6. 用法及び用量</b> 通常、成人には1日1回1錠(エンバグリフロジン/リナグリプチンとして10mg/5mg又は25mg/5mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。	
<b>8. 重要な基本的注意</b> 8.1 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。〔9.1.1、11.1.1参照〕 8.2 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か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。 8.3 エンバグリフロジン投与により、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45mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。〔5.6、5.7、9.2.1、9.2.2参照〕 8.4 エンバグリフロジン投与により、尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。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。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔9.1.3、11.1.4参照〕 8.5 エンバグリフロジン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、利尿薬併用患者等)においては、脱水や糖尿病性ケトアシトシス、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。〔9.1.2、9.2.2、9.8、10.2、11.1.2参照〕 8.6 エンバグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、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、ケトアシトシスがあらわれ、ケトアシトシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。 8.6.1 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8.6.2 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシトシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。 8.6.3 患者に対し、以下の点を指導すること。 ・ケトアシトシスの症状(悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)。 ・ケトアシトシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。 ・血糖値が高値でなくともケトアシトシスが発現しうること。〔11.1.3参照〕 8.7 リナグリプチン投与により、急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔11.1.9参照〕 8.8 エンバグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。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。 8.9 エンバグリフロジン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。 8.10 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。〔11.1.1参照〕 8.11 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。 8.12 リナグリプチンとGLP-1受容体作動薬は、いずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。	
<b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b> 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態 ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 ・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 ・激しい筋肉運動 ・過度のアルコール摂取者 〔8.1、11.1.1参照〕 9.1.2 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) エンバグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。〔8.5、10.2、11.1.2参照〕 9.1.3 尿路感染、性器感染のある患者 症状を悪化させるおそれがある。〔8.4、11.1.4参照〕 9.1.4 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 腸閉塞を起こすおそれがある。〔11.1.5参照〕 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 投与をしないこと。エンバグリフロジンの効果が期待できない。〔5.6、8.3、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。エンバグリフロジンの効果が十分に得られない可能性がある。〔5.7、8.3、8.5、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 有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。〔16.6.2参照〕	

<p><b>9.5 妊婦</b> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。エンバグリフロジンの動物実験(ラット)で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿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。リナグリプチンの動物実験(ラット及びウサギ)で、胎児への移行が報告されている。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b> 授乳しないことが望ましい。エンバグリフロジン及びリナグリプチンの動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている。</p> <p><b>9.7 小児等</b> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p><b>9.8 高齢者</b> 一般に生理機能が低下し、脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがある。[8.5、11.1.2参照]</p> <p><b>9.8.1 75歳以上の高齢者</b> エンバグリフロジンの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、エンバグリフロジン25mg群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。[8.5参照]</p>	<p><b>11.1.6 肝機能障害(0.2%)</b> AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。</p> <p><b>11.1.7 類天疱瘡(頻度不明)</b> 水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>11.1.8 間質性肺炎(頻度不明)</b> 咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p><b>11.1.9 急性肺炎(頻度不明)</b> 持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.7参照]</p> <p><b>11.2 その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>0.2~1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>血管浮腫、じん麻疹、気管支収縮</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td>尿路感染、膀胱炎、性器感染(外陰部陰炎、外陰部陰カンジダ症、龟头炎等)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>脂質異常症</td> <td>体液量減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td></td> <td></td> <td>血液濃縮</td> </tr> <tr> <td>神経障害</td> <td></td> <td></td> <td>めまい、覚覚異常</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸部及び縦隔障害</td> <td></td> <td></td> <td>鼻咽頭炎、咳嗽</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>便秘</td> <td>鼓腸</td> <td>腹部膨満、胃腸炎、口内炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td>発疹</td> <td>そう痒症</td> </tr> <tr> <td>腎及び尿路障害</td> <td>頻尿</td> <td>多尿</td> <td>尿量増加、排尿困難</td> </tr> <tr> <td>生殖系障害</td> <td></td> <td>外陰部そう痒症</td> <td>陰部そう痒症</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害</td> <td></td> <td>口渇</td> <td>空腹感、浮腫</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>血中ケトン体陽性、酢酸(血中アマラーゼ、リパーゼ)増加、尿中ケトン体陽性</td> <td>体重減少、血中クレアチニン上昇</td> <td>体重増加、糸球体濾過量減少、ヘマトクリット上昇</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	0.2~1%未満	頻度不明	過敏症			血管浮腫、じん麻疹、気管支収縮	感染症	尿路感染、膀胱炎、性器感染(外陰部陰炎、外陰部陰カンジダ症、龟头炎等)			代謝及び栄養障害	脂質異常症	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、覚覚異常	呼吸器、胸部及び縦隔障害			鼻咽頭炎、咳嗽	胃腸障害	便秘	鼓腸	腹部膨満、胃腸炎、口内炎	皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症	腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿量増加、排尿困難	生殖系障害		外陰部そう痒症	陰部そう痒症	一般・全身障害		口渇	空腹感、浮腫	臨床検査	血中ケトン体陽性、酢酸(血中アマラーゼ、リパーゼ)増加、尿中ケトン体陽性	体重減少、血中クレアチニン上昇	体重増加、糸球体濾過量減少、ヘマトクリット上昇
	1%以上	0.2~1%未満	頻度不明																																																		
過敏症			血管浮腫、じん麻疹、気管支収縮																																																		
感染症	尿路感染、膀胱炎、性器感染(外陰部陰炎、外陰部陰カンジダ症、龟头炎等)																																																				
代謝及び栄養障害	脂質異常症	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、覚覚異常																																																		
呼吸器、胸部及び縦隔障害			鼻咽頭炎、咳嗽																																																		
胃腸障害	便秘	鼓腸	腹部膨満、胃腸炎、口内炎																																																		
皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症																																																		
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿量増加、排尿困難																																																		
生殖系障害		外陰部そう痒症	陰部そう痒症																																																		
一般・全身障害		口渇	空腹感、浮腫																																																		
臨床検査	血中ケトン体陽性、酢酸(血中アマラーゼ、リパーゼ)増加、尿中ケトン体陽性	体重減少、血中クレアチニン上昇	体重増加、糸球体濾過量減少、ヘマトクリット上昇																																																		
<p><b>10. 相互作用</b></p> <p><b>エンバグリフロジン</b> 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。[16.4.1、16.4.2参照]</p> <p><b>リナグリプチン</b> 主に糞中に未変化体のまま排泄される。尿中に排泄される割合は少量である。[16.5.5参照]</p> <p><b>10.2 併用注意(併用に注意すること)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤等 [11.1.1参照]</td> <td>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。</td> <td>血糖降下作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サルチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等</td> <td>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。</td> <td>血糖降下作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>リナグリプチン [16.7.4参照]</td> <td></td> <td>リナグリプチンの代謝酵素であるCYP3A4阻害及び排泄に関与するP-gp阻害作用による。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>血糖降下作用が減弱される。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン [16.7.4参照]</td> <td></td> <td>リナグリプチンの代謝酵素であるCYP3A4誘導及び排泄に関与するP-gp誘導による。</td> </tr> <tr> <td>利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等 [8.5、9.1.2、11.1.2参照]</td> <td>必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。</td> <td>エンバグリフロジン・利尿作用が増強されるおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>* リチウム製剤 炭酸リチウム</td> <td>リチウムの作用が減弱されるおそれがある。</td> <td>リチウムの腎排泄を促進することにより、血清リチウム濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	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 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤等 [11.1.1参照]	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。	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 サルチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	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。	リナグリプチン [16.7.4参照]		リナグリプチンの代謝酵素であるCYP3A4阻害及び排泄に関与するP-gp阻害作用による。	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。	リファンピシン [16.7.4参照]		リナグリプチンの代謝酵素であるCYP3A4誘導及び排泄に関与するP-gp誘導による。	利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等 [8.5、9.1.2、11.1.2参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	エンバグリフロジン・利尿作用が増強されるおそれがある。	* リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの作用が減弱されるおそれがある。	リチウムの腎排泄を促進することにより、血清リチウム濃度が低下する可能性がある。	<p><b>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</b></p> <p>エンバグリフロジンの作用機序により、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。</p> <p><b>14. 適用上の注意</b></p> <p><b>14.1 薬剤交付時の注意</b> 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。</p> <p><b>15. その他の注意</b></p> <p><b>15.2 非臨床試験に基づく情報</b></p> <p><b>15.2.1 エンバグリフロジンの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。</b></p> <p><b>15.2.2 雌雄ラットを用いたエンバグリフロジンの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/日以上の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。</b></p> <p><b>15.2.3 マウスにエンバグリフロジン1000mg/kg/日(雄)及びラットにエンバグリフロジン300mg/kg/日(雄)を反復経口投与したときの曝露量(AUC<sub>0-24h</sub>)は、エンバグリフロジンの最大臨床推奨用量(1日1回25mg)のそれぞれ約33倍及び約19倍であった。</b></p>																												
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 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤等 [11.1.1参照]	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。	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 サルチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	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。																																																			
リナグリプチン [16.7.4参照]		リナグリプチンの代謝酵素であるCYP3A4阻害及び排泄に関与するP-gp阻害作用による。																																																			
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。																																																			
リファンピシン [16.7.4参照]		リナグリプチンの代謝酵素であるCYP3A4誘導及び排泄に関与するP-gp誘導による。																																																			
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等 [8.5、9.1.2、11.1.2参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	エンバグリフロジン・利尿作用が増強されるおそれがある。																																																			
* リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの作用が減弱されるおそれがある。	リチウムの腎排泄を促進することにより、血清リチウム濃度が低下する可能性がある。																																																			
<p><b>11. 副作用</b></p> <p>次の副作用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には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 低血糖(0.5%)</b> 低血糖があらわれることがある。他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。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とし、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。[8.1、8.10、9.1.1、10.2、17.1.1、17.1.2参照]</p> <p><b>11.1.2 脱水(頻度不明)</b> 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、休養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。[8.5、9.1.2、9.8、10.2参照]</p> <p><b>11.1.3 ケトアシドーシス(頻度不明)</b> ケトアシドーシス(糖尿病性ケトアシドーシスを含む)があらわれることがある。[8.6参照]</p> <p><b>11.1.4 腎盂腎炎(頻度不明)、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)(頻度不明)、敗血症(頻度不明)</b> 腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがある。[8.4、9.1.3参照]</p> <p><b>11.1.5 腸閉塞(頻度不明)</b> 高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]</p>	<p><b>21. 承認条件</b></p> <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p><b>22. 包装</b></p> <p>(トラリアンS配合錠AP) 100錠[10錠(PTP)×10] (トラリアンS配合錠BP) 100錠[10錠(PTP)×10]</p> <p><b>24. 文献請求先及び問い合わせ先</b></p> <p>日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター 〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower 0120-189-779(受付時間:9:00~18:00土・日・祝日・弊社休業日を除く)</p>																																																				

●警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。  
●その他の詳細は製品電子添文をご参照ください。

\*2023年11月改訂(第2版)



製造販売元  
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
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5丁目1番28号

# トラディアンズ®