2025 年 4 月改訂（第 8 版）

日本標準商品分類番号
873969

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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－

トラディアンス®配合錠AP
トラディアンス®配合錠BP
Tradiance® Combination Tablets AP·BP

（エンパグリフロジン/リナグリプチン配合錠）

®＝登録商標

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	トラディアンス®配合錠 AP：1 錠中エンパグリフロジン 10mg 及びリナグリプチン 5mg を含有する。 トラディアンス®配合錠 BP：1 錠中エンパグリフロジン 25mg 及びリナグリプチン 5mg を含有する。
一般名	和　名：エンパグリフロジン（JAN）/リナグリプチン（JAN） 洋　名：Empagliflozin（JAN，INN）/Linagliptin（JAN，INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018 年 9 月 21 日 薬価基準収載年月日：2018 年 11 月 20 日 販売開始年月日：2018 年 11 月 20 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 販売提携：日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DI センター　TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ https://www.bij-kusuri.jp/

本 IF は 2025 年 4 月作成の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IF と略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け，IF 記載様式，IF 記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた．

IF 記載要領 2008 以降，IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった．最新版の IF は，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，IF 記載要領 2018 が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供された IF は，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

IF の提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は，PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．IF は日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

I. 概要に関する項目 1

1．開発の経緯 1
2．製品の治療学的特性 1
3．製品の製剤学的特性 2
4．適正使用に関して周知すべき特性 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6．RMP の概要 3

II. 名称に関する項目 4

1．販　売　名 4
2．一　般　名 4
3．構造式又は示性式 4
4．分子式及び分子量 5
5．化　学　名（命名法）又は本質 5
6．慣用名，別名，略号，記号番号 5

III. 有効成分に関する項目 6

1．物理化学的性質 6
2．有効成分の各種条件下における安定性 7
3．有効成分の確認試験法，定量法 8

IV. 製剤に関する項目 9

1．剤　　形 9
2．製剤の組成 9
3．添付溶解液の組成及び容量 10
4．力価 10
5．混入する可能性のある夾雑物 10
6．製剤の各種条件下における安定性 10
7．調製法及び溶解後の安定性 11
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
9．溶出性 11
10．容器・包装 11
11．別途提供される資材類 11
12．その他 11

V. 治療に関する項目 12

1．効能又は効果 12
2．効能又は効果に関連する注意 12
3．用法及び用量 13
4．用法及び用量に関連する注意 14
5．臨床成績 14

VI. 薬効薬理に関する項目 27

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 27
2．薬理作用 27

VII. 薬物動態に関する項目 29

1．血中濃度の推移 29
2．薬物速度論的パラメータ 35
3．母集団（ポピュレーション）解析 37
4．吸　　収 37
5．分　　布 38
6．代　　謝 41
7．排　　泄 42
8．トランスポーターに関する情報 43
9．透析等による除去率 43
10．特定の背景を有する患者 43
11．その他 45

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 46

1．警告内容とその理由 46
2．禁忌内容とその理由 46
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 46
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 46
5．重要な基本的注意とその理由 47
6．特定の背景を有する患者に関する注意 50
7．相互作用 53
8．副 作 用 56
9．臨床検査結果に及ぼす影響 63
10．過量投与 63
11．適用上の注意 63
12．その他の注意 63

IX. 非臨床試験に関する項目 65

1．薬理試験 65
2．毒性試験 67

X. 管理的事項に関する項目 72

1．規制区分 72
2．有効期間 72
3．包装状態での貯法 72
4．取扱い上の注意 72
5．患者向け資材 72
6．同一成分・同効薬 72
7．国際誕生年月日 72
8．製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日 73
9．効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 73
10．再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 73
11．再審査期間 73
12．投薬期間制限に関する情報 73
13．各種コード 73
14．保険給付上の注意 73

XI. 文　　献 74

1．引用文献 74
2．その他の参考文献 76

XII. 参考資料 77

1．主な外国での発売状況 77
2．海外における臨床支援情報 80

XIII. 備　　考 82

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 82
2．その他の関連資料 84

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

トラディアンス®配合錠はナトリウム・グルコース共役輸送担体２（sodium-dependent glucose co-transporter ２:SGLT2）阻害薬であるエンパグリフロジンとジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬であるリナグリプチンの配合剤である。

エンパグリフロジンは，ベーリンガーインゲルハイム社が開発した選択的SGLT2阻害薬であり，腎の尿細管に存在する SGLT2 を阻害し，グルコースの再吸収を抑えることで，血中のグルコース濃度を低下させる糖尿病治療薬である。エンパグリフロジンは，国内では 2014 年 12 月に「2 型糖尿病」の効能・効果で製造販売承認を取得し，ジャディアンス®錠 10mg 及び 25mg として販売している。

リナグリプチンは，ベーリンガーインゲルハイム社が開発した胆汁排泄型選択的 DPP-4 阻害薬であり，内因性のグルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）やグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）を分解する酵素である DPP-4 を阻害することで，血中のグルコース濃度を低下させる糖尿病治療薬である。リナグリプチンは，国内では 2011 年 7 月に「2 型糖尿病（ただし，食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る）」の効能・効果で製造販売承認を取得し，トラゼンタ®錠 5mg として販売している。その後 2013 年 3 月に「2 型糖尿病」の新効能・効果を取得した。

本剤は SGLT2 と DPP-4 を阻害する作用機序を有し，患者の服薬の利便性を高め，服薬アドヒアランスを向上させることを目的に開発された配合剤であり，米国では 2015 年 1 月，EU では 2016 年 11 月に承認されている。国内外で実施した品質，非臨床及び臨床試験の結果に基づき，本邦では，「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。）」を効能・効果として 2018 年 9 月に承認された。

その後，2 型糖尿病患者 1,159 例を対象とした特定使用成績調査を実施し，2025 年 3 月に医薬品，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（承認事項に変更なし）との再審査結果を得た。

２．製品の治療学的特性

1）本剤は，選択的 SGLT2 阻害薬エンパグリフロジンと胆汁排泄型選択的 DPP-4 阻害薬リナグリプチンを含有した配合剤である。

（「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照）

2）本剤は，1 日 1 回 1 錠を経口投与する錠剤であり，AP（エンパグリフロジン 10mg/リナグリプチン 5mg）と BP（エンパグリフロジン 25mg/リナグリプチン 5mg）の 2 用量がある。

（「Ⅳ．1．剤形」の項参照）

3）本剤 AP は，エンパグリフロジン又はリナグリプチンの単剤投与で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者において，それぞれの単剤と比較して有意な HbA1c の低下作用を示す。

（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

4）トラディアンス配合錠 AP で効果不十分な患者では，トラディアンス配合錠 BP への切替により，HbA1c が切り替え直前と比較して 0.21%低下した。

（「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照）

5）本剤は，リナグリプチン 10mg 又はエンパグリフロジン 25mg の単剤投与と比較して，投与 52 週後の HbA1c 及び空腹時血糖値が有意に低下した。

（「Ⅴ．5. 臨床成績」の項参照）

6）本剤の使用により，服薬錠数が減少し，服薬アドヒアランスの向上が期待される。

（「Ⅰ．1. 開発の経緯」の項参照）

7）重大な副作用として，低血糖（0.5%），脱水（頻度不明），ケトアシドーシス（頻度不明），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），腸閉塞（頻度不明），肝機能障害（0.2%），類天疱瘡（頻度不明），間質性肺炎（頻度不明）及び急性膵炎（頻度不明）があらわれることがある（本剤承認時までの集計，各単剤の承認時及び市販後の報告を含む）。主な副作用として，尿路感染，膀胱炎，性器感染（外陰部腟炎，外陰部腟カンジダ症，亀頭炎等），脂質異常症，便秘，頻尿，血中ケトン体陽性，膵酵素（血中アミラーゼ，リパーゼ）増加，尿中ケトン体陽性，等があらわれることがある。

（「Ⅷ．8. 副作用」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

該当しない

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材，最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル，参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

⑴ 承認条件

該当しない

＜参考＞

2018 年 9 月に製造販売承認を取得時，以下の承認条件が付された。再審査の結果，本剤の承認条件である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等が適切に実施されたことから，承認条件は満たされたものと PMDA により判断され，2025 年 3 月承認条件が解除となった。

【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。

⑵ 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない（再審査結果に伴い RMP は削除）

Ⅱ．名称に関する項目

１．販　売　名

(1) 和　　名

トラディアンス®配合錠 AP，トラディアンス®配合錠 BP

(2) 洋　　名

Tradiance® Combination Tablets AP・BP

(3) 名称の由来

トラディアンス®（Tradiance）は，配合成分であるリナグリプチンの製品名トラゼンタ（Trazenta）とエンパグリフロジンの製品名ジャディアンス（Jardiance）から命名した。

２．一　般　名

(1) 和　　名（命名法）

エンパグリフロジン（JAN）/リナグリプチン（JAN）

(2) 洋　　名（命名法）

Empagliflozin（JAN，INN）/Linagliptin（JAN，INN）

(3) ス　テ　ム

Empagliflozin　SGLT2 阻害剤　-gliflozin
Linagliptin　DPP-4 阻害剤　-gliptin

３．構造式又は示性式

［エンパグリフロジン］

［リナグリプチン］

４．分子式及び分子量

［エンパグリフロジン］

分子式：$C_{23}H_{27}ClO_7$

分子量：450.91

［リナグリプチン］

分子式：$C_{25}H_{28}N_8O_2$

分子量：472.54

５．化　学　名（命名法）又は本質

［エンパグリフロジン］

（英　名）　(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{4-chloro-3-[(4-{[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy}phenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol（JAN）

（日本名）　(1*S*)-1,5-アンヒドロ-1-*C*-{4-クロロ-3-[(4-{[(3*S*)-オキソラン-3-イル]オキシ}フェニル)メチル]フェニル}-D-グルシトール（JAN）

［リナグリプチン］

（英　名）　8-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3-methyl-1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3,7-dihydro-1 *H* -purine-2,6-dione（JAN）

（日本名）　8-[(3*R*)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(ブタ-2-イン-1-イル)-3-メチル-1-[(4-メチルキナゾリン-2-イル)メチル]-3,7-ジヒドロ-1*H*-プリン-2,6-ジオン（JAN）

６．慣用名，別名，略号，記号番号

開発番号：BI 10773 ＋ BI 1356

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

［エンパグリフロジン］

白色から黄白色の粉末である。

［リナグリプチン］

白色から帯黄白色の粉末である。

(2) 溶 解 性

［エンパグリフロジン］

メタノールにやや溶けにくく，エタノール（99.5）に溶けにくく，水に極めて溶けにくい。

水系溶媒への溶解度（室温）

溶媒	溶解度（mg/mL）
0.1mol/L 塩酸	0.30
McIlvaine 緩衝液 pH4.0	0.21
McIlvaine 緩衝液 pH7.4	0.14

［リナグリプチン］

エタノール（99.5）にやや溶けにくく，水に極めて溶けにくい。

(3) 吸 湿 性

［エンパグリフロジン］

吸湿性なし。

［リナグリプチン］

わずかに吸湿性がある。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

［エンパグリフロジン］

融点：150±2℃

［リナグリプチン］

融点：202～209℃

(5) 酸塩基解離定数

［エンパグリフロジン］

該当しない（イオン化しない。）

［リナグリプチン］

pKa1＝1.9，pKa2＝8.6

(6) 分配係数

［エンパグリフロジン］

Log D（pH7.4）＝log P＝1.7

［リナグリプチン］

Log D（pH7.4）＝0.4

(7) その他の主な示性値

［エンパグリフロジン］

比旋光度〔α〕$^{25}_{D}$：9.99°　（メタノール溶液）

［リナグリプチン］

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

［エンパグリフロジン］

保存条件			保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃，60%RH	60 カ月	二重のポリエチレン袋＋ファイバードラム	変化なし
加速試験		40℃，75%RH	6 カ月	二重のポリエチレン袋＋ファイバードラム	変化なし
苛酷試験	温度	80℃	2 週間	密閉	変化なし
	湿度	40℃，75%RH	2 週間	開放	
	光	キセノンランプ照射（519W・h/m^2）	1.2×10^6 lux･h	密閉	

評価項目（弊社試験規格）：性状（外観），純度試験，水分，定量

［リナグリプチン］

保存条件			保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃，60%RH	60 カ月	二重のポリエチレン袋＋ファイバードラム	性状がわずかに黄変した（規格内）
加速試験		40℃，75%RH	6 カ月	二重のポリエチレン袋＋ファイバードラム	性状がわずかに黄変した（規格内） 分解物がわずかに増加した（規格内）
苛酷試験	温度	70℃	4 週間	ガラス容器（密栓）	性状がわずかに黄変した（規格内）
	湿度	40℃，75%RH	3 カ月	無包装	変化なし
		40℃，90%RH	3 日		
	光	キセノンランプ照射	1.2×10^6 lux･h	石英ガラス皿	性状がわずかに黄変した（規格内）

評価項目（弊社試験規格）：性状（外観），融点，純度試験，水分，定量

３．有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

［エンパグリフロジン］

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

［リナグリプチン］

赤外吸収スペクトル測定法

キラル液体クロマトグラフィー

定量法

［エンパグリフロジン］

液体クロマトグラフィー

［リナグリプチン］

液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤　　形

(1) 剤形の区別

販売名	トラディアンス配合錠 AP	トラディアンス配合錠 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

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	トラディアンス配合錠 AP	トラディアンス配合錠 BP
外形		
垂線（mm）	約 8.1	約 8.1
厚さ（mm）	約 3.2	約 3.2
重さ（mg）	約 185	約 185

(3) 識別コード

トラディアンス配合錠 AP: 10/5
トラディアンス配合錠 BP: 25/5

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	トラディアンス配合錠 AP	トラディアンス配合錠 BP
有効成分	1 錠中 エンパグリフロジン 10mg、 リナグリプチン 5mg	1 錠中 エンパグリフロジン 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、クロスポビドン、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、黄色三二酸化鉄	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、クロスポビドン、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、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

製剤の安定性試験で生成を認めたエンパグリフロジン及びリナグリプチン由来の分解生成物が混入する可能性がある。

６．製剤の各種条件下における安定性

保存条件			保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃，60%RH	36 カ月	PTP 包装	変化なし
加速試験		40℃，75%RH	6 カ月	PTP 包装	崩壊の遅延，分解生成物の増加（いずれも規格内）
苛酷試験	温度	50℃	6 カ月	両面アルミブリスター包装	分解生成物の増加（規格内）
	湿度	40℃，75%RH	6 カ月	無包装	崩壊の遅延，分解生成物の増加, 含量の低下 1)
		30℃，75%RH	6 カ月	無包装	崩壊の遅延 2)
		25℃，60%RH	6 カ月	無包装	変化なし
	光	250W·h /m^2 3)	1.2×10^6 lux・h 以上	ガラスシャーレ	変化なし

評価項目：外観，含量，崩壊性，溶出性，純度試験

1）AP は 1 カ月まで，BP は 6 カ月まで規格内

2）AP は 3 カ月まで，BP は 6 カ月まで規格内

3）総照度として 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m^2 以上

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

溶出試験に代えて，崩壊試験で管理する

10．容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<トラディアンス配合錠 AP>
100 錠[10 錠（PTP）×10]
<トラディアンス配合錠 BP>
100 錠[10 錠（PTP）×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：PTP シート（表：プラスチック製フィルム，裏：アルミ箔）

11．別途提供される資材類

該当資料なし

12．その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

4. 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。

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
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
5.3 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
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。［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ので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。

（解説）

5.12 型糖尿病の薬物療法において，1 種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合に，作用機序の異なった薬を併用することが推奨されていることから設定した。

5.2，5.3 リナグリプチンの通常用量は 5mg であり，エンパグリフロジンの通常用量は 10mg で，効果不十分な場合には経過を十分に観察しながら 25mg に増量することができると規定されている。また，有効性及び安全性の評価資料とした 1275.13 試験 [1] 及び 1275.19 試験 [2] では，

エンパグリフロジン 10mg/リナグリプチン 5mg（E10/L5）配合錠及び 25mg/5mg（E25/L5）配合錠の 2 用量を検討し，いずれの用量についても有効性及び安全性が確認された。さらに，1275.21 試験[3]及び 1275.3 試験[4]において，本剤（E10/L5 配合錠及び E25/L5 配合錠）と各単剤の併用が生物学的に同等であることが確認された。以上のことから，本剤による治療が適切な患者での使用法として設定した。なお，5.3 の二点目に関しては，単剤同士の併用投与及び低用量配合剤のいずれからも高用量配合剤に切り替えが可能であることを包含した記載として「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」とした。
なお, 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 E25/L5 配合錠に処方を変更する際は，経過を十分に観察する必要があることから記載した。

5.4 本剤は，1 型糖尿病患者に対する有効性・安全性は検討していないことから，2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用すること。本剤の投与対象を明確にするために設定した。

5.5 2 型糖尿病の治療においては，まず食事療法，運動療法を十分に行ったうえで，血糖値がコントロールできない場合に薬物療法を行う必要があることから記載した。

5.6，5.7 海外で実施された腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象としたエンパグリフロジンの国際共同第 III 相試験[5]において，軽度腎機能障害患者［推定糸球体濾過量（eGFR）が 60～＜90mL/min/1.73m^2］又は中等度腎機能障害患者（eGFR が 30～＜60mL/min/1.73m^2）では，プラセボ群と比較してエンパグリフロジン 10mg 群（軽度腎機能障害患者のみ）及び 25mg 群で統計学的に有意な HbA1c（NGSP 値，ANCOVA：p＜0.0001）の低下が認められているが，高度腎機能障害患者（eGFR が 15～＜30mL/min/1.73m^2）では，エンパグリフロジン 25mg 群とプラセボ群との間に HbA1c の平均変化量に関する顕著な差はみられていない。さらに，中等度腎機能障害患者を 2 群（CKD ステージ G3a：eGFR が 45～＜60mL/min/1.73m^2 及び G3b：eGFR が 30～＜45mL/min/1.73m^2）に分けた解析では，HbA1c に対する効果は CKD ステージ G3b 患者の方が低かったと報告されている。
また，日本人腎機能正常（eGFR≧90mL/min/1.73m^2，8 例）及び軽度（eGFR が 60～＜90mL/min/1.73m^2，8 例），中等度（eGFR が 30～＜60mL/min/1.73m^2，8 例），高度腎機能障（eGFR が 15～＜30mL/min/1.73m^2，8 例）の 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン 25mg を単回経口投与した場合，投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量の平均値は, 腎機能正常患者で 75.0g, 軽度腎機能障害患者で 62.6g, 中等度腎機能障害患者で 57.9g, 高度腎機能障害患者で 23.7g と腎機能の低下とともに減少した。
eGFR45mL/min/1.73m^2 未満（CKD ステージ G3b 及びそれより高度）の腎機能障害のある患者ではエンパグリフロジンの効果が得られなくなるおそれがあるため, エンパグリフロジンを含有する本剤の投与の中止を含めて検討する必要があることから設定した。
注）腎機能障害の程度は「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 年度版」の定義に従った。

5.8 エンパグリフロジン 10mg あるいは 25mg 単剤とリナグリプチン 5mg 単剤を併用し，血糖コントロールの状態が安定している患者に本剤の投与を開始するが, 本剤投与後血糖コントロールの状態が安定しない患者では, 各単剤の併用が適切な場合が想定されることから設定した。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

エンパグリフロジン単剤又はリナグリプチン単剤で血糖コントロール不十分な日本人2型糖尿病患者に対する，本剤の有効性及び安全性を検討した試験（1275.13試験[1]，1275.19試験[2]）では，治験薬の服薬について，「1日1回朝食前又は朝食後に経口投与」とし，両試験において本剤の有効性が検証され，安全性に問題は認められなかった。また，本剤投与時の食事の影響を検討した試験（1275.3試験[4]及び1275.17試験[6]）において，食後投与では空腹時投与に比べてエンパグリフロジン及びリナグリプチンの曝露量が低下することが示されたが，臨床的に問題となるものではなく，空腹時又は食後のいずれに投与してもよいと結論された。以上のことから，本剤の用法は「1日1回朝食前又は朝食後に経口投与」とした。

1275.13試験[1]及び1275.19試験[2]では，E10/L5，E25/L5いずれの投与群でも，対照群に比較して血糖コントロールを改善することが示され，また，新たな安全性の懸念は示唆されなかった。1275.19試験[2]ではE10/L5からE25/L5への増量により，さらに血糖コントロールを改善することが示された。以上の臨床試験成績に基づき用法・用量を設定した。

４．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験については，外国人健康成人を対象とした薬物動態試験2試験，日本人健康成人を対象とした食事の影響試験，日本人2型糖尿病患者を対象とした第III相プラセボ対照比較試験2試験の合計5試験を評価資料とした。また，海外で実施した比較対照試験3試験及び薬物相互作用試験は参考資料とした。

1) 第I相PK/PD試験（評価資料）一覧

試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
1275.3試験[4]（海外）	ランダム化，非盲検，クロスオーバー	外国人健康成人42例	E25/L5配合錠と単剤併用とのバイオアベイラビリティ及びE25/L5配合錠の食事による影響の検討	単回投与
1275.17試験[6]（国内）	ランダム化，非盲検，クロスオーバー	日本人健康成人22例	E25/L5配合錠を用いた食事による影響の検討	単回投与
1275.21試験[3]（海外）	ランダム化，非盲検，クロスオーバー	外国人健康成人56例	E10/L5配合錠と単剤併用との生物学的同等性の検討	単回投与

2) 日本人患者を対象にした国内第 III 相臨床試験（有効性及び安全性評価資料）一覧

試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
1275.13 試験[1)]（国内）	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	日本人 2 型糖尿病患者 447 例	エンパグリフロジン単剤で血糖コントロール不十分な患者を対象として E10/L5 及び E25/L5 配合錠とエンパグリフロジン＋プラセボを比較	24 週間及び 52 週間
1275.19 試験[2)]（国内）	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	日本人 2 型糖尿病患者 275 例	リナグリプチン単剤で血糖コントロール不十分な患者を対象として E10/L5 及び E25/L5 配合錠とリナグリプチン＋プラセボを比較	52 週間

3) 外国人患者を対象にした海外臨床試験（参考資料）一覧

試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
1245.30 試験[7)]（海外 I 相）	ランダム化，非盲検, クロスオーバー	外国人健康成人 16 例	エンパグリフロジンとリナグリプチンの薬物相互作用の検討	反復投与（7 日間）
1275.1 試験[8)]（海外 III 相）	ランダム化，二重盲検，並行群間	外国人 2 型糖尿病患者 1363 例	未治療又はメトホルミンで血糖コントロール不十分な患者を対象として E10/L5 及び E25/L5 配合錠とエンパグリフロジン及びリナグリプチンを比較	52 週間
1275.9 試験[9)]（海外 III 相）	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	外国人 2 型糖尿病患者 333 例	メトホルミン治療下においてリナグリプチンで血糖コントロール不十分な患者を対象として E10/L5 及び E25/L5 配合錠とリナグリプチン＋プラセボを比較	24 週間
1275.10 試験[10)]（海外 III 相）	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	外国人 2 型糖尿病患者 482 例	メトホルミン治療下においてエンパグリフロジンで血糖コントロール不十分な患者を対象として E10/L5 及び E25/L5 配合錠とエンパグリフロジン＋プラセボを比較	24 週間

E10：エンパグリフロジン 10mg　E25：エンパグリフロジン 25mg　L5：リナグリプチン 5mg

(2) 臨床薬理試験

1) 健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（1275.21 試験）（外国人データ）[3)]

健康成人 56 例に，E10/L5 配合錠及び E10 と L5 単剤併用の空腹時単回経口投与時の安全性，忍容性，生物学的同等性を検討した。

生物学的同等性の結果は「Ⅶ．1．(2)．1) 単回投与（外国人データ）」の項を参照のこと。

3) Conrad A. *et al.*：社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤の生物学的同等性試験

2) 健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（1275.17 試験）（日本人データ）[6)]

健康成人 22 例に, E25/L5 配合錠を空腹時及び朝食後に単回経口投与し, 食事の影響を検討した。

食事の影響の結果は「Ⅶ．1．(4)．1) 食事の影響」の項を参照のこと。

6) 遅野井 健ほか：Jpn Pharmacol Ther. 2018; 46（3）：343-353.

3) 健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（1275.3 試験）（外国人データ）[4)]

健康成人 42 例に，E25/L5 配合錠及び E25 と L5 単剤併用の空腹時単回経口投与時の生物学的同等性を検討した。また，食後投与との比較により食事の影響を検討した。

生物学的同等性の結果は「Ⅶ．薬物動態に関する項目 1．(3)．1) 単回投与（外国人データ）」を，また，食事の影響の結果は「Ⅶ．1．(4)．1) 食事の影響」の項を参照のこと。

4) Rose P. *et al.*：社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤の薬物動態試験

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①リナグリプチン単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験（1275.19 試験）[2)]

目的	本試験は，L5 1 日 1 回の 16 週間以上の投与で血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象として，E10/L5 配合錠を 24 週間投与したときの有効性及び安全性を L5＋プラセボと比較することである。また，28 週間の延長期間を設定し，E10/L5 又は E25/L5 配合錠の有効性と安全性を評価した。
試験デザイン	ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，並行群間比較試験
対象	リナグリプチン単剤で血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者 二重盲検期組入れ例数 275 例（E10/L5 群 182 例，L5 群 93 例）

主な選択基準 （要約・抜粋）	・2 型糖尿病患者 ・糖尿病治療薬による治療を受けていない患者又は経口血糖降下薬 1 剤による治療を受けている患者 ・HbA1c（NGSP 値，以下同様）が 8.0～10.5%（治療を受けていない患者），7.5～10.5%（経口血糖降下薬 1 剤により治療中の患者），7.5～10.0%（16 週間以上のリナグリプチン治療患者）の患者 ・二重盲検治療期前に HbA1c が 7.5～10.0%の患者 ・BMI 40.0kg/m^2 以下の患者 ・20 歳以上の患者
主な除外基準 （要約・抜粋）	・急性冠症候群，脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往を有する患者 ・肝機能障害の徴候を示す患者 ・腎機能障害を有する患者 ・肥満外科手術又は慢性的吸収障害を引き起こす他の消化管手術を受けた患者 ・基底細胞癌又は扁平上皮癌以外の癌の既往歴又は癌治療を受けた患者 ・血液疾患を有する患者 ・抗肥満薬による治療を受けた患者，体重を不安定とする治療を実施している患者，等
投与方法	16 週間のオープンラベル安定期に患者に L5 を投与し（L5 による治療を受けていた患者は本期間を実施せず），その後の 2 週間の導入期に E10/L5 配合錠のプラセボを追加投与した。オープンラベル安定期での L5 の治療の効果が不十分（HbA1c が 7.5%以上かつ 10.0%以下）であった患者を，HbA1c，腎機能，糖尿病治療薬の前投与で層別化し，E10/L5 配合錠又は L5＋E10/L5 配合錠のプラセボのいずれかに 2 : 1 でランダム化割付けした。24 週間の二重盲検治療期後に血糖コントロールが不十分な患者（投与 24 週時での HbA1c が 7.0%以上）は，盲検性を担保したまま投与 28 週目に E25/L5 配合錠又は L5＋E25/L5 配合錠のプラセボに増量した。投与 24 週時での HbA1c が 7.0%未満の患者は 52 週時まで E10/L5 配合錠又は L5＋E10/L5 配合錠のプラセボ を継続した。後観察期は 2 週間とした。

<table>
<tr><td>主要評価項目</td><td>有効性評価
・投与 24 週後の HbA1c のベースラインからの変化量
安全性評価
・有害事象，低血糖事象，心血管イベント（臨床イベント判定委員会が判定した），特に注目すべき有害事象，臨床検査値，脈拍数</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・投与 52 週後の HbA1c のベースラインからの変化量
・投与 52 週後の HbA1c の 28 週時からの変化量

その他の有効性評価項目（要約）:
・治療目標効果の達成率（投与 24，52 週後の HbA1c が＜7.0%，＜6.5%）
・治療目標効果の達成率（投与 24，52 週後の HbA1c が 0.5%以上低下）
・投与 24，52 週後の FPG，体重，ウエスト周囲径，血圧のベースラインからの変化量
・救援治療薬の使用
・投与 24，52 週後の以下条件の複合評価項目（3 条件すべてに合致する場合）
-HbA1c：ベースラインから 0.5%以上低下
-収縮期血圧：ベースラインから 3mmHg を超える低下
-体重：ベースラインから 2%を超える減少</td></tr>
<tr><td>結果
（有効性）</td><td><u>・投与 24 週後の HbA1c のベースラインからの変化量</u>
主要評価項目である 24 週間の二重盲検治療期後の HbA1c のベースラインからの変化量では, E10/L5 群は L5＋プラセボ 10 群と比較して統計学的に有意な低下を示した。投与 24 週後の HbA1c のベースラインからの調整平均変化量（SE）は E10/L5 群で-0.93%（0.06），L5＋プラセボ 10 群で 0.21%（0.09）であり，2 群間の調整平均変化量の差は-1.14%［95%CI : -1.36, -0.91 ; p＜0.0001（MMRM : OC）］であった。

投与 24 週後の HbA1c（%）の投与前値からの調整平均変化量
<table><tr><td></td><td colspan="2">HbA1c（NGSP 値）（%）</td><td colspan="2">空腹時血糖値（mg/dL）</td></tr><tr><td></td><td>L5 投与群（N＝93）</td><td>E10/L5 配合錠 投与群（N＝182）</td><td>L5 投与群（N＝93）</td><td>E10/L5 配合錠 投与群（N＝182）</td></tr><tr><td>投与前値</td><td>8.36 (0.08)</td><td>8.27 (0.05)</td><td>178.39 (3.43)</td><td>177.25 (2.57)</td></tr><tr><td>24 週時の投与前値からの変化量</td><td>0.21 (0.09)</td><td>-0.93 (0.06)</td><td>4.34 (2.81)</td><td>-35.84 (1.79)</td></tr><tr><td>対照群との差 [95%CI]</td><td>－</td><td>-1.14 (0.11) [-1.36, -0.91]*</td><td>－</td><td>-40.18 (3.33) [-46.74, -33.62]*</td></tr></table>
投与前値：平均値（標準誤差：SE），投与前値からの変化量及び対照群との差：調整平均変化量（SE）
*：p＜0.0001［混合効果モデル反復測定（MMRM）：Observed case 法（OC）］</td></tr>
</table>

結果
（有効性）
（つづき）

・投与 52 週後の HbA1c のベースラインからの変化量
HbA1c 及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は表のとおりであった。

投与 52 週後の HbA1c（%）の投与前値からの調整平均変化量

	HbA1c（NGSP 値）（%）		空腹時血糖値（mg/dL）	
	L5 投与群（N＝93）	本配合錠投与群（E10/L5, E25/L5）*（N＝182）	L5 投与群（N＝93）	本配合錠投与群（E10/L5, E25/L5）*（N＝182）
投与前値	8.36 (0.08)	8.27 (0.05)	178.39 (3.43)	177.25 (2.57)
52 週時の投与前値からの変化量	0.06 (0.10)	-1.16 (0.06)	1.63 (3.05)	-38.48 (1.67)
対照群との差 [95%CI]	—	-1.22 (0.12) [-1.45, -0.99]	—	-40.11 (3.48) [-46.98, -33.25]

投与前値：平均値（SE），投与前値からの変化量及び対照群との差：調整平均変化量（SE）
*:投与28週時の増量の有無に関わらない集団（E10/L5を継続投与した患者及びE25/L5に増量して
投与した患者（MMRM：OC）

・投与 52 週後の HbA1c の 28 週時からの変化量
28 週目以降に E25/L5 配合錠に増量した E25/L5 投与群（124 例）における増量前［HbA1c（NGSP 値）（SE）: 7.48%（0.04）］からの HbA1c 変化量は-0.21%（0.03）であった。

結果
（安全性）

投与 24 週までに発現した副作用は，E10/L5 群で 15.4%（28/182 例），L5+プラセボ群で 3.2%（3/93 例）であった。主な副作用（2 例以上で発現）は，E10/L5 群では血中ケトン体増加（3.8%）であった。

増量期における副作用は, E25/L5 群で 10.3%（13/126 例）, E10/L5 群で 3.9%（2/51 例）及び L5 群［増量］で 5.0%（4/80 例）に発現し，L5 群での発現はなかった。主な副作用は，E25/L5 群では無症候性細菌尿（3.2%），膀胱炎（2.4%），L5 群［増量］では無症候性細菌尿（3.8%）であった。投与中止に至った副作用はなかった。

投与 52 週までに発現した副作用は, E10/L5 及び E25/L5 の全投与群の 20.3%（37/182 例），プラセボ群の 7.5%（7/93 例）報告された。最も多かった副作用は，E10/L5 及び E25/L5 の全投与群で血中ケトン体増加（4.4%）であった。重篤な副作用は, E25/L5 群で発現した 2 件（副腎新生物, 及び肺の悪性新生物），及び E10/L5 群で発現した 1 件（脳出血）であった。副腎新生物，及び肺の悪性新生物については，投与中止に至らず，患者は未回復であった。E10/L5 群で発現した脳出血は投与中止に至らなかったが，患者は投与 24 週後の visit を最後に 131 日目に死亡に至った。脳出血の事象名は往診医によって自宅で診断され，剖検は実施されなかった。これらの重篤な副作用はいずれも増量期に発現した。

低血糖の副作用発現割合は，本配合錠投与群 1.1%（2/182 例），L5 投与群 1.1%（1/93 例）であった。

2) 須崎恵子ほか：社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤国内第 III 相比較・検証試験

②エンパグリフロジン単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験及び長期投与試験（1275.13 試験）[1)]

目的	本試験は，独立した 2 つのパート（Part A 及び Part B）により構成された。 Part A では，E10 単剤 1 日 1 回を 16 週間経口投与しても血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者に対して，E10/L5 配合錠 1 日 1 回を 24 週間経口投与したときの有効性，安全性，及び忍容性を E10 及びプラセボ（E10＋プラセボ）を投与したときと比較した。 Part B では，E25 単剤 1 日 1 回を 16 週間経口投与しても血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者に対して E25/L5 配合錠 1 日 1 回を 24 週間経口投与したときの有効性，安全性，及び忍容性を E25 及びプラセボ（E25＋プラセボ）を投与したときと比較した。さらに最大 52 週間投与したときの有効性及び安全性を評価するため，24 週間の投与期間の後に，28 週間の延長投与期間を設定した。
試験デザイン	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
対象	エンパグリフロジン単剤で血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者 二重盲検期組入れ例数 447 例（Part A 215 例，Part B 232 例）
主な選択基準 （要約･抜粋）	・2 型糖尿病患者 ・糖尿病治療薬による治療を受けていない患者又は経口血糖降下薬 1 剤による治療を受けている患者 ・HbA1c（NGSP 値，以下同様）が 8.0～10.5%（治療を受けていない患者），7.5～10.5%（経口血糖降下薬 1 剤により治療中の患者）の患者 ・二重盲検治療期前に HbA1c が 7.5～10.0%の患者 ・20 歳以上の患者 ・BMI 40.0kg/m^2 以下の患者
主な除外基準 （要約･抜粋）	・急性冠症候群，脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往を有する患者 ・肝機能障害の徴候を示す患者 ・腎機能障害を有する患者 ・肥満外科手術又は慢性的吸収障害を引き起こす他の消化管手術を受けた患者 ・基底細胞癌又は扁平上皮癌以外の癌の既往歴又は癌治療を受けた患者 ・血液疾患を有する患者 ・抗肥満薬による治療を受けた患者，体重を不安定とする治療を実施している患者，等

投与方法	本試験では，患者のランダム化割付けを 2 回行った。 患者を E10 又は E25 に 1：1 でランダム化割付けし 16 週間のオープンラベル安定期に 1 日 1 回 1 錠の投与を行った。オープンラベル安定期を終了後，二重盲検治療期の投与スケジュールを模倣するために，患者は 2 週間のプラセボ導入期に入り，上記の E10 又は E25 各 1 錠に加えて E10/L5 配合錠のプラセボ又は E25/L5 配合錠のプラセボ各 1 錠の計 2 錠を投与された。16 週間のオープンラベル安定期及び 2 週間のプラセボ導入期完了後に選択基準に合致し，除外基準に抵触しなかった患者を，Part A では E10/L5 配合錠又は E10，及び Part B では E25/L5 配合錠又は E25 のいずれかに 1：1 でランダム化割付けした。 二重盲検治療期中に患者は治験薬を 2 錠服用した。オープンラベル安定期に E10 を投与された患者は E10/L5 配合錠及び E10 のプラセボ，又は E10/L5 配合錠のプラセボ及び E10 を（Part A），オープンラベル安定期に E25 を投与された患者は E25/L5 配合錠及び E25 のプラセボ，又は E25/L5 配合錠のプラセボ及び E25 を投与された（Part B）。Part B の患者のみ，二重盲検治療期は 52 週間とした。二重盲検治療期後に 2 週間の後観察期を設定した。
主要評価項目	有効性評価 ・投与 24 週後の HbA1c のベースラインからの変化量 安全性評価 ・有害事象，低血糖事象，心血管イベント（臨床イベント判定委員会が判定した），特に注目すべき有害事象，臨床検査値，バイタルサイン
副次評価項目	有効性の副次評価項目は設定しなかった。 その他の有効性評価項目（要約）： ・投与 52 週後の HbA1c のベースラインからの変化量 ・治療目標効果の達成率（投与 24，52 週後の HbA1c が＜7.0%，＜6.5%） ・治療目標効果の達成率（投与 24，52 週後の HbA1c が 0.5%以上低下） ・投与 24，52 週後の FPG，体重，ウエスト周囲径，血圧のベースラインからの変化量 ・救援治療薬の使用

結果
（有効性）

Part A
主要評価項目である投与 24 週後の HbA1c のベースラインからの変化量では，E10/L5 配合錠は E10＋プラセボに対して統計学的に有意な低下を示した。投与 24 週後の HbA1c のベースラインからの調整平均変化量（SE）は E10/L5 群で -0.94（0.05）％，E10＋プラセボ群で-0.12（0.06）％であった。E10＋プラセボ群と比較した E10/L5 群の投与 24 週後の HbA1c のベースラインからの調整平均変化量の差は-0.82％［95％信頼区間（CI）: -0.97，-0.67 ; p＜0.0001（MMRM : OC）］であった。

投与 24 週後の HbA1c（％）の投与前値からの調整平均変化量（E10 と E10/L5 の比較）

	HbA1c（NGSP 値）（％）		空腹時血糖値（mg/dL）	
	E10 投与群（N＝108）	E10/L5 配合錠投与群（N＝107）	E10 投与群（N＝108）	E10/L5 配合錠投与群（N＝107）
投与前値	8.40 (0.07)	8.34 (0.05)	159.04 (2.31)	159.25 (2.53)
24 週時の投与前値からの変化量	-0.12 (0.06)	-0.94 (0.05)	-2.09 (1.87)	-14.38 (1.81)
対照群との差 [95％CI]	–	-0.82 (0.08) [-0.97,-0.67]*	–	-12.29 (2.61) [-17.44,-7.15]*

投与前値：平均値（SE），投与前値からの変化量及び対照群との差：調整平均変化量（SE）
*：p＜0.0001（MMRM：OC）

Part B
投与 24 週後，52 週後の HbA1c のベースラインからの調整平均変化量では，E25/L5 配合錠は E25＋プラセボに対して統計学的に有意な低下を示した。投与 24 週後，52 週後の HbA1c のベースラインからの調整平均変化量（SE）はそれぞれ E25/L5 群で-0.91（0.05）％，-0.86（0.06）％，E25＋プラセボ群で-0.33（0.05）％，-0.27（0.06）％であった。E25＋プラセボ群と比較した E25/L5 群の投与 24 週後，52 週後の HbA1c のベースラインからの調整平均変化量の差はそれぞれ -0.59％［95％CI : -0.73，-0.45 ; p＜0.0001（MMRM : OC）］，-0.59％［95％CI : -0.75，-0.42 ; p＜0.0001（MMRM : OC）］であった。

結果
（有効性）
（つづき）

投与 24, 52 週後の HbA1c（%）の投与前値からの調整平均変化量（E25 と E25/L5 の比較）

	HbA1c（NGSP 値）（%）		空腹時血糖値（mg/dL）	
	E25 投与群（N＝116）	E25/L5 配合錠投与群（N＝116）	E25 投与群（N＝116）	E25/L5 配合錠投与群（N＝116）
投与前値	8.26 (0.06)	8.27 (0.05)	149.11 (1.95)	151.78 (2.09)
24 週時の投与前値からの変化量	-0.33 (0.05)	-0.91 (0.05)	-4.05 (1.71)	-9.45 (1.69)
対照群との差 [95%CI]	－	-0.59 (0.07) [-0.73,-0.45]*	－	-5.41 (2.41) [-10.16,-0.65]**
52 週時の投与前値からの変化量	-0.27 (0.06)	-0.86 (0.06)	-0.60 (2.12)	-7.13 (1.84)
対照群との差 [95%CI]	－	-0.59 (0.08) [-0.75,-0.42]	－	-6.53 (2.81) [-12.09,-0.97]

投与前値：平均値（SE），投与前値からの変化量及び対照群との差：調整平均変化量（SE）
*：p＜0.0001，**：p＝0.0260（MMRM：OC）

結果
（安全性）

Part A

投与 24 週までに発現した副作用は E10/L5 群の 12.1%（13/107 例）及び E10＋プラセボ群の 14.8%（16/108 例）であった。主な副作用（2 例以上で発現）は，E10/L5 群ではリパーゼ増加（2.8%）及び血中ケトン体増加（1.9%）であり，E10＋プラセボ群では血中ケトン体増加（8.3%）であった。
重篤な副作用及び死亡例はなかった。

Part B

投与 24 週までに発現した副作用は E25/L5 群の 21.6%（25/116 例）及び E25＋プラセボ群の 17.2%（20/116 例）であった。主な副作用（2 例以上で発現）は，E25/L5 群で血中ケトン体増加（9.5%），無症候性細菌尿（2.6%），ケトーシス，体重減少及び尿中ケトン体陽性（各 1.7%）であり，E25＋プラセボ群では血中ケトン体増加及び体重減少（各 4.3%），無症候性細菌尿（2.6%）及び外陰部膣カンジダ症（1.7%）であった。

投与 52 週までに発現した副作用は E25/L5 群の 28.4%（33/116 例）及び E25＋プラセボ群の 19.8%（23/116 例）であった。主な副作用（2 例以上で発現）は，E25/L5 群で血中ケトン体増加（13.8%），無症候性細菌尿，尿中ケトン体陽性（各 3.4%），遊離脂肪酸増加（2.6%），ケトーシス，体重減少（各 1.7%）であり，E25＋プラセボ群では血中ケトン体増加（7.8%），体重減少（4.3%），無症候性細菌尿（2.6%），外陰部膣カンジダ症，便秘（各 1.7%）であった。

重篤な副作用は薬物性肝障害が E25/L5 群の 1 例報告された。なお，本症例は投与中止に至っており，患者は回復した。また，死亡例はなかった。

低血糖の副作用は E25 投与群の 0.9%（1/116 例）にみられ，E10 投与群，E10/L5 配合錠投与群，及び E25/L5 配合錠投与群ではみられなかった。

1) 田中優子ほか：社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤国内第 III 相比較・検証試験

2）安全性試験

①エンパグリフロジン単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験及び長期投与試験（1275.13 試験）[1)]

エンパグリフロジン単剤で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者447例を対象に，E10/L5 配合錠もしくは E25/L5 配合錠を 1 日 1 回 24 週間経口投与し，さらに E25/L5 配合錠を投与した患者には引き続き計 52 週まで投与を継続し，それぞれ E10 及び E25 投与と比較した。投与 24 週までに発現した副作用は E25/L5 群の 21.6%（25/116 例）及び E25＋プラセボ群の 17.2%（20/116 例）であった。主な副作用（2 例以上で発現）は，E25/L5 群で血中ケトン体増加（9.5%），無症候性細菌尿（2.6%），ケトーシス，体重減少及び尿中ケトン体陽性（各 1.7%）であり，E25＋プラセボ群では血中ケトン体増加及び体重減少（各 4.3%），無症候性細菌尿（2.6%），及び外陰部腟カンジダ症（1.7%）であった。他の副作用はいずれも各投与群 1 例の発現であった。

投与 52 週までに発現した副作用は E25/L5 群の 28.4%（33/116 例）及び E25＋プラセボ群の 19.8%（23/116 例）であった。主な副作用（2 例以上で発現）は，E25/L5 群で血中ケトン体増加（13.8%），無症候性細菌尿，尿中ケトン体陽性（各 3.4%），遊離脂肪酸増加（2.6%），ケトーシス，体重減少（各 1.7%）であり，E25＋プラセボ群では血中ケトン体増加（7.8%），体重減少（4.3%），無症候性細菌尿（2.6%），外陰部腟カンジダ症，便秘（各 1.7%）であった。他の副作用はいずれも各投与群 1 例の発現であった。

重篤な副作用は投与 28 週までに薬物性肝障害が 1 例発現した。28～52 週に発現した重篤な副作用はなかった。また，死亡例はなかった。E25/L5 配合錠による 52 週間の長期投与は安全で忍容性が良好であると考えられた。

（試験の詳細は，「Ⅴ．5．(4) 1) 有用性検証試験」の項参照）

1) 田中優子ほか：社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤国内第 III 相比較・検証試験

②リナグリプチン単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験及び長期投与試験（1275.19 試験）[2)]

リナグリプチンによる単剤治療で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者 275 例を対象に，E10/L5 配合錠を 1 日 1 回 24 週間経口投与し，さらに 24 週投与時の HbA1c（NGSP 値）が 7.0%未満の患者には引き続き E10/L5 配合錠を，7.0%以上の患者には E25/L5 配合錠を 28 週目以降 24 週間継続投与し（計 52 週間），L5 投与と比較した。投与 28 週までに発現した副作用は，E10/L5 群で 15.4%（28/182 例），L5+プラセボ群で 3.2%（3/93 例）であった。主な副作用（2 例以上で発現）は，E10/L5 群では血中ケトン体増加（3.8%），無症候性細菌尿（3.8%），便秘（1.6%），頻尿（1.6%），口渇（1.6%），外陰腟真菌感染（1.1%），低血糖（1.1%），発疹（1.1%）であった。増量期における副作用は，E25/L5 群で 10.3%（13/126 例），E10/L5 群で 3.9%（2/51 例）及び L5 群［増量］で 5.0%（4/80 例）に発現し，L5 群での発現はなかった。主な副作用は，E25/L5 群では無症候性細菌尿（3.2%），膀胱炎（2.4%），L5 群［増量］では無症候性細菌尿（3.8%）であった。投与中止に至った副作用はなかった。

投与 52 週までに発現した副作用は，E10/L5 及び E25/L5 の全投与群の 20.3%（37/182 例），プラセボ群の 7.5%（7/93 例）報告された。最も多かった副作用は，E10/L5 及び E25/L5 の全投与群で血中ケトン体増加（4.4%），無症候性細菌尿（3.3%），膀胱炎（2.2%），頻尿（2.2%），便秘（1.6%），

口渇（1.6%），外陰膣真菌感染（1.1%），低血糖（1.1%），発疹（1.1%），外陰膣そう痒症（1.1%）であった。

重篤な副作用は，E25/L5 群で発現した 2 件（副腎新生物，及び肺の悪性新生物），及び E10/L5 群で発現した 1 件（脳出血）であり，E10/L5 群で発現した脳出血は死亡に至った。これらの重篤な副作用はいずれも 28～52 週に発現した。E10/L5 及び 25/L5 配合剤の 52 週間投与における忍容性は良好で，特筆すべき新たな安全性の懸念はみられなかった。

（試験の詳細は，「Ⅴ．5．(4)1) 有用性検証試験」の項参照）

2) 須崎恵子ほか：社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤国内第 III 相比較・検証試験

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査

A) 長期使用に関する特定使用成績調査（終了）

調査の目的	2 型糖尿病患者に対するトラディアンス配合錠 AP 及び同配合錠 BP の，使用実態下での長期使用時の安全性について確認した。
調査方式	連続調査方式
症例数	調査票収集症例数 1159 例
調査期間等	調査期間：2019 年 1 月～2021 年 4 月，観察期間：52 週
主な観察項目	副作用の発現状況，重篤な有害事象の発現状況
主な試験結果	安全性解析対象症例 1146 例中，副作用の発現割合は 2.79%（32/1146 例）であった。主な副作用（2 例以上）は，「膀胱炎」0.35%（4/1146 例），「尿路感染」，「糖尿病」及び「グリコヘモグロビン増加」各 0.26%（3/1146 例），「低血糖」，「筋痙縮」，「陰部そう痒症」及び「尿中ケトン体陽性」各 0.17%（2/1146 例）であった。重篤な有害事象は 40 例に認められ，発現割合は 3.49%（40/1146 例）であった。主な重篤な有害事象（2 例以上）は，「脳梗塞」0.35%（4/1146 例），並びに「結腸癌」，「膵癌」及び「心不全」各 0.17%（2/1146 例）であった。重篤な有害事象のうち，本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象（重篤な副作用）は 1 例（0.09%）「頚動脈閉塞」であった。本調査の安全性検討事項として設定していた「体液量減少に関連する事象」の副作用は 1 例，「低血糖」の副作用は 2 例認められた。高齢者（75 歳以上）は 253 例収集され，副作用発現割合は 0.79%（2/253 例）であった。また，腎機能障害患者（本剤投与前 eGFR が 45mL/min/1.73m^2 未満）は 65 例収集され，副作用は認められなかった。 また，その他の結果として，有効性解析対象症例 1109 例のうち，HbA1c は投与開始前で 7.66±1.21%，投与終了時点で 7.27±1.01%であった。ベースラインから終了時点までの変化量は−0.39±1.13%であった。

② その他

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

エンパグリフロジン：SGLT2 阻害薬（イプラグリフロジン L-プロリン，ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物，ルセオグリフロジン水和物，トホグリフロジン水和物，カナグリフロジン水和物）

リナグリプチン：DPP-4 阻害薬（シタグリプチンリン酸塩水和物，ビルダグリプチン，アログリプチン安息香酸塩，テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物，アナグリプチン，サキサグリプチン，オマリグリプチン，トレラグリプチン）

DPP-4 阻害薬/SGLT2 阻害薬配合剤（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，シタグリプチンリン酸塩水和物/イプラグリフロジン L-プロリン）

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

［エンパグリフロジン］

腎臓でろ過されたグルコースは近位尿細管に存在する SGLT2 によってほぼ完全に再吸収され，わずかではあるが SGLT1 によっても再吸収される [11]。エンパグリフロジンは SGLT2 選択的な競合阻害剤で，腎臓によるグルコースの再吸収を阻害することにより尿中グルコース排泄量を増加させ，血糖を低下させる [12]。

［リナグリプチン］

リナグリプチンは DPP-4 の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である。DPP-4 は膜結合型プロテアーゼで，腎臓，肝臓，腸，リンパ球及び血管内皮細胞など多くの組織に広く発現しており，インクレチンと呼ばれる GLP-1 と GIP を不活性化する。リナグリプチンは DPP-4 活性を阻害することで，GLP-1 と GIP レベルを上昇させ，これらインクレチンによる強力なグルコース依存性インスリン分泌刺激作用により，インスリン分泌が促進される。さらに，GLP-1 の作用によりグルカゴン放出も抑制される [13]。これらの作用により食後の血糖コントロールが改善される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

エンパグリフロジンとリナグリプチンの併用投与時の血糖低下作用（ラット）[14]

Zucker Diabetic Fatty（ZDF）ラットにエンパグリフロジンとリナグリプチンをそれぞれ単剤で，あるいは併用で単回経口投与し，投与 30 分後から経口糖負荷試験を実施した。AUC により評価した血漿グルコース濃度の変動は，対照群に比べて各薬剤の単剤投与群で有意に低下し，両剤併用投与群では，各単剤投与群に比べてより顕著な血漿グルコース濃度の低下作用が得られた。

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

1) SGLT2 阻害作用

In vitro 試験で，エンパグリフロジンはヒト SGLT2 を選択的に阻害し（IC_{50}：1.3nM），ヒト SGLT1（IC_{50}：6278nM）と比較して約 5000 倍の選択性を示した [15]。

2) 尿中グルコース排泄促進作用

糖尿病モデル動物（db/db マウス及び ZDF ラット）において，エンパグリフロジンは単回経口投与により尿中グルコース排泄量（投与後 7 時間）を増加させた[12]。

日本人 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン 1mg，5mg，10mg，25mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べ投与 28 日目の投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた[16]。

注）エンパグリフロジンの承認された用法・用量は次のとおりである。

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。

3) 血糖低下作用

糖尿病モデル動物（db/db マウス及び ZDF ラット）において，エンパグリフロジンは単回経口投与により血糖低下作用を示した[12]。さらに，ZDF ラットにおいて，エンパグリフロジンは 1 日 1 回 5 週間反復経口投与により，投与 22 日目（摂食下）及び投与 37 日目（絶食下）の血中グルコース濃度及び HbA1c を低下させた[17]。

日本人 2 型糖尿病患者にプラセボ，E10 又は E25 を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べ HbA1c を低下させた[18]。

［リナグリプチン］

1) DPP-4 阻害作用

リナグリプチンは，*in vitro* において，ヒト DPP-4（血漿，Caco-2 細胞由来）の活性を選択的に阻害する（IC_{50} 値：1～3.6nM）[19]。リナグリプチンの薬物動態特性により，血漿中 DPP-4 活性に対する阻害作用（80%以上）は 24 時間持続する[20]。

2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

リナグリプチンは正常動物（マウス及びラット）において, GLP-1 とインスリンの分泌を増大し, グルコース負荷試験による血糖値上昇を有意に抑制した[19]。さらに, 2 型糖尿病モデル動物（db/db マウス，Zucker Fatty ラット，ZDF ラット）において，グルコース負荷試験による血糖値上昇を有意に抑制し[19]，重度のインスリン抵抗性を持つ db/db マウスにおいて，HbA1c を有意に低下させた[21]。

日本人の 2 型糖尿病患者において，リナグリプチンは血中 GLP-1 濃度を増加させ，血糖値を低下させた[22]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（外国人データ）[3), 4)]

健康成人を対象として,本剤又は単剤併用をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した。本剤（E10/L5 配合錠）と単剤併用（E10 と L5）投与後（56 例），並びに本剤（E25/L5 配合錠）と単剤併用（E25 と L5）投与後（42 例）の血漿中濃度推移データ，薬物動態パラメータを下記に示す。本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは，単剤併用時と類似しており，生物学的同等性の基準を満たす製剤であることが確認されている。

E10/L5 配合錠

E25/L5 配合錠

健康成人に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移（算術平均値＋標準偏差）

健康成人に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

	エンパグリフロジン		リナグリプチン	
	本剤	単剤併用	本剤	単剤併用
10mg/5mg	N＝55	N＝54	N＝55	N＝54
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nM・h]	2590 (17.5)	2560 (19.3)	288 (23.0)	291 (23.6)
C_{max} [nM]	380 (24.6)	374 (22.4)	9.92 (36.6)	9.35 (42.7)
t_{max} [h]	1.50 (0.667-4.00)	1.02 (0.667-4.00)	2.02 (0.333-6.03)	2.00 (0.333-6.02)
$t_{1/2}$ [h]	10.1 (27.4)	10.3 (24.1)	54.4 (21.0)	55.1 (22.9)
25mg/5mg	N＝42	N＝40	N＝42	N＝40
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nM・h]	6110 (21.2)	5840 (20.5)	271 (22.1)	256 (21.7)
C_{max} [nM]	892 (26.5)	826 (23.5)	8.71 (37.0)	7.83 (30.5)
t_{max} [h]	1.50 (0.667-4.00)	1.25 (0.667-3.98)	1.50 (0.333-6.03)	1.75 (0.667-10.0)
$t_{1/2}$ [h]	14.0 (35.6)	13.7 (37.4)	55.3 (18.7)	56.0 (26.6)

算術平均値（変動係数%），t_{max} は中央値（最小値-最大値）

2) 反復投与

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

日本人 2 型糖尿病患者に，E10 及び E25 を空腹時 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移，薬物動態パラメータを下記に示す。C_{max} 及び AUC から算出した累積係数は 1.33 以下であった [16]。

2 型糖尿病患者に 10mg 及び 25mg を空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移

（算術平均値＋標準偏差，投与 1 日目 N＝20 及び 19，投与 28 日目 N＝18 及び 17）

2 型糖尿病患者に空腹時反復経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

	$AUC_{\tau,ss}$ [nM・h]	$C_{max,ss}$ [nM]	$t_{max,ss}$ [h]	$t_{1/2,ss}$ [h]
10mg（N＝18）	2610 (16.2)	407 (25.8)	1.50 (0.967-4.00)	14.3 (38.3)
25mg（N＝17）	6460 (21.1)	869 (30.2)	1.50 (0.967-6.00)	18.0 (40.7)

算術平均値（変動係数%），$t_{max,ss}$ は中央値（最小値－最大値）

（外国人データ）外国人健康成人男性（16 例）にエンパグリフロジン 50mg（E50）を 1 日 1 回経口投与した場合，エンパグリフロジンの血漿中濃度は 5 回目の投与までに定常状態に達した [23]。

注）エンパグリフロジンの承認された用法・用量は次のとおりである。

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。

［リナグリプチン］

日本人健康成人男性に，L5 を空腹時 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を下記に示す。投与 3 日後には見かけ上一定濃度となった。AUC_{τ} から算出した累積係数の幾何平均値は 1.28 であり，終末相での長い半減期はリナグリプチンの累積には寄与していないと考えられる[20]。リナグリプチンの薬物動態的な特徴を表すと考えられる AUC の累積係数から算出した半減期は 12.2 時間であった[24]。

健康成人男性に 5mg 空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差，N＝6）

健康成人男性に 5mg 空腹時反復経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

	AUC_{τ} [nM·h]	C_{max} [nM]	t_{max} [h]	$t_{1/2}$ [h]
投与 1 日目	151 (26.6)	8.71 (35.3)	5.00 (0.500-6.00)	NC
投与 12 日目	193 (16.2)	12.0 (29.1)	2.25 (0.500-6.00)	143 (16.5)

N＝6，NC＝算出せず，幾何平均値（幾何変動係数%），t_{max} は中央値（最小値-最大値）

$t_{1/2}$：終末相での半減期

日本人 2 型糖尿病患者（159 例）に L5 を 1 日 1 回 26 週間投与したときのトラフ時の血漿中濃度の幾何平均値（幾何変動係数%）は 6.42nM（33.0%）～7.15nM（30.5%）であった[25]。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響[6]

日本人健康成人男性（22 例）に，本剤（E25/L5 配合錠）を空腹時及び食後に単回経口投与したとき，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）とその 90%信頼区間は，エンパグリフロジンで 74.9［66.3, 84.6］%及び 86.0［83.4, 88.7］%，リナグリプチンで 55.7［48.2, 64.3］%及び 82.2［78.4, 86.2］%と空腹時投与と比較して食後投与で低かった。空腹時投与と比較して食後投与 t_{max} の中央値はエンパグリフロジンで 1.0 時間，リナグリプチンで 0.5 時間延長した。

2) 併用薬の影響

エンパグリフロジンとリナグリプチンの併用（外国人データ）[7)]

健康成人男性（16 例）に，E50 と L5 を 1 日 1 回 7 日間反復併用投与した場合，エンパグリフロジン及びリナグリプチンの薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった。

注）エンパグリフロジンの承認された用法・用量は次のとおりである。

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。

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

①ゲムフィブロジルとの併用（外国人データ）[26)]

健康成人（18 例）にゲムフィブロジル（国内未承認）（OATP1B1，OAT3 及び CYP2C8 の阻害剤）600mg 1 日 2 回（1200mg/日）5 日間反復経口投与し，ゲムフィブロジル（国内未承認）投与開始後 3 日目に E25 を単回経口併用投与した場合，エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は $AUC_{0\text{-}\infty}$ で 159［152, 166］%，C_{max} で 115［106, 125］%であった。

②リファンピシンとの併用（外国人データ）[27)]

健康成人（18 例）に E10 と，リファンピシン（OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤）600mg を単回経口併用投与した場合，エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は $AUC_{0\text{-}\infty}$ で 135［130, 141］%，C_{max} で 175［160, 192］%であった。

③プロベネシドとの併用（外国人データ）[27)]

健康成人（16 例）にプロベネシド（OAT3 及び UGT の阻害剤）500mg を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与し，プロベネシド投与開始後 2 日目に E10 を単回経口併用投与した場合，エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は $AUC_{0\text{-}\infty}$ で 153［146, 161］%，C_{max} で 126［114, 139］%であった。

① その他の薬物との併用（外国人データ）

エンパグリフロジンの薬物動態はメトホルミン[28)]，グリメピリド[23)]，ピオグリタゾン[29), 30)]，シタグリプチン[31)]，リナグリプチン[7)]，ワルファリン[32)]，ベラパミル[33)]，ラミプリル（国内未承認）[33)]，シンバスタチン[34)]，利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）[35)]との併用による影響はみられなかった。また，エンパグリフロジンの併用によるメトホルミン[34)]，グリメピリド[23)]，ピオグリタゾン[29), 30)]，シタグリプチン[31)]，リナグリプチン[7)]，ワルファリン[32)]，ジゴキシン[33)]，ラミプリル（国内未承認）[33)]，シンバスタチン[34)]，利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）[35)]，経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）[36)]の薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった。

エンパグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬用量	エンパグリフロジン用量	薬物動態パラメータ幾何平均値の比（%）（90%CI）併用/単独	
			$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
メトホルミン	1000mg 1 日 2 回	50mg 注 1) 1 日 1 回	96.9 (92.3, 102)	100 (88.8, 114)
グリメピリド	1mg 単回	50mg 注 1) 1 日 1 回	95.2 (92.0, 98.5)	95.6 (88.2, 103)
ピオグリタゾン	45mg 1 日 1 回	50mg 注 1) 1 日 1 回	100 (96.1, 105)	93.4 (85.1, 103)
シタグリプチン	100mg 1 日 1 回	50mg 注 1) 1 日 1 回	110 (104, 117)	108 (97.0, 119)
リナグリプチン	5mg 1 日 1 回	50mg 注 1) 1 日 1 回	102 (96.5, 107)	88.3 (78.8, 98.9)
ワルファリン	25mg 単回	25mg 1 日 1 回	101 (96.9, 105)	101 (89.8, 113)
ベラパミル	120mg 単回	25mg 単回注 2)	103 (98.9, 107)	92.4 (85.4, 100)
ラミプリル	5mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	96.6 (93.1, 100)	105 (97.7, 112)
シンバスタチン	40mg 単回	25mg 単回注 2)	102 (98.9, 105)	109 (96.9, 124)
ヒドロクロロチアジド	25mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	107 (97.1, 118)	103 (88.6, 119)
トラセミド	5mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	108 (100, 116)	108 (97.9, 118)

注 1）エンパグリフロジンの承認用量は 10mg 及び 25mg
注 2）単回投与での評価のため，$AUC_{0-\infty}$，C_{max} から計算

併用薬の薬物動態に及ぼすエンパグリフロジンの影響

併用薬	併用薬用量	エンパグリフロジン用量	薬物動態パラメータ幾何平均値の比（%）（90%CI）併用/単独	
			$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
メトホルミン	1000mg 1 日 2 回	50mg 注 1) 1 日 1 回	101 (95.9, 106)	104 (96.5, 111)
グリメピリド	1mg 単回注 2)	50mg 注 1) 1 日 1 回	93.3 (86.1, 101)	104 (89.5, 121)
ピオグリタゾン	45mg 1 日 1 回	10mg 1 日 1 回	ピオグリタゾン	
			90.0 (77.9, 104)	87.7 (73.9, 104)
			ピオグリタゾン M-III	
			99.4 (87.4, 113)	95.7 (77.3, 119)
			ピオグリタゾン M-IV	
			95.0 (85.3, 106)	92.6 (77.3, 111)
		25mg 1 日 1 回	ピオグリタゾン	
			89.0 (72.7, 109)	90.2 (66.8, 122)
			ピオグリタゾン M-III	
			99.5 (89.1, 111)	104 (80.8, 133)
			ピオグリタゾン M-IV	
			101 (91.6, 111)	113 (90.8, 139)
		50mg 注 1) 1 日 1 回	ピオグリタゾン	
			91.1 (77.4, 107)	89.9 (71.0, 114)
			ピオグリタゾン M-III	
			98.9 (90.7, 108)	91.9 (77.1, 110)
			ピオグリタゾン M-IV	
			96.1 (91.9, 101)	89.0 (76.5, 103)
シタグリプチン	100mg 1 日 1 回	50mg 注 1) 1 日 1 回	103 (99.0, 107)	109 (101, 117)
リナグリプチン	5mg 1 日 1 回	50mg 注 1) 1 日 1 回	103 (96.1, 111)	102 (86.9, 119)
ワルファリン	25mg 単回注 2)	25mg 1 日 1 回	R-ワルファリン	
			98.5 (95.3, 102)	97.9 (91.1, 105)
			S-ワルファリン	
			95.9 (93.4, 98.4)	98.9 (91.8, 106)
ジゴキシン	0.5mg 単回注 2)	25mg 1 日 1 回	106 (96.7, 116)	114 (99.3, 131)
ラミプリル	5mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	ラミプリル	
			108 (101, 116)	104 (89.7, 120)
			ラミプリラート	
			98.7 (96.0, 101)	98.3 (92.7, 104)
シンバスタチン	40mg 単回注 2)	25mg 単回	シンバスタチン	
			101 (80.1, 128)	97.2 (76.3, 124)
			シンバスタチン酸	
			105 (90.1, 122)	97.3 (84.9, 111)
ヒドロクロロチアジド	25mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	96.3 (89.1, 104)	102 (88.6, 117)
トラセミド	5mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	トラセミド	
			101 (99.1, 104)	104 (93.8, 116)
			トラセミド-M1	
			104 (100, 109)	103 (94.1, 112)
			トラセミド-M3	
			103 (95.9, 111)	102 (97.7, 107)
エチニルエストラジオール	30μg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	103 (97.6, 108)	99.2 (93.4, 105)
レボノルゲストレル	150μg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	102 (98.5, 105)	106 (99.5, 113)

注 1）エンパグリフロジンの承認用量は 10mg 及び 25mg
注 2）単回投与での評価のため，$AUC_{0-\infty}$，C_{max} から計算

［リナグリプチン］

①リトナビルとの併用（外国人データ）[37)]

健康成人（12 例）に L5 とリトナビル 200mg 1 日 2 回を併用投与した場合，リナグリプチンの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} はリナグリプチン単独投与に比べて 2 倍及び 3 倍上昇した。

②リファンピシンとの併用（外国人データ）[38)]

健康成人（16 例）に L5 1 日 1 回及びリファンピシン 600mg 1 日 1 回 6 日間併用投与した場合，リナグリプチンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は，それぞれ 40%及び 44%低下した。

③シンバスタチンとの併用（外国人データ）[39)]

健康成人（20 例）に L10 1 日 1 回とシンバスタチン 40mg 1 日 1 回 6 日間併用投与した場合，シンバスタチン及びシンバスタチン酸の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ はリナグリプチン併用投与により 10～34%上昇した。

④メトホルミンとの併用（外国人データ）[40)]

健康成人（16 例）に L10 1 日 1 回とメトホルミン 850mg 1 日 3 回（2550mg/日）3 日間併用投与した場合，メトホルミンの $AUC_{\tau,ss}$ にリナグリプチン併用投与の影響はみられなかったが，$C_{max,ss}$ は 11%低下した。リナグリプチンの $C_{max,ss}$ にメトホルミン併用投与の影響はみられなかったが，$AUC_{\tau,ss}$ は 20%上昇した。

⑤ピオグリタゾンとの併用（外国人データ）[41)]

健康成人（20 例）に L10 1 日 1 回とピオグリタゾン 45mg 1 日 1 回 7 日間併用投与した場合，リナグリプチンの薬物動態に対するピオグリタゾン併用投与の影響はみられなかった。ピオグリタゾンの $AUC_{\tau,ss}$ にリナグリプチン併用投与の影響はみられなかったが，$C_{max,ss}$ は 14%低下した。ピオグリタゾンの活性代謝物である M-III 及び M-IV の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ にリナグリプチン併用投与の影響はみられなかった。

⑥グリベンクラミドとの併用（外国人データ）[42)]

健康成人（20 例）に L5 1 日 1 回とグリベンクラミド 1.75mg 単回併用投与した場合，リナグリプチンの薬物動態に対するグリベンクラミド併用投与の影響はみられなかった。グリベンクラミドの $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} はリナグリプチン併用投与により 14%低下した。

⑦その他の薬剤との併用（外国人データ）

ワルファリン[43)]，ジゴキシン[44)]，経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）[45)]との薬物相互作用試験の結果，リナグリプチンとの併用投与による，これらの薬剤の薬物動態に対する影響はみられなかった。

注）リナグリプチンの承認された用法・用量は次のとおりである。

通常，成人にはリナグリプチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析又は母集団PK解析により算出した。母集団PK解析では吸収ラグタイム，一次速度吸収及び一次速度消失を仮定した2-コンパートメントモデルを用いた。

［リナグリプチン］[46), 47)]

外国人又は日本人を対象とした臨床試験から得られた血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析を行った。これらの解析から得られた最終モデルは中央コンパートメント及び末梢コンパートメントにおける飽和的蛋白結合（高親和性/低結合能）を組み込んだ2コンパートメントモデルであった。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

吸収速度定数（ka）：0.192h^{-1}（母集団PK解析による推定値）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

日本人健康成人男性にE10及びE25を空腹時単回投与したときの終末相の消失速度定数はそれぞれ0.0748及び0.0649h^{-1}であった。

(4) クリアランス

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］[48)]

11.0L/h（母集団PK解析による見かけの経口クリアランス代表値）

日本人健康成人男性（各6例）にE10及びE25を単回経口投与したときの腎クリアランスはそれぞれ29.9mL/min及び34.8mL/minであった。

［リナグリプチン］[20)]

日本人健康成人男性にL5を12日間反復投与した定常状態における見かけのクリアランス（CL/F_{ss}）は913mL/minであった。

(5) 分布容積

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

76.5L（母集団PK解析による見かけの定常状態の分布容積の推定値）

［リナグリプチン］[20)]

日本人健康成人男性にL5を12日間反復投与した定常状態における見かけの分布容積（V_z/F_{ss}）は11300Lであった。

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］[49)]

ラグタイムのある一次吸収を含む 2-コンパートメントモデル

母集団 PK 解析を，非線形混合効果モデリング（NONMEM®）ソフトウェア Version 7.2（ICON Development Solutions, Hanover, MD）を用いて，非線形混合効果モデルにより実施した。モデルの選択は，種々の goodness-of-fit criteria により行った。PK パラメータに対する共変量の影響の評価は，フル共変量モデル法を用いて行った。

［リナグリプチン］（外国人データ）[46)]

中央コンパートメント及び末梢コンパートメントにおける飽和的蛋白結合（高親和性/低結合能）を組み込んだ 2-コンパートメントモデル

NONMEM ソフトウェアシステムを用いて，非線形混合効果モデルによる母集団解析を実施した。薬物動態に対する共変量の影響の検討は，変数増加/変数減少法を用いて行った。

Quantitative predictice check により，モデルの推定精度を評価した。また，シミュレーションにより，リナグリプチンの薬物動態に対する統計学的に有意であった共変量の影響を評価した。

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］[49)]

日本人を対象とした母集団解析の結果，エンパグリフロジンの CL/F は eGFR の低下に伴って低下し，eGFR が 60，30，15mL/min/1.73m^2 の患者では，eGFR が 100mL/min/1.73m^2 の患者に比べ，$AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ 19.5，51.9，93.1％高くなると予測された。その他の変動要因（性別，年齢，人種, AST 及び総蛋白）で PK パラメータの一部に差が認められたが, その影響は僅かであった。

［リナグリプチン］（外国人データ）[46)]

外国人を対象とした母集団薬物動態解析の結果，メトホルミン併用，体重，γ グルタミルトランスフェラーゼ，投与前の DPP-4 活性，製剤，年齢，体重，性別及び BMI が統計的に有意な共変量であることが明らかになったが，個々の共変量による影響は小さく（20％未満），いずれの共変量の影響も臨床的に問題となるものでないと考えられた。

４．吸　　収

該当資料なし

〈参考〉

［リナグリプチン］（外国人データ）[50)]

吸収率：外国人健康男性に ^{14}C-リナグリプチン 5mg を静脈内投与及び ^{14}C-リナグリプチン 10mg を経口投与したときの血漿中総放射能の曝露量の比較に基づく吸収率は 36.7%であった。

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

エンパグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティの検討は行っていないが，日本人健康成人男性（各 6 例）に，E10 及び E25 を空腹時単回投与したときの投与後 72 時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ投与量の 21.3%及び 22.9%であり [48]，絶対バイオアベイラビリティはそれ以上であると推察される。

［リナグリプチン］（外国人データ）[51]

外国人健康成人男性に，L10 を錠剤として経口投与したとき及び L5 を静脈内投与したとき（各 10 例）のデータを用いて絶対バイオアベイラビリティを算出した結果，約 30%であった（母集団薬物動態解析による推定値）。

注）リナグリプチンの承認された用法・用量は次のとおりである。

通常，成人にはリナグリプチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。

５．分　　布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］（ラット）[52]

ラットに ^{14}C-エンパグリフロジンを 5mg/kg 経口投与したとき，中枢神経系の組織（小脳，大脳，延髄，嗅脳，脊髄）に放射能は検出されなかった。

［リナグリプチン］（ラット・マウス）[53]

通過しなかった（経口投与）。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］（ラット）[54]

妊娠ラットに ^{14}C-エンパグリフロジンを 5mg/kg 経口投与したとき，胎児に低い放射能濃度が認められた。

［リナグリプチン］（ラット・ウサギ）

血液胎盤関門を通過し，胚にまで分布することが示された（ラット [55, 56] 及びウサギ [57]）。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］（ラット）[54)]

授乳ラットに ^{14}C-エンパグリフロジンを 5mg/kg 経口投与したとき，乳汁/血漿中放射能濃度比は投与 1 時間後で 0.634，投与 8 時間後で 5.00 であった。

［リナグリプチン］（ラット）[58)]

30mg/kg の ^{14}C-リナグリプチンをラットに経口投与すると，投与関連放射能の 0.35％（平均値）が 24 時間以内に乳汁中に移行した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

（外国人データ）外国人健康成人男性（8 例）に ^{14}C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を経口投与したときの血球/血漿の放射能濃度の分布比は 28.6～36.8％であった [59)]。

（ラット）有色ラットに ^{14}C-エンパグリフロジンを 5mg/kg 経口投与したときの組織中放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。経口投与後の放射能の組織への分布はわずかであった。投与 1 時間後に最高血漿中放射能濃度（C_{max}；447ng Eq/g）が認められた。各組織中の放射能は投与 1 時間後に C_{max} に到達し，投与 72 時間後までに組織から消失した。C_{max} が高かった組織は，肝臓，腎皮質，腎臓，腎髄質及び盲腸であった。中枢神経系の組織（小脳，大脳，延髄，嗅脳，脊髄）及び眼球や皮膚のメラニン含有組織では，放射能は検出されなかった [52)]。

有色ラットに ^{14}C-エンパグリフロジンを 5mg/kg 経口投与したときの組織中放射能濃度

組織	1 時間		8 時間		24 時間		72 時間	
	[ng Eq/g]	組織/血漿比	[ng Eq/g]	組織/血漿比	[ng Eq/g]	組織/血漿比	[ng Eq/g]	組織/血漿比
副腎	297	0.706	ND	NA	ND	NA	ND	NA
胆汁	12400	29.9	ND	NA	ND	NA	ND	NA
盲腸	1470	3.64	172	5.82	ND	NA	ND	NA
盲腸内容物	35900	--	37300	--	4390	--	103	--
食道内容物	2930	--	ND	--	ND	--	ND	--
食道	897	2.25	ND	NA	ND	NA	ND	NA
眼窩外涙腺	215	0.488	ND	NA	ND	NA	ND	NA
腎臓	2540	5.78	880	18.4	251	80.4	ND	NA
大腸内容物	19900	--	68300	--	4840	--	138	--
大腸	367	0.827	ND	NA	ND	NA	ND	NA
肝臓	4060	9.19	379	7.63	ND	NA	ND	NA
肺	290	0.618	ND	NA	ND	NA	ND	NA
膵臓	223	0.522	ND	NA	ND	NA	ND	NA
血漿注)	447	1.00	50.4	1.00	1.94	1.00	BLQ	NA
包皮腺	415	1.12	ND	NA	ND	NA	ND	NA
前立腺	265	0.590	ND	NA	ND	NA	ND	NA
腎皮質	2890	6.66	1340	27.5	454	139	ND	NA
腎髄質	2050	4.64	422	8.56	76.5	39.5	ND	NA
唾液腺	263	0.602	ND	NA	ND	NA	ND	NA
皮膚	126	0.286	ND	NA	ND	NA	ND	NA
小腸内容物	70000	--	7620	--	766	--	ND	--
小腸	339	0.740	ND	NA	ND	NA	ND	NA
脾臓	158	0.349	BLQ	NA	ND	NA	ND	NA
胃	259	0.618	ND	NA	ND	NA	ND	NA
胃内容物	17700	--	711	--	ND	--	ND	--
膀胱	734	1.76	BLQ	NA	ND	NA	ND	NA
尿	14100	30.5	2410	45.8	94.0	48.6	ND	NA

ND：検出せず
NA：該当せず
--：算出せず
BLQ：定量下限値未満
注）血漿中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定

注）エンパグリフロジンの承認された用法・用量は次のとおりである。
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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

日本人 2 型糖尿病患者（腎機能正常，8 例）に E25 を単回経口投与したときのエンパグリフロジンの血漿蛋白結合率は 84.7%であった [60]。

（*in vitro* データ）ヒト血漿，4%ヒト血清アルブミン及び 0.07%α1-酸性糖蛋白を用いて，0.01～1.0μg/mL の濃度範囲における ^{14}C-エンパグリフロジンの *in vitro* 蛋白結合を平衡透析法により測定した。ヒト血漿蛋白結合率は 82.0～84.5%であった。ヒト血清アルブミンの蛋白結合率は 80.3

～83.6%，α1-酸性糖蛋白では 10.6～16.6%であり，ヒト血漿中の主な結合蛋白はヒト血清アルブミンと考えられた[61]。

［リナグリプチン］（*in vitro* データ）[62]

リナグリプチンの *in vitro* 血漿蛋白結合率は濃度依存的であり，2nM での 98.8%から 20nM での 84%へと減少した。30nM 以上では蛋白結合率はほぼ一定であった。

６．代　　謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］（外国人データ）[63]

健康成人男性に ^{14}C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を経口投与したとき（8 例），血漿中には主に未変化体が認められ（血漿中放射能に対する割合は 75%超），主な代謝物はグルクロン酸抱合体であった（血漿中放射能に対する割合は約 3.3～7.4%）。

注）エンパグリフロジンの承認された用法・用量は次のとおりである。

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。

［リナグリプチン］（外国人データ）[50]

健康成人に ^{14}C-リナグリプチン 10mg を経口投与したとき（6 例），血漿中には主に未変化体が認められ（血漿中放射能に対する割合は約 62%），主な代謝物は CYP3A4 によって生成するピペリジニル基の水酸化体であった（血漿中放射能に対する割合は約 5%）。

注）リナグリプチンの承認された用法・用量は次のとおりである。

通常，成人にはリナグリプチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］（*in vitro* データ）

ヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いてエンパグリフロジンの代謝を評価したところ，エンパグリフロジンはほとんど代謝を受けなかった[64]。主たる代謝物の生成には UGT2B7，UGT1A3，UGT1A8 及び UGT1A9 が関与しており，CYP 酵素の関与はほとんどなかった[64,65]。エンパグリフロジンはヒト肝ミクロソームの CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害しなかった[66, 67]。酵素誘導試験において，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導はみられなかった[68]。

［リナグリプチン］（*in vitro* データ）

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞による ^{14}C-リナグリプチンの代謝は極めて弱いが，主たる代謝物の生成には CYP3A4 が関与しており，他の CYP 酵素の関与はなかった[69]。リナグリプチンはヒト肝ミクロソームの CYP3A4 活性を競合的に阻害するがその程度は弱く（Ki＝115μM），CYP1A1，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及

びCYP4A11を阻害しなかった。また，ヒト肝ミクロソームのCYP3A4を弱～中程度に不可逆的に阻害した[70]。酵素誘導試験においてCYP1A2, CYP2B6, CYP3A4の誘導はみられなかった[71]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］（外国人データ）

ほとんど代謝を受けず，最も多い代謝物はグルクロン酸抱合体（3種類）で，それぞれの曝露量はエンパグリフロジン関連曝露量の10%未満であった（3.3～7.4%）[63]。いずれもSGLT2に対する活性は極めて弱く，全般的な薬理作用と関連がないと考えられた。

［リナグリプチン］（*in vitro*データ）

リナグリプチンの主要代謝物（CD1790）は1μMにおいてヒトのDPP-4に対し有意な阻害作用を示さなかった[72]。従って，投与後体内での代謝物がリナグリプチンのDPP-4阻害作用に寄与する可能性はないことが示された。

7．排　　泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］（外国人データ）[63]

尿中及び糞中。

［リナグリプチン］（外国人データ）[73]

主に糞中に未変化体として排泄される。

(2) 排 泄 率

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

日本人健康成人男性（各6例）にE10及びE25を単回経口投与したときの投与後72時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ投与量の21.3%及び22.9%であった[48]。

（外国人データ）健康成人男性（8例）に^{14}C-エンパグリフロジン50mg溶液を単回経口投与したとき，投与放射能の約54.4%が尿中に，約41.2%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ43.5%及び82.9%であった[63]。

注）エンパグリフロジンの承認された用法・用量は次のとおりである。

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。

［リナグリプチン］

日本人健康成人（6 例）に L5 を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率は約 0.6%であった。腎クリアランスは，単回経口投与時は 7.09mL/min であった[24]。

（外国人データ）外国人健康成人（6 例）に ^{14}C-リナグリプチン 10mg を単回経口投与したとき[50]，投与後 96 時間までに投与放射能の約 5%が尿中に，約 80%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ 71%及び 91%であった[73]。

注）リナグリプチンの承認された用法・用量は次のとおりである。

通常，成人にはリナグリプチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。

(3) 排泄速度

該当資料なし

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］（*in vitro* データ）[74), 75), 76)]

エンパグリフロジンは P-gp， BCRP，OAT3，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であった。また，エンパグリフロジンは BCRP，OAT3，OATP1B1 及び OATP1B3 に対して弱い阻害作用（IC_{50} 値：各 114，295，71.8 及び 58.6μM）を示したが，P-gp に対して阻害作用を示さなかった。

［リナグリプチン］（*in vitro* データ）[77]

リナグリプチンは P-gp の基質であり，弱い阻害剤であった（IC_{50} 値：約 55μM）。

９．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

日本人腎機能正常及び軽度，中等度，高度腎機能障害の 2 型糖尿病患者に E25 単回経口投与を行った。単回投与後の薬物動態パラメータの正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその 90%信頼区間は，軽度，中等度，高度腎機能障害患者でそれぞれ C_{max} について，93.5［72.2, 121］%，92.2［71.2, 119］%，94.0［72.6, 122］%であり，$AUC_{0-\infty}$について 129［106, 157］%，144［118, 175］%，152［125, 185］%であった。投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量（UGE_{0-24h}）のベースラインからの変化量の平均値は，腎機能正常患者で 75.0g，軽度腎機能障害患者で 62.6g，中等度腎機能障害患者で 57.9g，高度腎機能障害患者で 23.7g と腎機能の低下とともに減少した[60]。

正常腎機能患者及び腎機能障害患者に 25mg 単回経口投与後の薬物動態/薬力学パラメータ

パラメータ名 [単位]	正常 腎機能[注1)] N＝8	軽度 腎機能障害[注1)] N＝8	中等度 腎機能障害[注1)] N＝8	高度 腎機能障害[注1)] N＝8
$AUC_{0-\infty}$ [nM・h]	7560 (14.9)	9730 (14.7)	10800 (9.18)	12200 (40.1)
C_{max} [nM]	1070 (18.1)	1030 (34.4)	1000 (26.4)	1070 (42.3)
t_{max} [注2)] [h]	2.50 (1.00-2.50)	2.50 (1.00-4.00)	2.50 (0.67-6.00)	3.25 (1.00-6.00)
fe_{0-24h} [%]	16.5 (18.5)	14.3 [注3)] (20.9)	11.4 (28.7)	4.24 (41.3)
$CL_{R,\ 0-24h}$ [mL/min]	23.8 (24.3)	16.8 [注3)] (23.8)	13.5 (33.3)	4.67 (42.3)
UGE_{0-24h} [注5)] [g]	75.0 (4.84)	62.6 [注4)] (5.75)	57.9 (4.86)	23.7 [注3)] (5.24)

平均値（変動係数%）

注 1）正常腎機能　　：eGFR≧90mL/min/1.73m^2
　　軽度腎機能障害　：eGFR 60～＜90mL/min/1.73m^2
　　中等度腎機能障害：eGFR 30～＜60mL/min/1.73m^2
　　高度腎機能障害　：eGFR 15～＜30mL/min/1.73m^2

注 2）中央値（最小値－最大値）

注 3）N＝7

注 4）N＝6

注 5）投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量の調整平均値（SE）

（外国人データ）末期腎不全患者（8 例）に E50 単回経口投与を行った場合，C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその 90%信頼区間は，104［81.2, 133］%及び 148［120, 183］%であった。UGE_{0-24h} のベースラインからの変化量の平均値（SE）は 0.78（0.90）g であった[78)]。

注）エンパグリフロジンの承認された用法・用量は次のとおりである。
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。

［リナグリプチン］（外国人データ）[79)]

健康被験者（クレアチニンクリアランス［Ccr］＞80mL/min, 6 例）及び軽度（Ccr＞50～≦80mL/min, 6 例），中等度腎機能障害患者（Ccr＞30～≦50mL/min，6 例）に L5 単回及び反復投与，並びに高度（Ccr≦30mL/min，6 例）及び末期腎機能障害患者（Ccr≦30mL/min で血液透析が必要，6 例）に L5 単回投与を行った。単回投与後の AUC_{0-24h} は健康被験者に比べて，軽度，中等度，高度，末期腎機能障害患者でそれぞれ約 1.3 倍，1.6 倍，1.4 倍，1.5 倍であり，C_{max} はそれぞれ約 1.3 倍，1.6 倍，1.5 倍，1.5 倍であった。反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ は健康被験者に比べて，軽度及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ約 1.1 倍及び 1.7 倍であり，$C_{max,ss}$ はそれぞれ約 1.0 倍及び 1.5 倍であった。

腎機能正常（11 例）及び高度腎機能障害を有する（10 例）2 型糖尿病患者に L5 反復投与を行った。高度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は腎機能

正常 2 型糖尿病患者に比べて，ともに約 1.4 倍であった。腎機能障害患者の累積係数は健康被験者と同程度であり，尿中排泄率は腎機能障害の程度によらず全群で低かった。

(2) 肝機能障害者

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］（外国人データ）[80]

肝機能正常被験者（12 例）及び軽度（Child-Pugh スコア 5 又は 6，8 例），中等度（Child-Pugh スコア 7～9，8 例），高度（Child-Pugh スコア 10～15，8 例）肝機能障害者に E50 単回経口投与を行った。単回投与後の薬物動態パラメータの肝機能正常被験者に対する幾何平均値の比とその 90%信頼区間は，軽度，中等度及び高度肝機能障害患者でそれぞれ C_{max} について 104［82.3, 131］%，123［97.7, 156］%，148［118, 187］%であり，$AUC_{0-\infty}$について 123［98.9, 153］%，147［118, 183］%，175［140, 218］%であった。

注）エンパグリフロジンの承認された用法・用量は次のとおりである。

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。

［リナグリプチン］（外国人データ）[81]

健康被験者（8 例）及び軽度（Child-Pugh スコア 6，8 例），中等度（Child-Pugh スコア 7～9，9 例），高度（Child-Pugh スコア 10～15，8 例）肝機能障害患者に L5 単回投与，並びに健康被験者及び軽度，中等度肝機能障害患者に L5 1 日 1 回 7 日間反復投与を行った。反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ は健康被験者に比べて軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ約 0.8 倍及び 0.9 倍であり，$C_{max,ss}$ は約 0.6 倍及び 0.9 倍であった。また，高度肝機能障害患者の AUC_{0-24h} は健康被験者に比べて 1.0 倍，C_{max} は 0.8 倍であった。

肝機能障害患者におけるリナグリプチンの曝露は健康被験者よりやや低く（最大 36%：軽度肝機能障害患者の $C_{max,ss}$），肝機能の低下に伴う曝露の増加はみられなかった。

(3) 高齢者

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］[49]

2 型糖尿病患者 3208 例（日本人患者 628 例を含む）を用いた母集団薬物動態解析の結果，年齢が 50 歳の場合に比べて $AUC_{\tau,ss}$ は 65 歳では 8.00%，75 歳では 12.5%高くなると予測された。

［リナグリプチン］[25]

日本人 2 型糖尿病患者（159 例）に L5 を 1 日 1 回 26 週間投与したときのトラフ時の血漿中濃度の幾何平均値（幾何変動係数%）は 65 歳未満で 6.57nM（31.1%），65 歳以上で 7.66nM（26.9%）であった。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

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 重症ケトーシス、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。］

（解説）

2.1

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合，過敏症を起こす可能性があることから，一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては問診などを行い，本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には，本剤を投与しない。

2.2

重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡のような急性代謝失調の状態に対しては，輸液による脱水の補正と経静脈的なインスリンの速やかな投与による高血糖の是正が必要であり，経口血糖降下薬は無効とされている。

また，1 型糖尿病は，膵β細胞よりインスリンがほとんど分泌されず，急性期においては高血糖にケトアシドーシスを伴って発症することが多いため，上記，重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡と同様に，輸液とインスリン投与による集中的な治療が必要となる。β細胞に作用してインスリン分泌を促進する経口血糖降下剤は無効と考えられる。

2.3

糖尿病患者の代謝調整は，感染を機に急速に悪化し，コントロールが困難になりやすいといわれているため，重症感染症時にはインスリン投与による治療が適応となる。また，手術や重篤な外傷のストレスは，副腎髄質からのアドレナリン分泌を増加し，グリコーゲン及び脂肪の分解が促進され，インスリン分泌が抑制される。さらに，視床下部からの刺激により脳下垂体前葉から ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）の分泌が生じ，副腎皮質ホルモンの分泌が増加する。これらのコルチゾールは蛋白，アミノ酸からの糖新生を促進し，高血糖を起こす方向に作用するため，手術前後や重篤な外傷のある糖尿病患者は，インスリン注射による血糖管理が適しているため，本剤を投与しない。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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 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。

8.3 エンパ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^2 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 エンパ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 エンパ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。［9.1.2、9.2.2、9.8、10.2、11.1.2 参照］

8.6 エンパ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、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。

8.6.1 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。

(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。

(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ドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

(3) 患者に対し、以下の点を指導すること。

・ケトアシドーシスの症状（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）。

・ケトアシドー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ドーシスが発現しうること。

8.6.2 エンパグリフロジンを含む SGLT2 阻害薬の投与中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されているため、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行うこと。

［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 エンパグリフロジンは、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 エンパ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。

（解説）

8.1

低血糖症発現時に対する基本的な注意事項として，本剤を投与する場合には，患者に対し低血糖症状やその対処方法について十分説明するよう設定した。低血糖症の症状としてはふらつき，冷汗，空腹感，動悸，手足のふるえなどを認めるが，このような症状があらわれた場合は，糖質を含む食品を摂取するなど，適切な対処を行うこと。

（PMDA の医薬品関連情報＞重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療関係者向け）＞「低血糖」（http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html）を参照すること。）

8.2

本剤の投与中には，血糖値を定期的に検査するなど経過を十分に観察すると共に，一定期間使用しても食後血糖値に対して十分な効果が得られない場合には，より適切と考えられる治療への変更を考慮するよう注意事項として設定した。

8.3

本剤の成分であるエンパグリフロジンの国内外の臨床試験の併合解析結果から，エンパグリフロジン投与後に eGFR の低下がみられているので，腎機能を定期的に検査するとともに，腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察する必要があること，また，eGFR が 45mL/min/1.73m^2 未満（CKD ステージ G3b 及びそれより高度）の腎機能障害のある患者ではエンパグリフロジンの効果が得られなくなるおそれがあるため，エンパグリフロジンを含有する本剤の投与の中止を含めて検討する必要があることから注意事項として設定した。

8.4

本剤の成分であるエンパグリフロジンの国内外の臨床試験では，エンパグリフロジン投与後に重篤な尿路感染関連の有害事象が発現している。適切な対応が行われない場合には尿路感染症，性器感染症から腎盂腎炎，外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽），敗血症などの重篤な感染症に至ることがある。また，エンパグリフロジンの国内外の臨床試験において，性器感染関連事象の発現割合がプラセボ群と比較してエンパグリフロジン投与後で高い傾向が認められており，腟カンジダ症などの性器感染を起こすことがある。患者の状態を十分に観察するとともに，患者には尿路感染及び性器感染の症状並びにその対処方法について説明する必要があることから設定した。

8.5

本剤の成分であるエンパグリフロジンの国内外の臨床試験において，多尿・頻尿関連事象の発現割合はプラセボ群と比較してエンパグリフロジン投与後で高い傾向が認められていること，また，体液量減少関連事象の発現割合はプラセボ群と比較してエンパグリフロジン投与後で高い傾向は認められていないが，年齢，併用薬（利尿薬等），季節などの外的要因により脱水のリスクが増大する可能性があり，適切な処置を行う必要があることから注意事項として設定した。

8.6

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ーシスがあらわれ，ケトアシドーシスに至ることがあることから設定した。

8.6.1：

ケトアシドーシスを発現しやすい患者の状態に留意し，観察を十分に行うとともに，異常が認められた場合には，エンパグリフロジンを含有する本剤の投与を中止し適切な処置を行う必要があることから設定した。

また，患者にはケトアシドーシスの症状を説明し，症状が認められた場合には速やかに医療機関を受診するよう指導することで,適切な診断及び処置を行うことが重要なため設定している。

8.6.2：

エンパグリフロジンを含むSGLT2阻害薬の投与中止後，血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコースの排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されており，また，薬効持続の指標である尿糖測定が参考になる場合があり，注意して観察する必要があることから設定した。

8.7

本剤の成分であるリナグリプチンの市販後において急性膵炎が報告されたことから，注意事項を記載した。急性膵炎の初期症状である持続的な激しい腹痛，嘔吐等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を指導すること。

8.8

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，本剤の成分であるエンパグリフロジンの効果が十分に発揮できない可能性があるため，その治療を優先するとともに，他剤での治療を考慮すべきと考え注意事項として設定した。

8.9

本剤の成分であるエンパ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よう設定した。

8.10

本剤投与により，ふらつき，めまい，手足のふるえ，脱力感，動悸，目のかすみ，複視，集中力の減退などの低血糖症状が起こるおそれがあることから，高所作業，自動車の運転などに従事している患者に投与する際には注意が必要と考え注意事項として設定した。

8.11

本剤と他の糖尿病薬との併用時における，安全性は検討されていないことから，既承認の2型糖尿病に適応を有する配合剤を参考に設定した。

8.12

本剤の成分であるリナグリプチンとGLP-1受容体作動薬との併用時における，有効性及び安全性は検討されていないことから注意事項として設定した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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］

（解説）

9.1.1

糖尿病の薬物治療における共通の注意事項として，低血糖を起こしやすい患者及び状態を設定した。

・脳下垂体から分泌される成長ホルモン，副腎皮質刺激ホルモンや，副腎から分泌されるエピネフリン（髄質），糖質コルチコイド（皮質）は血糖を上昇させる作用を持つため，これらの分泌不全は低血糖を起こすおそれがある。

・食事量が少ないこと，食事時間の遅れなどは低血糖を起こしやすくなるおそれがある。

・通常より運動量・労働量が多い，あるいは空腹時に激しい運動を行うと低血糖を起こすおそれがある。

・アルコールは肝臓での糖新生を抑制するため，日頃炭水化物を控えて肝臓のグリコーゲン蓄積が減少している糖尿病患者では，食事を摂取せず大量に飲酒すると低血糖が起こりやすくなるおそれがある。また，酩酊状態では低血糖が見逃されやすくなるため，注意が必要となる。

9.1.2

脱水を起こしやすい因子を持つ患者に本剤を投与すると，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脱水を起こすおそれがあり，注意が必要となることから設定した。

9.1.3

本剤の成分であるエンパグリフロジンのグルコース排泄促進作用により，尿路感染あるいは性器感染を起こしやすい状態となるため，尿路感染あるいは性器感染を罹患している患者においては，症状を悪化させるおそれがあり，注意が必要となることから設定した。

9.1.4

腹部手術あるいは腸閉塞の既往のある患者では，本剤の成分であるリナグリプチンにより腸閉塞を起こすおそれがあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

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。エンパ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。［5.7、8.3、8.5、16.6.1 参照］

（解説）

海外で実施された腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象としたエンパグリフロジンの国際共同第 III 相試験[5)]において，軽度腎機能障害患者［推定糸球体濾過量（eGFR）が 60～＜90mL/min/1.73m^2］又は中等度腎機能障害患者（eGFR が 30～＜60mL/min/1.73m^2）では，プラセボ群と比較してエンパグリフロジン 10mg 群（軽度腎機能障害患者のみ）及び 25mg 群で統計学的に有意な HbA1c（NGSP 値，ANCOVA：p＜0.0001）の低下が認められているが，高度腎機能障害患者（eGFR が 15～＜30mL/min/1.73m^2）では，エンパグリフロジン 25mg 群とプラセボ群との間に HbA1c の平均変化量に関する顕著な差はみられていない。さらに，中等度腎機能障害患者を 2 群（CKD ステージ G3a : eGFR が 45～＜60mL/min/1.73m^2 及び G3b : eGFR が 30～＜45mL/min/1.73m^2）に分けた解析では，HbA1c に対する効果は CKD ステージ G3b 患者の方が低かったと報告されている。

また，日本人腎機能正常（eGFR≧90mL/min/1.73m^2，8 例）及び軽度（eGFR が 60～＜90mL/min/1.73m^2，8 例），中等度（eGFR が 30～＜60mL/min/1.73m^2，8 例），高度腎機能障（eGFR が 15～＜30mL/min/1.73m^2，8 例）の 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン 25mg を単回経口投与した場合，投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量の平均値は，腎機能正常患者で 75.0g，軽度腎機能障害患者で 62.6g，中等度腎機能障害患者で 57.9g，高度腎機能障害患者で 23.7g と腎機能の低下とともに減少した。

eGFR45mL/min/1.73m^2 未満（CKD ステージ G3b 及びそれより高度）の腎機能障害のある患者ではエンパグリフロジンの効果が得られなくなるおそれがあるため，エンパグリフロジンを含有する本剤の投与の中止を含めて検討する必要があることから設定した。

注）腎機能障害の程度は「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 年度版」の定義に従った。

（V. ２.効能又は効果に関連する注意，（解説） 5.6，5.7 参照）

(3) 肝機能障害患者

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］

（解説）

肝機能正常もしくは肝機能障害を有する2型糖尿病患者を対象としたエンパグリフロジンの薬物動態試験（海外データ）[80]において，E50単回投与時に肝機能障害群では正常肝機能群と比べて$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}とも高く，肝機能障害の重症度が高いほど増加した。また，本剤の国内臨床試験において高度の肝機能障害のある患者への使用経験がなく，安全性が確立していないため，設定した。

注）エンパグリフロジンの承認された用法・用量は次のとおりである。

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦 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。エンパ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。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。

（解説）

本剤の妊婦あるいは産婦への投与は検討されていないため，安全性は確立していないことから設定した。なお，生後21日から90日齢の幼若動物（ラット）において，エンパグリフロジンを反復投与したとき，腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また，妊娠ラットに^{14}C-エンパグリフロジンを経口投与したとき，胎児に低い放射能濃度が認められ，胎盤通過と胎児への移行が報告されている。また，動物実験（ラット[55]，[56]及びウサギ[57]）において，リナグリプチンの胎盤通過と胎児への移行が認められている。

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，インスリン製剤などを使用すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。エンパ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。

（解説）

本剤を授乳婦へ投与した例はなく，安全性は確立していないことから設定した。なお，授乳ラットに^{14}C-エンパグリフロジンを経口投与したとき，乳汁/血漿中放射能濃度比は投与1時間後で

0.63，投与 8 時間後で 5.00 であり，乳汁中への移行が認められている。また，動物実験（ラット）においてリナグリプチンの乳汁中への移行が認められている[58]。
本剤を投与中の授乳は避けることが望ましい。

(7) 小児等

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
小児を対象とした臨床試験は実施しておらず，安全性及び有効性が確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者 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］ **9.8.1 75 歳以上の高齢者** エンパ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、エンパグリフロジン 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］

（解説）
9.8
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから注意喚起するとともに，本剤の成分であるエンパグリフロジンの尿中へのグルコース排泄促進は浸透圧性の利尿をもたらすこと，また，特に高齢者では生理機能の低下及び口渇への感受性の低下などから脱水症状をきたしやすいと考えられることから注意する必要があるため，設定した。
9.8.1
エンパ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，E25 投与群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かったことから設定した。

7．相互作用

10. 相互作用 **エンパグリフロジン** 投与後血漿中には主に未変化体として存在する[63]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[65]。 ［16.4.1、16.4.2 参照］ **リナグリプチン** 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］

（解説）
エンパグリフロジン

ヒトの肝ミクロソーム及び単離肝細胞を用いた *in vitro* 試験において，エンパグリフロジンはほとんど代謝を受けなかった[64]。主たる代謝物の生成にはUGT2B7, UGT1A3, UGT1A8及びUGT1A9が関与しており，CYP 酵素の関与はほとんどなかった[64), 65]。

エンパグリフロジンはヒト肝ミクロソームの CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，3A4 を阻害しなかった[66), 67]。酵素誘導試験において CYP1A2，2B6，3A4 の誘導はみられなかった[68]。

健康成人男性に ^{14}C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を経口投与したとき（8 例），血漿中には主に未変化体が認められ（血漿中放射能に対する割合は 75%超），主な代謝物はグルクロン酸抱合体であった（血漿中放射能に対する割合は約 3.3～7.4%）[63]。

（「VII．薬物動態に関する項目」の項参照）

リナグリプチン

^{14}C-リナグリプチン 10mg を経口投与したとき，投与後 96 時間までに投与放射能の約 5%が尿中に，約 80%が糞中に排泄され，糞中の未変化体の割合は 91%であった[73]。また，血漿中には主に未変化体が認められ（約 62%），主な代謝物は CYP3A4 により生成し，その割合は約 5%であった（外国人データ）[50]。リナグリプチンは代謝を受ける割合が低く，腎臓からの排泄は，リナグリプチンの主要な排泄経路ではないことが示された。

注）エンパグリフロジンの承認された用法・用量は次のとおりである。

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。

リナグリプチンの承認された用法・用量は次のとおりである。

通常，成人にはリナグリプチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 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 サリチル酸剤 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。
リトナビル ［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。	エンパグリフロジン：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。

（解説）

糖尿病用薬

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ことから設定した。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必要がある。特に，スルホニルウレア剤，インスリン製剤と併用する場合は，それらの製剤の減量を検討すること。低血糖については，PMDA の医薬品関連情報＞重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療関係者向け）＞「低血糖」（http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html）を参照すること。

血糖降下作用を増強する薬剤

血糖降下作用を増強する薬剤と併用することにより，本剤の血糖降下作用が増強され，低血糖症状が発現する可能性があることから設定した。

リトナビル

リトナビル 200mg を 1 日 2 回（400mg/日）3 日間反復経口投与，2 日目にリナグリプチン 5mg を 1 日 1 回投与した場合，リナグリプチンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} はリナグリプチン単独投与時と比較してそれぞれ 2 倍及び 3 倍上昇した（外国人のデータ）。

血糖降下作用を減弱する薬剤

血糖降下作用を減弱する薬剤と併用することにより，本剤の血糖降下作用が減弱される可能性があることから設定した。

リファンピシン

リナグリプチン 5mg 1 日 1 回とリファンピシン 600mg 1 日 1 回 6 日間併用投与した場合，リナグリプチンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ はそれぞれ，40%及び 44%低下した（外国人のデータ）。

利尿薬

チアジド系利尿剤あるいはループ利尿薬などの利尿薬との併用時には，脱水及び低血圧のリスクが増加するおそれがある。併用する場合には，患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

リチウム製剤

エンパグリフロジンとリチウム製剤との併用時には，血清リチウム濃度が低下し，リチウムの作用が減弱されるおそれがある。併用する場合には，患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

８．副 作 用

11. 副作用

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。

（参考）副作用の概要

国内で実施された臨床試験では，405 例中 83 例（20.5%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は血中ケトン体増加 26 例（6.4%），無症候性細菌尿 11 例（2.7%），膀胱炎 6 例（1.5%）等であった。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（0.5%）

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］

11.1.2 **脱水**（頻度不明）

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。［8.5、9.1.2、9.8、10.2 参照］

11.1.3 **ケトアシドーシス**（頻度不明）

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］

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）

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］

11.1.5 **腸閉塞**（頻度不明）

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］

11.1.6 **肝機能障害**（0.2%）

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。

11.1.7 **類天疱瘡**（頻度不明）

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。

11.1.8 **間質性肺炎**（頻度不明）

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。

11.1.9 **急性膵炎**（頻度不明）

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］

（解説）

11.1.1

本剤の成分であるエンパグリフロジンと他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤又はインスリ製剤）との併用，あるいは本剤の単独投与により低血糖が発現するおそれがあることから，重大な副作用として設定した。

エンパグリフロジンの臨床試験において，低血糖の副作用発現割合は，エンパグリフロジンの単独療法時0.7%（12/1834例）であったのに対し，スルホニルウレア剤併用時では1.0%（19/1834例）と，単独療法時よりも，やや高い頻度で低血糖が報告されている。また，本剤の成分で

あるリナグリプチンの長期投与試験では，低血糖症が 19 例で報告され，スルホニルウレア剤併用時では，17 例であった。

低血糖症は全て非重篤で，重篤な低血糖症は認められなかった。

本剤を服用中に，脱力感，高度の空腹感，発汗などの低血糖症状があらわれた場合には，糖質を含む食品を摂取させ回復を図ること。ただし，α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には，ショ糖ではなく必ずブドウ糖を摂取させるようにすること。

11.1.2

SGLT2阻害薬は浸透圧利尿作用を有し，SGLT2阻害の類薬で脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症などの発現が報告されているため，設定した。また，本剤の成分あるエンパグリフロジンの海外で実施された臨床試験において，非重篤な脱水が報告（頻度不明）されている。

本剤を服用中は適度な水分補給を継続するよう指導し，脱水が疑われる症状（口渇，多尿，頻尿，血圧低下等）の発現には十分注意を行い，脱水の症状が認められた場合には，休薬や補液などの適切な処置を行うこと。

11.1.3

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ケトーシスからケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）に至ることがある。本剤を服用中は患者の観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

11.1.4

本剤の成分であるエンパグリフロジンの海外で実施された臨床試験において，腎盂腎炎及び尿路性敗血症が報告されている。また，SGLT2 阻害の類薬で尿路感染あるいは性器感染から重篤な腎盂腎炎を発現し，敗血症（敗血症性ショック）に至った症例が報告されている。また，国内外市販後において，エンパグリフロジン投与後に重篤な外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の発現が報告されている。本剤服用中は患者の観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

11.1.5

本剤の成分であるリナグリプチンの市販後において重篤な腸閉塞の発現が報告されたことから，注意喚起をするために設定した（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知/平成25年8月6日付）。

11.1.6

本剤の成分であるリナグリプチンの市販後において重篤な肝機能障害関連事象の発現が報告されたことから，注意喚起をするために設定した（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）。

11.1.7

本剤の成分であるリナグリプチンの市販後において重篤な類天疱瘡の発現が報告されたことから，注意喚起をするために設定した（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知/平成 28 年 11 月 22 日付）。

11.1.8

本剤の成分であるリナグリプチンの市販後において重篤な間質性肺炎の発現が報告されたことから，注意喚起をするために設定した（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知/平成 29 年 10 月 17 日付）。

11.1.9

本剤の成分であるリナグリプチンの市販後において重篤な急性膵炎の発現が報告されたことから，注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知/平成 30 年 3 月 20 日付）。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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（外陰部腟炎、外陰部腟カンジダ症、亀頭炎等）		
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、味覚異常
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			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		外陰腟そう痒症	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、膵酵素（血中アミラーゼ，リパーゼ）増加、尿中ケトン体陽性	体重減少、血中クレアチン上昇	体重増加、糸球体濾過量減少、ヘマトクリット上昇

（解説）

国内で実施した本剤の 2 つの臨床試験成績に基づき設定した。また，各単剤において報告されている副作用及び海外で認められている本剤の副作用を頻度不明として設定した。

尿路感染：無症候性細菌尿 11 例（2.7%），尿路感染 1 例（0.2%）が認められたことから記載した。

性器感染：外陰腟真菌感染 2 例（0.5%），カンジダ性亀頭炎 1 例（0.2%），真菌性亀頭炎 1 例（0.2%），外陰部腟カンジダ症 1 例（0.2%），亀頭包皮炎 1 例（0.2%）が認められたことから記載した。

脂質異常症：遊離脂肪酸増加 4 例（1.0%）が認められたことから記載した。

体液量減少：起立性低血圧 1 例（0.2%）が認められたことから記載した。

膵酵素増加：リパーゼ増加 4 例（1.0%），膵酵素増加 1 例（0.2%）が認められたことから記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

臨床試験における副作用発現状況

安全性評価対象例数	405 例
副作用発現例数	83 例
副作用発現割合（%）	20.5

副作用の種類別発現頻度

副作用の種類	副作用名	発現例数	割合（%）
感染症および寄生虫症		23	5.7
	無症候性細菌尿	11	2.7
	膀胱炎	6	1.5
	外陰部腟カンジダ症	2	0.5
	外陰腟真菌感染	2	0.5
	真菌性亀頭炎	1	0.2
	胃腸炎	1	0.2
	尿路感染	1	0.2
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2	0.5
	副腎新生物	1	0.2
	肺の悪性新生物	1	0.2
血液およびリンパ系障害		1	0.2
	貧血	1	0.2
代謝および栄養障害		5	1.2
	低血糖	2	0.5
	ケトーシス	2	0.5
	低クロール血症	1	0.2
	低ナトリウム血症	1	0.2
精神障害		1	0.2
	不眠症	1	0.2
神経系障害		2	0.5
	脳出血	1	0.2
	糖尿病性ニューロパチー	1	0.2
血管障害		1	0.2
	起立性低血圧	1	0.2
胃腸障害		7	1.7
	便秘	5	1.2
	腹部不快感	1	0.2
	鼓腸	1	0.2

副作用の種類	副作用名	発現例数	割合（%）
肝胆道系障害		2	0.5
	薬物性肝障害	1	0.2
	脂肪肝	1	0.2
皮膚および皮下組織障害		4	1.0
	発疹	2	0.5
	湿疹	1	0.2
	貨幣状湿疹	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害		1	0.2
	肩回旋筋腱板症候群	1	0.2
腎および尿路障害		7	1.7
	頻尿	4	1.0
	糖尿病性腎症	1	0.2
	緊張性膀胱	1	0.2
	多尿	1	0.2
生殖系および乳房障害		4	1.0
	外陰腟そう痒症	3	0.7
	亀頭包皮炎	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態		3	0.7
	口渇	3	0.7
臨床検査		40	9.9
	血中ケトン体増加	26	6.4
	リパーゼ増加	5	1.2
	遊離脂肪酸増加	4	1.0
	尿中ケトン体陽性	4	1.0
	体重減少	2	0.5
	血中クレアチニン増加	1	0.2
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2
	血中尿素増加	1	0.2
	心電図Ｔ波逆転	1	0.2
	便潜血陽性	1	0.2
	膵酵素増加	1	0.2

（MedDRA/J ver20.0）

９．臨床検査結果に及ぼす影響

12. 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。

（解説）

尿糖及び血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）は糖尿病における病状を確認する 1 つの臨床検査として用いられているが，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，本剤服用中は，尿糖の臨床検査は陽性となり，血清 1,5-AG は低値を示すと考えられる。本剤投与中は，尿糖陽性及び血清 1,5-AG の測定結果だけでは血糖コントロールを判断することができないため，設定した。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

（解説）

「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号，及び平成 8 年 4 月 18 日付日薬連発第 304 号）の申し合わせ事項により，PTP 包装の薬剤に関する一般的な注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 エンパ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。

15.2.2 雌雄ラットを用いたエンパグリフロジンの 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。

15.2.3 マウスにエンパグリフロジン1000mg/kg/日(雄)及びラットにエンパグリフロジン300mg/kg/日（雄）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、エンパ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。

（解説）

雌雄マウス及び雌雄ラットを用いたエンパグリフロジンのがん原性試験において，雄マウスで腎腫瘍の発生頻度の増加，雄ラットで精巣に間細胞腫及び腸間膜リンパ節に血管腫の発生頻度の増加がみられたため，設定した。

雌マウスでは，エンパグリフロジンを日本人25mg/日における臨床曝露量の46倍に相当する1000mg/kg/日まで投与しても，がん原性は認められなかった。雄マウスにエンパグリフロジンを1000mg/kg/日で投与したところ，腎腫瘍の発生頻度が増加したが，300mg/kg/日では認められなかった。この雄マウスの腎腫瘍発生機序に関して詳細に検討した結果，腎腫瘍は雄マウスに特異的な代謝物が関与する慢性的かつ持続的な尿細管の変性，壊死及び再生に続発するものであり，ヒトへの外挿性はないと考えられた。

雌ラットでは，エンパグリフロジンを日本人25mg/日における臨床曝露量の53倍に相当する700mg/kg/日まで投与しても，がん原性は認められなかった。雄ラットにエンパグリフロジンを700mg/kg/日まで投与したところ，300mg/kg/日以上で精巣の間細胞腫，700mg/kg/日で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度増加が認められたが，本系統ラットの背景値や特有な生理学的要因などの理由から，両腫瘍ともにヒトへの外挿性はないと考えられた。

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

1) 中枢神経系に及ぼす影響

エンパグリフロジンの 500，1000 及び 2000 mg/kg をラットに単回経口投与し，中枢神経系に対する作用を検討した。すべての用量で，投与後 4 時間まで神経薬理学的及び毒性学的徴候は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響

心血管系に対するプロファイリングを *in vitro* と *in vivo* で実施した。30 μM までのエンパグリフロジンは，hERG カリウム電流に対して影響を及ぼさなかった。また，10 μM までのエンパグリフロジンは，モルモット心室乳頭筋の活動電位持続時間，静止膜電位，活動電位振幅，オーバーシュート，最大立ち上がり速度，プラトー電位，再分極時間及び収縮力に対して影響を及ぼさなかった。これら *in vitro* 試験により，エンパグリフロジンは，心室再分極遅延に基づく不整脈を誘発する可能性は低いことが示唆された。

イヌに 10，30 及び 100 mg/kg のエンパグリフロジンを単回経口投与し，心血管系に対する作用を検討した。投与後約 2～10 時間にごく軽度の心拍数低下が認められたが，動脈圧に対する影響はいずれの用量でも認められなかった。心電図にエンパグリフロジンと関連した変化を示す所見は認められなかった。

3) 呼吸系に及ぼす影響

ラットに 500，1000 及び 2000 mg/kg のエンパグリフロジンを単回経口投与し，呼吸系に対する影響を検討した。呼吸数，1 回換気量及び分時換気量に対する影響は認められなかった。

4) 腎及び肝機能に及ぼす影響

腎及び肝機能に対する影響を評価するため，ラットに 3，10 及び 30 mg/kg のエンパグリフロジンを単回経口投与した。Na^+（10 及び 30 mg/kg），Cl^-（30 mg/kg）及びグルコース（3～30 mg/kg）の尿中排泄の用量依存的な増加が認められ，尿浸透圧が上昇した（10 及び 30 mg/kg）。また，血清中遊離脂肪酸が増加した（10 及び 30 mg/kg）。

5) 胃腸管系に及ぼす影響

ラットに 3，10 及び 30 mg/kg のエンパグリフロジンを単回経口投与したとき，30 mg/kg で胃排出能の亢進がみられた。また，幽門結紮ラットに 3，10 及び 30 mg/kg のエンパグリフロジンを十二指腸内投与し，胃酸分泌に対する作用を検討した。胃酸分泌への影響はみられなかった。

［リナグリプチン］

1) 中枢神経系に及ぼす影響

リナグリプチンの 6，60 及び 600 mg/kg をラットに単回経口投与し，Irwin 変法により中枢神経系に対する作用を検討した。行動又は生理機能に対して一貫した変化は認められず，体温及び自発運動量に対する有意な作用も認められなかった。

補足的安全性薬理試験として，マウスに最高 30 mg/kg のリナグリプチンを単回経口投与し，Irwin 変法を用いて，中枢神経系に対する作用を検討した。リナグリプチンによる作用は認められず，検討した用量では行動に影響しないことが示唆された。

2) 心血管系に及ぼす影響

心血管系に対するプロファイリングを *in vitro* と *in vivo* で実施した。10 μM までのリナグリプチンは，hERG カリウム電流に対して影響を及ぼさなかった。モルモット心室乳頭筋に 10 μM までのリナグリプチンを適用したところ，静止膜電位，活動電位振幅，オーバーシュート及び最大立ち上がり速度に影響は認められなかったが，活動電位持続時間の濃度依存的な短縮が認められた（10 μM で APD_{90} を 6.9%短縮）。これら *in vitro* 試験により，リナグリプチンは心室再分極遅延に基づく不整脈を誘発する可能性は低いことが示唆された。

カニクイザルに 12，60 及び 150 mg/kg のリナグリプチンを単回経口投与し，心血管系に対する作用を検討した。心電図（第 II 誘導）に対する影響は認められなかった。反復投与毒性試験においても心血管系への影響を検討した。イヌの 4 週間毒性試験で最高 9 mg/kg/日の用量を経口投与したとき，血圧，心拍数及び心電図に影響は認められなかった。

補足的安全性薬理試験として，ラットに最高 30 mg/kg，イヌに最高 10 mg/kg のリナグリプチンを単回経口投与し，心血管系に対する作用を検討した。その結果，リナグリプチンは血圧，左心室内圧及び心電図に対して影響を与えなかった。

3) 呼吸系に及ぼす影響

ラットに 6，60 及び 600 mg/kg のリナグリプチンを単回経口投与し，呼吸系に対する作用を検討した。6 及び 60 mg/kg のリナグリプチン投与は呼吸数，1 回換気量及び分時換気量に影響しなかった。600 mg/kg のリナグリプチン投与により，Wistar ラットでは 1 回換気量の増加が，Wistar Han ラットでは，呼吸数と分時換気量に低下が認められた。

補足的安全性薬理試験としてラットに最高 30 mg/kg のリナグリプチンを単回経口投与したとき，呼吸パラメータに影響はみられなかった。

4) 腎，肝機能及び代謝に及ぼす影響

腎機能及び臨床生化学パラメータに対する影響を評価するため，ラットに 3，10 及び 30 mg/kg のリナグリプチンを単回経口投与した。リナグリプチンは腎機能，肝機能及び代謝に対する明らかな影響を示さなかった。

5) 胃腸管系に及ぼす影響

幽門結紮ラットに 3，10 及び 30 mg/kg のリナグリプチンを十二指腸内投与し，胃液分泌に対する作用を検討した。リナグリプチン 10 及び 30 mg/kg の十二指腸内投与で胃液量がわずかに減少し，10 mg/kg で胃酸分泌量が低下した。また，ラットに 3，10 及び 30 mg/kg のリナグリプチンを単回経口投与し，消化管運動に対する作用を検討した。胃排出能に対する影響はみられなかったが，消化管輸送能にわずかな低下がみられた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

1) 肥満ラットにおける体重等に対する作用

高脂肪食を摂取させた食事性肥満ラットを用いて，体重及び身体組成に対するエンパグリフロジン投与の影響を検討した。10 mg/kg の 28 日間反復投与後に対照群に比較して有意な体重増加抑制が認められたが，摂餌量への影響はなかった。身体組成分析から体重増加抑制は主に選択的脂肪減少によるもので，総水分量及び蛋白量の減少によるものではないことが示された。

2) 1 型糖尿病モデルラットの血糖値に対する作用

ストレプトゾトシン誘発性 1 型糖尿病モデルラットを用いて，インスリン放出インプラントの使用下又は非使用下でエンパグリフロジンを投与した時の血中グルコース濃度推移を検討した。エンパグリフロジンは 10 mg/kg を 1 日 2 回 28 日間投与した。インスリン放出インプラント 1 個埋め込み＋エンパグリフロジン投与群では，インスリン放出インプラント 2 個埋め込み群とほぼ同程度に血中グルコース濃度が低下し，これらの結果から，エンパグリフロジンの血中グルコース低下作用はインスリンあるいはβ細胞機能に依存しない独自の作用機序を介することが示された。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

マウス及びラットの単回経口投与による急性毒性は弱く，致死量は 2000 mg/kg を上回った。

［リナグリプチン］

マウス及びラットの単回経口投与による概略の致死量は 1000～2000 mg/kg であり，急性毒性は弱いと考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

エンパグリフロジン/リナグリプチン併用投与

動物種/系統	投与経路/投与期間/投与量*［mg/kg/日］	主な所見	無毒性量*［mg/kg/日］
ラット/Crl:WI (Han)	経口/13 週間及び 6 週間の休薬期間/0/0, 30/6, 30/15, 100/20, 300/60, 300/0, 0/60	・300/60・300/0 mg/kg/日：軟便，毛づくろい↓，冷触感 ・0/60 mg/kg/日以外の全群（雄），300/60 mg/kg/日（雌）：体重増加量↓ ・30/6・30/15・100/20・300/60・300/0 mg/kg/日（雄），30/6・100/20・300/60・300/0 mg/kg/日（雌）：血中グルコース↓ ・30/6・30/15・100/20・300/60・300/0 mg/kg/日（雄），100/20・300/60・300/0 mg/kg/日（雌）：BUN↑ ・300/60 mg/kg/日（雄），300/60・300/0 mg/kg/日（雌）：ALT・AST・ALP・GGT・GLDH↑ ・100/20・300/60・300/0 mg/kg/日（雄），300/60・0/60 mg/kg/日（雌）：無機リン↑ ・0/60 mg/kg/日以外の全群：尿糖，尿量，尿比重↑ ・300/60 mg/kg/日（雄），300/60・300/0mg/kg/日（雌）：シュウ酸 Ca 結晶尿 ・0/60 mg/kg/日以外の全群：腎重量↑ ・300/60 mg/kg/日：膵分泌顆粒↓ ・100/20・300/0・300/60 mg/kg/日：腎皮質尿細管拡張 ・休薬期間：腎臓の病理組織学的変化に回復性がみられた。	100/20

*：エンパグリフロジン/リナグリプチン　　↑：増加 ↓：減少

ラットを用いて，エンパグリフロジン/リナグリプチンの反復併用投与毒性試験を最長 13 週間の投与期間で実施した。認められた主な所見は，薬理作用である腎臓におけるグルコース再吸収阻害作用に関連するものであり，体重増加量減少，軟便，血中グルコース減少，尿糖，尿量増加，腎重量増加，腎皮質尿細管拡張などが認められた。エンパグリフロジン/リナグリプチンをラットに 13 週間併用投与したときの無毒性量は 100/20 mg/kg/日と判断され，無毒性量における $AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ単剤の最大推奨臨床用量投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ の 10/11 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

In vitro での細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）及び L5178Y $tk^{+/-}$マウスリンパ腫細胞を用いた染色体異常試験，あるいはラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

［リナグリプチン］

In vitro での細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験，あるいはラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験においてリナグリプチン及び主代謝物 CD1790 は遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

2 年間のがん原性試験をマウス及びラットで実施した。雌マウスでは，最大推奨臨床用量投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ の 46 倍に相当する 1000 mg/kg/日までの用量を投与してもがん原性は認められなかった。エンパグリフロジンに関連した腎腫瘍が 1000 mg/kg/日の雄マウスに発生したが，最大推奨臨床用量投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ の 8 倍に相当する 300 mg/kg/日では認められなかった。この雄マウスの腎腫瘍発生機序に関して一連の探索的試験を実施して詳細に検討した結果，腎腫瘍は雄マウスに特異的な代謝物が関与する慢性的かつ持続的な尿細管の変性，壊死及び再生に続発するものであり，ヒトへの外挿性はないと結論付けられた。雌ラットでは，最大推奨臨床用量投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ の 53 倍に相当する 700 mg/kg/日までの用量を投与してもがん原性は認められなかった。雄ラットに 700 mg/kg/日で投与したところ，腸間膜リンパ節に血管腫がみられたが，最大推奨臨床用量投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ の 19 倍に相当する 300 mg/kg/日では認められなかった。この腫瘍は本系統ラットの雄に高頻度にみられるものであり，ヒトへの外挿性はないと考えられた。雄ラットに 300 及び 700 mg/kg/日で投与したところ，精巣に間細胞腫がみられたが，その発生頻度に用量相関性はみられず，間細胞過形成も認められなかった。精巣間細胞腫は重度の体重減少とラット特有の生理学的要因による所見であり，ヒトへの外挿性はないと考えられた。

［リナグリプチン］

マウスに最高 80 mg/kg/日を，また，ラットに最高 60 mg/kg/日を投与した 2 年間のがん原性試験を実施した。その結果，マウス及びラットともにがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

エンパグリフロジン/リナグリプチン併用投与　胚・胎児発生に関する試験

動物種/系統	投与経路/投与期間/投与量*［mg/kg/日］	主な所見	無毒性量*［mg/kg/日］
ラット/Crl:WI (Han)	経口/妊娠 7~16 日目/0/0, 30/15, 300/60, 700/140, 700/0, 0/140	・30/15 mg/kg/日 母動物：投与期間中の体重増加量↓ ・≧300/60 mg/kg/日 母動物：投与期間中の摂餌量↓ ・700/140 mg/kg/日 母動物：投与期間中の体重↓，最終体重↓，胎児：体重↓ ・700/0 mg/kg/日 母動物：投与期間中の体重増加量↓ ・0/140 mg/kg/日 母動物：投与期間中の体重増加量・摂餌量↓ ・催奇形性なし	300/60（母動物毒性及び胚・胎児発生）

*：エンパグリフロジン/リナグリプチン　↓：減少

ラットを用いて，エンパグリフロジン/リナグリプチン併用投与による胚・胎児発生に関する試験を実施した。それぞれ単剤の最大推奨臨床用量投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ の 186/289 倍の $AUC_{0\text{-}24}$ を示す 700/140 mg/kg/日の投与により，母動物の体重及び摂餌量，胎児の体重に影響がみられたが，催奇形性は認められなかった。母動物毒性及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 300/60 mg/kg/日と判断され，妊娠 16 日目の母動物への無毒性量投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ単剤の最大推奨臨床用量投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ の 73/185 倍であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

皮膚に対する感作性又は刺激性，あるいは眼に対する刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

マウス，ラット及びイヌを用いた毒性試験で免疫毒性は認められなかった。

［リナグリプチン］

ラットの毒性試験で免疫毒性を評価した結果, 免疫系に対する特異的な影響は認められなかった。

2) 光毒性評価

該当資料なし

〈参考〉

［エンパグリフロジン］

光吸収スペクトル，^{14}C-エンパグリフロジン投与後の放射能の眼及び皮膚への分布，並びに一般毒性試験及び臨床試験の結果を総合評価した結果，光毒性のリスクはないと考えられた。

［リナグリプチン］

光毒性の有無を臨床試験で評価した結果，光毒性を示唆する所見はみられなかった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：トラディアンス®配合錠 AP，トラディアンス®配合錠 BP
処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：エンパグリフロジン　該当しない
リナグリプチン　該当しない

２．有効期間

有効期間：36 カ月

３．包装状態での貯法

貯法：室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：
・患者指導箋
トラディアンスを服用される患者さんへ

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：先発医薬品，一物二名称の製品はない。
同　効　薬：SGLT2 阻害薬
イプラグリフロジン L-プロリン, ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物，ルセオグリフロジン水和物，トホグリフロジン水和物，カナグリフロジン水和物
DPP-4 阻害薬
シタグリプチンリン酸塩水和物，ビルダグリプチン，アログリプチン安息香酸塩，テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物，アナグリプチン，サキサグリプチン，オマリグリプチン，トレラグリプチン
DPP-4 阻害薬/ SGLT2 阻害薬配合剤
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，シタグリプチンリン酸塩水和物/イプラグリフロジン L-プロリン

７．国際誕生年月日

2015 年 1 月 30 日（米国）

８．製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トラディアンス®配合錠 AP	2018 年 9 月 21 日	23000AMX00806000	2018 年 11 月 20 日	2018 年 11 月 20 日
トラディアンス®配合錠 BP	2018 年 9 月 21 日	23000AMX00807000	2018 年 11 月 20 日	2018 年 11 月 20 日

９．効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2025 年 3 月 19 日
安全性及び有効性の評価に基づき，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（承認事項に変更なし）。

11. 再審査期間

2018 年 9 月 21 日～2022 年 12 月 25 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
トラディアンス®配合錠 AP	3969108F1027	3969108F1027	126550701	622655001
トラディアンス®配合錠 BP	3969108F2023	3969108F2023	126551401	622655101

14. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅺ．文　　献

１．引用文献

1) 社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤国内第 III 相比較・検証試験（1275.13 試験）(2018 年 9 月 21 日承認，CTD 2.7.6.3.1)
2) 社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤国内第 III 相比較・検証試験（1275.19 試験）(2018 年 9 月 21 日承認，CTD 2.7.6.3.2)
3) 社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤の生物学的同等性試験（1275.21 試験）(2018 年 9 月 21 日承認，CTD 2.7.6.1.3)
4) 社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤の薬物動態試験（1275.3 試験）(2018 年 9 月 21 日承認，CTD 2.7.6.1.1)
5) 社内資料　腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1245.36 試験）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.7.6.4.9)
6) 遅野井 健ほか：Jpn Pharmacol Ther.　2018；46（3）：343-353.（1275.17 試験）
7) Friedrich C. *et al.*：Clin Ther. 2013；35（1）：A33-A42.（1245.30 試験）(PMID: 23328275)
8) 社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤海外第 III 相比較試験（1275.1 試験）(2018 年 9 月 21 日承認，CTD 2.7.6.3.3)
9) 社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤海外第 III 相比較試験（1275.9 試験）(2018 年 9 月 21 日承認，CTD 2.7.6.3.9)
10) 社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤海外第 III 相比較試験（1275.10 試験）(2018 年 9 月 21 日承認，CTD 2.7.6.3.5)
11) Gerich JE.：Diabetic Med. 2010；27：136-142.（PMID: 20546255)
12) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬効薬理試験(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.6.2.2.4)
13) Rauch T. *et al.*：Diabetes Ther. 2012；3（1）：10.（PMID: 22986920)
14) 社内資料　エンパグリフロジン/リナグリプチン非臨床薬効薬理試験(2018 年 9 月 21 日承認，CTD 2.6.2.2.1)
15) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬効薬理試験(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.6.2.2.3)
16) 社内資料　エンパグリフロジンの日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 4 週間反復投与試験（1245.15 試験）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.7.6.3.3)
17) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬効薬理試験(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.6.2.2.4)
18) 社内資料　エンパグリフロジンの日本人 2 型糖尿病患者を含む国際共同第 III 相 24 週投与試験（1245.20 試験）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.7.6.4.4)
19) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬効薬理試験(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.6.2.2.2)
20) Sarashina A. *et al.*：Clin Ther. 2010；32（6）：1188-204.（PMID: 20637971)
21) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬効薬理試験(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.6.2.2.3)
22) Horie Y. *et al.*：Clin Ther. 2011；33（7）：973-989.（PMID: 21723606)
23) Macha S. *et al.*：J Diabetes Res Clin Metab. 2012；1：14.
24) 社内資料　健康成人を対象としたリナグリプチンの単回及び反復投与試験（1218.11 試験）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.7.6.2.3)
25) 社内資料　リナグリプチンの検証試験（1218.23 試験）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.7.6.4.9)
26) 社内資料　エンパグリフロジンとゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験（1245.58 試験）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.7.6.2.21)
27) 社内資料　エンパグリフロジンとリファンピシン及びプロベネシドとの薬物相互作用試験（1245.83 試験）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.7.6.2.23)
28) Macha S. *et al.*：Int J Clin Pharmacol Ther. 2013；51（2）：132-140.（PMID: 23253948)
29) 社内資料　エンパグリフロジンとピオグリタゾンとの薬物相互作用試験（1245.17 試験）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.7.6.2.11)
30) 社内資料　エンパグリフロジンとピオグリタゾンとの薬物相互作用試験（1245.17 試験）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.7.6.2.20)
31) Brand T. *et al.*：Adv Ther. 2012；29（10）：889-899.（PMID: 23054692)
32) Macha S. *et al.*：Diabetes Obes Metab. 2013；15（4）：316-323.（PMID: 23094794)

33) Macha S. *et al.*：Clin Ther．2013；35（3）：226-235．(PMID: 23497760)
34) 社内資料　エンパグリフロジンとシンバスタチンとの薬物相互作用試験（1245.63 試験）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.7.6.2.22)
35) 社内資料　エンパグリフロジンと利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）との薬物相互作用試験（1245.42 試験）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.7.6.2.17)
36) Macha S. *et al.*：Clin Drug Invest．2013；33（5）：351-357．(PMID: 23512637)
37) 社内資料　リナグリプチンとリトナビルとの薬物相互作用試験（1218.31 試験）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.7.2.2)
38) 社内資料　リナグリプチンとリファンピシンとの薬物相互作用試験（1218.67 試験）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.7.2.2)
39) Graefe-Mody EU. *et al.*：Int J Clin Pharmacol Ther．2010；48（6）：367-374．(PMID: 20497745)
40) Graefe-Mody EU. *et al.*：Curr Med Res Opin．2009；25（8）：1963-1972．(PMID: 19552619)
41) Graefe-Mody EU. *et al.*：Int J Clin Pharmacol Ther．2010；48（10）：652-661．(PMID: 20875371)
42) Graefe-Mody EU. *et al.*：Drug Metab Pharmacokinet．2011；26（2）：123-129．(PMID: 21084763)
43) Graefe-Mody EU. *et al.*：Int J Clin Pharmacol Ther．2011；49（5）：300-310．(PMID: 21543033)
44) Friedrich C. *et al.*：Eur J Drug Metab Pharmacokinet．2011；36（1）：17-24．(PMID: 21340661)
45) Friedrich C. *et al.*：Clin Drug Investig．2011；31（9）：643-653．(PMID: 21714581)
46) 社内資料　リナグリプチン母集団薬物動態解析 (2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.7.2.2.23)
47) 社内資料　リナグリプチンの日本人患者における母集団薬物動態/薬力学解析 (2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.7.2.2.25)
48) Sarashina A. *et al.*：Drug Metab Pharmacokinet．2013；28（3）：213-219．(PMID: 23149871)
49) 社内資料　エンパグリフロジンの 2 型糖尿病患者母集団薬物動態解析 (2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.7.2.2.30)
50) 社内資料　健康成人を対象としたリナグリプチンの ^{14}C 標識体単回投与試験 （1218.7 試験）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.7.2.2.5)
51) Retlich S. *et al.*：Clin Pharmacokinet．2010；49（12）：829-840．(PMID: 21053992)
52) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験（分布）(2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.6.4.4.3)
53) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬物動態試験（分布）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.4.3.3)
54) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験（代謝）(2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.6.4.4.4)
55) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬物動態試験（分布）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.6.4.4.4)
56) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬物動態試験（分布）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.6.4.4.4)
57) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬物動態試験（TK）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.64.4.4)
58) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬物動態試験（代謝・排泄）(2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.4.6.2)
59) 社内資料　エンパグリフロジンのヒト ADME 試験（1245.8 試験）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.7.6.2.2)
60) 社内資料　日本人 2 型糖尿病患者を対象としたエンパグリフロジンの腎機能障害試験（1245.53 試験）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.7.6.2.8)
61) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験（蛋白結合）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.6.4.4.1)
62) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬物動態試験（血漿蛋白結合）(2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.7.2.3.1)
63) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験（代謝）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.6.4.6)
64) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験（代謝）(2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.6.4.5.1)
65) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験（代謝）(2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.6.4.5.1)
66) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験（代謝）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.6.4.5.3.2.1)
67) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験（代謝）(2014 年 12 月 26 日承認，CTD 2.6.4.5.3.2.2)
68) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験（代謝）(2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.6.4.5.3.1)
69) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬物動態試験（代謝）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.7.2.3.1)
70) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬物動態試験（代謝）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.7.2.3.1)
71) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬物動態試験（代謝）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.7.2.3.1)

72) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬効薬理試験（代謝物の薬理試験）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.6.2.2.3.3)
73) 社内資料　リナグリプチンのヒトでの代謝物検討試験 (2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.6.4.5.2)
74) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験（代謝）(2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.6.4.5.1)
75) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験（トランスポーター）(2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.6.4.4.5)
76) 社内資料　エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験（トランスポーター）(2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.6.4.4.5)
77) 社内資料　リナグリプチン非臨床薬物動態試験（トランスポーター）(2011 年 7 月 1 日承認，CTD 2.6.4.4.5)
78) Macha S. et al.：Diabetes Obes Metab．2014；16（3）：215-222．(PMID: 23859488)
79) Graefe-Mody EU. *et al.*：Diabetes Obes Metab．2011；13（10）：939-946．(PMID: 21672124)
80) Macha S. *et al.*：Diabetes Obes Metab．2014；16（2）：118-123．(PMID: 23859534)
81) Graefe-Mody EU. et al.：Br J Clin Pharmacol．2012；74（1）：75-85．(PMID: 22242621)
＊　社内資料：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社社内資料

２．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1．主な外国での発売状況

米国では 2015 年 1 月に，EU では 2016 年 11 月に承認された。2025 年 4 月現在，EU 各国及び米国を含む世界 59 ヵ国で販売されている。

なお，本邦における承認された効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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。

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。

主な外国での発売状況（2025 年 4 月現在）

国　名	米国
販売名	GLYXAMBI (empagliflozin and linagliptin) tablets
発売年	2015 年
剤形・含量	GLYXAMBI は，エンパグリフロジンとリナグリプチンの配合剤である。GLYXAMBI には以下の剤形及び含量がある。 ・エンパグリフロジン/リナグリプチン 10mg/5mg 錠は，淡黄色，円弧三角形，表面が平らで, はす縁のあるフィルムコート錠で, 片面に Boehringer Ingelheim のロゴ, 反対面に「10/5」と刻印されている。 ・エンパグリフロジン/リナグリプチン 25mg/5mg 錠は，淡赤色，円弧三角形，表面が平らで, はす縁のあるフィルムコート錠で, 片面に Boehringer Ingelheim のロゴ, 反対面に「25/5」と刻印されている。
効能・効果	・GLYXAMBI は，エンパグリフロジン及びリナグリプチンの配合剤であり，2 型糖尿病を有する成人の血糖コントロールを改善するために食事及び運動の補助療法として適用される。 ・エンパグリフロジンは，心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者における心血管死のリスク減少に係る適応を有している。
用法・用量	(1) 開始前 GLYXAMBI の投与を開始する前に, 臨床的に必要とされる場合に腎機能を評価すること。体液量の評価を実施すること。体液量減少が認められる患者においては，GLYXAMBI 投与開始前にこれを是正すること。 (2) 推奨用量 GLYXAMBI の推奨用量はエンパグリフロジン/リナグリプチン 10mg/5mg，朝，1 日 1 回であり，食事の有無に関しては問わない。 GLYXAMBI は追加の血糖コントロールのために，エンパグリフロジン/リナグリプチン 25mg/5mg，1 日 1 回に増量することができる。 (3) 腎機能障害患者 eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満の患者への投与は推奨されておらず，透析中の患者への投与は禁忌である。 (4) 飲み忘れ 飲み忘れた際にはすぐに服用するよう患者に指導する。 次の服用時に倍量を服用しないこと。 (5) 手術による休薬 長期の絶食を伴う重大な手術又は手技の前には、可能であれば少なくとも 3 日間は服用を控える。患者が臨床的に安定し，経口摂取を再開している場合は服用を再開する。

（2023 年 10 月改訂）

国　名	EU
販売名	Glyxambi 10mg/5mg film-coated tablets, Glyxambi 25 mg/5mg film-coated tablets
発売年	2016 年
剤形・含量	錠剤　フィルムコート Glyxambi 10mg/5mg フィルムコート錠： 淡黄色，円弧三角形，平坦な表面，はす縁のあるフィルムコート錠で，片面に Boehringer Ingelheim のロゴ，反対面に「10/5」が刻印されている。（錠剤の寸法：各面 8mm） Glyxambi 25mg/5mg フィルムコート錠： 淡赤色，円弧三角形，平坦な表面，はす縁のあるフィルムコート錠で，片面に Boehringer Ingelheim のロゴ，反対面に「25/5」が刻印されている。（錠剤の寸法：各面 8mm）
効能・効果	エンパグリフロジンとリナグリプチンの配合剤である Glyxambi は，以下のように 18 歳以上の成人の 2 型糖尿病を適応症とする。 ・メトホルミン及びスルホニル尿素薬（SU），あるいはこれらのいずれか，並びに Glyxambi の成分のうちの 1 つによる血糖コントロールが適切でない場合の血糖コントロールの改善 ・エンパグリフロジンとリナグリプチンの各単剤の併用によって治療を受けている場合
用法・用量	用量 推奨される開始用量は，1 日 1 回の Glyxambi 10mg/5mg（エンパグリフロジン 10mg とリナグリプチン 5mg）フィルムコート錠 1 錠である。この開始用量に忍容性があり，さらに血糖コントロールが必要な患者においては，1 日 1 回の Glyxambi 25mg/5mg（エンパグリフロジン 25mg とリナグリプチン 5mg）フィルムコート錠 1 錠に増量することができる。 Glyxambi をメトホルミンと併用する場合，メトホルミンの投与量を継続すべきである。 Glyxambi をスルホニル尿素薬又はインスリンと併用する場合，低血糖のリスクを低減するためにスルホニル尿素薬又はインスリンの減量を検討すること。 エンパグリフロジン（1 日用量 10mg 又は 25mg）とリナグリプチン（1 日用量 5mg）の併用から Glyxambi へ変更する患者には，同じ 1 日用量のエンパグリフロジン及びリナグリプチンに切り替えること。 飲み忘れ 服用を忘れた場合で，次に服薬するまで 12 時間以上あるときは，患者が気付いたときに直ちに服用すること。次の服用は通常の時間に行うこと。服用を忘れた場合で，次の服用まで 12 時間未満であれば，その服用は飛ばして通常の時間に次の分を服用すること。倍量を服用して服用し忘れた量を補おうとしないこと。 特殊な集団 (1) 腎機能障害 エンパグリフロジンの血糖低下効果は腎機能に依存している。標準治療に加えて心血管リスクを低減するために，eGFR が 60ml/min/1.73m^2 未満の患者には，1 日 1 回 10mg のエンパグリフロジンを投与する必要がある。エンパグリフロジンの血糖低下効果は中等度の腎機能障害のある患者では低下し，高度の腎機能障害のある患者では見られない可能性があるため，さらに血糖コントロールが必要な場合は，他の血糖降下薬の追加を検討する必要がある。 eGFR 又は CrCL による用量調整の推奨事項については，下表を参照すること。

eGFR [ml/min/1.73m^2] 又は CrCL[ml/min]	**エンパグリフロジン**	**リナグリプチン**
≥60	10mg で開始する。 10mg に忍容性があり，追加の血糖コントロールが必要な患者では，用量を 25mg に増やすことができる。	5mg リナグリプチンの用量調整は不要。
45 から<60	10mg で開始する。[a] 既にエンパグリフロジンを投与している患者には 10mg を継続する。	
30～<45	10mg で開始する。[a] 既にエンパグリフロジンを投与している患者には 10mg を継続する。[a]	
<30	エンパグリフロジンは推奨されない。	

[a] 2 型糖尿病および確立された心血管疾患の患者

	末期腎不全患者又は透析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，これらの患者に Glyxambi を投与しないこと。 (2) 肝機能障害 軽度から中等度の肝機能障害患者には用量調節を必要としない。 高度の肝機能障害患者でエンパグリフロジンの曝露量が増加し，このような患者での治療経験は少ないため，この患者集団での Glyxambi の投与は推奨されない。 (3) 高齢者 年齢による用量調節は必要でない。しかし，高齢者では，腎機能及び体液量減少のリスクを考慮する必要がある。75 歳以上の患者では治療経験が非常に少ないことから，この患者集団で Glyxambi 療法を開始することは推奨されない。 (4) 小児患者 18 歳未満の小児患者に投与した場合の Glyxambi の安全性及び有効性は確立されていない。臨床試験において，10 歳から 17 歳の小児患者におけるリナグリプチンの有効性は確立されていない。したがって、Glyxambi を小児及び青年に使用することは推奨されていない。Glyxambi は 10 歳未満の小児患者においては研究されていない。 <u>用法</u> Glyxambi は経口投与であり，食事の有無にかかわらず 1 日のうちのいつでも一定間隔で投与できる。本錠剤は，かまずに水で服用する。

（2025 年 4 月改訂）

２．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文における「9.5 妊婦，9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり，米国及びオーストラリアの添付文書とは異なる。

特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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。エンパ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。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。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。エンパグリフロジン及びリナグリプチン動物実験（ラット）で，乳汁中への移行が報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2023 年 10 月）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary Based on animal data showing adverse renal effects, from empagliflozin, GLYXAMBI is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy. The limited available data with GLYXAMBI, linagliptin, or empagliflozin in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy *(see Clinical Considerations).* In animal studies, empagliflozin, a component of GLYXAMBI, resulted in adverse renal changes in rats when administered during a period of renal development corresponding to the late second and third trimesters of human pregnancy. Doses approximately 13-times the maximum clinical dose caused renal pelvic and tubule dilatations that were reversible. No adverse developmental effects were observed when the combination of linagliptin and empagliflozin was administered to pregnant rats. The estimated background risk of major birth defects is 6% to 10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20% to 25% in women with HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Clinical Considerations *Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk:* Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity. **8.2 Lactation** Risk Summary There is limited information regarding the presence of GLYXAMBI, or its individual components in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Empagliflozin and linagliptin are present in rat milk. Since human kidney maturation occurs *in utero* and during the first 2 years of life when lactational exposure may occur, there may be risk to the developing human kidney. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, including the potential for empagliflozin to affect postnatal renal development, advise patients that use of GLYXAMBI is not recommended while breastfeeding.

オーストラリアの添付文書 （2022 年 9 月）	**4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION** **Effects on fertility** No studies on the effect on human fertility have been conducted for GLYXAMBI or with the individual components. Animal studies conducted with empagliflozin alone and linagliptin alone do not indicate adverse effects on fertility in patients. **Use in Pregnancy (Category D*1)** There is a limited amount of data from the use of empagliflozin and linagliptin in pregnant women. It is recommended to avoid the use of GLYXAMBI during pregnancy unless clearly needed. In a study in pregnant rats, oral co-administration of 700 mg/kg empagliflozin and 140 mg/kg linagliptin during the period of organogenesis was associated with decreased fetal weight and an increased incidence of minor fetal skeletal abnormalities, occurring in conjunction with maternotoxicity. No adverse effects on embryofetal development were observed with administration of 300 mg/kg empagliflozin and 60 mg/kg linagliptin in combination, yielding approximately 100 and 230 times the exposure to empagliflozin and linagliptin in patients at the maximum recommended human dose. **Use in lactation** No data in humans are available on excretion of empagliflozin and linagliptin into milk. Available nonclinical data in animals have shown excretion of empagliflozin and linagliptin and its metabolites in milk. It is recommended to discontinue breast feeding during treatment with GLYXAMBI. ＊1：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文における「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり，米国，EU の添付文書とは異なる。

特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2023 年 10 月）	**8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness of GLYXAMBI have not been established in pediatric patients.
EU の添付文書 （2025 年 4 月）	**4.2 Posology and method of administration** *Special populations* *Paediatric population* Safety and efficacy of Glyxambi in paediatric patients below 18 years of age have not been established. A clinical trial did not establish efficacy of linagliptin in paediatric patients 10 to 17 years of age. Therefore, treatment of children and adolescents with Glyxambi is not recommended. Glyxambi has not been studied in paediatric patients under 10 years of age.

XIII. 備　　考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており，あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり，加工等の可否を示すものではない。
（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

本剤を粉砕又は懸濁して投与したときの有効性・安全性等は検討されていない。したがって以下に示す結果等は参考情報であり，本剤を粉砕又は懸濁して投与することを推奨するものではない。

(1) 粉砕品の安定性

トラディアンス®配合錠 AP（エンパグリフロジン 10mg/リナグリプチン 5mg）の粉砕品の安定性
25℃/60%RH（暗所）の条件下に保存したとき，2 週間まで変化は認められなかった。4 週間以上で外観に変化を生じたが，含量及び分解生成物は 3 カ月まで規格内であった。6 カ月で含量が規格外となった。
25℃/75%RH（暗所）の条件下に保存したとき，2 週間で外観に変化を生じたが，含量及び分解生成物は 6 カ月まで規格内であった。
30℃/75%RH（暗所）の条件下に保存したとき，2 週間で外観に変化を生じたが，含量及び分解生成物は 3 カ月まで規格内であった。6 カ月で含量が規格外となった。
40℃/75%RH（暗所）の条件下に保存したとき，2 週間で外観に変化を生じたが，含量及び分解生成物は 4 週間まで規格内であった。3 カ月で含量が規格外となった。
30℃/92%RH（暗所）の条件下に保存したとき，2 週間で外観に変化を生じたが，含量及び分解生成物は規格内であった。3 週間で含量が規格外となった。
光照射下（キセノンランプ，250W/m^2，22 時間）では，外観に変化を生じ，含量が規格外となった。

トラディアンス®配合錠 BP（エンパグリフロジン 25mg/リナグリプチン 5mg）の粉砕品の安定性
25℃/60%RH（暗所）の条件下に保存したとき，2 週間で外観に変化を生じたが，含量及び分解生成物は 3 カ月まで規格内であった。6 カ月で含量が規格外となった。
25℃/75%RH（暗所）の条件下に保存したとき，2 週間で外観に変化を生じたが，含量及び分解生成物は 6 カ月まで規格内であった。
30℃/75%RH（暗所）の条件下に保存したとき，2 週間で外観に変化を生じたが，含量及び分解生成物は 3 カ月まで規格内であった。6 カ月で含量が規格外となった。
40℃/75%RH（暗所）の条件下に保存したとき，2 週間で外観に変化を生じたが，含量及び分解生成物は 4 週間まで規格内であった。3 カ月で含量が規格外となった。
30℃/92%RH（暗所）の条件下に保存したとき，2 週間で外観に変化を生じたが，含量及び分解生成物は規格内であった。3 週間で含量が規格外となった。
光照射下（キセノンランプ，250W/m^2，22 時間）では，外観に変化を生じ，含量が規格外となった。

以下に粉砕品の安定性試験のまとめを示す。

<table>
<tr><th rowspan="2">保存条件</th><th rowspan="2">保存期間又は
光照射量</th><th rowspan="2">保存状態</th><th rowspan="2">試験項目</th><th colspan="2">結果</th></tr>
<tr><th>トラディアンス配合錠 AP</th><th>トラディアンス配合錠 BP</th></tr>
<tr><td>25°C，60%RH</td><td>2，4 週間，
3，6 カ月</td><td rowspan="6">粉砕品
開放</td><td rowspan="6">性状
乾燥減量
含量
分解物</td><td>4 週間で外観と乾燥減量に変化あり。6 カ月で含量が規格外となった。</td><td>2 週間で外観に変化を生じ, 4 週間で乾燥減量に変化あり。6 カ月で含量が規格外となった。</td></tr>
<tr><td>25°C，75%RH</td><td>2，4 週間，
3，6 カ月</td><td>2 週間で外観に変化あり, 4 週間で乾燥減量が変化した。</td><td>2 週間で外観に変化あり, 4 週間で乾燥減量が変化した。</td></tr>
<tr><td>30°C，75%RH</td><td>2，4 週間，
3，6 カ月</td><td>2 週間で外観に変化あり, 4 週間で乾燥減量が変化した。6 カ月で含量が規格外となった。</td><td>2 週間で外観に変化あり，4 週間で乾燥減量が変化した。6 カ月で含量が規格外となった。</td></tr>
<tr><td>40°C，75%RH</td><td>2，4 週間，
3，6 カ月</td><td>2 週間で外観に変化あり, 4 週間で乾燥減量が変化した。3 カ月で含量が規格外となった。6 カ月で分解物が規格外となった。</td><td>2 週間で外観に変化あり，4 週間で乾燥減量が変化した。3 カ月で含量が規格外となった。</td></tr>
<tr><td>30°C，92%RH</td><td>1，2，3，4 週間</td><td>2 週間で外観に変化した。3 週間で含量が規格外となった。4 週間で乾燥減量が変化した。</td><td>2 週間で外観に変化した。3 週間で含量が規格外となった。4 週間で乾燥減量が変化した。</td></tr>
<tr><td>キセノンランプ照射</td><td>250W/m^2, 22 時間</td><td>外観に変化を生じ，含量が規格外となった。</td><td>外観に変化を生じ，含量が規格外となった。</td></tr>
</table>

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法

シリンジに錠剤 1 個と約 55℃の水 20mL を入れ，錠剤の崩壊性を調査した。

別に粉砕した錠剤を用いて調製した懸濁液がチューブを通過できるかどうかを評価した。

調製直後及び 10 分間放置後の懸濁液の含量及び pH を測定した。

試験結果

項目	結果	
	トラディアンス配合錠 AP	トラディアンス配合錠 BP
崩壊	5 分で崩壊した。	5 分で崩壊した。
チューブ通過	8Fr サイズのチューブを通過した。	8Fr サイズのチューブを通過した。
pH	10 分放置後 8.92（懸濁直後 8.92）	10 分放置後 8.95（懸濁直後 8.91）
含量	エンパグリフロジン 10 分放置後 99.1%（懸濁直後 99.1%） リナグリプチン 10 分放置後 98.8%（懸濁直後 98.7%）	エンパグリフロジン 10 分放置後 99.0%（懸濁直後 100.9%） リナグリプチン 10 分放置後 98.4%（懸濁直後 99.6%）

２．その他の関連資料

該当資料なし

【資料請求先】
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
TEL：0120-189-779, FAX：0120-189-255
（受付時間）9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

製造販売
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

014595-H
TRD-F001(R7)