



トラディアンス®配合錠 AP
トラディアンス®配合錠 BP
に係る
医薬品リスク管理計画書

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

トラディアンス®配合錠 AP 及び同 BP に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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	エンパグリフロジン, リナグリプチン
製造販売業者	日本ベーリンガーインゲルハイム 株式会社	薬効分類	873969
提出年月日		令和5年12月21日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
尿路感染	腎障害	高齢者への投与時の安全性
性器感染	骨折	腎機能障害患者への投与時の安全性
体液量減少に関連する事象	皮膚病変	
低血糖	類天疱瘡	
膵炎	間質性肺炎	
ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス	感染症	
多尿・頻尿	悪性腫瘍	
腸閉塞	心不全	
肝機能障害	体重減少の安全性への影響	
	下肢切断	
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (トラディアンス配合錠 AP・BP 適正使用のお願い) の作成と提供
患者向け資材 (トラディアンス配合錠を服用される患者さんへ) の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018年9月21日	薬効分類	873969
再審査期間	2018年9月21日~ 2022年12月25日	承認番号	① 23000AMX00806000 ② 23000AMX00807000
国際誕生日	2015年1月30日		
販売名	① トラディアンス®配合錠 AP ② トラディアンス®配合錠 BP		
有効成分	エンパグリフロジン, リナグリプチン		
含量及び剤型	① 1錠中エンパグリフロジン 10 mg, リナグリプチン 5 mg を含有するフィルムコート錠 ② 1錠中エンパグリフロジン 25 mg, リナグリプチン 5 mg を含有するフィルムコート錠		
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 10 mg/5 mg 又は 25 mg/5 mg) を朝食前又は朝食後に経口投与する。		
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。		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日
令和4年12月21日

変更内容の概要：

- 1) 医療従事者向け資材及び患者向け資材の製品情報の改訂（軽微な変更）

変更理由：

- 1) 電子添文改訂のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
尿路感染	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の成分であるエンパグリフロジン単剤の製造販売後の自発報告として、腎盂腎炎などの重篤例を含む尿路感染が報告されている。エンパグリフロジンによる尿路感染の発現機序は明確には確立されていないが、理論的にはエンパグリフロジンにより尿中グルコース濃度が増加し、尿中に存在するバクテリアの成長を促す栄養培養液の役割を果たし、尿路感染を誘発する可能性が考えられる。また、一般に免疫能が低下している高齢者等においては尿路感染が重篤化する懸念があることから、本配合剤においてもエンパグリフロジン単剤と同様、尿路感染を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における尿路感染関連有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 25 mg 又は 10 mg にリナグリプチン 5 mg を上乗せした 1275.13 試験では、エンパグリフロジン 25 mg / リナグリプチン 5 mg 配合剤投与群（以下、E25/L5FDC 群とする）で 4.3% (5/116 例)、エンパグリフロジン 10 mg / リナグリプチン 5 mg 配合剤投与群（以下、E10/L5FDC 群とする）で 0.9% (1/107 例)、エンパグリフロジン 25 mg 単独投与群（以下、E25 群とする）で 3.4% (4/116 例)、エンパグリフロジン 10 mg 単独投与群（以下、E10 群とする）で 0.9% (1/108 例) であった。また、リナグリプチン 5 mg にエンパグリフロジン 10 mg を上乗せ投与し、効果不十分な場合 25 mg に増量した 1275.19 試験では、エンパグリフロジン / リナグリプチン 5 mg 配合剤投与群（以下、E/L5FDC 群とする）で 7.7% (14/182 例)、リナグリプチン 5 mg 単独投与群（以下、L5 群とする）で 7.5% (7/93 例) であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本配合剤の国内臨床試験の結果及び本配合剤の有効成分であるエンパグリフロジンの特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文並びに患者向医薬品ガイドに記載して情報提供及び注意喚起を行う。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材の作成と提供2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して尿路感染に関する情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、尿路感染の発現を未然に防ぐ、又は早期発見により重症化を防ぐため。</p>

重要な特定されたリスク

性器感染

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の成分であるエンパグリフロジン単剤の製造販売後の自発報告として外陰部膣カンジダ症などの性器感染関連事象が報告されている。エンパグリフロジンによる性器感染の発現機序は明確には確立されていないが、理論的にはエンパグリフロジンにより尿中グルコース濃度が増加し、尿中に存在する細菌の成長を促す栄養培養液の役割を果たし、性器感染を誘発する可能性が考えられる。また、一般に免疫能が低下している高齢者等においては性器感染が重篤化する懸念がある。また、性器感染を起こし、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）等の重篤な感染症に至ることがあるため、本配合剤においてもエンパグリフロジン単剤と同様、性器感染を重要な特定されたリスクとした。

本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における性器感染関連有害事象の発現割合は、1275.13試験のE25/L5FDC群で2.6%（3/116例）、E10/L5FDC群で0.9%（1/107例）、E25群で1.7%（2/116例）、E10群で0.9%（1/108例）、1275.19試験では、E/L5FDC群で1.1%（2/182例）、L5群で0%（0/93例）であった。

なお、国内外の自発報告においてSGLT2阻害薬服用後に外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を発現した症例が認められている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の国内臨床試験の結果及び本配合剤の有効成分であるエンパグリフロジンの特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文並びに患者向医薬品ガイドに記載して情報提供及び注意喚起を行う。

- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して性器感染に関する情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、性器感染の発現を未然に防ぐ、又は早期発見により重症化を防ぐため。

重要な特定されたリスク

体液量減少に関連する事象

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の成分であるエンパグリフロジン単剤の製造販売後の自発報告として脱水が報告されている。エンパグリフロジンの浸透圧利尿作用及び血管内の水分量減少作用により低血圧や脱水などを発現すると考えられること、特に一般に高齢者において体液量減少による有害事象発現のリスクが高いと考えられることから、本配合剤においてもエンパグリフロジン単剤と同様、体液量減少に関連する事象を重要な特定されたリスクとした。

なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における体液量減少関連有害事象の発現割合は、1275.13試験のE25/L5FDC群で0.9% (1/116例)、E10/L5FDC群で0% (0/107例)、E25群で0% (0/116例)、E10群で0% (0/108例)、1275.19試験では、E/L5FDC群で0.5% (1/182例)、L5群で1.1% (1/93例)であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

体液量減少に関連する事象の発現状況は、国内臨床試験にて一定の情報が得られていることから、通常の安全性監視活動を通じ、製造販売後使用実態下での情報を収集及び評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文並びに患者向医薬品ガイドに記載して情報提供及び注意喚起を行う。

- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して体液量減少に関連する事象の情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、体液量減少に関連する事象の発現を未然に防ぐ、又は早期発見により重症化を防ぐため。

重要な特定されたリスク

低血糖

重要な特定されたリスクとした理由：

血糖降下薬による糖尿病治療において、低血糖は重要な基本的注意事項であり、本配合剤の成分であるエンパグリフロジン及びリナグリプチン両剤の製造販売後の自発報告として低血糖関連事象が報告されていることから、本配合剤においても低血糖を重要な特定されたリスクとした。

なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における有害事象として報告され、かつ、血糖値が ≤ 70 mg/dLであるか、又は患者が他者による介助を必要とする低血糖（Confirmed hypoglycaemic AE）の発現割合について、1275.13試験のE25/L5FDC群で0%（0/116例）、E10/L5FDC群で0%（0/107例）、E25群で0.9%（1/116例）、E10群で0%（0/108例）、1275.19試験では、E/L5FDC群で0%（0/182例）、L5群で1.1%（1/93例）であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

低血糖の発現状況は、本配合剤の国内臨床試験にて一定の情報が得られていることから、通常の安全性監視活動を通じ、製造販売後使用実態下での情報を収集及び評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文並びに患者向医薬品ガイドに記載して情報提供及び注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して低血糖の情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、低血糖の発現を未然に防ぐ、又は早期発見により重症化を防ぐため。

重要な特定されたリスク

膵炎

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の成分であるリナグリプチン単剤の製造販売後の自発報告として重篤例を含む膵炎が報告されている。また、本配合剤の海外製造販売後においても重篤例を含む急性膵炎が報告されていることから、本配合剤においてもリナグリプチン単剤と同様に、膵炎を重要な特定されたリスクとした。

なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において膵炎関連有害事象の発現はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の国内臨床試験の結果及び本配合剤の有効成分であるリナグリプチンの特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文並びに患者向医薬品ガイドに記載して情報提供及び注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して膵炎の情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、早期発見により膵炎の重症化を防ぐため。

重要な特定されたリスク

ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の成分であるエンパグリフロジン単剤の製造販売後の自発報告において、重篤例を含むケトアシドーシスが報告されている。

SGLT2 阻害剤はインスリン非依存的に血糖を低下させるため脂肪酸代謝が亢進する。主にインスリン非依存的な血糖の低下作用により、グルカゴンの増加とインスリンの低下が起こり、その結果として代謝での脂質利用が亢進することで、ケトン体産生が促進する。通常の条件下での SGLT2 阻害剤使用によるケトン体の産生促進では、ケトアシドーシスに至るリスクは増加しないと報告されている一方で、インスリン分泌能の低下や過度な糖質摂取制限等の特定の条件下では、SGLT2 阻害とケトアシドーシスの潜在的な関連性が増加することが示されている [参考論文：1, 2]。

以上のような SGLT2 阻害剤のインスリン非依存的な作用機序により、SGLT2 阻害剤で治療を受けている患者では著しい血糖の上昇を伴わずにケトアシドーシスに至る可能性があることから、本配合剤においてもエンパグリフロジン単剤と同様の注意喚起が必要と考え、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシスを重要な特定されたリスクとした。

なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験におけるケトン体増加による影響・ケトアシドーシス関連有害事象の発現割合は、1275.13 試験の E25/L5FDC 群で 17.2% (20/116 例)、E10/L5FDC 群で 1.9% (2/107 例)、E25 群で 7.8% (9/116 例)、E10 群で 11.1% (12/108 例)、1275.19 試験では、E/L5FDC 群で 6.6% (12/182 例)、L5 群で 1.1% (1/93 例)であった。両試験において、ケトアシドーシスの発現はなかった。

[1]: Ferrannini E. et al : J Clin Invest. 2014 ; 124 (2) : 499 - 588

[2]: Taylor SI. et al. : J Clin Endocrinol Metab. 2015

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の国内臨床試験の結果及び本配合剤の有効成分であるエンパグリフロジンの特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文並びに患者向医薬品ガイドに記載して情報提供及び注意喚起を行う。

- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対してケトン体増加による影響・ケトアシドーシスの情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、ケトアシドーシスの発現を未然に防ぐ、又は早期発見により重症化を防ぐため。

重要な特定されたリスク

多尿・頻尿

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の成分であるエンパグリフロジン単剤の製造販売後の自発報告において、多尿、及び頻尿が報告されている。エンパグリフロジンの浸透圧利尿作用及び血管内の水分量減少作用により尿量増加が懸念されること、多尿・頻尿の結果として脱水を引き起こす可能性があること及び尿閉のある患者等では病態を悪化させるおそれがある。以上のことから、本配合剤においてもエンパグリフロジン単剤と同様、多尿、頻尿を重要な特定されたリスクとした。なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における多尿・頻尿関連有害事象の発現割合は、1275.13試験のE25/L5FDC群で0% (0/116例)、E10/L5FDC群で0% (0/107例)、E25群で0% (0/116例)、E10群で0.9% (1/108例)、1275.19試験では、E/L5FDC群で3.3% (6/182例)、L5群で0% (0/93例)であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の国内臨床試験の結果及び本配合剤の有効成分であるエンパグリフロジンの特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文並びに患者向医薬品ガイドに記載して情報提供及び注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して多尿・頻尿に関する情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、早期発見により重症化を防ぐため。

重要な特定されたリスク

腸閉塞

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の成分であるリナグリプチン単剤の製造販売後の自発報告において、重篤例を含む腸閉塞が報告されている。また、血中 GLP-1 の増加による消化管運動の抑制が懸念されるため、本配合剤においてもリナグリプチン単剤と同様、腸閉塞を重要な特定されたリスクとした。

なお、本配合剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において腸閉塞関連有害事象の発現はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の国内臨床試験の結果及び本配合剤の有効成分であるリナグリプチンの特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文並びに患者向医薬品ガイドに記載して情報提供及び注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して腸閉塞の情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、腸閉塞の発現を未然に防ぐ、又は早期発見により重症化を防ぐため。

重要な特定されたリスク

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の成分であるリナグリプチン単剤の製造販売後の自発報告において、重篤例を含む肝機能障害が報告されている。また、本配合剤の海外製造販売後においても重篤例を含む肝機能障害が報告されていることから、本配合剤においてもリナグリプチン単剤と同様、肝機能障害を重要な特定されたリスクとした。

なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における肝機能障害関連有害事象の発現割合は、1275.13試験のE25/L5FDC群で2.6% (3/116例)、E10/L5FDC群で0.9% (1/107例)、E25群で0% (0/116例)、E10群で0% (0/108例)、1275.19試験ではE/L5FDC群で1.1% (2/182例)、L5群で2.2% (2/93例)であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の国内臨床試験の結果及び本配合剤の有効成分であるリナグリプチンの特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文並びに患者向医薬品ガイドに記載して情報提供及び注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して肝機能障害の情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、早期発見により重症化を防ぐため。

重要な潜在的リスク

腎障害

重要な潜在的リスクとした理由：

非臨床試験において腎組織に発現する DPP-4 とリナグリプチンとが結合するという報告がある。さらに、エンパグリフロジンの近位尿細管における作用機序から、腎浸透圧利尿による腎前性高窒素血症の潜在的リスク及び急性尿細管壊死の可能性が考えられる。以上のことから、本配合剤においてもリナグリプチン単剤及びエンパグリフロジン単剤と同様、腎障害を重要な潜在的リスクとした。

なお、本配合剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において腎障害関連有害事象の発現はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の有効成分であるエンパグリフロジン及びリナグリプチンの各特定使用成績調査において、一定の情報が得られていることから、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文に記載して情報提供及び注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者に対して腎障害の情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、腎障害の発現を未然に防ぐ、又は早期発見により重症化を防ぐため。

重要な潜在的リスク

骨折

重要な潜在的リスクとした理由：

本配合剤の成分であるエンパグリフロジン単剤の開発時国内外臨床試験における有害事象として報告された骨折の発現割合はプラセボ群とエンパグリフロジン群とで同程度であり、骨代謝マーカーの変動もわずかであった。一方、エンパグリフロジンの作用機序から、骨関連パラメータに影響を及ぼす可能性が否定できないと考えられる。以上のことから、本配合剤においてもエンパグリフロジン単剤と同様、骨折を重要な潜在的リスクとした。

本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における骨折関連有害事象の発現割合は、1275.13試験のE25/L5FDC群で2.6% (3/116例)、E10/L5FDC群で0.9% (1/107例)、E25群で0% (0/116例)、E10群で1.9% (2/108例)、1275.19試験では、E/L5FDC群で2.7% (5/182例)、L5群で2.2% (2/93例)であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の有効成分であるエンパグリフロジンの特定使用成績調査にて一定の情報が得られていることから、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

現時点において、本配合剤による骨折の発現リスクについては明確ではないため、添付文書等での注意喚起は行わない。製造販売後の骨折の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。

重要な潜在的リスク

皮膚病変

重要な潜在的リスクとした理由：

他の DPP-4 阻害剤において、重大な副作用として皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑などの重篤な皮膚病変が報告されている。また、他の DPP-4 阻害剤を用いて実施されたカニクイザルへの経口投与毒性試験では、一過性の水疱、落屑、痂皮、壊死等の皮膚病変の発現が報告されている。

また、本配合剤の成分であるリナグリプチン単剤の製造販売後の自発報告において、皮膚病変関連有害事象を発現した症例が報告されている。以上のことから、本配合剤においてもリナグリプチン単剤と同様、皮膚病変を重要な潜在的リスクとした。

なお、本配合剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における皮膚病変関連有害事象の発現割合は、1275.13 試験の E25/L5FDC 群で 0.9% (1/116 例)、E10/L5FDC 群で 1.9% (2/107 例)、E25 群で 0.9% (1/116 例)、E10 群で 0.9% (1/108 例)、1275.19 試験では、E/L5FDC 群で 2.2% (4/182 例)、L5 群で 2.2% (2/93 例) であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の有効成分であるリナグリプチンの特定使用成績調査にて一定の情報が得られていることから、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文に記載して情報提供及び注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して皮膚病変に関する情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、早期発見により皮膚病変に関連する事象の重症化を防ぐため。

重要な潜在的リスク

類天疱瘡

重要な潜在的リスクとした理由：

本配合剤の成分であるリナグリプチン単剤の製造販売後の自発報告において、リナグリプチン投与開始後に発現した重篤な類天疱瘡が報告されている。報告された症例の多くは高齢者であり、一般に、類天疱瘡は高齢者で好発することが知られている。また、リナグリプチンによる類天疱瘡の発現機序は不明である。以上のことから、本配合剤においてもリナグリプチン単剤と同様、重要な潜在的リスクとした。

なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における類天疱瘡の発現はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の有効成分であるリナグリプチンの特定使用成績調査にて一定の情報がえられていることから、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文並びに患者向医薬品ガイドに記載して情報提供及び注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して類天疱瘡に関する情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、早期発見により類天疱瘡に関連する事象の重症化を防ぐため。

重要な潜在的リスク

間質性肺炎

重要な潜在的リスクとした理由：

本配合剤の成分であるリナグリプチン単剤の製造販売後において、リナグリプチン投与開始後に発現した重篤な間質性肺炎が報告されている。報告された症例の多くは他の要因の影響も考えられた。また、リナグリプチンによる間質性肺炎の発現機序は不明である。以上のことから、本配合剤においてもリナグリプチン単剤と同様、重要な潜在的リスクとした。

なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における間質性肺炎の発現はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の有効成分であるリナグリプチンの特定使用成績調査にて一定の情報が得られていることから、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文並びに患者向医薬品ガイドに記載して情報提供及び注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して間質性肺炎に関する情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、早期発見により間質性肺炎に関連する事象の重症化を防ぐため。

重要な潜在的リスク

感染症

重要な潜在的リスクとした理由：

他の DPP-4 阻害剤で用量依存的にリンパ球数が減少したという報告がある。また WHO のデータベース解析（1999 年-2009 年）で報告されたすべての感染症を検討したところ、DPP-4 阻害剤投与で感染症発現頻度が増加していたとする報告がある。以上のことから、本配合剤においてもリナグリプチン単剤と同様、感染症を重要な潜在的リスクとした。

なお、本配合剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における感染症関連有害事象の発現割合は、1275.13 試験の E25/L5FDC 群で 47.4%（55/116 例）、E10/L5FDC 群で 26.2%（28/107 例）、E25 群で 44.0%（51/116 例）、E10 群で 34.3%（37/108 例）、1275.19 試験では、E/L5FDC 群で 41.8%（76/182 例）、L5 群で 50.5%（47/93 例）であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の有効成分であるリナグリプチンの特定使用成績調査にて一定の情報が得られていることから、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文に記載して情報提供及び注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者に対して感染症の情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、早期発見により感染症に関連する事象の重症化を防ぐため。

重要な潜在的リスク

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

本配合剤の成分であるエンパグリフロジン単剤の非臨床試験において、ラットを用いた毒性試験、ウサギ及びイヌを用いた非臨床試験において腎悪性腫瘍は認められなかった。CD-1 マウスを用いたがん原性試験で雄性マウスにのみ腎悪性腫瘍が認められたが、CD-1 マウスに特異的な所見であり、ヒトへの外挿性についてはないと考えられる。国内外の開発時臨床試験において、悪性腫瘍の発現割合はエンパグリフロジン 10 mg 群、エンパグリフロジン 25 mg 群、プラセボ群で同程度であったものの、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られており、さらに他の SGLT2 阻害剤の臨床試験で乳がん及び膀胱がんの発現割合が対照群と比較して多い傾向がみられたとの報告がある。

また本配合剤の成分であるリナグリプチン単剤の国内外の開発時臨床試験及び国内外製造販売後において膵がんの報告があること、GLP-1 受容体アゴニスト及び DPP-4 阻害剤において、膵外分泌細胞の増殖亢進及び異形成のリスクが高まる可能性が示唆されている [3]。以上のことから、本配合剤においても膵がんを含む悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとした。なお、本配合剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における悪性腫瘍関連有害事象の発現割合は、1275.13 試験の E25/L5FDC 群で 1.7% (2/116 例)、E10/L5FDC 群で 0.9% (1/107 例)、E25 群で 0.9% (1/116 例)、E10 群で 0% (0/108 例)、1275.19 試験では、E/L5FDC 群で 1.6% (3/182 例)、L5 群で 0% (0/93 例) であった。なお、両試験において膵がんの発現はなかった。

[3] : Alexandra E. et al. : Diabetes. 2013; 62 : 2595–2604

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の有効成分であるエンパグリフロジン及びリナグリプチンの各特定使用成績調査にて一定の情報が得られていることから、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文に記載して情報提供及び注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者に非臨床試験の情報、及び類薬も含め臨床試験で得られている悪性腫瘍の発現状況に関する情報を提供し、本剤使用による悪性腫瘍発現リスクの可能性を医療従事者が理解した上で、適正な使用がなされるよう注意喚起するため。

重要な潜在的リスク

心不全

重要な潜在的リスクとした理由：

他の一部の DPP4 阻害剤の心血管アウトカム試験（CVOT）において、DPP4 阻害剤投与群で心不全による入院リスクの増加が示唆されており、リナグリプチン単剤の国内海外製造販売後において、心不全が報告されている。以上のことから、本配合剤においてもリナグリプチン単剤と同様、心不全を重要な潜在的リスクとした。

なお、本配合剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における心不全関連有害事象の発現はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の有効成分であるリナグリプチンの特定使用成績調査にて一定の情報が得られていることから、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

現時点において、本配合剤投与による心不全の発現リスクについては明確ではないため、添付文書等での注意喚起は行わない。製造販売後の心不全の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。

重要な潜在的リスク

体重減少の安全性への影響

重要な潜在的リスクとした理由：

本配合剤の成分であるエンパグリフロジンにおいて、作用機序であるグルコースの尿中への排泄促進によりカロリーの喪失をもたらすため、糖尿病管理目標の一つである体重減少が期待されるが、過度の体重減少には注意を払う必要があると考えられる。以上より、本配合剤においてもエンパグリフロジン単剤と同様、体重減少の安全性への影響を重要な潜在的リスクとした。

なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における体重減少関連有害事象の発現割合は、1275.13試験のE25/L5FDC群で1.7% (2/116例)、E10/L5FDC群で0% (0/107例)、E25群で6.0% (7/116例)、E10群で0.9% (1/108例)、1275.19試験では、E/L5FDC群、L5群ともに発現はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の有効成分であるエンパグリフロジンの製造販売後臨床試験にてリスク因子は継続的に確認する予定であることから、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。なお、集積した安全性情報を適切に評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文に記載して情報提供及び注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者に対して体重減少の安全性への影響に関する情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、体重減少の発現を未然に防ぐ、又は早期発見により重症化を防ぐため。

重要な潜在的リスク

下肢切断

重要な潜在的リスクとした理由：

国内外の心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象とした2年以上の長期投与試験（1245.25試験）において、下肢切断関連有害事象はプラセボ群 1.9% [44/2333 例] ,エンパグリフロジン 10 mg 群 1.8% [42/2345 例] , エンパグリフロジン 25 mg 群 2.0% [47/2342 例] であった。1245.25 試験を除く国内外の2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照の全臨床試験の併合解析において、下肢切断関連有害事象はプラセボ群 0.2% [3/1870 例] , エンパグリフロジン 10 mg 群 0.2% [4/1876 例] , エンパグリフロジン 25 mg 群 0.1% [2/1854 例] であった。

1245.25 試験を含めた国内外の2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照の全臨床試験の併合解析の東アジア人サブグループでの下肢切断関連有害事象は、プラセボ群 0% [0/709 例] , エンパグリフロジン 10 mg 群 0.1% [1/724 例] , エンパグリフロジン 25 mg 群 0% [0/708 例] であった。これらの臨床試験及び併合解析において、本剤における下肢切断関連有害事象のリスク増加は認められていない。

しかしながら、他の SGLT2 阻害薬の心血管安全性を評価した海外における長期投与試験において、下肢切断関連有害事象のリスク増加が認められたこと及び下肢切断のリスクが増加した機序が全ての SGLT2 阻害薬で一致するかが明らかではないこと、並びに本剤の臨床試験における検討例数及び投与期間には限りがあることから、下肢切断をエンパグリフロジン単剤の重要な潜在的リスクに設定し、成分としてエンパグリフロジンを含む本配合剤においてもエンパグリフロジン単剤と同様、下肢切断を重要な潜在的リスクとした。

なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における下肢切断関連有害事象の発現はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の有効成分であるエンパグリフロジンの特定使用成績調査にて一定の情報が得られていることから、通常の安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

現時点において、本配合剤投与による下肢切断の発現リスクについては明確ではないため、添付文書等での注意喚起は行わない。製造販売後の下肢切断の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。

重要な不足情報

高齢者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

高齢者では腎・肝の予備能が低下していることが多く、有害事象発現リスク増加の可能性がある。本配合剤の開発時国内臨床試験において75歳以上の高齢被験者は少ないが、2型糖尿病患者は高齢であることが多く、実臨床において高齢者での使用も想定されることから、高齢者への投与時の安全性を重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤の有効成分であるエンパグリフロジンの製造販売後臨床試験にて継続的に確認中である。本配合剤における特定使用成績調査は終了したため、通常の安全性監視活動を通じ、製造販売後使用実態下での情報を収集及び評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文に記載して情報提供及び注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者に対して高齢者への投与時の安全性に関する情報を提供し、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し、副作用の発現を未然に防ぐ、又は早期発見により重症化を防ぐため。

重要な不足情報

腎機能障害患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本配合剤の成分であるエンパグリフロジンの作用部位は腎臓であり，長期使用による腎機能への影響は否定できない。また，本配合剤の開発時国内臨床試験において，推算糸球体濾過値（eGFR）が45 mL/min/1.73 m²未満（Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] 計算式）の腎不全又は腎機能障害を有する患者は除外されたため，本配合剤の腎機能障害患者における安全性の情報は十分には得られていない。2型糖尿病患者は糖尿病性腎症等に伴い腎機能障害を合併する頻度が高く，腎機能障害患者での使用も想定されることから，本配合剤においても腎機能障害患者への投与時の安全性を重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本配合剤における特定使用成績調査は終了したため，通常の安全性監視活動を通じ，製造販売後使用実態下での情報を収集及び評価し，追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として，電子添文に記載して情報提供及び注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者に対して腎機能障害患者への投与時の安全性に関する情報を提供し，本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促し，副作用の発現を未然に防ぐ，又は早期発見により重症化を防ぐため。

1.2 有効性に関する検討事項

該当せず

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用の自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告などの収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当せず

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（トラディアンス配合錠 AP・BP 適正使用のお願い）の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】 低血糖，多尿・頻尿，体液量減少に関連する事象，尿路感染及び性器感染，ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス</p> <p>【目的】 本配合剤の安全性の包括的な情報，低血糖，多尿・頻尿，体液量減少に関連する事象，尿路感染及び性器感染，ケトン体増加による影響・ケトアシドーシスの発現状況，早期検出と適切な診断・重症化の予防，対処のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告提出時点において，資材配布状況及び低血糖等の発現状況と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p>	
患者向け資材（トラディアンス配合錠を服用される患者さんへ）の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】 低血糖，多尿・頻尿，体液量減少に関連する事象，尿路感染及び性器感染，ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス</p> <p>【目的】 本配合剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について，患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に MR が提供，説明し，患者への服薬指導時の資材としての利活用並びに配布を依頼する。 ・企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告提出時点において，低血糖等の発現状況と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p>	

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
通常の医薬品安全監視活動の概要：副作用の自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)	1,000 例 (安全性評価 対象)	安全性定期報 告時 調査終了時	終了	作成済 (2022 年 2 月提出)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当せず				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材 (トラディ アンス配合錠 AP・BP 適正使用 のお願い) の作成と提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材 (トラディアンス 配合錠を服用される患者さん へ) の作成と提供	安全性定期報告時	実施中