

再審査報告書

令和 7 年 2 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トラディアンズ配合錠 AP トラディアンズ配合錠 BP
有 効 成 分 名	エンパグリフロジン、リナグリプチン
申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承 認 の 効 能 ・ 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 の 用 法 ・ 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。
承 認 年 月 日	平成 30 年 9 月 21 日
再 審 査 期 間	平成 30 年 9 月 21 日～令和 4 年 12 月 25 日※
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	※ジャディアンス錠（2 型糖尿病）の残余期間

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

また、承認条件については、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及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トラディアンス配合錠 AP 及び同配合錠 BP（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 ・性器感染 ・体液量減少に関連する事象 ・低血糖 ・膵炎 ・ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス ・多尿・頻尿 ・腸閉塞 ・肝機能障害	・腎障害 ・骨折 ・皮膚病変 ・類天疱瘡 ・間質性肺炎 ・感染症 ・悪性腫瘍 ・心不全 ・体重減少の安全性への影響 ・下肢切断	・高齢者への投与時の安全性 ・腎機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	・なし	・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 ・患者向けの資材（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

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査（長期使用）の概要

トラディアンス配合錠 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
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する。
安全性検討事項	低血糖、体液量減少に関連する事象、高齢者への投与時の安全性及び腎機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	連続調査方式
対象患者	2 型糖尿病の治療を目的として、添付文書に従って本剤を初めて服用する患者
実施期間	平成 31 年 1 月～令和 3 年 4 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	52 週間（投与開始 26、52 週後に調査票を収集）
実施施設数	159 施設
収集症例数	1,159 例
安全性解析対象症例数	1,146 例
有効性解析対象症例数	1,109 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（トラディアン配合錠 AP・BP 適正使用のお願い）の作成と提供	
目的	本配合剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項の各事象の発現状況、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ため
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
具体的な方法	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。
実施期間	平成 30 年 11 月 20 日（本剤の販売開始）～継続中
備考	

表 5 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材（トラディアン配合錠を服用される患者さんへ）の作成と提供	
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
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
具体的な方法	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。
実施期間	平成 30 年 11 月 20 日（本剤の販売開始）～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で安全性検討事項に設定した体液量減少に関連する副作用及び低血糖の発現状況は表 6 のとおりであった。本調査の副作用発現割合は 2.8% (32/1,146 例) であり、承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験（1275.13 試験¹⁾ 及び 1275.19 試験²⁾ の副作用発現割合 20.5% (83/405 例) を上回らず、発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。また、観察期間全体を通して、特定の期間で発現割合が高い傾向は示さなかった。

表 6 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,146	
副作用等の発現症例数	32	
副作用等の発現割合	2.8%	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク		
体液量減少に関連する事象 ^{*1)}	0	1 (0.1)
低血糖 ^{*2)}	0	2 (0.2)

MedDRA/J version 24.0

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、基本語を PT とする。

^{*1)} 体液量減少に関連する事象： PT「外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、循環虚脱、脱水、低血圧、血液量減少症、血液量減少性ショック、平均動脈圧低下、起立性低血圧、失神寸前の状態、失神、起立血圧低下、拡張期低血圧、CT 低血圧コンプレックス、低血圧クレーゼ、透析低血圧」のいずれかに該当する事象

^{*2)} 低血糖： SMQ の「20000226：低血糖（狭域）」に該当する事象

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

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

重要な不足情報のうち、高齢者への投与時の安全性について、年齢別の副作用発現割合は、50歳以下：2.6%（5/191例）、51～64歳：2.4%（9/381例）、65～74歳：5.0%（16/321例）、75歳以上：0.8%（2/253例）であり、大きな違いはなかった。

重要な不足情報のうち、腎機能障害患者への投与時の安全性について、投与開始時点の腎機能区分別³⁾の副作用発現割合は、正常：2.9%（7/244例）、軽度障害：2.9%（16/560例）、中等度障害：2.3%（6/261例）、高度障害：0%（0/18例）であり、大きな違いはみられなかった。

体液量減少に関連する副作用及び低血糖以外の安全性検討事項⁴⁾については、本調査では安全性検討事項とはせず、通常の医薬品安全性監視活動により収集した情報から検討した。その結果、尿路感染 27 例、性器感染 14 例、膵炎 1 例、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス 20 例、多尿・頻尿 11 例、肝機能障害 7 例、腎障害 4 例、皮膚病変 2 例、類天疱瘡 22 例、間質性肺炎 2 例、感染症 3 例、体重減少の安全性への影響 13 例、下肢切断 12 例⁵⁾の症例が報告された。これらの事象のうち、間質性肺炎 1 例は重篤で致死の転帰に至ったが、本剤との関連性を明確に評価できる症例ではなかった。腸閉塞、骨折、悪性腫瘍及び心不全の症例の報告はなかった。

また、本剤の服薬状況⁶⁾については、投与開始 26 週後及び 52 週後では、毎日服薬：88.4%及び 83.1%、時々忘れる：7.2%及び 7.6%、よく忘れる：0.4%及び 0.5%、ほとんど服用せず：0.3%及び 0.1%であり、本剤の長期使用における服薬状況に大きな違いはなかった。

以上の結果から、安全性に関する新たな注意喚起を必要とする問題は認められなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知⁷⁾・重篤 23 例 29 件、既知⁸⁾・重篤 28 例 31 件、未知・非重篤 124 例 147 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は149例181件であり、主な副作用⁹⁾は表7のとおりであった。いずれの副作用報告に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点で更なる注意喚起は不要と判断し、「使用上の注意」への追記等は行わず、今後も情報収集に努めることとした。なお、製造販売後にSGLT2阻害薬において、尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスの遷延に関連する症例が集積したことから、再審

³⁾ 投与開始時点の腎機能 eGFR mL/min/1.73m² 値の区分：正常 90 以上、軽度障害 60 以上 90 未満、中等度障害 30 以上 60 未満、高度障害 30 未満

⁴⁾ 体液量減少に関連する副作用及び低血糖以外の安全性検討事項の各リスクの定義に該当する MedDRA/J は別添参照。

⁵⁾ 下肢切断の症例報告はなく、下肢切断に関連する事象として 12 例の症例報告があり、内訳は重篤 2 例〔四肢壊死 1 例（転帰：回復）、脱水 1 例（転帰：未回復）〕及び非重篤 10 例であった。

⁶⁾ 服薬状況の程度は、毎日服薬：毎日服薬した場合、時々忘れる：3 分の 2 以上服薬した場合、よく忘れる：3 分の 1 以上服薬した場合、ほとんど服用せず：3 分の 1 未満服薬した場合とした。

⁷⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁸⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁹⁾ 総数で 4 件以上の発現があった事象をまとめた。

査申請後に添付文書の使用上の注意に関連する注意喚起が追記された（令和6年12月）。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	149	181	28	34	124	147
代謝および栄養障害	23	23	2	2	21	21
コントロール不良の糖尿病	4	4	0	0	4	4
食欲減退	8	8	0	0	8	8
神経系障害	14	15	9	10	5	5
脳梗塞	6	6	6	6	0	0
胃腸障害	33	37	2	2	31	35
腹痛	3	4	0	0	3	4
下痢	6	6	0	0	6	6
嚥下障害	5	5	0	0	5	5
悪心	4	4	0	0	4	4
腎および尿路障害	20	21	3	3	17	18
尿異常	5	5	0	0	5	5
臨床検査	27	28	1	1	26	27
血中ブドウ糖増加	5	5	1	1	4	4
グリコヘモグロビン増加	10	10	0	0	10	10

MedDRA/J version 25.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

本調査の有効性評価である HbA1c 値の推移は表 8 のとおりであった。HbA1c 値は投与後各時点で投与前よりも低く、終了時点まで効果が持続した。以上の結果から、HbA1c 値は本剤により改善がみられたと判断した。

表 8 HbA1c 値の推移

測定時期	症例数	HbA1c 値※	
		HbA1c (%)	変化量 (%)
投与開始前	1,107	7.66±1.21	—
投与 12 週後	1,016	7.29±0.94	-0.39±1.00
投与 26 週後	998	7.22±0.92	-0.44±1.06
投与 40 週後	925	7.22±0.90	-0.44±1.12
投与 52 週後	953	7.24±0.98	-0.39±1.11
終了時点	1,106	7.27±1.01	-0.39±1.13

※平均値±標準偏差

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

再審査期間中において、表 9 に示す外国の措置報告 11 件及び研究報告 2 件があり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国食品医薬品局にて、全ての SGLT2 阻害薬の米国添付文書等に壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の新たな警告を追加した措置報告（平成 30 年 10 月） ② 米国におけるすべてのリナグリプチン含有製品の米国添付文書に横紋筋融解症を追加した措置報告（令和元年 7 月） ③ カナダ保健省による、SGLT2 阻害薬（カナグリフロジン、ダバグリフロジン及びエンパグリフロジン）における膵炎（急性膵炎および慢性膵炎）の潜在的リスク評価に関する措置報告（令和元年 8 月） ④ 欧州医薬品庁にて、SGLT2 阻害薬と外科手術を受けた患者における糖尿病性ケトアシドーシスの発現に関する措置報告（令和元年 10 月） ⑤ オーストラリア医療製品規制庁（以下、「TGA」）にて、エンパグリフロジンと急性腎障害及び包茎のリスク評価に関する措置報告（令和元年 10 月） ⑥ フランス医薬品・保健製品安全庁にて、ACE 阻害薬、ARB やグリプチンで治療された患者において、血管浮腫の発現を注意喚起をした措置報告（令和元年 11 月） ⑦ オーストリアにおいて、旧版の添付文書が添付された医師向けサンプルの回収（令和 2 年 3 月） ⑧ カナダにおいて、エンパグリフロジン製剤出荷時に実施した含量均一性試験の規格外試験結果の調査不十分による回収（令和 2 年 9 月） ⑨ スイス規制当局にて、リナグリプチン含有製品の製品情報にミオパチー/横紋筋融解症の追記に関する措置報告（令和 2 年 10 月） ⑩ ニュージーランド規制当局や TGA にて、エンパグリフロジンによる糖尿病性ケトアシドーシス及びフルニエ壊疽を防止又は軽減するために必要な情報提供（2 件）
研究報告	① ラットを用いた研究で、エンパグリフロジンにより膀胱の尿路上皮に異形成変化の誘発に関する研究報告（令和 2 年 7 月） ② 米国のデータベース研究において、DPP-4 阻害剤投与患者と第 2 世代スルホニルウレア剤投与患者での水疱性類天疱瘡の発症に関する研究報告（令和 2 年 12 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画については、製造販売後の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA/J の基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。)
重要な特定されたリスク	
尿路感染 (エンバグリフロジン由来)	PT：細菌尿、妊娠中細菌尿、膀胱炎、大腸菌性膀胱炎、淋菌性膀胱炎、出血性膀胱炎、クレブシエラ膀胱炎、シュエドモナス性膀胱炎、潰瘍性膀胱炎、真菌性膀胱炎、泌尿生殖器クラミジア感染、血尿、腎感染、腎周囲膿瘍、腎盂炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎、マイコプラズマ性腎盂腎炎、膿腎症、膿尿、腎膿瘍、腎梅毒、腎結核、膀胱三角部炎、膀胱結核、泌尿生殖器結核、尿管結核、尿道膿瘍、尿道乳頭腫、感染後尿道狭窄、尿道炎、クラミジア性尿道炎、淋菌性尿道炎、トリコモナス性尿道炎、ウレアプラズマ性尿道炎、尿路感染、腸球菌性尿路感染、新生児尿路感染症、泌尿生殖器トリコモナス症、尿路性敗血症、腺性膀胱炎、真菌性尿路感染、腎盂膀胱炎、白血球尿、尿管炎、サイトメガロウイルス性尿路感染、膀胱膿瘍、大腸菌性尿路感染、尿道よう、細菌性尿路感染、気腫性膀胱炎、無症候性細菌尿、尿臭異常、アデノウイルス性出血性膀胱炎、膀胱カンジダ症、腎嚢胞感染、ウイルス性出血性膀胱炎、細菌性腎盂腎炎、泌尿生殖器淋菌感染、泌尿生殖器感染、尿管膿瘍、シュエドモナス性尿路感染、ブドウ球菌性尿路感染、ウイルス性尿路感染、びらん性膀胱炎、尿路の炎症、ウイルス性膀胱炎、細菌性膀胱炎、蠕虫性膀胱炎、ウイルス性腎盂腎炎、真菌性腎盂腎炎、ポリオーマウイルス関連腎症、泌尿生殖器真菌感染、泌尿生殖器細菌感染、尿路膿瘍、気腫性腎盂腎炎、レンサ球菌性尿路感染、HIV 関連腎症、腎周囲炎、大腸菌性腎盂腎炎、膀胱憩室炎、マイコプラズマ性尿道炎、真菌尿、移植腎感染、腎エキノコックス症、尿道分泌症候群、細菌性尿道炎、細菌性尿管炎、紫色蓄尿バッグ症候群、サイトメガロウイルス性腎炎、真菌性尿道炎、淋菌感染、カンジダ性尿道炎、細菌性腎炎、外尿道口炎、プロピデンシア尿路感染、尿路カンジダ症、アエロコッカス・ウリナエ感染、単純ヘルペスウイルス性尿道炎
性器感染 (エンバグリフロジン由来)	PT：細菌性陰症、カンジダ性亀頭炎、亀頭包皮炎、バルトリン腺膿瘍、バルトリン腺炎、子宮頸管炎、子宮内膜炎、精巣上体炎、プラストミセス菌性精巣上体炎、性器カンジダ症、感染性陰嚢水腫、卵巣炎、精巣炎、卵巣膿瘍、子宮傍組織炎、骨盤膿瘍、骨盤内炎症性疾患、マイコプラズマ性骨盤内炎症性疾患、陰茎膿瘍、前立腺膿瘍、前立腺炎、子宮留膿症、卵管炎、陰嚢壊疽、精嚢腺炎、ブドウ球菌性毒素性ショック症候群、レンサ球菌性毒素性ショック症候群、感染後尿道狭窄、陰感染、ガードネレラ菌性陰炎、外陰部膿瘍、女性外陰部蜂巣炎、外陰部炎、外陰部腔カンジダ症、外陰炎、性器感染、陰核膿瘍、陰嚢膿瘍、陰膿瘍、卵管卵巣炎、卵管膿瘍、前立腺感染、びらん性亀頭炎、子宮筋層炎、前立腺精囊炎、陰嚢炎、会陰膿瘍、ウレアプラズマ性精巣上体炎、大腸菌性陰炎、卵管卵巣膿瘍、子宮内感染、直腸腔中隔膿瘍、卵巣細菌感染、精嚢感染、骨盤内感染、骨盤内敗血症、細菌性性器感染、真菌性性器感染、泌尿生殖器感染、陰茎感染、女性性器感染、陰嚢感染、子宮感染、性器膿瘍、男性性器感染、子宮傍組織膿瘍、子宮膿瘍、感染性精索炎、精巣膿瘍、外陰腔真菌感染、男性外性器蜂巣炎、泌尿生殖器細菌感染、会陰感染、レンサ球菌性外陰炎、レンサ球菌性子宮頸管炎、大腸菌性前立腺炎、感染性亀頭包皮炎、壊疽性亀頭炎、細菌性前立腺炎、カンジダ性子宮頸管炎、膿精液症、細菌性子宮内膜炎、マイコプラズマ・ジェニタリウム感染、マイコプラズマ性子宮頸管炎、精嚢膿瘍、細菌性卵管炎、ブドウ球菌性外陰炎、真菌性亀頭炎、細菌性外陰炎、ウレアプラズマ外陰炎、ウレアプラズマ子宮頸管炎、形成陰感染、陰嚢蜂巣炎、陰茎壊疽、陰壊死、フルニエ壊疽
体液量減少に関連する事象 (エンバグリフロジン由来)	PT：外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、循環虚脱、脱水、低血圧、血液量減少症、血液量減少性ショック、平均動脈圧低下、起立性低血圧、失神寸前の状態、失神、起立血圧低下、拡張期低血圧、CT低血圧コンプレックス、低血圧クリーゼ、透析低血圧
低血糖 (リナグリプチン・エンバグリフロジン由来)	SMQ：「20000226（狭域）：低血糖」に該当する事象
膵炎 (リナグリプチン由来)	SMQ：「20000022（狭域）：急性膵炎」またはPT：慢性膵炎のいずれかに該当する事象
ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス (エンバグリフロジン由来)	PT：糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、ケトアシドーシス、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトosis、血中ケトン体、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体陽性、尿中ケトン体
多尿・頻尿 (エンバグリフロジン由来)	PT：多尿、頻尿、夜間頻尿
腸閉塞（リナグリプチン由来）	PT：十二指腸閉塞、十二指腸穿孔、消化管穿孔、回腸穿孔、イレウス、麻痺性イレウス、痙攣性イレウス、腸閉塞、腸管穿孔、偽性腸閉塞、大腸閉塞整復、大腸穿孔、胃閉塞、食道閉塞症、小腸閉塞、小腸穿孔、亜イレウス、機械的イレウス、末端腸閉塞症候群、胃イレウス、閉塞、胃腸管閉塞、大腸閉塞、直腸閉塞
肝機能障害 (リナグリプチン由来)	SMQ：「20000008（狭域）：肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「20000009（狭域）：肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「20000010（狭域）：非感染性肝炎」及び「20000013（狭域）：肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」に該当する事象
重要な潜在的リスク	
腎障害 (エンバグリフロジン由来)	SMQ：「20000003（狭域）：急性腎不全」に該当する事象
骨折 (エンバグリフロジン由来)	PT：寛骨臼骨折、足関節部骨折、鎖骨骨折、閉鎖骨折徒手整復、複雑骨折、圧迫骨折、骨折外固定、顔面骨骨折、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、フレイルチェスト、足骨折、前腕骨折、骨折、骨折の遷延治癒、骨折の変形治癒、骨折による偽関節、分娩時外傷による鎖骨骨折、骨折上顎骨挙上、仙骨骨折、頭蓋骨陥没骨折、若木骨折、手骨折、股関節部骨折、上腕骨骨折、腸骨骨折、骨折内固定、顎の骨折、多発骨折、開放骨折、骨折観血的整復、脊椎骨折観血的整復、骨粗鬆症性骨折、膝蓋骨骨折、病的骨折、橈骨骨折、肋骨骨折、肩甲骨骨折、頭蓋底骨折、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折、胸骨骨折、ストレス骨折、脛骨骨折、尺骨骨折、手首関節骨折、偽関節、

	尾骨骨折、外傷性骨折、頰椎骨折、腰椎骨折、胸椎骨折、粉碎骨折、転位骨折、骨端骨折、骨折デブリードマン、骨折整復、骨折頰骨弓挙上、骨盤骨折、頭蓋骨骨折、上肢骨折、下肢骨折、骨折治療、骨亀裂、骨の分断化、隆起骨折、剥離骨折、嵌入骨折、髓内釘挿入、人工関節周囲骨折、骨折整復後の解剖学的アライメント不良、非定型大腿骨骨折、骨折痛、非定型骨折、チャンス骨折、骨軟骨骨折、仙腸関節骨折、四肢骨折、脊椎癒合部骨折、外科的肋骨骨折固定、頭蓋顔面骨折、リスフラン骨折、骨折水疱、骨幹端骨折、骨折感染、軟骨下機能不全骨折、骨棘骨折、メゾスーブ骨折、あぶみ骨骨折、頭蓋骨骨折治療、脊椎骨折治療、神経原性骨折、微小骨折手術、陥没骨折
皮膚病変 (リナグリプチン由来)	SMQ：「20000020 (狭域)：重症皮膚副作用」に該当する事象
類天疱瘡 (リナグリプチン由来)	PT：類天疱瘡
間質性肺炎 (リナグリプチン由来)	SMQ：「20000042 (狭域)：間質性肺疾患」に該当する事象
感染症 (リナグリプチン由来)	PT：肺膿瘍、骨髓炎、腺ベスト、エイズ関連リンパ腫、T細胞型急性白血病、壊疽、サイトメガロウイルス性脳炎、エンドトキシンショック、先天性肺炎、コクシジオイデス性髄膜炎、先天性風疹感染、コクサッキーウイルス性髄膜炎、先天性梅毒性脳炎、蓄膿、パストツレラ菌性敗血症、臍帯敗血症、ヘモフィルス性敗血症、中毒性ショック症候群、後腹膜膿瘍、移植後リンパ増殖性障害、脾膿瘍、腸球菌性敗血症、末期エイズ、陰囊膿瘍、重症急性呼吸器症候群、バークホルデリア・セバシア菌性敗血症、敗血症性脳梗塞、真菌性骨髓炎、寄生虫性脳炎、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害、ノカルジア性敗血症、ビッカースタッフ型脳炎、シュワネラ・アルガエ性菌血症、急性運動性軸索型ニューロパチー、周産期HBV感染、腹膜膿瘍、慢性骨髓炎、髄膜炎、カリフォルニア脳炎、東部ウマ脳炎、リケッチア性脳炎、脳炎、日本脳炎B型、先天性マラリア、進行性塊状線維症、先天性B型肝炎感染症、ヒストプラズマ性髄膜炎、腎症候性出血熱、エコーウイルス性髄膜炎、結核性髄膜炎、リステリア菌性髄膜炎、サルモネラ菌性髄膜炎、咽頭膿瘍、髄膜炎菌性敗血症、肺炎球菌性腹膜炎、尿道膿瘍、細菌性腹膜炎、耳下腺膿瘍、サルモネラ菌性骨髓炎、卵管卵巣膿瘍、新生児肺炎、ウイルス性腹膜炎、トキソプラズマ性髄膜炎、ワクチン関連麻痺性灰白髄炎、シトロバクター性敗血症、子宮膿瘍、リステリア性敗血症、カンピロバクター性敗血症、ヤング症候群、舌膿瘍、エンテロウイルス性脳炎、真菌性脳炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、肝ガス壊疽、閉塞性喉頭蓋炎、前立腺膿瘍、腎膿瘍、ウイルス性脳炎、無菌性髄膜炎、急性腎盂腎炎、カボジ肉腫、壊死性筋膜炎、新生児淋菌性結膜炎、糖尿病性壊疽、腸球菌性髄膜炎、産褥敗血症、脊髄膿瘍、ヘルペス性髄膜炎、ブドウ球菌性壊死性筋膜炎、肺炎球菌性髄膜炎、髄膜炎菌性視神経炎、敗血症性ショック、新生児単純ヘルペス髄膜炎、真菌性壊死性筋膜炎、嗜眠性脳炎、サイトメガロウイルス性脾炎、中枢神経系感染、ボレリア性髄膜炎、腔膿瘍、インフルエンザ脳炎、直腸腔中隔膿瘍、横隔膜下膿瘍、シュドアレシエリア性敗血症、感染性血栓症、関節膿瘍、腹部敗血症、創部膿瘍、クロノバクター性壊死性腸炎、くも膜下膿瘍、壊死性ヘルペス性網膜炎、クロノバクター性髄膜炎、蠕虫性髄膜炎、蠕虫性脾炎、真菌性脾炎、精囊膿瘍、単純ヘルペス性髄膜炎、ムンプス難聴、劇症肝炎、壊疽性腹部ヘルニア、閉塞性喉頭気管炎、ボツリヌス中毒、細菌性髄膜炎、エイズ関連カボジ肉腫、ムンプス脳炎、先天性サイトメガロウイルス感染、脳脊髄炎、ガス壊疽、先天性水痘感染症、レプトスピラ性髄膜炎、先天性単純ヘルペス感染、ウイルス性髄膜炎、エンテロウイルス性髄膜炎、ムコール症、セントルイス脳炎、レンサ球菌性敗血症、レンサ球菌性毒素性ショック症候群、脾臓膿瘍、T細胞性リンパ腫、カンジダ性敗血症、眼窩周囲膿瘍、B群レンサ球菌性新生児敗血症、咽喉頭膿瘍、壊死性肺炎、肺敗血症、幽門膿瘍、膀胱膿瘍、胆嚢蓄膿、ブシュケ・レーベンシュタイン腫瘍、胆道膿瘍、膿気胸、骨盤内敗血症、歯組織の壊疽、汎脳炎、心筋膿瘍、膿創、心臓弁膿瘍、ウイルス性脾炎、ウイルス性敗血症、塞栓性肺炎、壊疽性亀頭炎、致死性家族性不眠症、処置後敗血症、脊髄蓄膿、硬膜外膿瘍、中枢神経系膿瘍、急性骨髓炎、壊疽性単径ヘルニア、ヘルペス性髄膜炎、髄膜炎菌性脳炎、クリプトコッカス性髄膜炎、先天梅毒、先天性梅毒性髄膜炎、先天性結核症、壊疽性癰疽ヘルニア、ムンプス性髄膜炎、レンサ球菌性壊死性筋膜炎、髄膜炎菌性髄膜炎、ブドウ球菌性髄膜炎、細菌性敗血症、脊髄炎、硬膜下膿瘍、スティーヴンス・ジョンソン症候群、セラチア性敗血症、敗血症性壊死、脳幹脳炎、小球菌性敗血症、医療機器関連敗血症、真菌性敗血症、胆道性敗血症、腰筋膿瘍、アメーバ性髄膜炎、セラチア性菌血症、X連鎖リンパ増殖症候群、腸敗血症、免疫再構築炎症反応症候群関連カボジ肉腫、中枢神経系真菌感染、腹部膿瘍、感染性流産、腸管膿瘍、肝膿瘍、腎周囲膿瘍、壊疽性大腿ヘルニア、リウマチ熱、回腸壊疽、腸壊疽、空腸壊疽、新生児壊疽、西部ウマ脳炎、淋菌性腹膜炎、先天性感染症、縦隔炎、肺炎球菌性敗血症、陰囊壊疽、ブドウ球菌性毒素性ショック症候群、進行性多巣性白質脳症、移植片膿瘍、胆嚢膿瘍、ヘリコバクター性敗血症、好中球減少性敗血症、先天性梅毒性骨軟骨炎、直腸周囲膿瘍、細菌性髄膜炎、ブルセラ性敗血症、エンテロバクター性敗血症、マレー溪谷脳炎、細菌性脾炎、細菌性骨髓炎、肝周囲膿瘍、尿管膿瘍、中東呼吸器症候群、脳蓄膿、感染性腸間膜脂肪炎、エンテロウイルス性心筋炎、急性運動感覚性軸索型ニューロパチー、急性心内膜炎、胸腺膿瘍、先天性白内障、オーストラリア脳炎、カンジダ性髄膜炎、海綿静脈洞血栓症、アデノウイルス性脳脊髄神経根炎、脳膿瘍、ベネズエラウマ脳炎、消化管壊疽、風疹性脳脊髄炎、大腸菌性敗血症、結腸壊疽、中毒性表皮壊死融解症、コリネバクテリウム性敗血症、淋菌性髄膜炎、壊疽性横隔膜ヘルニア、ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群、エボラ出血熱、壊疽性ヘルニア、新生児髄膜炎、結腸膿瘍、小腸壊疽、敗血症性ペスト、重急性硬化性全脳炎、尿管膿瘍、会陰膿瘍、乳児敗血症性肉芽腫症、尿路性敗血症、新生児粘膜炎単純ヘルペス、脊髄感染、敗血症症候群、クロストリジウム性敗血症、壊疽性臍ヘルニア、化膿性心膜炎、食道膿瘍、ウイルス性骨髄炎、尿路膿瘍、傍脊椎膿瘍、コリネバクテリウム性菌血症、腸間膜膿瘍、サルモネラ性大動脈炎、直腸膿瘍、外陰部膿瘍、腹膜炎、壊疽性蜂巣炎、梅毒性脳動脈瘤破裂、骨膿瘍、ダニ媒介ウイルス脳炎、中枢神経系細菌性膿瘍、原虫性脳炎、壊孔性腸炎、真菌性髄膜炎、先天性HIV感染症、先天性トキソプラズマ症、ヘモフィルス性髄膜炎、ヘルペス性敗血症、人工流産による感染、トリパノソーマ性髄膜炎、レンサ球菌性髄膜炎、ムンプス性脾炎、骨盤膿瘍、梅毒性腹膜炎、卵巣膿瘍、敗血症、プラストミセス菌性骨髄炎、敗血症性心筋炎、化膿性血栓静脈炎、ブドウ球菌性敗血症、新生児敗血症、シュドモナス性敗血症、サルモネラ性敗血症、甲状腺膿瘍、リステリア性脳炎、ステノトロフォモナス性敗血症、クレブシエラ性敗血症、硝子体膿瘍、コクシジオイデス性脳炎、子宮傍組織膿瘍、副甲状腺膿瘍、精巣膿瘍、製品を介する感染因子の

	伝播、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫、蠕虫性腹膜炎、難治頻回部分発作重積型急性脳炎
悪性腫瘍 (エンバグリフロジン由来)	SMQ：「20000091（狭域）：悪性および詳細不明の腫瘍」及び「20000092（狭域）：悪性疾患関連状態」のいずれかに該当する事象（ただし、PT：黒色表皮腫を除外）
心不全 (リナグリプチン由来)	SMQ：「20000004（狭域）：心不全」に該当する事象
体重減少の安全性への影響 (エンバグリフロジン由来)	PT：異常体重減少、ボディ・マス・インデックス減少、体表面積減少、母体のボディ・マス・インデックス減少、体重減少
下肢切断 (エンバグリフロジン由来)	PT：足切断、股関節離断術、下肢切断、中足骨切除、足指切断、切断、踵骨切除、肢切断、自然切断、反射消失、動脈血栓症、動脈硬化症、動脈硬化性壊疽、灼熱感、蜂巣炎、壊疽性蜂巣炎、脱水、糖尿病性壊疽、糖尿病性神経障害性潰瘍、糖尿病性ニューロパチー、電気ショック様感覚、壊疽、感覚鈍麻、血液量減少症、治癒不良、感染性皮膚潰瘍、間欠性跛行、限局性感染、虚血性壊死、末梢性ニューロパチー、骨炎、骨髓炎、壊死、錯感覚、末梢冷感、末梢性虚血、末梢性感覚ニューロパチー、末梢血管障害、末梢循環不良、術後創感染、感覚障害、皮膚びらん、皮膚感染、皮膚潰瘍、皮下組織膿瘍、血栓症、創離開、創傷感染、乾性壊疽、四肢膿瘍、神経障害性潰瘍、熱傷部感染、創傷、腸骨動脈狭窄、創壊死、糖尿病性微小血管症、糖尿病性潰瘍、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢動脈形成、末梢動脈閉塞、創部膿瘍、血管障害、四肢壊死、糖尿病性足病変、糖尿病性足感染、動脈障害、動脈狭窄、自律神経ニューロパチー、糖尿病性血管障害、微小血管症、軟部組織感染、末梢動脈閉塞性疾患、動脈閉塞性疾患、ブドウ球菌性骨髓炎、腸骨動脈閉塞、骨膿瘍、末梢動脈再閉塞、末梢動脈再狭窄、末梢動脈内膜剥離術、末梢動脈バイパス、末梢動脈ステント挿入、末梢動脈狭窄、末梢動脈血栓症、穿通性アテローム動脈硬化性潰瘍、血管炎性潰瘍、虚血性皮膚潰瘍、腸骨動脈再狭窄、腸骨動脈硬化症
重要な不足情報	
高齢者への投与時の安全性 (エンバグリフロジン由来)	65歳以上の高齢者における発現事象
腎機能障害患者への投与時の安全性 (エンバグリフロジン由来)	合併症がSMQ：「20000003（狭域）：急性腎不全」に該当する患者における発現事象

MedDRA/J 25.1