

市販直後調査

2021年11月～2022年5月

対象：慢性心不全

2021年11月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号
873969, 87219

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に準拠して作成

選択的SGLT2阻害剤-2型糖尿病・慢性心不全治療剤-

ジャディアンス[®]錠 10mg

選択的SGLT2阻害剤-2型糖尿病治療剤-

ジャディアンス[®]錠 25mg

Jardiance[®] Tablets 10mg・25mg

(エンパグリフロジン製剤)

®=登録商標

剤 形	淡黄色のフィルムコート錠
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	ジャディアンス錠 10mg : 1錠中エンパグリフロジン 10mg を含有する。 ジャディアンス錠 25mg : 1錠中エンパグリフロジン 25mg を含有する。
一 般 名	和 名 : エンパグリフロジン (JAN) 洋 名 : Empagliflozin (JAN, INN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日 : 2014年12月26日
薬 價 基 準 収 載 年 月 日	薬価基準収載年月日 : 2015年 2月 24日
販 売 開 始 年 月	販売開始年月 : 2015年 2月 24日
開 発 ・ 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グルハイム株式会社 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グルハイム株式会社 DIセンター TEL : 0120-189-779 医療関係者向けホームページ http://www.bij-kusuri.jp/

本IFは2021年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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—

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、添付文書と略す）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と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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に記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、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を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならぬ。

（2018年10月改訂）

目次

I. 概要に関する項目

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

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.....	4
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

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	6
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	7

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	13

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	63
2. 薬理作用	63

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	65
2. 薬物速度論的パラメータ	70
3. 母集団(ポピュレーション)解析	70
4. 吸 収	71
5. 分 布	71
6. 代 謝	73
7. 排 泌	74
8. トランスポーターに関する情報	74
9. 透析等による除去率	74

10. 特定の背景を有する患者	74
11. その他	76

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	77
2. 禁忌内容とその理由	77
3. 効能又は効果に関する注意とその理由	77
4. 用法及び用量に関する注意とその理由	78
5. 重要な基本的注意とその理由	78
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	81
7. 相互作用	85
8. 副作用	87
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	104
10. 過量投与	104
11. 適用上の注意	104
12. その他の注意	104

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	106
2. 毒性試験	108

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	111
2. 有効期間	111
3. 包装状態での貯法	111
4. 取扱い上の注意	111
5. 患者向け資材	111
6. 同一成分・同効薬	111
7. 国際誕生年月日	111
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	111
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	112
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	112
11. 再審査期間	112
12. 投薬期間制限に関する情報	112
13. 各種コード	112
14. 保険給付上の注意	112

xi. 文 献

1. 引用文献	113
2. その他の参考文献	114

XII. 參考資料

1. 主な外国での発売状況	115
2. 海外における臨床支援情報	118

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 120
2. その他の関連資料 120

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジャディアンス錠（一般名：エンパグリフロジン）は、ベーリンガーイングルハイム社で開発されたナトリウム・グルコース共役輸送担体2（sodium-dependent glucose co-transporter 2 : SGLT2）阻害剤である。腎臓はインスリン非依存的に血糖値の調整に関与している。腎小体において原尿中に排泄されたグルコースは、腎の尿細管で99%以上が再吸収されている。腎におけるグルコース再吸収の約90%は、主に近位尿細管に発現するSGLT2によって行われている。本剤は、SGLT2を阻害し、グルコースの再吸収を抑えることで、尿中へのグルコース排泄を促進し、血中のグルコース濃度を低下させると考えられている。

また、本剤はSGLT2に対して優れた選択性を示し、その効果が長時間持続することから、一日一回投与での効果が期待できる。

国内外における非臨床、臨床試験の結果よりジャディアンス錠10mg及び25mgの有効性及び安全性が確認されたことから本邦における本剤の製造販売承認申請を行い、「2型糖尿病」を効能・効果として2014年12月に承認された。なお、海外においても2型糖尿病治療薬として欧州では2014年5月に、米国では2014年8月に承認されている。

さらに、米国食品医薬品局（FDA）の「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価に関する新基準」に従って長期投与時の安全性を検討するため、心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象として実施されたEMPA-REG OUTCOME®（1245.25）試験の結果に基づき、慢性心不全への適応拡大に向けた開発を開始した。

糖尿病合併の有無を問わない左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした、本剤10mgを用いた第III相臨床試験において有効性及び安全性が確認されたことから、慢性心不全に対して適応拡大するため、ジャディアンス錠10mgの製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2021年11月に「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」に対する効能又は効果、用法及び用量の追加承認を取得した。なお、海外においても左室駆出率が低下した慢性心不全治療薬として欧州では2021年6月に、米国では2021年8月に承認されている。

2. 製品の治療学的特性

<2型糖尿病>

- 腎においてSGLT2を阻害し、腎の近位尿細管からのグルコース再吸収を減少させることにより血糖値を低下させる。

(VI. 2. 薬理作用の項参照)

- 糖尿病患者において、1日1回の経口投与により、優れたHbA1c及び空腹時血糖値の低下作用を示した。

(V. 5. 臨床成績の項参照)

- 糖尿病患者において、1日1回の経口投与により、投与12週からHbA1c及び空腹時血糖値低下作用を示した。

(V. 5. 臨床成績の項参照)

I. 概要に関する項目

<慢性心不全>

- 4) 腎においてSGLT2を阻害し、グルコースだけではなくナトリウム再吸収を抑制することで、遠位尿細管へのナトリウム送達が増加する。その結果として、尿細管糸球体フィードバックの増加、心臓の前負荷および後負荷の減少、並びに交感神経活性の低下等生理的機能に変化を及ぼす可能性がある。また、その他内皮機能に対する直接的作用、心臓へのケトン体供給による代謝への作用・酸化ストレス・炎症の抑制も慢性心不全に対する作用に寄与している可能性がある。

(VI. 2. 薬理作用の項参照)

- 5) 慢性心不全患者において、エンパグリフロジン10mgの1日1回経口投与により、心血管死又は心不全による入院のリスクを低下させた。

(V. 5. 臨床成績の項参照)

<安全性> (効能共通)

- 6) 重大な副作用として、低血糖(1.5%)、脱水(0.3%)、ケトアシドーシス(頻度不明)、腎孟腎炎(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)(0.1%未満)、敗血症(0.1%未満)があらわれることがある。
- 主な副作用として、尿路感染、膀胱炎、外陰部膿カンジダ症、無症候性細菌尿、亀頭包皮炎、陰部そう痒症、高脂血症、めまい、味覚異常、便秘、腹部膨満、そう痒症、発疹、頻尿、多尿、排尿困難、尿量増加、口渴、空腹感、体重減少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	有	(「I. 概要に関する項目 6. RMPの概要」の項を参照すること)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	<ul style="list-style-type: none">医療従事者向け資材： ジャディアンス錠10mg・25mg 適正使用のお願い(2型糖尿病) ジャディアンス錠10mg 適正使用のお願い(慢性心不全) http://www.bij-kusuri.jp/ http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3969023患者向けの資材： ジャディアンスを服用される患者さんへ(2型糖尿病) ジャディアンスを服用される患者さんへ(慢性心不全) https://www.boehringerplus.jp/ http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3969023
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	有	本製剤を「慢性心不全」に用いる場合は、効能又は効果において、「ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。また、効能又は効果に関連する注意において、「左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。」とされているので、投与開始に当たっては、左室駆出率の計測年月日及び左室駆出率の値を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、他の医療機関で左室駆出率を測定した場合には、当該測定結果及び医療

	機関名を記載することで差し支えない。 (令和 3 年 11 月 25 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 1125 第 2 号)
--	---

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

医薬品リスク管理計画：

本剤の「医薬品リスク管理計画」は PMDA ホームページに公表されている。

「RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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】
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 ・性器感染 ・尿路感染 ・体液量減少に関連する事象 ・多尿・頻尿 ・ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎障害 ・骨折 ・悪性腫瘍 ・体重減少の安全性への影響 ・下肢切断 ・膵炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・心血管リスクの高い患者への投与時の安全性 ・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 ・肝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		
使用実態下での長期使用における 2 型糖尿病患者に対する有効性		使用実態下での高齢者における 2 型糖尿病患者に対する有効性

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

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 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（慢性心不全） ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（2 型糖尿病） ・高齢 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験 ・特定使用成績調査（慢性心不全患者を対象とした長期使用に関する調査）
有効性に関する調査・試験の計画の概要 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（2 型糖尿病）

↓ 上記に基づくリスク最小化ための活動

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 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供（慢性心不全） ・医療従事者向け資材（ジャディアنس錠 10mg・25mg 適正使用のお願い）（2 型糖尿病）の作成と提供 ・医療従事者向け資材（ジャディアنس錠 10mg 適正使用のお願い）（慢性心不全）の作成と提供 ・患者向けの資材（ジャディアنسを服用される患者さんへ）（2 型糖尿病）の作成と提供 ・患者向けの資材（ジャディアنس[®]を服用される患者さんへ）（慢性心不全）の作成と提供

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。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販 売 名

(1) 和名

ジャディアンス[®]錠 10mg, ジャディアンス[®]錠 25mg

(2) 洋名

Jardiance® Tablets 10mg, Jardiance® Tablets 25mg

(3) 名称の由来

Ja (ポジティブ, ドイツ語の”Yes”) と Radiance (輝き) から 2 型糖尿病の患者さんに未来へのポジティブな輝きを与える薬剤という意味。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エンパグリフロジン (JAN)

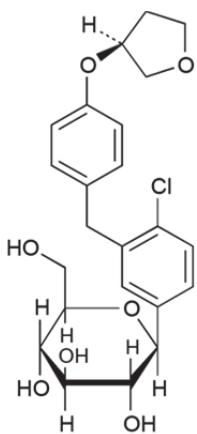
(2) 洋名 (命名法)

Empagliflozin (JAN, INN)

(3) ス テ ム

SGLT2 阻害剤 -gliflozin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{23}H_{27}ClO_7$

分子量：450.91

5. 化学名(命名法)又は本質

- (英名) (1S)-1,5-Anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-[(3S)-oxolan-3-yl]oxy)phenyl]methyl}phenyl]-D-glucitol (JAN)
- (日本名) (1S)-1,5-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(4-[(3S)-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)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号: BI 10773

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色から黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

吸湿性なし。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 150°C ± 2°C

(5) 酸塩基解離定数

該当しない(イオン化しない。)

(6) 分配係数

Log D (pH7.4) = log P = 1.7

(7) 他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} : 9.99^\circ$ (メタノール溶液)

2. 有効成分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 ^{注)}
長期保存試験	25°C, 60%RH	60ヵ月	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°C, 75%RH	6ヵ月	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°C	2週間	密閉
	湿度	40°C, 75%RH	2週間	開放
	光	キセノンランプ照射 (519 W · h/m ²)	1.2x10 ⁶ lux · h	密閉 変化なし

注) 評価項目(弊社試験規格): 性状(外観), 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

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

定量法

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	ジャディアンス錠 10mg	ジャディアンス錠 25mg
剤形	淡黄色のフィルムコート錠	

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジャディアンス錠 10mg	ジャディアンス錠 25mg
外形	  	  
大きさ	9.1mm	11.1×5.6mm
厚さ	3.65mm	3.8mm
重さ	257mg	206mg

(3) 識別コード

ジャディアンス錠 10mg :  S10ジャディアンス錠 25mg :  S25

(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	ジャディアンス錠 10mg	ジャディアンス錠 25mg
有効成分	1錠中 エンパグリフロジン 10mg	1錠中 エンパグリフロジン 25mg
添加剤	乳糖水和物, 結晶セルロース, ヒドロキシプロピルセルロース, クロスカルメロースナトリウム, 軽質無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, タルク, マクロゴール 400, 黄色三二酸化鉄	

(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

原薬の合成副生成物、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 ^{注)}
長期保存試験	25°C, 60%RH	36 カ月	PTP 包装, 褐色ガラス瓶包装	変化なし
加速試験	40°C, 75%RH	6 カ月	PTP 包装, 褐色ガラス瓶包装	変化なし
苛 酷 試 験	温度	60°C	褐色ガラス瓶密栓	変化なし
	湿度	25°C, 60%RH	褐色ガラス瓶開栓	乾燥減量及び硬度の変化、40°C75%RH にて分解物の増加(規格内)
		30°C, 75%RH		
		40°C, 75%RH		
	光	キセノンランプ照射 (250W・h/m ²)	1.2x10 ⁶ lux・h 以上	ガラスシャーレ 変化なし

注) 評価項目:「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験」に基づく項目(外観、含量、硬度、崩壊性、溶出性)

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(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法パドル法により試験を行う。

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

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

<ジャディアンス錠 10mg>

100錠[10錠(PTP) × 10]

700錠[14錠(PTP) × 50]

500錠[瓶, バラ]

<ジャディアンス錠 25mg>

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：ポリ塩化ビニル、裏：アルミニウム）

瓶包装：ガラス瓶（褐色ガラス）、キャップ（金属）、中敷（ポリエチレンシート、ポリエチレンフィルム）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

〈ジャディアンス錠 10mg・25mg〉

2型糖尿病

〈ジャディアンス錠 10mg〉

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

2. 効能又は効果に関する注意

5. 効能又は効果に関する注意

〈2型糖尿病〉

5.1 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。

5.2 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。

5.3 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。[8.10、9.2.1、16.6.1 参照]

5.4 中等度腎機能障害患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。[8.10、9.2.2、16.6.1、17.1.4 参照]

〈慢性心不全〉

5.5 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。

5.6 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.5 参照]

(解説)

本剤は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成22年7月9日、薬食審査発0709第1号）に沿って臨床試験を実施し、単独療法及び併用療法における有効性並びに安全性が示されていると判断されたことから、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」とした。

5.1 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。

5.2 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。

5.3, 5.4 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国際共同第III相試験¹⁾（1245.36試験）において、軽度腎機能障害患者（eGFRが60～<90mL/min/1.73m²）又は中等度腎機能障害患者（eGFRが30～<60mL/min/1.73m²）では、プラセボ群と比較して本剤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/1.73m²）では、本剤25mg群とプラセボ群との間にHbA1cの平均変化量に関する

V. 治療に関する項目

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/1.73m²及びG3b:eGFRが30～<45mL/min/1.73m²)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。

eGFR45mL/min/1.73m²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本剤の効果が得られなくなるおそれがあるため、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。

5.5, 5.6 左室駆出率の低下した慢性心不全(HFrEF)患者を対象とした試験(1245.121試験)では左室駆出率(LVEF)が40%以下の患者を対象としており、LVEFが保たれた心不全(HFpEF)患者に対する有効性及び安全性は確立していない。本剤の使用にあたっては、前治療、LVEF等の臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、適応患者を選択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」の定義にしたがった。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

<2型糖尿病>

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25mg1日1回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

(解説)

<2型糖尿病>

日本人2型糖尿病患者に本剤10mg、25mgを1日1回28日間反復投与したとき、尿中グルコース排泄は投与後24時間にわたり持続していたことから、本剤の投与は1日1回が妥当であると判断された。また、海外で実施した食事の影響試験において、本剤25mgの空腹時投与に比べて食後投与のAUC_{0-∞}、C_{max}が低下することが認められているが、血糖降下作用に及ぼす影響は小さいと想定されることから、食前投与に規定する必要ないと判断された。さらに、国内臨床試験においては朝投与でのみ有効性及び安全性を評価しているため、朝食前又は朝食後に投与することが適切であると判断された。

<慢性心不全>

既承認の2型糖尿病に対する用法及び用量において1日1回朝投与の規定があること、及び第III相国際共同試験(1245.121試験)において朝投与のみで有効性及び安全性を評価しているため、1日1回朝食前又は朝食後に投与することが適切であると判断された。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<2型糖尿病>

本剤の臨床試験成績から、日本人において本剤 10mg 群及び 25mg 群のいずれにおいても HbA1c 変化量はプラセボ群と比較して有意な低下が認められている。また、国際共同試験の結果から、用量依存的な安全性の懸念は認められていない。しかしながら、体液量減少等の本剤の潜在的なリスクを軽減するために、より低曝露量で臨床的に有効性が示されている 10mg より投与を開始することが適切であると考え、本剤の開始用量を 10mg と設定した。効果が不十分な場合は、患者の経過を十分に観察しながら 1 日 25mg への增量を可能とすることとした。

<慢性心不全>

本剤の心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同試験（1245.25 試験）の成績から、本剤による心血管死、心不全による入院、又はそれら複合評価項目のリスク低下が認められた。そのリスク低下効果は 10 mg と 25 mg で同程度であったことから、本剤の慢性心不全に対する用法及び用量は 1 日 1 回 10mg が妥当であると考えられた。

さらに、左室駆出率の低下した慢性心不全（HFrEF）患者を対象とした第 III 相国際共同試験（1245.121 試験）の成績から、本剤 10mg は、HFrEF 患者の心血管死又は心不全による入院のリスク、及び心不全による入院（初回及び再発）のリスクを大きく低下させた。これらの効果は 2 型糖尿病合併の有無にかかわらず、日本人部分集団でも同様に認められた。また、本剤 10mg の慢性心不全患者における安全性は、2 型糖尿病における本剤の安全性プロファイルと一致し、良好な忍容性が確認されたことから、慢性心不全患者への用法及び用量として、1 日 1 回 10mg と設定した。

4. 用法及び用量に関する注意

7. 用法及び用量に関する注意

2 型糖尿病と慢性心不全を合併する患者では、血糖コントロールが不十分な場合には血糖コントロールの改善を目的として本剤 25 mg に增量することができる。ただし、慢性心不全に対して本剤 10 mg 1 日 1 回を超える用量の有効性は確認されていないため、本剤 10 mg を上回る有効性を期待して本剤 25 mg を投与しないこと。

（解説）

血糖コントロールの改善を目的とした本剤 25mg への增量は可能であるが、慢性心不全に対する用法及び用量においては增量の規定はない。また、慢性心不全に対する本剤 10 mg 1 日 1 回を超える用量の有効性は確認されていないことから、注意喚起のため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

- 1) ~4) は、2 型糖尿病に対する初回承認時における臨床データパッケージである。臨床試験については、国内で実施した 5 試験に、海外で実施した 26 試験を加えた合計 31 試験を評価資料とした。また、安全性データ等を補完する目的で、海外で実施した 15 試験は参考資料とした。
- 5) は慢性心不全に対する追加承認時における臨床データパッケージである。臨床試験については、国内外で実施した国際共同試験 2 試験を評価資料とした。

V. 治療に関する項目

1) 主な PK/PD 試験 (評価資料) 一覧

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
第 I 相試験 1245.5 ²⁾ (国内)	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 単回漸増投与試験	健康男性 48 例	安全性, 忍容性, 薬物動態及び薬力学の検討	単回投与
第 II 相試験 1245.15 ³⁾ (国内)	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 反復投与, 並行群間比較試験	2 型糖尿病患者 100 例	薬力学, 薬物動態, 安全性及び忍容性の検討	28 日間 反復投与
第 I 相試験 1245.16 ⁴⁾ (海外)	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, クロスオーバー試験	健康成人 30 例	QT(c)間隔に対する影響の評価	単回投与
第 I 相試験 1245.79 ⁵⁾ (海外)	非盲検, ランダム化, クロスオーバー試験	健康成人 18 例	バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響及び空腹時投与での用量比例性の検討	単回投与
第 I 相試験 1245.42 ⁶⁾ (海外)	非盲検, ランダム化, クロスオーバー試験	2 型糖尿病患者 23 例	・グルコース代謝, 血清及び尿中電解質, 水分バランス, レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性化, 酸塩基バランス, 骨代謝, 及び体重等の変化量に対する影響の検討 ・排尿回数及び筋交感神経活動に対する影響の検討	反復投与

(承認時資料 : 2014 年 12 月)

2) 単独療法

日本人患者を対象にした国内臨床試験及び日本人患者が参加した国際共同試験

(有効性評価資料) 一覧

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
後期第 II 相試験 1245.38 ⁷⁾ (国内)	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験, 延長長期試験	2 型糖尿病患者 547 例	用量, 有効性, 安全性の検討, さらに 10 及び 25mg を 40 週間延長投与したときの長期安全性の検討	12 週間+ 40 週間
第 III 相試験 1245.20 ⁸⁾ (海外/日本を含む)	ランダム化, 二重盲検, プラセボ及び実薬対照, 並行群間比較試験	2 型糖尿病患者 947 例	プラセボ及びシタグリプチンを対照にしたときの有効性, 安全性及び忍容性の検討	24 週間

(承認時資料 : 2014 年 12 月)

3) 併用療法

日本人患者を対象にした国内臨床試験及び日本人患者が参加した国際共同試験(有効性評価資料)一覧

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
第 III 相試験 1245.31 ⁹⁾ (海外/日本を含む)	二重盲検, プラセボ及び実薬対照, 並行群間比較 長期継続試験 ・ プラセボ及びシタグリプチン対照比較試験 (1245.20 試験) の延長 ^{注)} ・ ピオグリタゾンナメトホルミン併用プラセボ対照比較試験 (1245.19 試験) の延長 ・ メトホルミンナスルホニルウレア剤併用プラセボ対照比較試験 (1245.23 試験) の延長	2型糖尿病患者 1828 例	長期投与時の安全性, 忍容性の検討	76 週間 (先行試験を含む)
第 III 相試験 1245.52 ¹⁰⁾ (国内)	ランダム化, 二重盲検 (エンパグリフロジンの 2 用量内), 並行群間比較試験 (スルホニルウレア剤と併用したときはメトホルミンを对照薬として比較)	2型糖尿病患者 1160 例	他の経口血糖降下薬 1 剤と併用したときの長期安全性, 有効性の検討	52 週間

注) 単独療法での長期継続試験

(承認時資料: 2014 年 12 月)

日本人を含まない国際共同試験 (参考資料)

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
後期第 II 相試験 1245.33 ¹¹⁾ (海外)	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験	2型糖尿病患者 494 例	基礎インスリンと併用したときの安全性, 有効性, 及び忍容性の検討	78 週間

(承認時資料: 2014 年 12 月)

V. 治療に関する項目

4) 特定の集団を対象とした試験

患者病態別試験（評価資料）一覧

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
第I相試験, 1245.53 ¹²⁾ (国内)	非盲検 並行群間比較試験	正常腎機能及び腎機能障害を有する2型糖尿病患者 32例	腎機能正常者と比較して腎機能障害時の薬物動態、薬力学、安全性の検討	単回投与
第I相試験 1245.12 ¹³⁾ (海外)	非盲検 並行群間比較試験	正常腎機能/腎機能障害患者 40例	薬物動態、薬力学及び安全性に腎機能障害の程度が及ぼす影響の検討	単回投与
第I相試験, 1245.13 ¹⁴⁾ (海外)	非盲検 並行群間比較試験	正常肝機能被験者 12例、 肝機能障害被験者 24例	肝機能正常者と比較して軽度、中等度、高度肝機能障害時の薬物動態、安全性及び忍容性の検討	単回投与
第III相試験 1245.36 ¹⁾ (海外)	ランダム化、二重盲検、 プラセボ対照、並行群間比較試験	腎機能障害を有する2型糖尿病患者 741例	糖尿病基礎治療薬への追加治療による有効性、安全性及び忍容性の検討	52週間

（承認時資料：2014年12月）

5) 慢性心不全適応追加時

左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（有効性評価資料）

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
第III相試験 1245.121 ¹⁵⁾ (海外/日本を含む)	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	左室駆出率が低下した慢性心不全患者 3730例	慢性心不全に対する標準治療にエンパグリフロジン10mgを追加したときの有効性及び安全性の検討	イベント主導型(主要評価項目のイベント数がおよそ841に達するまで)

（承認時資料：2021年11月）

心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象とした試験（評価資料）

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
第III相試験 1245.25 ¹⁶⁾ (海外/日本を含む)	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	心血管リスクの高い2型糖尿病患者 7028例	主要複合心血管イベントを指標に、プラセボに対するエンパグリフロジンの非劣性の検討	イベント主導型(主要評価項目のイベント数がおよそ691に達するまで)

（承認時資料：2021年11月）

(2) 臨床薬理試験

1) 日本人健康成人男性 (48 例) を対象とした単回漸増投与試験²⁾ (1245.5 試験)

日本人健康成人男性に、単回漸増投与を用いてエンパグリフロジン 1, 5, 10, 25 及び 100mg を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。

エンパグリフロジンは単回投与後速やかに吸収され、2 相性の消失を示した。エンパグリフロジン 1~100mg 投与後のエンパグリフロジンの曝露量、尿中グルコース排泄量はエンパグリフロジンの用量の増加に伴って増加した。エンパグリフロジンを日本人健康成人男性に単回投与時の血漿グルコース濃度に対する影響はみられなかった。日本人健康成人男性に対するエンパグリフロジンの単回投与は、安全で忍容性が良好であった。

2) Sarashina A. et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2013 ; 28(3) : 213-9.

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2型糖尿病>

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 回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

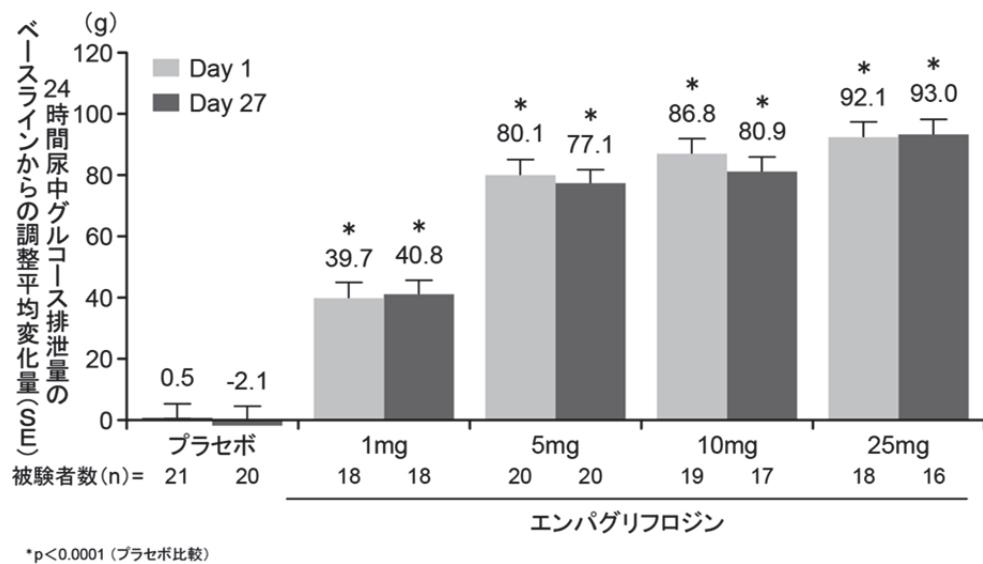
2) 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 4 週間反復投与試験^{3), 17)} (1245.15 試験)

日本人の 2 型糖尿病患者 (100 例) に、エンパグリフロジン 1, 5, 10, 及び 25mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した時の薬力学、薬物動態、安全性、及び忍容性を検討した。エンパグリフロジン投与はプラセボ投与と比べて、主要評価項目 (空腹時血糖 (ANCOVA : p<0.0001 又は p=0.0030), 8 点測定グルコースプロファイル (自己血糖測定) (ANCOVA : p<0.0001~p=0.0234), 尿中グルコース排泄量 (ANCOVA : p<0.0001)) のすべて、及び副次評価項目 (血漿グルコース濃度 (ANCOVA : p<0.0001), HbA1c (ANCOVA : p=0.0014~0.0203), 1,5-アンヒドログルシトール (ANCOVA : p<0.0001), 空腹時インスリンのベースラインからの調整平均変化量 (ANCOVA : p=0.0018 及び 0.0037), インスリン AUEC₁₋₅ のベースラインからの調整平均変化量 (ANCOVA : p=0.0003~0.0318), インスリンのピーク値のベースラインからの減少量 (ANCOVA : p=0.0058~0.0071 : ただし 10mg を除く)) において統計学的に有意な差を示した。

エンパグリフロジンの曝露量は 1~25mg の範囲で用量に比例して増加した。定常状態での $t_{1/2}$ の平均値は 13.2~18.0 時間であった。反復投与後に AUC 及び C_{max} に関して 4~51% の蓄積がみられ、エンパグリフロジンの尿中排泄率は 21.4~22.3% であった。定常状態において尿量が著しく増加することはなかった。

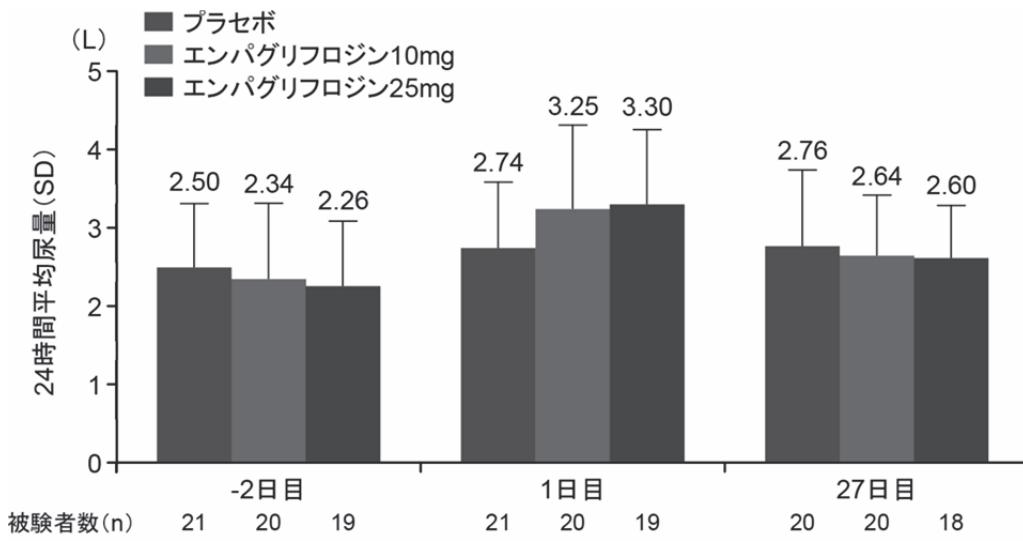
有害事象が 25.0% (25/100 例) 発現し、発現割合はプラセボ群 (9.5%, 2/21 例) と比べてエンパグリフロジン群で高かった (1mg 群 31.6% (6/19 例), 5mg 群 19.0% (4/21 例), 10mg 群 30.0% (6/20 例), 25mg 群 36.8% (7/19 例))。有害事象の発現割合に用量依存性はみられなかった。臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及びその他の安全性関連項目で臨床的に問題となる所見はみられなかった。

V. 治療に関する項目



15) Kanada S. et al. : J Diabetes Invest. 2013 ; 4(6) : 613-7. 一部改変

日本人 2 型糖尿病患者におけるベースラインからの 24 時間尿中グルコース排泄変化量



SD: 標準偏差
記述統計量 TS

3) 小岩井和樹ほか：社内資料　日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 4 週間反復投与試験より作図

日本人 2 型糖尿病患者におけるエンパグリフロジン単回又は反復投与後の 24 時間平均尿量

3) 小岩井和樹ほか：社内資料　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

15) Kanada S. et al. : J Diabetes Invest. 2013 ; 4(6) : 613-7.

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2 型糖尿病>

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 回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

3) (外国人データ) QT/QTc 評価試験⁴⁾ (1245.16 試験)

健康男性及び女性被験者 (18~55 歳, 30 例) に, エンパグリフロジン 25mg 及び 200mg を単回投与したときの QTc 間隔に対する影響を, プラセボ及びモキシフロキサシン 400mg を対照に二重盲検比較試験にて検討した。

エンパグリフロジン 25mg 及び 200mg を投与したときの, 投与後 1~4 時間のすべての測定時点の QTcN (被験者集団から誘導された放物線モデルを用いて, 心拍数で補正した QT 間隔) の平均値のベースラインに対する調整平均変化量のプラセボとの差は, それぞれ 0.59ms (90% 信頼区間: -0.69~1.87) 及び -0.22ms (90% 信頼区間: -1.39~0.94) であった。プラセボとの差の 90% 信頼区間の上限値は, エンパグリフロジンのいずれの用量でも 2ms 未満で, 事前に規定した非劣性限界 (10ms) 未満であった。以上のことから, エンパグリフロジン 25mg 及び 200mg を投与したときの投与後 1~4 時間の QTcN に, 臨床的に問題となる延長はないと考えられた。エンパグリフロジンの単回投与は安全で忍容性は良好であった。

4) Brand T. et al. : 社内資料 健康被験者における PD 試験

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2 型糖尿病>

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 回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

V. 治療に関する項目

4) (外国人データ) 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⁶⁾ (1245.42 試験)

12週間以上のメトホルミン治療歴がある2型糖尿病の男性及び女性患者（23例）に、エンパグリフロジン25mgの単独投与時、及びヒドロクロロチアジド(HCT)25mg又はトラセミド(TOR)5mgとの併用投与時のグルコース代謝、血清及び尿中電解質、水分バランス、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)の活性化、酸塩基バランス、骨代謝、及び体重等の変化量に対する影響を検討した。

エンパグリフロジン単独投与後、尿中グルコース排泄量はベースラインに対して増加し、空腹時血糖は低下した。HCT又はTOR単独投与時では尿中グルコース排泄量、空腹時血糖共にベースラインに対して増加する傾向があった。HCT又はTORとエンパグリフロジン併用投与時には、尿中グルコース排泄量はエンパグリフロジン単独投与時と同程度増加したが、空腹時血糖の低下幅は小さくなかった。

24時間尿中ナトリウム排泄量は、エンパグリフロジン単独投与5日目にベースラインに対して減少し（4.3mmol/日減少）、エンパグリフロジン+HCT投与時にはベースラインに対して増加し（28.9mmol/日増加）、エンパグリフロジン+TOR投与時にはベースラインと同程度（1.2mmol/日増加）であった。血清中ナトリウム濃度は、エンパグリフロジン単独反復投与時及びエンパグリフロジン+TOR投与時にベースラインに対して、やや増加し（最大1.7mmol/L増加〔エンパグリフロジン単独投与時〕）、HCT又はTOR単独投与時及びエンパグリフロジン+HCT投与時にはベースラインと同程度であった。

生物学的同等性の基準に基づいて判断すると、2型糖尿病患者を対象としたヒドロクロロチアジド又はトラセミドとエンパグリフロジンとの併用投与による、個々の薬剤の薬物動態に対する影響は認められなかった。

投与	日	尿中ナトリウム排泄量 (mmol/日)			
		測定値		ベースライン からの変化量	
		平均	SE	平均	SE
ベースライン	-1	172.0	7.5	—	—
A	エンパグリフロジン(単回)	1	217.3	7.5	45.3
A	エンパグリフロジン	5	167.7	7.5	-4.3
					7.8

尿中ナトリウム排泄量基準値：130～260mmol/日

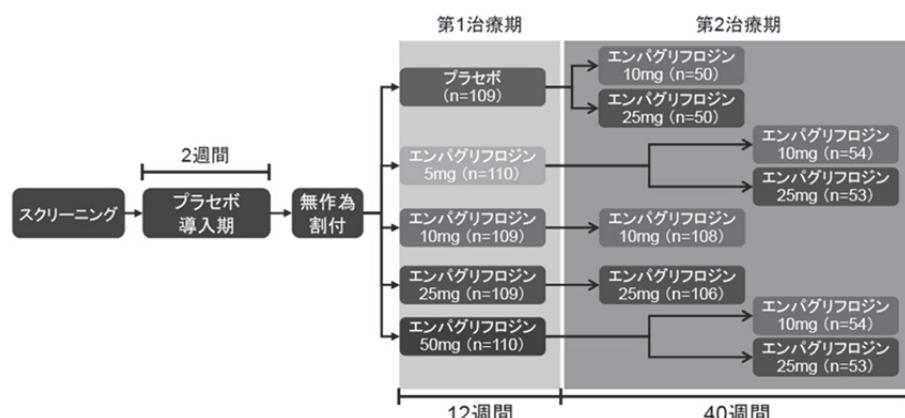
投与A：Days 1～5にエンパグリフロジンを1日1回投与

6) Giessmann T. et al. : 社内資料 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

(3) 用量反応探索試験

1) 国内第 II 相用量検討及び長期安全性試験⁷⁾ (1245.38 試験)

目的	血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にエンパグリフロジン (5, 10, 25 及び 50mg) を単独療法として 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較し検討する。さらに、エンパグリフロジン (10 及び 25mg) を 1 日 1 回 40 週間延長投与したときの長期安全性を検討する。
試験デザイン	後期第 II 相 ・第 I 治療期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 ・第 II 治療期：第 I 治療期後、エンパグリフロジン (10 及び 25mg) を継続して 40 週間延長投与するランダム化延長長期試験
対象	2 型糖尿病患者、登録例数 724 例、組入れ例数 547 例
主な選択基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> 2 型糖尿病患者（同意取得 10 週以内に、糖尿病治療薬未治療又は除外基準規定の糖尿病治療薬（ピオグリタゾン、GLP-1 アナログ又はインスリン）以外の経口血糖降下薬 1 剤で治療を受けている患者） HbA1c (NGSP 値) スクリーニング時：7.0%～10.0%（糖尿病治療薬未治療）, 6.5%～9.0%（経口血糖降下薬 1 剤） プラセボ導入期：7.0%～10.0% 20 歳～80 歳 BMI が 18.0～40.0kg/m²
主な除外基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> コントロール不十分な高血糖を有する患者 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 肝機能障害が疑われる患者 腎機能障害を有する患者 肥満外科手術又は慢性的吸收障害を引き起こす他の消化管手術を受けた患者 基底細胞癌以外の癌の既往歴又は癌治療を有する患者 血液疾患有する患者 同意取得前 12 週以内にピオグリタゾン、GLP-1 アナログ又はインスリンによる治療を受けた患者、等
投与方法	プラセボ導入期にはプラセボを、治療期には治験薬を 1 日 1 回、水と共に経口投与した。治験薬の投与間隔がほぼ 24 時間となるよう毎朝ほぼ同じ時刻に投与した。治験薬投与期間はプラセボ導入期を 2 週間、第 I 期治療期を 12 週間、第 II 期治療期を 40 週間とした。



V. 治療に関する項目

主要評価項目	有効性評価項目：投与 12 週後の HbA1c (NGSP 値) のベースラインからの変化量 安全性評価項目：有害事象、臨床イベント判定委員会が判定した心血管イベント、特に注目すべき有害事象（治験実施計画書で定義した重要な有害事象〔腎機能低下及び肝障害〕、低血糖事象、尿路感染、性器感染、体液量減少等）、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び救援治療薬の使用																														
主な副次評価項目	有効性評価項目 ・投与 12 週後の治療目標効果の達成率 (HbA1c (NGSP 値) 7.0%未満) ・投与 12 週後の FPG のベースラインからの変化量																														
結果 (有効性)	12 週後の HbA1c (NGSP 値) のベースラインからの変化量 FAS (LOCF)																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">HbA1c (NGSP 値) (%)</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>ベースラインからの変化量</th> <th>プラセボとの差 95%信頼区間 p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=109)</td> <td>7.94</td> <td>0.30 (0.09)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>5mg 群 (n=110)</td> <td>7.92</td> <td>-0.42 (0.09)</td> <td>-0.72 (0.08) [-0.87, -0.57] <0.0001</td> </tr> <tr> <td>10mg 群 (n=109)</td> <td>7.93</td> <td>-0.40 (0.09)</td> <td>-0.70 (0.08) [-0.85, -0.55] <0.0001</td> </tr> <tr> <td>25mg 群 (n=109)</td> <td>7.93</td> <td>-0.65 (0.09)</td> <td>-0.95 (0.08) [-1.10, -0.80] <0.0001</td> </tr> <tr> <td>50mg 群 (n=110)</td> <td>8.02</td> <td>-0.61 (0.09)</td> <td>-0.91 (0.08) [-1.06, -0.76] <0.0001</td> </tr> </tbody> </table>					HbA1c (NGSP 値) (%)			ベースライン	ベースラインからの変化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値	プラセボ群 (n=109)	7.94	0.30 (0.09)	—	5mg 群 (n=110)	7.92	-0.42 (0.09)	-0.72 (0.08) [-0.87, -0.57] <0.0001	10mg 群 (n=109)	7.93	-0.40 (0.09)	-0.70 (0.08) [-0.85, -0.55] <0.0001	25mg 群 (n=109)	7.93	-0.65 (0.09)	-0.95 (0.08) [-1.10, -0.80] <0.0001	50mg 群 (n=110)	8.02	-0.61 (0.09)	-0.91 (0.08) [-1.06, -0.76] <0.0001
	HbA1c (NGSP 値) (%)																														
	ベースライン	ベースラインからの変化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値																												
プラセボ群 (n=109)	7.94	0.30 (0.09)	—																												
5mg 群 (n=110)	7.92	-0.42 (0.09)	-0.72 (0.08) [-0.87, -0.57] <0.0001																												
10mg 群 (n=109)	7.93	-0.40 (0.09)	-0.70 (0.08) [-0.85, -0.55] <0.0001																												
25mg 群 (n=109)	7.93	-0.65 (0.09)	-0.95 (0.08) [-1.10, -0.80] <0.0001																												
50mg 群 (n=110)	8.02	-0.61 (0.09)	-0.91 (0.08) [-1.06, -0.76] <0.0001																												
	n : ランダム化された症例数 ベースラインからの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量 (SE) ACCOVA : 薬剤、ベースライン HbA1c、ベースライン eGFR、糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む																														
	12 週後の FPG のベースラインからの変化量 FAS (LOCF)																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">FPG(空腹時血糖) (mg/dL)</th> </tr> <tr> <th>ベースライン からの変化量</th> <th>プラセボとの差 95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=109)</td> <td>4.06 (2.88)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>10mg 群 (n=109)</td> <td>-25.28 (2.77)</td> <td>-29.34 (2.50) [-34.25, -24.42]</td> </tr> <tr> <td>25mg 群 (n=109)</td> <td>-33.70 (2.92)</td> <td>-37.75 (2.50) [-42.66, -32.84]</td> </tr> </tbody> </table>					FPG(空腹時血糖) (mg/dL)		ベースライン からの変化量	プラセボとの差 95%信頼区間	プラセボ群 (n=109)	4.06 (2.88)	—	10mg 群 (n=109)	-25.28 (2.77)	-29.34 (2.50) [-34.25, -24.42]	25mg 群 (n=109)	-33.70 (2.92)	-37.75 (2.50) [-42.66, -32.84]													
	FPG(空腹時血糖) (mg/dL)																														
	ベースライン からの変化量	プラセボとの差 95%信頼区間																													
プラセボ群 (n=109)	4.06 (2.88)	—																													
10mg 群 (n=109)	-25.28 (2.77)	-29.34 (2.50) [-34.25, -24.42]																													
25mg 群 (n=109)	-33.70 (2.92)	-37.75 (2.50) [-42.66, -32.84]																													
	n : ランダム化された症例数 ベースラインからの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量 (SE) (ANCOVA : LOCF)																														
	HbA1c (主要評価項目 : NGSP 値) 及び FPG (空腹時血糖) のベースラインからの調整平均変化量は上表のとおりであり、本剤 10mg 及び 25mg はいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重のベースラインからの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤 10mg 及び 25mg でそれぞれ -1.70kg 及び -1.97kg であった。																														

結果 (有効性)	52週後の HbA1c (NGSP 値) と FPG (空腹時血糖) のベースラインからの変化量			
	HbA1c (NGSP 値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)	
	ベースライン	ベースラインからの 変化量	ベースラインからの 変化量	ベースラインからの 変化量
10mg 群 (n=109)	7.92	-0.67 (0.09)	-24.71 (3.15)	
25mg 群 (n=109)	7.92	-0.86 (0.09)	-31.25 (3.35)	

n : ランダム化された症例数
ベースラインからの変化量 : 調整平均変化量 (SE)
(ANCOVA : OC)

HbA1c (NGSP 値) 及び空腹時血糖のベースラインからの調整平均変化量は上表のとおりであり、いずれにおいても、その効果は持続していた。体重のベースラインからの調整平均変化量は、本剤 10mg 及び 25mg でそれぞれ -3.07kg 及び -3.12kg であり、その体重減少作用は 52 週間にわたって持続していた。

結果 (安全性)	副作用発現割合 (第 I 治療期 12 週間投与)					
		エンパグリ フロジン 5mg 群	エンパグリ フロジン 10mg 群	エンパグリ フロジン 25mg 群	エンパグリ フロジン 50mg 群	プラセボ群
	患者数	110	109	109	110	109
	発現割合 (%)	9.1	7.3	11.0	11.8	7.3

副作用発現割合は、5mg 群 9.1%，10mg 群 7.3%，25mg 群 11.0%，50mg 群 11.8% 及びプラセボ群 7.3% であった。発現した副作用は、5mg 群で頻尿、便秘、多尿、口渴、空腹、低血糖症、発疹、精巣上体炎、10mg 群で低血糖症、膀胱炎、脱水、頻尿、多尿、腎結石症、亀頭炎、尿中ケトン体陽性、25mg 群で頻尿、口渴、低血糖症、便秘、体重減少、憩室炎、腹部膨満、痔核、多尿、50mg 群で頻尿、口渴、便秘、尿路感染、低血糖症、心房細動、硬便、湿疹、多尿、亀頭炎、尿量増加であった。

低血糖の副作用発現割合は、プラセボで 0.9% (1/109 例)、本剤 10mg で 1.8% (2/109 例)、本剤 25mg で 1.8% (2/109 例) であった。

副作用発現割合 (第 I 治療期+第 II 治療期の 52 週間投与)		
	エンパグリフロジン 10mg/10mg 群	エンパグリフロジン 25mg/25mg 群
患者数	109	109
発現割合 (%)	19.3	18.3

副作用発現割合は 10mg/10mg 群 19.3%，25mg/25mg 群 18.3% であった。主な副作用は 10mg/10mg 群で尿路感染、亀頭炎、体重減少、低血糖症、膀胱炎、外陰部膣炎、脱水、腹部膨満、結腸ポリープ、頻尿、腎結石症、多尿、尿道カルンクル、外陰膣そう痒症、口渴、尿中ケトン体陽性、25mg/25mg 群で頻尿、便秘、口渴、体重減少、低血糖症、尿路感染、憩室炎、貧血、血液濃縮、腹部膨満、痔核、肝機能異常、多尿、外陰膣不快感、空腹、心電図 QT 延長、尿中ケトン体陽性であった。

低血糖の副作用発現割合は、本剤 10mg で 1.8% (2/109 例)、本剤 25mg で 2.8% (3/109 例) であった。

V. 治療に関する項目

結果 (安全性)	副作用発現割合 (投与期間 52 週間で本剤の投与を少なくとも 1 回受けた患者)		
		エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群
患者数		267	265
発現割合 (%)		13.9	14.3
<p>副作用発現割合は、10mg 群 13.9%，25mg 群 14.3% であった。主な副作用は 10mg 群で体重減少、尿路感染、低血糖症、頻尿等、25mg 群で頻尿、口渴、便秘、体重減少等であった。重篤な副作用は、第 I 治療期では発現しなかった。第 I 治療期+第 II 治療期では、10mg/10mg 群で 1 例（結腸ポリープ）、25mg/25mg 群では発現しなかった。</p> <p>重篤な有害事象は、第 I 治療期では 25mg 群で 3 例（脳梗塞、咽頭炎、胃癌 [各 1 例]）、50mg 群で 1 例（左室肥大）、プラセボ群で 3 例（急性心筋梗塞、心筋梗塞、縁内障 [各 1 例]）に発現した。第 I 治療期+第 II 治療期では、10mg/10mg 群で 3 例（ウイルス感染、前立腺特異性抗原増加、結腸ポリープ [各 1 例]）、25mg/25mg 群で 8 例（脳梗塞、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、高ビリルビン血症、糖鎖抗原 19-9 増加、食道癌、結腸癌、発熱、咽頭炎、胃癌 [各 1 例]）に発現した。52 週間で少なくとも 1 回の投与を受けた患者では、10mg 投与患者で 8 例 10 件（ウイルス感染、膀胱癌、結腸癌、脂肪腫、遠隔転移を伴う肺癌、骨髄転移、黄斑円孔、急性心筋梗塞、結腸ポリープ、前立腺特異性抗原増加 [各 1 例]）、25mg 投与患者で 15 例 18 件（咽頭炎、扁桃炎、結腸癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、胃癌、食道癌、脳梗塞、突発難聴、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、肝機能異常、高ビリルビン血症、医療機器位置異常、発熱、糖鎖抗原 19-9 増加、前立腺特異性抗原増加、足関節部骨折、関節脱臼 [各 1 例]）であった。</p> <p>なお、第 I 治療期、第 I 治療期+第 II 治療期、52 週間で少なくとも 1 回投与の評価期間の有害事象は互いに重複している。</p>			
結果 (まとめ)	血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者に対するエンパグリフロジン（5mg、10mg、25mg 及び 50mg 1 日 1 回）12 週間投与は、プラセボに比べて HbA1c を統計学的に有意に低下させた。さらに、エンパグリフロジン 10mg、25mg 及び 50mg 投与 12 週間後に血圧は臨床的に意味のある低下を示した。これらの有効性はエンパグリフロジン 10mg 及び 25mg 投与で 52 週間維持された。エンパグリフロジン 5mg、10mg、25mg 及び 50mg 1 日 1 回 12 週間投与、10mg 及び 25mg の 52 週間の長期投与での忍容性が良好であると考えられた。本治験の結果により、海外の第 III 相試験で用いられているエンパグリフロジンの 1 日投与量である 10mg 及び 25mg が、日本人 2 型糖尿病患者を対象に行う試験でも適切であると考えられた。		

7) 坂本祐史ほか：社内資料 国内第 II 相用量検討及び長期安全性試験

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2 型糖尿病>

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 回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

2) 〈参考〉(外国人データ)

インスリンを基礎治療薬とする2型糖尿病患者を対象とした国際共同第II相試験¹¹⁾ (1245.33 試験)

目的	血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、メトホルミン又はスルホニルウレア剤との併用の有無にかかわらず、基礎インスリン（グラルギン、デテミル、又はNPHインスリンのみ）との併用療法としてエンパグリフロジン10mg又は25mg1日1回を計78週間（最初の18週間は基礎インスリンの用量を固定〔救助治療薬以外〕、続く60週間は用量調節可）経口投与したときの安全性、有効性、忍容性及び薬物動態をプラセボを対照として検討する。
試験デザイン	後期II相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	2型糖尿病患者 登録例数826例、組入れ例数532例、ランダム化割付け例数494例
主な選択基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・2型糖尿病患者 ・グラルギン又はデテミル(20IU/日以上)、又はNPHインスリン(14IU/日以上)による基礎インスリン治療を受けている患者 ・HbA1c(NGSP値)7.0%超かつ10.0%以下 ・18歳以上 ・BMI45.0kg/m²以下
投与方法	オープンラベルのプラセボ導入期の2週間に全被験者にプラセボを投与後、HbA1cで層別し、エンパグリフロジン10mg、25mg、又はプラセボに1:1:1でランダム化割付けした。治験薬は1日1回、投与間隔がほぼ24時間となるように、毎日ほぼ同じ時刻に水と共に投与した。 基礎インスリンは服用を継続した。メトホルミン及びスルホニルウレア剤による基礎治療は治験期間中変更しないこととしたが、基礎インスリンの用量は投与18週後以降は治験担当医師の判断で調節可とした。治験薬投与期間は78週間とした。
主要評価項目	有効性評価 主要評価項目 ・投与18週後のHbA1c(NGSP値)のベースラインからの変化量
主な副次評価項目	重要な副次的有効性評価項目 ・投与78週後の基礎インスリン用量のベースラインからの変化量 ・投与78週後のHbA1c(NGSP値)のベースラインからの変化量

V. 治療に関する項目

結果 (有効性)	主要評価項目			
	18週後の HbA1c (NGSP 値) (%) のベースラインからの変化量 FAS (LOCF)			
		プラセボ群	エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群
全患者数	125	132	117	
ベースラインからの変化量				
調整平均値 ¹⁾ (SE)	-0.01 (0.07)	-0.57 (0.07)	-0.71 (0.07)	
エンパグリフロジン群とプラセボ群の比較				
調整平均値 ¹⁾ (SE)	—	-0.56 (0.10)	-0.70 (0.10)	
95%信頼区間	—	(-0.78, -0.33)	(-0.93, -0.47)	
p 値	—	<0.0001	<0.0001	

1) ANCOVA モデルにはベースライン HbA1c, 地域及び薬剤を含む

重要な副次的有効性評価項目

78週後の基礎インスリン用量のベースラインからの変化量 FAS (LOCF)

	プラセボ群	エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群
全患者数	112	127	110
ベースラインからの変化量			
調整平均値 ¹⁾ (SE)	5.45 (1.58)	-1.21 (1.48)	-0.47 (1.59)
エンパグリフロジン群とプラセボ群の比較			
調整平均値 ¹⁾ (SE)	—	-6.66 (2.18)	-5.92 (2.25)
97.5%信頼区間	—	(-11.56, -1.77)	(-11.00, -0.85)
p 値	—	=0.0024	=0.0090

1) ANCOVA モデルにはベースライン基礎インスリン, ベースライン HbA1c 及び薬剤を含む

78週後の HbA1c (NGSP 値) のベースラインからの変化量 FAS (LOCF)

	プラセボ群	エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群
全患者数	112	127	110
ベースラインからの変化量			
調整平均値 ¹⁾ (SE)	-0.02 (0.09)	-0.48 (0.08)	-0.64 (0.09)
エンパグリフロジン群とプラセボ群の比較			
調整平均値 ¹⁾ (SE)	—	-0.46 (0.12)	-0.62 (0.12)
97.5%信頼区間	—	(-0.73, -0.19)	(-0.90, -0.34)
p 値	—	=0.0001	<0.0001

1) ANCOVA モデルにはベースライン HbA1c, 地域及び薬剤を含む

結果 (安全性)	副作用発現割合					
	プラセボ群		エンパグリフロジン 10mg 群		エンパグリフロジン 25mg 群	
			N	(%)	N	(%)
患者数	170	(100)	169	(100)	155	(100)
発現例数 (%)	52	(30.6)	65	(38.5)	68	(43.9)

投与期間 78 週での副作用はエンパグリフロジン 10mg 群（65 例 [38.5%]）及びプラセボ群（52 例 [30.6%]）と比べてエンパグリフロジン 25mg 群（68 例 [43.9%]）で多くみられた。最も多く報告された副作用は低血糖症でエンパグリフロジン 10mg 群 36 例 (21.3%), エンパグリフロジン 25mg 群 37 例 (23.9%), プラセボ群 32 例 (18.8%) に発現した。

重篤な副作用として、エンパグリフロジン 10mg 群で急性腎不全、心筋梗塞が各 1 例、エンパグリフロジン 25mg 群で脳梗塞が 2 例、肝酵素上昇、膵癌、副鼻腔炎、低血糖症が各 1 例に発現した。

確認された低血糖有害事象（グルコース濃度が 70mg/dL 以下、又は他者の介助を必要としたもの）の発現割合は、エンパグリフロジン 10mg 群 36.1%, エンパグリフロジン 25mg 群 36.1%, プラセボ群 35.3% であった。

尿路感染症関連事象の発現割合は、エンパグリフロジン 10mg 群 : 14.8% 及びエンパグリフロジン 25mg 群 : 11.6% がプラセボ群 : 8.8% よりも高かった。性器感染症関連事象の発現割合はエンパグリフロジン 10mg 群 : 7.7%, エンパグリフロジン 25mg 群 : 5.2%, プラセボ群 : 1.8% であった。

重篤な有害事象として、重篤な冠動脈疾患が 4 例（エンパグリフロジン 10mg 群 : 2 例及びプラセボ群 : 2 例）、重篤な変形性関節症が 3 例（エンパグリフロジン 10mg 群 : 2 例及びエンパグリフロジン 25mg 群 : 1 例）に発現した。

結果
(まとめ)

基礎インスリン投与を受けている患者へのエンパグリフロジン 10mg 及びエンパグリフロジン 25mg の投与は、プラセボと比べて統計学的に有意で、臨床的に意味のある HbA1c の低下を示した。投与 18 週後に空腹時血糖の目標値を 110mg/dL 未満として基礎インスリンの用量を変更可能としたことから、エンパグリフロジン群では投与 78 週間後には HbA1c の低下と共にインスリン使用量も減少した。有害事象及び尿路感染と性器感染による治験中止の割合は、プラセボ群と比べてエンパグリフロジン群で高かったが、エンパグリフロジンの両投与群は全般的にプラセボ群と同様の安全性プロファイルを示し、低血糖イベントの発現割合は 3 投与群で同程度であった。

11) Jelaska A. et al. : 社内資料 インスリンを基礎治療薬とする2型糖尿病患者を対象とした国際共同第II相試験

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<2型糖尿病>

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⁸⁾ (1245.20 試験)

目的	血糖コントロールが不十分な糖尿病治療薬による治療を受けていない2型糖尿病患者を対象に、単剤治療としてエンパグリフロジン10mg及び25mgを1日1回24週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性をプラセボ及びシタグリプチンを対照とした二重盲検試験で検討する。 血糖コントロールが極めて不良な患者 (HbA1c (NGSP値) >10.0%) に対するエンパグリフロジン25mgを1日1回投与したときの有効性及び安全性をオープンラベル治療群で検討する。
試験デザイン	第III相、ランダム化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験
対象	2型糖尿病患者 登録例数1556例、組入れ例数947例、ランダム化割付け例数866例、オープンラベル治療割付け例数81例
主な選択基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・2型糖尿病患者 ・BMI 45.0kg/m²以下 ・20歳以上(日本人)、18歳以上(日本人以外)、18歳～65歳(インド) ・糖尿病の基礎治療薬を投与されていない患者 ・HbA1c (NGSP値) 7.0～10.0% (二重盲検治療群)、10.0%超 (オープンラベル治療群)
主な除外基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・コントロール不十分な高血糖を有する患者 ・急性冠症候群、脳卒中又は一過性脳虚血発作(TIA)の既往を有する患者 ・肝機能障害が疑われる患者 ・腎機能障害を有する患者 ・肥満外科手術又は慢性的吸收障害を引き起こす他の消化管手術を受けた患者 ・基底細胞癌以外の癌の既往歴又は癌治療を有する患者 ・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、他の肥満治療を受け体重が安定していない患者、等

投与方法	<p>プラセボ導入期の 2 週間（オープンラベル治療群はプラセボ導入期なし）はプラセボを、治療期は治験薬を 1 日 1 回、水と共に経口投与した。治験薬の投与間隔が 24 時間となるように毎日ほぼ同じ時刻に投与した。治験薬投与期間は 24 週間とした。</p>
主要評価項目	<p>有効性評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 24 週後の HbA1c (NGSP 値) のベースラインからの変化量 <p>安全性評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、臨床イベント判定委員会が判定した心血管イベント、特に注目すべき有害事象（治験実施計画書で定義した腎機能低下及び肝障害、低血糖事象、尿路感染、性器感染、体液量減少を含む）、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図
副次評価項目	<p>重要な評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 24 週後の体重及び血圧（拡張期血圧及び収縮期血圧）のベースラインからの変化量 <p>その他の評価項目（要約）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療目標効果の達成率（投与 24 週後の HbA1c (NGSP 値) が 7.0%未満） ・相対的有効性反応率（投与 24 週後の HbA1c (NGSP 値) が 0.5%以上低下） ・HbA1c 経時推移 ・空腹時血糖 (FPG) 経時推移 ・投与 24 週後の FPG のベースラインからの変化量 ・ウエスト周囲径のベースラインからの変化量 ・救援治療薬の使用 ・投与 24 週後の以下の条件の複合評価項目（3 条件すべてに合致する場合） <ul style="list-style-type: none"> -HbA1c (NGSP 値) : 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

V. 治療に関する項目

結果 (有効性)	24 週後の HbA1c (NGSP 値) のベースラインからの変化量 FAS (LOCF)				
			HbA1c (NGSP 値) (%)		
	ベース ライン	ベース ラインから の変化量	プラセボ との差 95%信頼区間 p 値	シタグリプチン との差 95%信頼区間 p 値	
プラセボ群 (n=219) (うち日本人=41)	7.92	0.08 (0.05)	—	—	
10mg 群 (n=216) (うち日本人=43)	7.89	-0.65 (0.05)	-0.74 (0.07) [-0.88, -0.59] <0.0001	-0.01 (0.07) [-0.15, 0.14] =0.9133	
25mg 群 (n=216) (うち日本人=45)	7.86	-0.76 (0.05)	-0.85 (0.07) [-0.99, -0.70] <0.0001	-0.12 (0.07) [-0.26, 0.03] =0.1124	
シタグリプチン 100mg 群 (n=215) (うち日本人=41)	7.87	-0.65 (0.05)	-0.73 (0.07) [-0.88, -0.58] <0.0001	—	

n : ランダム化された症例数
 ベースラインからの変化量, プラセボとの差及びシタグリプチンとの差 : 調整平均変化量 (SE)
 ANCOVA : 薬剤, ベースライン HbA1c, ベースライン eGFR, 地域をモデルに含む

24 週後の FPG (空腹時血糖) のベースラインからの変化量 FAS (LOCF)

	FPG (空腹時血糖) (mg/dL)	
	ベースラインからの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=219) (うち日本人=41)	11.7 (2.0)	—
10mg 群 (n=216) (うち日本人=43)	-19.4 (2.0)	-31.1 (2.9) [-36.7, -25.5]
25mg 群 (n=216) (うち日本人=45)	-24.3 (2.0)	-36.0 (2.9) [-41.6, -30.4]

n : ランダム化された症例数
 ベースラインからの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量 (SE)
 (ANCOVA : LOCF)

HbA1c (主要評価項目 : NGSP 値) 及び空腹時血糖のベースラインからの調整平均変化量は上表のとおりであり, 本剤 10mg 及び 25mg はいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重のベースラインからの調整平均変化量のプラセボとの差は, 本剤 10mg 及び 25mg でそれぞれ -1.93kg 及び -2.15kg であった。

結果 (有効性)	日本人を対象とした検討 24週後の HbA1c (NGSP 値) のベースラインからの変化量 FAS (LOCF)			
		HbA1c (NGSP 値) (%)		
		ベース ライン	ベースライン からの変化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値
	プラセボ群 (n=41)	7.97	0.03 (0.09)	—
	10mg 群 (n=43)	7.80	-0.56 (0.08)	-0.58 (0.12) [-0.82, -0.34] <0.0001
	25mg 群 (n=45)	7.81	-0.84 (0.08)	-0.86 (0.12) [-1.10, -0.63] <0.0001
n : 日本人症例数 ベースラインからの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量 (SE) ANCOVA : 薬剤, ベースライン HbA1c, ベースライン eGFR をモデルに含む				
結果 (安全性)	副作用発現割合			
		エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群	シタグリプチン 100mg 群
	患者数	216	215	215
	発現割合 (%)	10.1	17.6	7.9
				プラセボ群
<p>二重盲検パートの副作用発現割合は 10mg 群 10.1%, 25mg 群 17.6% で、多くみられた副作用は尿路感染、高血糖、頻尿、多尿及び口渴であった。オープンラベルパートの副作用発現割合は 13.6% で、多くみられた副作用は尿路感染及び高血糖であった。二重盲検パートの各投与群の有害事象発現割合は同程度であった (10mg 群 : 53.2%, 25mg 群 : 59.5%, シタグリプチン群 : 51.6%, プラセボ群 : 59.5%)。</p> <p>確認された低血糖有害事象 (グルコース濃度が 70mg/dL 以下、又は他者の介助を必要としたもの) は、各投与群の 1 例 (0.5%) で発現し、すべて軽度であった。尿路感染関連事象の発現割合は 4 投与群で同程度であり (プラセボ群 : 5.5%, 10mg 群 : 6.0%, 25mg 群 : 5.0%, シタグリプチン群 : 5.1%), すべて軽度ないし中等度で入院を要する事象はなかった。</p> <p>重篤な有害事象は、エンパグリフロジン 10mg 群で 8 例 (3.7%), エンパグリフロジン 25mg 群で 5 例 (2.3%), シタグリプチン群で 5 例 (2.3%) 及びプラセボ群で 5 例 (2.3%) に発現し、プラセボ群の 1 例は死亡した。</p> <p>エンパグリフロジン 10mg 群の 1 例 (女性) で乳癌、エンパグリフロジン 25mg 群の 1 例で肺の悪性新生物及び中枢神経系転移、プラセボ群の 1 例で結腸癌の有害事象の報告があった。また、エンパグリフロジン 25mg 群のほか 1 例 (女性) で乳房腫瘍がマンモグラフィーで発見されたが、本有害事象が認められた後、患者は同意を撤回したため、本事象が悪性腫瘍かどうかについて確認することはできなかった。なお、これらの重篤な有害事象は治験担当医師により治験薬との因果関係ないと判定された。</p> <p>オープンラベルパートでは 3 例 (3.7%) で重篤な有害事象の報告があった (糖尿病性ニューロパチー、不安定狭心症、軟部組織損傷)。</p>				

V. 治療に関する項目

結果 (まとめ)	血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対して、エンパグリフロジン(10mg及び25mg 1日1回) 24週間単独投与は、HbA1cの低下効果でプラセボに対する優越性を示し、シタグリプチン群に比べてエンパグリフロジン25mg群では-0.12%の低下効果を示した。全般的に、エンパグリフロジン10mg及び25mg 1日1回の24週間投与は忍容性が良好で、性器感染を除きプラセボ投与と同様の安全性プロファイルを示した。エンパグリフロジン群の低血糖事象及び尿路感染の発現割合は全体的に低く、シタグリプチン群及びプラセボ群と同程度であった。
-------------	---

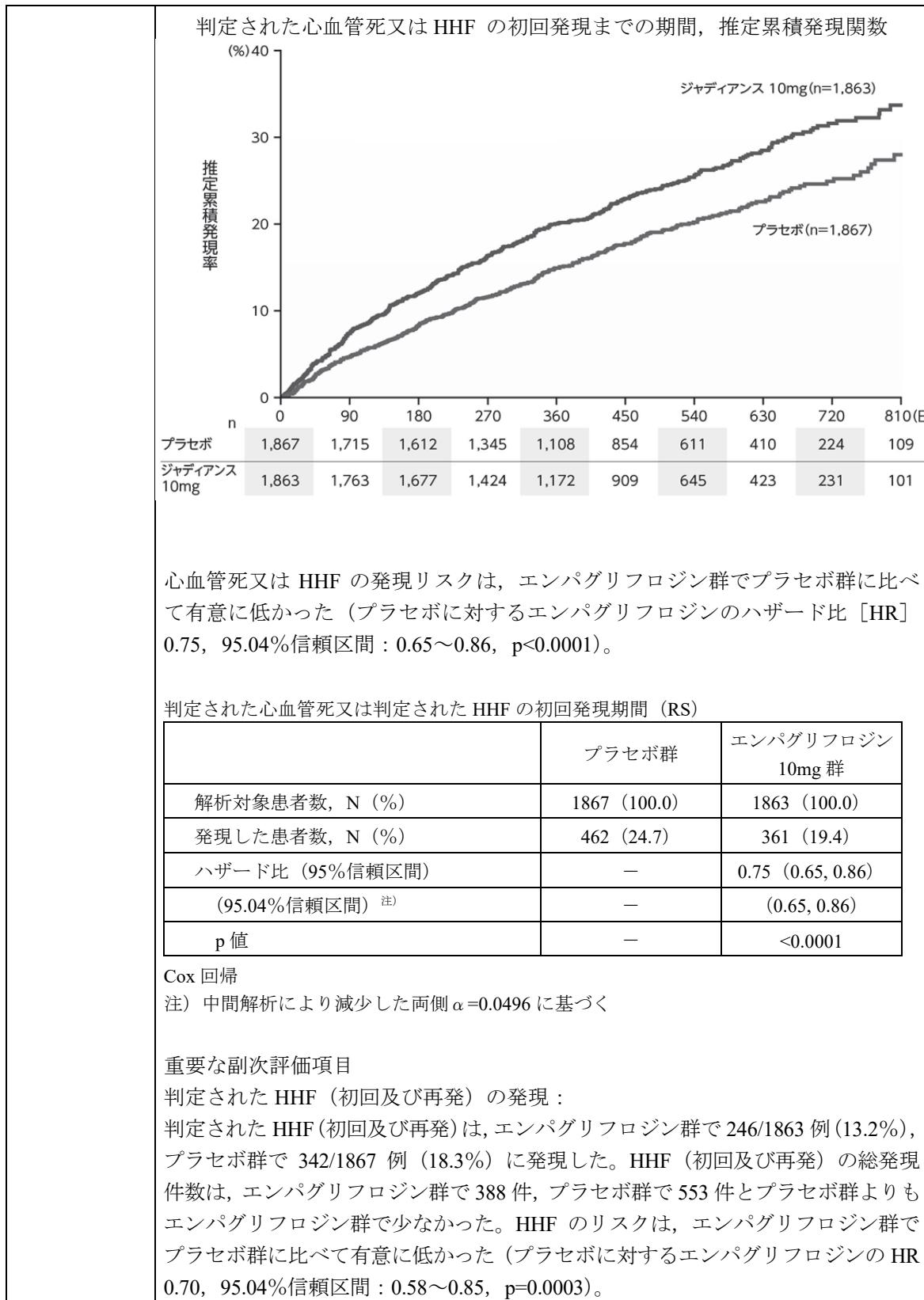
8) Eilbracht J. et al. : 社内資料 日本人2型糖尿病患者を含む国際共同第III相24週投与試験

<慢性心不全>

左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした国際共同第 III 相試験¹⁵⁾ (1245.121 試験)

目的	左室駆出率 (LVEF) が低下 (40%以下) した慢性心不全患者を対象に、各地域のガイドラインに従った標準治療にエンパグリフロジン 10mg を追加した場合の有効性及び安全性を、プラセボを対象として検討した。
試験デザイン	第 III 相、国際共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較試験
対象	左室駆出率が低下 (40%以下) した慢性心不全患者、登録例数 7220 例、ランダム化割付け例数 3730 例
主な選択基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・20 歳以上 (日本人)、18 歳以上 (日本人以外) ・駆出率が低下した (LVEF が 40%以下と定義) 慢性心不全と診断され、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類で II~IV 度である患者 ・各地域の循環器ガイドラインに従って適切な心不全治療を受けている患者 ・体格指数 (BMI) が $45\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の患者
主な除外基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・90 日以内に、心筋梗塞 (, 脳卒中、一過性脳虚血発作 (TIA) を発現又は心血管大手術を受けた患者 ・推算糸球体濾過量 (eGFR (CKD-EPI) cr) が $20\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満で定義される腎機能障害を有する患者、又は透析を要する患者 ・現在悪性腫瘍に罹患している若しくは 2 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者。
投与方法	約 1~4 週間のスクリーニング期間の後、1 : 1 の比率でエンパグリフロジン 10mg 又はプラセボにランダム化割付けされ、慢性心不全の標準治療への上乗せとして投与した。本試験はイベント主導型であり、主要評価項目のイベント数がおよそ 841 件に達するまで投与を継続する計画であった。
	<pre> graph LR A[スクリーニング] --> B[無作為割付 (n=3730)] B --> C[エンパグリフロジン 10 mg + 標準治療 (n=1863)] B --> D[プラセボ + 標準治療 (n=1867)] C --> E[イベント主導] D --> E </pre>
主要評価項目	主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・判定された心血管死又は判定された心不全による入院 (HHF) の初回発現までの期間
副次評価項目 (抜粋)	重要な副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・判定された HHF (初回及び再発) の発現 ・eGFR (CKD-EPI) cr のベースラインからの変化の傾き
結果 (有効性)	主要評価項目 <p>判定された心血管死又は HHF は、エンパグリフロジン群で 361 例 (19.4%)、プラセボ群で 462 例 (24.7%) に発現した。心血管死又は HHF (初回) の推定累積発現率 (非心血管死を競合リスクとして考慮) は、ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め、治験期間を通して維持された。</p>

V. 治療に関する項目



結果 (有効性)	判定された HHF (初回及び再発) の発現 (RS)		
	プラセボ群	エンパグリフロジン 10mg 群	
解析対象患者数, N (%)	1867(100.0)	1863(100.0)	
HHF の患者数, N (%)	342(18.3)	246(13.2)	
総発現件数	553	388	
ハザード比 (95%信頼区間)	—	0.70(0.58, 0.85)	
(95.04%信頼区間) ^{注)}	—	(0.58, 0.85)	
p 値	—	0.0003	
Joint Frailty モデル			
注) 中間解析により減少した両側 $\alpha=0.0496$ に基づく			
eGFR (CKD-EPI) cr のベースラインからの変化の傾き :			
エンパグリフロジン群では、eGFR の傾きの推定値は-0.546mL/min/1.73m ² /年 (95% 信頼区間 : -0.991～-0.101) であった。プラセボ群では、eGFR は経時的に、より急勾配で低下し、その傾きの推定値は-2.278mL/min/1.73m ² /年 (95% 信頼区間 : -2.728 ～-1.828) であった。治験薬投与期間中、eGFR の低下はエンパグリフロジン群でプラセボ群より有意に遅く、傾きの差の推定値は 1.733mL/min/1.73m ² /年 (99.9% 信頼区間 : 0.669～2.796, p<0.0001) であった。			
eGFR (CKD-EPI) cr [mL/min/1.73m ²] のベースラインからの変化の傾き (RS)			
	プラセボ群	エンパグリフロジン 10mg 群	
	1863	1863	
切片 ^{注1)} , 推定値 (95%信頼区間)	-0.949 (-1.315, -0.583)	-3.024 (-3.387, -2.661)	
傾き ^{注1)} [/年], 推定値 (95%信頼区間)	-2.278 (-2.728, -1.828)	-0.546 (-0.991, -0.101)	
プラセボとの差 (95%信頼区間)	—	1.733(1.100, 2.366)	
(99.9%信頼区間) ^{注2)}	—	(0.669, 2.796)	
p 値	—	<0.0001	
ランダム係数モデル			
注 1) 切片は eGFR に対する急性作用を表し、傾きは長期的作用を表す。			
注 2) 両側 $\alpha=0.001$ に基づく			

V. 治療に関する項目

結果 (安全性)	<p>副作用発現割合は、プラセボ群で 12.2% (227/1863 例), エンパグリフロジン群で 15.2% (283/1863 例) であり、主な副作用は低血圧 (プラセボ群: 34 例 [1.8%], エンパグリフロジン群: 43 例 [2.3%], 以下同順), 尿路感染 (26 例 [1.4%], 27 例 [1.4%]), 及び腎機能障害 (20 例 [1.1%], 27 例 [1.4%]) であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった (エンパグリフロジン群: 772 例 [41.4%], プラセボ群: 896 例 [48.1%], 以下同順)。基本語でよくみられた重篤な有害事象は、心不全 (332 例 [17.8%], 444 例 [23.8%]), 肺炎 (53 例 [2.8%], 62 例 [3.3%]), 心室性頻脈 (55 例 [3.0%], 37 例 [2.0%]) 及び急性腎障害 (35 例 [1.9%], 55 例 [3.0%]) であった。他はいずれも、各投与群で発現割合が 3.0% 未満であった。</p>
結果 (まとめ)	<p>本試験では、2型糖尿病合併の有無にかかわらず駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とし、標準治療に追加したエンパグリフロジンの有効性及び安全性をプラセボを対照として検討した。結果、エンパグリフロジンは、心血管死又は HHF の発現リスク (主要評価項目) をプラセボに対し有意に低下させた。また、階層検定に含まれた 2 つの重要な副次評価項目である HHF (初回及び再発) の発現及び eGFR の変化の傾きにおいても、エンパグリフロジンのプラセボに対する優越性が示され、エンパグリフロジンが HHF のリスクを低下させ、腎機能低下を遅延させることができ確認された。さらに、これらのベネフィットは、2型糖尿病合併の有無にかかわらず一貫していた。また、本試験ではケトアシドーシスの発現はみられず、2型糖尿病を合併していない患者で、他者の介助を必要とするような重度の低血糖はみられなかった。慢性心不全患者を対象とした本試験で得られたエンパグリフロジンの安全性プロファイルは、2型糖尿病患者を対象としたエンパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。</p>

2) 安全性試験

①国内第II相用量検討及び長期安全性試験⁷⁾ (1245.38 試験)

血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にエンパグリフロジン(5, 10, 25及び50mg)を単独療法として1日1回12週間経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較し検討した。さらに、エンパグリフロジン(10及び25mg)を1日1回40週間延長投与したときの長期安全性を検討した。12週間投与における副作用発現割合は5mg群9.1%, 10mg群7.3%, 25mg群11.0%, 50mg群11.8%であり、主な副作用は頻尿、口渴、便秘、低血糖症等であった。52週間投与における副作用発現割合は10mg/10mg群19.3%, 25mg/25mg群18.3%で、主な副作用は頻尿、便秘、口渴、体重減少、尿路感染症等であった。52週間で本剤の投与を少なくとも1回受けた患者の副作用発現割合は、10mg群13.9%, 25mg群14.3%であり、主な副作用は頻尿、口渴、体重減少、低血糖、尿路感染症等であった。エンパグリフロジン5mg, 10mg, 25mg及び50mg1日1回12週間投与、10mg及び25mgの52週間の長期投与での忍容性が良好であると考えられた。

(試験の詳細は、V.5.(3) 用量反応探索試験の項参照)

7) 坂本祐史ほか：社内資料 国内第II相用量検討及び長期安全性試験

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2型糖尿病>

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25mg1日1回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

V. 治療に関する項目

②国内第 III 相併用療法長期投与試験¹⁰⁾ (1245.52 試験)

目的	経口血糖降下薬単剤による治療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て、エンパグリフロジン（10mg 又は 25mg を 1 日 1 回投与）を 52 週間併用投与したときの長期安全性及び有効性を検討する。				
試験デザイン	第 III 相、二重盲検、ランダム化、並行群間試験、スルホニルウレア剤併用群には非盲検のメトホルミン投与群を設定				
対象	2型糖尿病患者 登録例数 1351 例、組入れ例数 1160 例				
基礎治療薬	投与群	割付け 例数	治験薬 投与例数	有効性 解析対象 症例数	
スルホニルウレア剤	エンパグリフロジン 10mg 群	136	136	136	
	エンパグリフロジン 25mg 群	137	137	137	
	メトホルミン群	63	63	63	
ビグアナイド系薬剤	エンパグリフロジン 10mg 群	68	68	68	
	エンパグリフロジン 25mg 群	65	65	65	
チアゾリジン系薬剤	エンパグリフロジン 10mg 群	137	137	137	
	エンパグリフロジン 25mg 群	136	136	136	
α -グルコシダーゼ阻害剤	エンパグリフロジン 10mg 群	69	69	69	
	エンパグリフロジン 25mg 群	70	70	70	
DPP-4 阻害剤	エンパグリフロジン 10mg 群	68	68	68	
	エンパグリフロジン 25mg 群	71	71	71	
速効型インスリーン分泌促進剤	エンパグリフロジン 10mg 群	70	70	70	
	エンパグリフロジン 25mg 群	70	70	70	
主な選択基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> 2型糖尿病患者 食事療法及び運動療法を実施中の以下の経口血糖降下薬 1 剤による治療を受けている患者：スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、DPP-4 阻害剤及び速効型インスリーン分泌促進剤 HbA1c (NGSP 値) 7.0～10.0% 20 歳以上 BMI 45.0kg/m² 以下 				

主な除外基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・コントロール不十分な高血糖を有する患者 ・インスリン又はGLP-1アナログで治療中の患者、及び2種類以上の経口血糖降下薬で治療されている患者 ・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 ・肝機能障害の徵候を示す患者 ・スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、DPP-4阻害剤及び速効型インスリン分泌促進剤基礎治療群：eGFRが30mL/min/1.73m²未満の高度腎機能障害又は腎不全患者 ・ビグアナイド系薬剤基礎治療群：eGFRが60mL/min/1.73m²未満の中等度腎機能障害又は腎不全患者 ・肥満外科手術又は慢性的吸收障害を引き起こす他の消化管手術を受けた患者 ・基底細胞癌以外の癌に罹患した、又は癌の治療を受けた患者 ・血液疾患有する患者、等
投与方法	<p>プラセボ導入期の2週間にはプラセボを1日1回、水と共に経口投与した。治療期には、エンパグリフロジン群では治験薬を1日1回、水と共に食前又は食後に経口投与し、投与間隔がほぼ24時間となるように、毎日ほぼ同じ時刻に投与した。メトホルミン群では、治験薬を1日2~3回、水と共に食前又は食後に経口投与し、開始用量は1日500mgとし投与第12週までに維持量（1日1000mg以上）に到達させることとした。基礎治療薬は治療期中、用法・用量を変更せずに継続することとした。治験薬投与期間は52週間とした。</p>
主要評価項目	<p>有効性評価項目 なし</p> <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、臨床イベント判定委員会が判定した心血管イベント、特に注目すべき有害事象（治験実施計画書で定義した重要な有害事象〔腎機能低下及び肝障害〕、低血糖事象、尿路感染、性器感染、体液量減少等）、臨床検査、バイタルサイン
副次評価項目	<p>重要な副次的有効性評価項目</p> <p>投与52週後のHbA1c(NGSP値)のベースラインからの変化量</p>

V. 治療に関する項目

結果 (有効性)	既存の経口血糖降下薬であるスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4 阻害剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者に、本剤 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 52 週間併用経口投与したときの安全性及び有効性を評価した。いずれの群の HbA1c においても、その効果は 52 週間にわたって持続していた。その他の項目（空腹時血糖、体重、収縮期血圧）も同様にその効果は 52 週間にわたって持続していた。					
併用薬剤	投与量 (n)	HbA1c (NGSP 値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)	体重 (kg)	収縮期血圧 (mmHg)
		ベース ライン	ベースラ インから の変化量	ベースライ ンからの 変化量	ベースライ ンからの 変化量	ベースライ ンからの 変化量
スルホニル ウレア剤	10mg (n=136)	7.99	-0.93 (0.05)	-26.35 (1.66)	-2.29 (0.20)	-6.46 (0.98)
	25mg (n=137)	8.06	-0.96 (0.05)	-30.50 (1.66)	-2.79 (0.20)	-7.43 (0.97)
ビグアナイ ド系薬剤	10mg (n=68)	7.68	-0.81 (0.06)	-16.43 (1.78)	-3.89 (0.44)	-6.05 (1.33)
	25mg (n=65)	7.51	-0.98 (0.06)	-23.61 (1.82)	-3.41 (0.45)	-6.23 (1.36)
チアゾリジ ン系薬剤	10mg (n=137)	7.85	-0.90 (0.05)	-23.82 (1.41)	-2.62 (0.26)	-4.97 (0.93)
	25mg (n=136)	7.95	-0.96 (0.05)	-26.76 (1.41)	-2.77 (0.26)	-6.14 (0.93)
DPP-4 阻害 剤	10mg (n=68)	7.78	-1.00 (0.06)	-25.21 (1.86)	-2.94 (0.26)	-5.28 (1.32)
	25mg (n=71)	7.82	-0.83 (0.06)	-20.32 (1.82)	-2.84 (0.26)	-4.52 (1.29)
α -グルコシ ダーゼ阻害 剤	10mg (n=69)	7.78	-0.87 (0.06)	-24.03 (1.84)	-3.84 (0.34)	-5.72 (1.32)
	25mg (n=70)	7.56	-0.77 (0.06)	-23.70 (1.83)	-3.39 (0.34)	-6.21 (1.31)
速効型イン スリン分泌 促進剤	10mg (n=70)	8.01	-0.98 (0.08)	-31.00 (2.21)	-2.63 (0.31)	-5.96 (1.36)
	25mg (n=70)	7.98	-0.98 (0.08)	-33.05 (2.21)	-3.08 (0.31)	-5.21 (1.36)

n : ランダム化された症例数
ベースラインからの変化量 : 調整平均変化量 (SE)
(ANCOVA : LOCF)

結果 (安全性)	副作用発現割合 (スルホニルウレア剤を基礎治療薬とする患者)												
		エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群	メトホルミン群									
	患者数	136	137	63									
	発現割合 (%)	14.0	18.2	20.6									
<p>副作用は、10mg 群で低血糖症 [9 例]、頻尿 [3 例]、膀胱炎 [2 例]、口渴 [2 例]、尿路感染、振戦、耳鳴、低血圧、便秘、腹部不快感、夜間頻尿、陰部そう痒症、尿量増加、転倒、及び頭部損傷が各 1 例)、25mg 群で低血糖症 [10 例]、頻尿 [5 例]、便秘 [3 例]、膀胱炎 [2 例]、空腹 [2 例]、無症候性細菌尿、尿路感染、振戦、洞停止、低血圧、尿失禁、無力症、血中カリウム增加、及び体重減少が各 1 例) であった。</p> <p>メトホルミン群の副作用は低血糖症 [6 例]、下痢 [3 例]、振戦、肝機能異常、冷汗、糖尿病性腎症、及び末梢性浮腫が各 1 例) であった。</p>													
副作用発現割合 (ビグアナイド系薬剤を基礎治療薬とする患者)													
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>エンパグリフロジン 10mg 群</th><th>エンパグリフロジン 25mg 群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数</td><td>68</td><td>65</td></tr> <tr> <td>発現割合 (%)</td><td>19.1</td><td>13.8</td></tr> </tbody> </table>						エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群	患者数	68	65	発現割合 (%)	19.1	13.8
	エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群											
患者数	68	65											
発現割合 (%)	19.1	13.8											
<p>副作用は、10mg 群で 13 例 (19.1%，低血圧、夜間頻尿、頻尿、及び口渴が各 2 例、膀胱炎、尿路感染、外陰部膣カンジダ症、低血糖症、高脂血症、便秘、接触性皮膚炎、多尿、及び血圧低下が各 1 例)、25mg 群で 9 例 (13.8%，低血糖症が 3 例、外陰部膣カンジダ症、高脂血症、味覚異常、脱毛症、夜間頻尿、排尿困難、及び亀頭包皮炎が各 1 例) に発現した。</p>													
副作用発現割合 (チアゾリジン系薬剤を基礎治療薬とする患者)													
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>エンパグリフロジン 10mg 群</th><th>エンパグリフロジン 25mg 群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数</td><td>137</td><td>136</td></tr> <tr> <td>発現割合 (%)</td><td>14.6</td><td>14.0</td></tr> </tbody> </table>						エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群	患者数	137	136	発現割合 (%)	14.6	14.0
	エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群											
患者数	137	136											
発現割合 (%)	14.6	14.0											
<p>副作用は、10mg 群で 20 例 (14.6%，頻尿が 10 例、夜間頻尿が 2 例、外陰部膣カンジダ症、直腸癌、高脂血症、食欲減退、低血糖症、体位性めまい、味覚異常、神経痛、坐骨神経痛、上強膜炎、末梢動脈閉塞性疾患、腹痛、結腸ポリープ、便秘、変色便、メレナ、薬物性肝障害、筋膜疼痛症候群、脊柱管狭窄症、変形性脊椎症、脊椎すべり症、多尿、水腎症、及び便潜血陽性が各 1 例)、25mg 群で 19 例 (14.0%，高脂血症が 3 例、尿路感染、頻尿、夜間頻尿、多尿、及び体重減少が各 2 例、低血糖症、体位性めまい、頭痛、白内障、陰部そう痒症、無力症、及び口渴が各 1 例) に発現した。</p>													

V. 治療に関する項目

結果 (安全性)	副作用発現割合 (DPP-4 阻害剤を基礎治療薬とする患者)		
		エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群
	患者数	68	71
	発現割合 (%)	13.2	25.4
<p>副作用は、10mg 群で 9 例 (13.2%，頻尿が 3 例，便秘が 2 例，膀胱炎，トリコモナス症，急性心筋梗塞，夜間頻尿，陰部うず症，空腹，及び口渴が各 1 例)，25mg 群で 18 例 (25.4%，頻尿が 7 例，低血糖症及び夜間頻尿が各 3 例，膀胱炎，浮動性めまい，体位性めまい，便秘，腹部膨満，膵炎及び尿量増加が各 1 例) に発現した。</p>			
副作用発現割合 (α -グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とする患者)			
		エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群
	患者数	69	70
	発現割合 (%)	10.1	7.1
<p>副作用は、10mg 群で 7 例 (10.1%，頻尿が 2 例，膀胱炎，外陰部膣カンジダ症，感音性難聴，四肢痛，及び尿量増加が各 1 例)，25mg 群で 5 例 (7.1%，頻尿が 2 例，外陰部膣カンジダ症，便秘，下痢，及び尿量増加が各 1 例) に発現した。</p>			
副作用発現割合 (速効型インスリン分泌促進薬を基礎治療薬とする患者)			
		エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg 群
	患者数	70	70
	発現割合 (%)	12.9	12.9
<p>副作用は、10mg 群で 9 例 (12.9%，頻尿及び空腹が各 3 例，口渴が 2 例，無症候性細菌尿，尿路感染，浮動性めまい，振戦，便秘，骨粗鬆症，尿管結石，腎囊胞，及び尿量増加が各 1 例)，25mg 群で 9 例 (12.9%，頻尿が 5 例，低血糖症が 3 例，腹部不快感及び脱毛症が各 1 例) に発現した。</p>			
結果 (まとめ)	<p>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に、エンパグリフロジン 10mg 及び 25mg を他の経口血糖降下薬と 52 週間併用投与したときの忍容性、安全性は良好であり、臨床的に意味のある血糖値のコントロール、血圧、体重及びウエスト周囲径の減少もみられ、その効果は投与 52 週後まで維持された。本剤 10mg 及び 25mg における低血糖の副作用発現割合は、スルホニルウレア剤併用時でそれぞれ 6.6% (9/136 例) 及び 7.3% (10/137 例)、ビグアナイド系薬剤併用時でそれぞれ 1.5% (1/68 例) 及び 4.6% (3/65 例)、チアゾリジン系薬剤併用時でそれぞれ 0.7% (1/137 例) 及び 0.7% (1/136 例)、DPP-4 阻害剤併用時でそれぞれ 0.0% (0/68 例) 及び 4.2% (3/71 例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時でそれぞれ 0.0% (0/69 例) 及び 0.0% (0/70 例)、速効型インスリン分泌促進剤併用時でそれぞれ 0.0% (0/70 例) 及び 4.3% (3/70 例) であった。</p>		

10) 田中優子ほか：社内資料 国内第 III 相併用療法長期投与試験

③国際共同第 III 相延長試験⁹⁾ (1245.31 試験) 中間報告

目的	<p>エンパグリフロジン (10 及び 25mg, 1 日 1 回) の長期投与時の安全性, 忍容性, 及び下記項目に対する長期有効性を比較検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単独療法としてのシタグリプチン (100mg, 1 日 1 回) 及びプラセボに対する比較 (先行試験 1245.20 試験) ・ピオグリタゾンの基礎療法と併用投与したときのプラセボに対する比較 (先行試験 1245.19 試験) ・メトホルミン単独又はメトホルミンとスルホニルウレア剤の基礎療法と併用投与したときのプラセボに対する比較 (先行試験 1245.23 試験) 																																																																																																						
試験デザイン	第 III 相, ランダム化, 二重盲検, プラセボ及び実薬対照, 並行群間, 長期継続試験																																																																																																						
対象	<p>2 型糖尿病患者 組入れ例数 1828 例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">先行試験を含む症例数</th> <th rowspan="2">長期継続試験組入れ例数</th> </tr> <tr> <th>組入れ例数</th> <th>治験薬投与例数</th> <th>解析対象例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">基礎治療薬併用なし (1245.20 試験継続)</td> <td>プラセボ群</td> <td>219</td> <td>219</td> <td>219</td> <td>130</td> </tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 10mg 群</td> <td>216</td> <td>216</td> <td>216</td> <td>157</td> </tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 25mg 群</td> <td>216</td> <td>216</td> <td>216</td> <td>153</td> </tr> <tr> <td>シタグリプチン群</td> <td>215</td> <td>215</td> <td>215</td> <td>147</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>866</td> <td>866</td> <td>866</td> <td>587</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">ピオグリタゾン併用 (1245.19 試験継続)</td> <td>プラセボ群</td> <td>166</td> <td>165</td> <td>165</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 10mg 群</td> <td>165</td> <td>165</td> <td>165</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 25mg 群</td> <td>168</td> <td>168</td> <td>168</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>499</td> <td>498</td> <td>498</td> <td>305</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">メトホルミン併用 (1245.23 試験継続)</td> <td>プラセボ群</td> <td>207</td> <td>207</td> <td>207</td> <td>138</td> </tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 10mg 群</td> <td>217</td> <td>217</td> <td>217</td> <td>173</td> </tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 25mg 群</td> <td>214</td> <td>213</td> <td>213</td> <td>152</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>638</td> <td>637</td> <td>637</td> <td>463</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">メトホルミン・スルホニルウレア剤併用 (1245.23 試験継続)</td> <td>プラセボ群</td> <td>225</td> <td>225</td> <td>225</td> <td>145</td> </tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 10mg 群</td> <td>226</td> <td>225</td> <td>225</td> <td>163</td> </tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 25mg 群</td> <td>218</td> <td>216</td> <td>216</td> <td>165</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>669</td> <td>666</td> <td>666</td> <td>473</td> </tr> </tbody> </table>							先行試験を含む症例数			長期継続試験組入れ例数	組入れ例数	治験薬投与例数	解析対象例数	基礎治療薬併用なし (1245.20 試験継続)	プラセボ群	219	219	219	130	エンパグリフロジン 10mg 群	216	216	216	157	エンパグリフロジン 25mg 群	216	216	216	153	シタグリプチン群	215	215	215	147	計	866	866	866	587	ピオグリタゾン併用 (1245.19 試験継続)	プラセボ群	166	165	165	93	エンパグリフロジン 10mg 群	165	165	165	106	エンパグリフロジン 25mg 群	168	168	168	106	計	499	498	498	305	メトホルミン併用 (1245.23 試験継続)	プラセボ群	207	207	207	138	エンパグリフロジン 10mg 群	217	217	217	173	エンパグリフロジン 25mg 群	214	213	213	152	計	638	637	637	463	メトホルミン・スルホニルウレア剤併用 (1245.23 試験継続)	プラセボ群	225	225	225	145	エンパグリフロジン 10mg 群	226	225	225	163	エンパグリフロジン 25mg 群	218	216	216	165	計	669	666	666	473
		先行試験を含む症例数			長期継続試験組入れ例数																																																																																																		
		組入れ例数	治験薬投与例数	解析対象例数																																																																																																			
基礎治療薬併用なし (1245.20 試験継続)	プラセボ群	219	219	219	130																																																																																																		
	エンパグリフロジン 10mg 群	216	216	216	157																																																																																																		
	エンパグリフロジン 25mg 群	216	216	216	153																																																																																																		
	シタグリプチン群	215	215	215	147																																																																																																		
	計	866	866	866	587																																																																																																		
ピオグリタゾン併用 (1245.19 試験継続)	プラセボ群	166	165	165	93																																																																																																		
	エンパグリフロジン 10mg 群	165	165	165	106																																																																																																		
	エンパグリフロジン 25mg 群	168	168	168	106																																																																																																		
	計	499	498	498	305																																																																																																		
メトホルミン併用 (1245.23 試験継続)	プラセボ群	207	207	207	138																																																																																																		
	エンパグリフロジン 10mg 群	217	217	217	173																																																																																																		
	エンパグリフロジン 25mg 群	214	213	213	152																																																																																																		
	計	638	637	637	463																																																																																																		
メトホルミン・スルホニルウレア剤併用 (1245.23 試験継続)	プラセボ群	225	225	225	145																																																																																																		
	エンパグリフロジン 10mg 群	226	225	225	163																																																																																																		
	エンパグリフロジン 25mg 群	218	216	216	165																																																																																																		
	計	669	666	666	473																																																																																																		
主な選択基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・先行試験二重盲検比較試験ですべての投与期間を終了した 2 型糖尿病患者 																																																																																																						
主な除外基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害が疑われる患者 ・高度腎機能障害を有する患者 ・授乳中, 妊娠中, 妊娠の可能性がある患者 ・アルコール乱用又は薬物乱用の患者, 等 																																																																																																						

V. 治療に関する項目

<p>投与方法</p>	<p>先行試験でランダム化した治験薬をダブルダミー法（1245.20 試験の継続ではトリプルダミー法）で継続して投与した。治験薬は 1 日 1 回、水と共に食前又は食後に、治験薬の投与間隔がほぼ 24 時間となるように、毎朝ほぼ同じ時刻に投与することとした。1 日用量はエンパグリフロジンが 10mg 又は 25mg、シタグリプチンは 100mg であった。基礎治療薬の用量は可能な限り変更しないこととした。長期継続試験での治験薬投与期間は 52 週間（先行試験との合計で 76 週間）とした。なお、最後に試験に組入れられた患者が長期継続試験の 52 週間の治療期を完了するまで、試験に組入れられたすべての患者に対する投与は継続する（最長で 130 週間）。</p> <p>1245.19, 1245.20, 1245.23 試験からの延長 先行試験と同じ薬剤を服薬</p> <p>52週間以上</p> <p>合計で76週間以上(最長130週間)</p> <p>24週間</p> <p>単独療法 (n=587) 1245.20 試験</p> <p>TZD併用 (n=305) 1245.19 試験</p> <p>BG併用 (n=463) 1245.23 試験</p> <p>BG+SU併用 (n=473) 1245.23 試験</p> <p>JAD 10mg (n=157)</p> <p>JAD 25mg (n=153)</p> <p>Sita 100mg (n=147)</p> <p>プラセボ (n=130)</p> <p>JAD 10mg (n=106)</p> <p>JAD 25mg (n=106)</p> <p>プラセボ (n=93)</p> <p>JAD 10mg (n=173)</p> <p>JAD 25mg (n=152)</p> <p>プラセボ (n=138)</p> <p>JAD 10mg (n=163)</p> <p>JAD 25mg (n=165)</p> <p>プラセボ (n=145)</p> <p>JAD : エンパグリフロジン Sita : シタグリプチン TZD : チアザリジン系薬剤=ピオグリタゾン BG : ビグアナイド系薬剤=メトホルミン SU : スルホニルウレア剤</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>有効性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし（主目的は安全性） <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、臨床イベント判定委員会が判定した心血管イベント、特に注目すべき有害事象（治験実施計画書で定義した重要な有害事象 [腎機能低下及び肝障害]、低血糖事象、尿路感染、性器感染、体液量減少を含む）、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 52 週後（長期継続試験投与 28 週後）の HbA1c (NGSP 値)、体重、ウエスト周囲径、空腹時血糖 (FPG)、並びに収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量

結果 (有効性)	先行試験（1245.20）で、エンパグリフロジン 10mg 又は 25mg を服用して 24 週間投与した患者は、同一用量及び用法で延長試験（1245.31 試験）に移行し、先行試験と合わせて合計 52 週間（中間解析）の投与を行った。その結果、HbA1c（NGSP 値）、空腹時血糖、体重、収縮期血圧のいずれにおいても、その効果は持続しており、投与 52 週時ではいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。						
		HbA1c (NGSP 値) (%)			空腹時血糖 (mg/dL)		
	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値	ベース ライン	ベースライ ンから の変化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値	
プラセボ群 (n=219) (うち日本人 =41)	7.92	0.10 (0.05)	—	155.2	11.8 (2.0)	—	
10mg 群 (n=216) (うち日本人 =43)	7.89	-0.66 (0.05)	-0.76 (0.08) [-0.91, -0.61] <0.0001	153.5	-18.2 (2.0)	-30.1 (2.9) [-35.7, -24.5] <0.0001	
25mg 群 (n=216) (うち日本人 =45)	7.86	-0.81 (0.05)	-0.91 (0.08) [-1.06, -0.76] <0.0001	152.8	-23.9 (2.0)	-35.7 (2.9) [-41.3, -30.1] <0.0001	
		体重 (kg)			収縮期血圧 (mmHg)		
	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値	ベース ライン	ベースライ ンから の変化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値	
プラセボ群 (n=219) (うち日本人 =41)	78.89	-0.28 (0.24)	—	130.6	0.7 (0.8)	—	
10mg 群 (n=216) (うち日本人 =43)	78.93	-1.91 (0.24)	-1.63 (0.33) [-2.29, -0.98] <0.0001	132.9	-3.8 (0.8)	-4.5 (1.1) [-6.8, -2.3] <0.0001	
25mg 群 (n=216) (うち日本人 =45)	78.26	-2.47 (0.24)	-2.19 (0.34) [-2.85, -1.53] <0.0001	130.1	-3.9 (0.8)	-4.7 (1.1) [-6.9, -2.5] <0.0001	

n : ランダム化された症例数

ベースラインからの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量 (SE)
(ANCOVA : LOCF)

V. 治療に関する項目

結果 (安全性)	<p><u>基礎治療薬併用なし (先行試験 1245.20 試験)</u></p> <p>副作用の発現割合はプラセボ群 10.0%, エンパグリフロジン 10mg 群 14.3%, エンパグリフロジン 25mg 群 18.5%, シタグリプチン群 9.8% であり、いずれかの投与群で発現割合が 2% を超える副作用は、尿路感染、高血糖、口渴及び頻尿であった。口渴、頻尿はエンパグリフロジン群でのみ発現した。</p> <p>重篤な有害事象はプラセボ群で 10 例、10mg 群で 16 例、25mg 群で 12 例、及びシタグリプチン群で 8 例の患者に発現した。10mg 群で 2 例に発現した脳血管発作を除いて、いずれの重篤な有害事象も各投与群で 1 例のみでの発現であった。重篤な副作用はプラセボ群の 1 例での血中クレアチニンホスホキナーゼ增加（中等度）、及び 10mg 群での各 1 例で発現した性器感染（中等度）、脳血管発作（高度）及び潰瘍性大腸炎（中等度）であった。</p> <p>また、確認された低血糖有害事象（グルコース濃度が 70mg/dL 以下、又は他の介助を必要としたもの）は、プラセボ群の 2 例 (0.9%), 10mg 群及び 25mg 群のそれぞれ 1 例（それぞれ 0.5%）、シタグリプチン群の 1 例 (0.5%) で発現し、すべて軽度であった。</p> <p><u>基礎治療薬ピオグリタゾン併用患者 (先行試験 1245.19 試験)</u></p> <p>副作用の発現割合はプラセボ群 23.0%, エンパグリフロジン 10mg 群 17.6%, エンパグリフロジン 25mg 群 19.6% であり、いずれかの投与群で発現割合が 2% を超える副作用は、尿路感染、無症候性細菌尿、高血糖及び体重減少であった。</p> <p>重篤な有害事象はプラセボ群で 10 例、10mg 群で 9 例、及び 25mg 群の 10 例の患者に発現した。いずれの重篤な有害事象も各投与群で 1 例のみでの発現であった。重篤な副作用は、プラセボ群の 4 例での急性腎盂腎炎（高度）、心筋虚血（死亡例）、便秘（高度）及び胃炎（高度）、及び 10mg 群の 2 例でのアメーバ性大腸炎（中等度）及び尿路性敗血症（高度）であった。</p> <p><u>基礎治療薬メトホルミン併用患者 (先行試験 1245.23 試験)</u></p> <p>副作用の発現割合はプラセボ群 17.5%, エンパグリフロジン 10mg 群 22.6%, エンパグリフロジン 25mg 群 16.4% であり、いずれかの投与群で発現割合が 2% を超える副作用は、尿路感染、高血糖及び低血糖症であった。</p> <p>重篤な有害事象はプラセボ群で 16 例、10mg 群で 15 例、及び 25mg 群の 10 例の患者に発現した。いずれの重篤な有害事象も 25mg 群での胃腸炎（2 例）及び急性腎不全（2 例）を除き、各投与群で 1 例のみでの発現であった。重篤な副作用は、プラセボ群の 2 例での過敏症（中等度）及び心筋梗塞（高度）、10mg 群の 2 例での尿路性敗血症（軽度）及び冠動脈疾患（高度）、及び 25mg 群の 1 例での乳酸アシドーシス（高度）、腎尿細管壞死（高度）及び急性腎不全（高度）であった。</p>
-------------	--

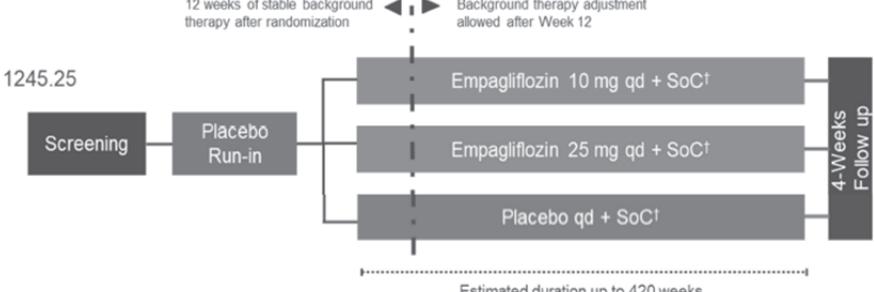
結果 (安全性)	<p><u>基礎治療薬メトホルミンとスルホニルウレア剤の併用患者（先行試験 1245.23 試験）</u></p> <p>副作用の発現割合はプラセボ群 20.9%, エンパグリフロジン 10mg 群 30.8%, エンパグリフロジン 25mg 群 25.3% であり、いずれかの投与群で発現割合が 2% を超えた副作用は、尿路感染、低血糖症及び高血糖であった。</p> <p>重篤な有害事象はプラセボ群で 23 例、10mg 群で 19 例、及び 25mg 群で 16 例の患者に発現した。10mg 群で 2 例に発現した末梢動脈閉塞性疾患並びに胃炎、及び 25mg 群で 2 例に発現した変形性関節症を除いて、いずれの重篤な有害事象も各投与群で 1 例のみでの発現であった。重篤な副作用は、プラセボ群の 2 例に発現した尿路感染（高度）・尿路性敗血症（高度）及び血中クレアチニン上昇（中等度）、及び 10mg 群の 1 例に発現した胃炎（中等度）であった。</p>
結果 (まとめ)	<p>糖尿病治療薬による治療を受けていない 2 型糖尿病患者、又は基礎治療薬（ピオグリタゾン、メトホルミン、メトホルミンとスルホニルウレア剤の併用）による治療を受けている 2 型糖尿病患者に対し、エンパグリフロジン 10mg 又は 25mg 1 日 1 回投与は、臨床的に意味のある血糖値のコントロール、体重及び血圧の改善を示し、その改善は投与 52 週後まで維持された。エンパグリフロジン 10mg 又は 25mg 1 日 1 回投与は、基礎治療薬による治療を受けていない患者でプラセボ及びシタグリプチン群と比べて安全で忍容性も良好であり、また、基礎治療薬を受けている患者においてもプラセボ群と比べて安全で忍容性も良好であった。確認された低血糖有害事象（グルコース濃度が 70mg/dL 以下、又は他者の介助を必要としたもの）を発現した患者の割合は低く、エンパグリフロジン投与群は、プラセボ又はシタグリプチン投与群と同程度であった。基礎治療薬がメトホルミンとスルホニルウレア剤の併用患者では、確認された低血糖有害事象（グルコース濃度が 70mg/dL 以下、又は他者の介助を必要としたもの）の発現割合はプラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で高かった。全体的に、尿路感染関連事象の発現割合は、投与群間で同程度であった。性器感染関連事象の発現割合は、エンパグリフロジン投与群がプラセボ又はシタグリプチン投与群に比べて高かったが、高度の有害事象はほとんどなく、多くは繰り返し発現することなく、いずれも標準的な治療法で改善した。</p>

9) Pinnelli S. et al. : 社内資料 国際共同第 III 相延長試験

V. 治療に関する項目

④心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験¹⁶⁾ (1245.25 試験)

目的	心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象として、主要有害心血管イベントの複合評価項目 (3-point MACE: 心血管死、非致死性脳卒中、又は非致死性心筋梗塞) を指標に、プラセボに対するエンパグリフロジンの2用量 (10mg及び25mg) 統合の非劣性 (非劣性マージン 1.3) を検討する。
試験デザイン	第III相、国際共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較
対象	心血管リスクの高い2型糖尿病患者 登録例数 11531 例、ランダム化割付け例数 7028 例
主な選択基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 (日本では20歳以上、インドでは18歳以上65歳以下) ・2型糖尿病と診断された患者 ・食事及び運動療法を実施しており、薬剤未投与又は糖尿病治療薬 (日本ではピオグリタゾンを除く) による治療を受けている患者。 ・糖尿病治療薬による治療を受けている患者: $7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10.0\%$、薬剤未投与の患者: $7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.0\%$ ・体格指数 (BMI) が $45\text{kg}/\text{m}^2$ 以下 ・上記の基準に加え、下記に示す基準1項目以上に該当する心血管リスクの高い患者 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 心筋梗塞の既往 (同意取得の2ヵ月より前) ➢ 主要冠動脈の2本以上で多枝冠動脈病変の所見が確認されている (血行再建の有無は問わない)。 ➢ 一枝冠動脈病変の所見が確認されている。 ➢ 不安定狭心症の最後の発症が同意取得の2ヵ月より前で、上に定義した多枝又は一枝冠動脈病変の所見が確認されている。 ➢ 虚血性脳卒中又は出血性脳卒中の既往 (同意取得前2ヵ月より前) ➢ 症候性又は無症候性の末梢動脈疾患の存在
主な除外基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・コントロール不良な高血糖を有する患者 ・推算糸球体濾過量 (eGFR) が $30\text{mL}/\text{min}$ 未満の患者 ・5年以内に基底細胞癌以外のがんに罹患した又はがんの治療を受けた患者 ・2ヵ月以内に急性冠動脈症候群、脳卒中又は一過性脳虚血発作を発現した患者
投与方法	<p>患者は1:1:1の比率でプラセボ、エンパグリフロジン10mg又はエンパグリフロジン25mg1日1回のいずれかにランダム化割付けされ、標準治療 (糖尿病、高血圧、及び高コレステロール血症に対する治療を含む) への上乗せとして投与した。</p> <p>本試験はイベント主導型であり、主要評価項目のイベント数がおよそ691件に達するまで投与する計画であった。</p>

	 <p>qd : 1日1回, SoC : Standard of care</p>																		
主要評価項目	<p>主要評価項目 :</p> <p>以下に示す複合評価項目 (3-point MACE) のいずれかに該当すると判定されたイベントの初回発現までの期間</p> <ul style="list-style-type: none"> －心血管死 (致死性脳卒中及び致死性心筋梗塞を含む) －非致死性心筋梗塞 (無症候性心筋梗塞を除く) －非致死性脳卒中 																		
副次評価項目 (抜粋)	<p>重要な副次評価項目 :</p> <p>以下に示す複合評価項目 (4-point MACE) のいずれかに該当すると判定されたイベントの初回発現までの期間</p> <ul style="list-style-type: none"> －心血管死 (致死性脳卒中及び致死性心筋梗塞を含む) －非致死性心筋梗塞 (無症候性心筋梗塞を除く) －非致死性脳卒中 －不安定狭心症による入院 																		
結果 (有効性)	<p>主要評価項目は判定された心血管死, 非致死性心筋梗塞, 又は非致死性脳卒中 (3-point MACE) のいずれかの初回発現までの期間であり, 計 772 例の患者にイベントが発現した。その内訳は 10mg と 25mg の用量を統合したエンパグリフロジン統合群で 490 例 (10.5%), プラセボ群で 282 例 (12.1%) であった。Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン統合群のハザード比は 0.86 (95.02%信頼区間 : 0.74~0.99) であり, エンパグリフロジン統合群のプラセボに対する非劣性 (95.02%信頼区間の上限が 1.3 未満) 及び優越性 (95.02%信頼区間の上限が 1.0 未満) が確認された。</p>																		
	<p>3-point MACE のイベントの初回発現までの期間 (TS)</p> <table border="1" data-bbox="473 1522 1410 1814"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>エンパグリフロジン 統合群 (10, 25mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全患者数 (TS), N (100%)</td> <td>2333</td> <td>4687</td> </tr> <tr> <td>3-point MACE, N (%) [発現率/1000 人・年]</td> <td>282 (12.1) [43.9]</td> <td>490 (10.5) [37.4]</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 (95.02%信頼区間) ^{注)}</td> <td>—</td> <td>0.86 (0.74, 0.99)</td> </tr> <tr> <td>p 値, ハザード比≥ 1.3 (片側検定)</td> <td>—</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>p 値, ハザード比≥ 1.0 (片側検定)</td> <td>—</td> <td>0.0191</td> </tr> </tbody> </table>		プラセボ群	エンパグリフロジン 統合群 (10, 25mg)	全患者数 (TS), N (100%)	2333	4687	3-point MACE, N (%) [発現率/1000 人・年]	282 (12.1) [43.9]	490 (10.5) [37.4]	ハザード比 (95.02%信頼区間) ^{注)}	—	0.86 (0.74, 0.99)	p 値, ハザード比 ≥ 1.3 (片側検定)	—	<0.0001	p 値, ハザード比 ≥ 1.0 (片側検定)	—	0.0191
	プラセボ群	エンパグリフロジン 統合群 (10, 25mg)																	
全患者数 (TS), N (100%)	2333	4687																	
3-point MACE, N (%) [発現率/1000 人・年]	282 (12.1) [43.9]	490 (10.5) [37.4]																	
ハザード比 (95.02%信頼区間) ^{注)}	—	0.86 (0.74, 0.99)																	
p 値, ハザード比 ≥ 1.3 (片側検定)	—	<0.0001																	
p 値, ハザード比 ≥ 1.0 (片側検定)	—	0.0191																	
<p>Cox 回帰 注) 中間解析により減少した $\alpha=0.0249$ に基づく。</p>																			
	<p>また, エンパグリフロジンの用量群 (10 mg 群及び 25 mg 群) 別の主要評価項目の探索的解析の結果, イベントの発現割合はエンパグリフロジン 10mg 群で 243 例 (10.4%), エンパグリフロジン 25mg で 247 例 (10.5%) であった。Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するハザード比は, エンパグリフロジン 10mg 群</p>																		

V. 治療に関する項目

	<p>で 0.85 (95.02%信頼区間 : 0.72~1.01), エンパグリフロジン 25mg 群で 0.86 (95.02%信頼区間 : 0.73~1.02) であり, エンパグリフロジン統合群の結果と一致しており, 用量群間に意味のある違いはみられなかった。</p> <p style="text-align: center;">3-point MACE のイベントの初回発現までの期間 (TS)</p> <table border="1" data-bbox="468 348 1405 595"> <thead> <tr> <th></th><th>エンパグリフロジン 10mg 群</th><th>エンパグリフロジン 25mg</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全患者数 (TS), N (100%)</td><td>2345</td><td>2342</td></tr> <tr> <td>3-point MACE, N (%) [発現率/1000 人・年]</td><td>243 (10.4) [37.1]</td><td>247 (10.5) [37.7]</td></tr> <tr> <td>ハザード比 (95.02%信頼区間) ^{注)}</td><td>0.85 (0.72, 1.01)</td><td>0.86 (0.73, 1.02)</td></tr> <tr> <td>p 値, ハザード比≥ 1.0 (両側検定)</td><td>0.0668</td><td>0.0865</td></tr> </tbody> </table> <p>Cox 回帰</p> <p>注) 中間解析により減少した $\alpha=0.0249$ に基づく。</p> <p style="text-align: center;">心血管死の初回発現までの期間の Cox 回帰</p> <p>No. of patients</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>0</th><th>6</th><th>12</th><th>18</th><th>24</th><th>30</th><th>36</th><th>42</th><th>48</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Empagliflozin 10 mg</td><td>2345</td><td>2327</td><td>2305</td><td>2274</td><td>2055</td><td>1542</td><td>1303</td><td>847</td><td>201</td></tr> <tr> <td>Empagliflozin 25 mg</td><td>2342</td><td>2324</td><td>2303</td><td>2282</td><td>2073</td><td>1537</td><td>1314</td><td>875</td><td>213</td></tr> <tr> <td>Placebo</td><td>2333</td><td>2303</td><td>2280</td><td>2243</td><td>2012</td><td>1503</td><td>1281</td><td>825</td><td>177</td></tr> </tbody> </table>		エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg	全患者数 (TS), N (100%)	2345	2342	3-point MACE, N (%) [発現率/1000 人・年]	243 (10.4) [37.1]	247 (10.5) [37.7]	ハザード比 (95.02%信頼区間) ^{注)}	0.85 (0.72, 1.01)	0.86 (0.73, 1.02)	p 値, ハザード比 ≥ 1.0 (両側検定)	0.0668	0.0865		0	6	12	18	24	30	36	42	48	Empagliflozin 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201	Empagliflozin 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213	Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177
	エンパグリフロジン 10mg 群	エンパグリフロジン 25mg																																																						
全患者数 (TS), N (100%)	2345	2342																																																						
3-point MACE, N (%) [発現率/1000 人・年]	243 (10.4) [37.1]	247 (10.5) [37.7]																																																						
ハザード比 (95.02%信頼区間) ^{注)}	0.85 (0.72, 1.01)	0.86 (0.73, 1.02)																																																						
p 値, ハザード比 ≥ 1.0 (両側検定)	0.0668	0.0865																																																						
	0	6	12	18	24	30	36	42	48																																															
Empagliflozin 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201																																															
Empagliflozin 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213																																															
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177																																															

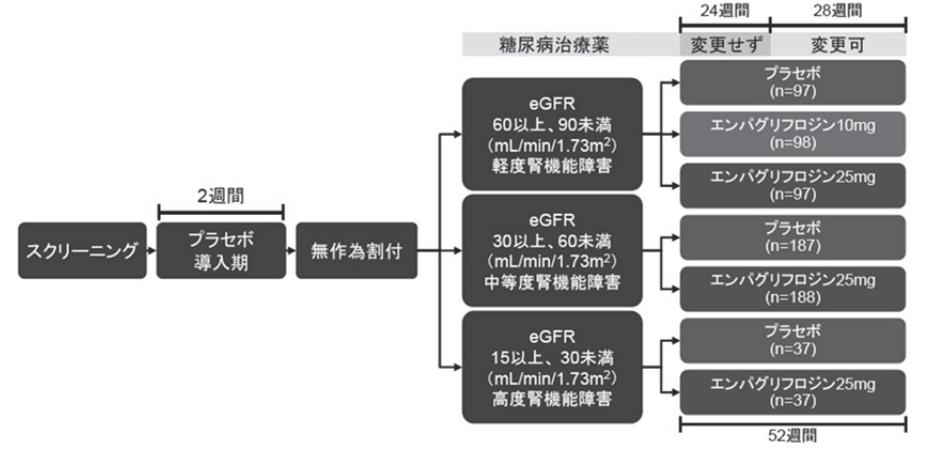
結果 (有効性)	<p>重要な副次評価項目は、判定された心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、又は不安定狭心症による入院 (4-point MACE) のいずれかの初回発現までの期間であり、計 932 例の患者にイベントが発現した。その内訳はエンパグリフロジン統合群で 599 例 (12.8%)、プラセボ群で 333 例 (14.3%) であった。Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン統合群のハザード比は 0.89 (95.02%信頼区間 : 0.78~1.01) であり、重要な副次評価項目について非劣性 (95.02%信頼区間の上限が 1.3 未満) が確認された。</p> <p>4-point MACE のイベントの初回発現までの期間 (TS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>プラセボ群</th><th>エンパグリフロジン 統合群 (10, 25mg)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全患者数 (TS), N (100%)</td><td>2333</td><td>4687</td></tr> <tr> <td>4-point MACE, N (%) [発現率/1000 人・年]</td><td>333 (14.3) [52.5]</td><td>599 (12.8) [46.4]</td></tr> <tr> <td>ハザード比 (95.02%信頼区間) ^{注)}</td><td>—</td><td>0.89 (0.78, 1.01)</td></tr> <tr> <td>ハザード比≥ 1.3における p 値 (片側検定)</td><td>—</td><td><0.0001</td></tr> <tr> <td>ハザード比≥ 1.0における p 値 (片側検定)</td><td>—</td><td>0.0397</td></tr> </tbody> </table> <p>Cox 回帰 注) 中間解析により減少した $\alpha=0.0249$ に基づく。</p>		プラセボ群	エンパグリフロジン 統合群 (10, 25mg)	全患者数 (TS), N (100%)	2333	4687	4-point MACE, N (%) [発現率/1000 人・年]	333 (14.3) [52.5]	599 (12.8) [46.4]	ハザード比 (95.02%信頼区間) ^{注)}	—	0.89 (0.78, 1.01)	ハザード比 ≥ 1.3 における p 値 (片側検定)	—	<0.0001	ハザード比 ≥ 1.0 における p 値 (片側検定)	—	0.0397
	プラセボ群	エンパグリフロジン 統合群 (10, 25mg)																	
全患者数 (TS), N (100%)	2333	4687																	
4-point MACE, N (%) [発現率/1000 人・年]	333 (14.3) [52.5]	599 (12.8) [46.4]																	
ハザード比 (95.02%信頼区間) ^{注)}	—	0.89 (0.78, 1.01)																	
ハザード比 ≥ 1.3 における p 値 (片側検定)	—	<0.0001																	
ハザード比 ≥ 1.0 における p 値 (片側検定)	—	0.0397																	
結果 (安全性)	<p>副作用の発現割合は、プラセボ群で 23.5% (549/2333 例)、エンパグリフロジン 10mg 群で 28.4% (666/2345 例)、エンパグリフロジン 25mg 群で 27.5% (643/2342 例) であり、主な副作用は低血糖 (プラセボ群 : 284 例 [12.2%]、エンパグリフロジン 10mg 群:314 例[13.4%]、エンパグリフロジン 25mg 群:286 例[12.2%]、以下同順)、尿路感染症 (120 例 [5.1%]、 119 例 [5.1%]、 107 例 [4.6%]) であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン投与群でプラセボ群よりわずかに低かった (プラセボ群 : 42.3% (988/2333 例)、エンパグリフロジン 10mg 群 : 37.4% (876/2345 例)、エンパグリフロジン 25mg 群 : 39.0% (913/2342 例)、以下同順)。基本語でよくみられた重篤な有害事象は、不安定狭心症 (87 例[3.7%]、82 例 [3.5%]、 73 例 [3.1%]) であった。他はいずれも、各投与群で発現割合が 3.0%未満であった。</p>																		
結果 (まとめ)	<p>標準治療を受けている心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象として実施した本試験で、エンパグリフロジンは心血管死、非致死性心筋梗塞、又は非致死性脳卒中のいずれかの初回発現までの期間の主要複合評価項目 (3-point MACE) において、プラセボに対して有意にリスクを低下させた。また、不安定狭心症による入院を加えた重要な副次評価項目 (4-point MACE) において、プラセボに対する非劣性が確認された。これら試験の全体集団で見られた結果はエンパグリフロジンの 10mg と 25mg の 2 用量間でもリスク低下効果は同程度であった。</p> <p>エンパグリフロジンの 2 つの用量はいずれも忍容性が全般に良好であり、本試験で認められた安全性プロファイルは、本剤の 2 型糖尿病患者を対象とした既知の安全性プロファイルと一致した。</p>																		

(5) 患者・病態別試験

① (外国人データ)

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¹⁾ (1245.36 試験)

目的	血糖コントロール不十分で腎機能障害程度が異なる（軽度：eGFR 60～<90mL/min/1.73m ² ，中等度：eGFR 30～<60mL/min/1.73m ² ，高度：eGFR 15～<30mL/min/1.73m ² ）2 型糖尿病患者を対象に，糖尿病の基礎治療薬への追加治療としてエンパグリフロジン 10mg 又は 25mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの有効性，安全性及び忍容性を検討する。																																																															
試験デザイン	第 III 相，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	登録例数 1317 例，組入れ例数 741 例 <table border="1" data-bbox="484 651 1397 1291"> <thead> <tr> <th></th><th>組入れ例数</th><th>治験薬投与例数</th><th>主要評価項目解析対象例数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全患者</td><td colspan="3">組入れ例数 741 例</td></tr> <tr> <td>プラセボ群</td><td>321</td><td>319</td><td>319</td></tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 10mg 群</td><td>98</td><td>98</td><td>98</td></tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 25mg 群</td><td>322</td><td>321</td><td>321</td></tr> <tr> <td>軽度腎機能障害患者 (eGFR≥60～<90mL/min/1.73m²)</td><td colspan="3">組入れ例数 292 例</td></tr> <tr> <td>プラセボ群</td><td>97</td><td>95</td><td>95</td></tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 10mg 群</td><td>98</td><td>98</td><td>98</td></tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 25mg 群</td><td>97</td><td>97</td><td>97</td></tr> <tr> <td>中等度腎機能障害患者 (eGFR≥30～<60mL/min/1.73m²)</td><td colspan="3">組入れ例数 375 例</td></tr> <tr> <td>プラセボ群</td><td>187</td><td>187</td><td>187</td></tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 25mg 群</td><td>188</td><td>187</td><td>187</td></tr> <tr> <td>高度腎機能障害患者 (eGFR≥15～<30mL/min/1.73m²)</td><td colspan="3">組入れ例数 74 例</td></tr> <tr> <td>プラセボ群</td><td>37</td><td>37</td><td>37</td></tr> <tr> <td>エンパグリフロジン 25mg 群</td><td>37</td><td>37</td><td>37</td></tr> </tbody> </table>					組入れ例数	治験薬投与例数	主要評価項目解析対象例数	全患者	組入れ例数 741 例			プラセボ群	321	319	319	エンパグリフロジン 10mg 群	98	98	98	エンパグリフロジン 25mg 群	322	321	321	軽度腎機能障害患者 (eGFR≥60～<90mL/min/1.73m ²)	組入れ例数 292 例			プラセボ群	97	95	95	エンパグリフロジン 10mg 群	98	98	98	エンパグリフロジン 25mg 群	97	97	97	中等度腎機能障害患者 (eGFR≥30～<60mL/min/1.73m ²)	組入れ例数 375 例			プラセボ群	187	187	187	エンパグリフロジン 25mg 群	188	187	187	高度腎機能障害患者 (eGFR≥15～<30mL/min/1.73m ²)	組入れ例数 74 例			プラセボ群	37	37	37	エンパグリフロジン 25mg 群	37	37	37
	組入れ例数	治験薬投与例数	主要評価項目解析対象例数																																																													
全患者	組入れ例数 741 例																																																															
プラセボ群	321	319	319																																																													
エンパグリフロジン 10mg 群	98	98	98																																																													
エンパグリフロジン 25mg 群	322	321	321																																																													
軽度腎機能障害患者 (eGFR≥60～<90mL/min/1.73m ²)	組入れ例数 292 例																																																															
プラセボ群	97	95	95																																																													
エンパグリフロジン 10mg 群	98	98	98																																																													
エンパグリフロジン 25mg 群	97	97	97																																																													
中等度腎機能障害患者 (eGFR≥30～<60mL/min/1.73m ²)	組入れ例数 375 例																																																															
プラセボ群	187	187	187																																																													
エンパグリフロジン 25mg 群	188	187	187																																																													
高度腎機能障害患者 (eGFR≥15～<30mL/min/1.73m ²)	組入れ例数 74 例																																																															
プラセボ群	37	37	37																																																													
エンパグリフロジン 25mg 群	37	37	37																																																													
主な選択基準 (要約・抜粋)	• 2 型糖尿病，eGFR が 90mL/min/1.73m ² 未満の患者 • 食事療法及び運動療法，SGLT2 阻害剤を除く糖尿病治療薬による前治療を受けている男性及び女性の患者 各糖尿病治療薬の用量は下記のとおり： -メトホルミン：1500mg/日以上又は最大耐用量又は各国添付文書の最大用量 -インスリン：ランダム化割付け前 12 週間以内の用量変更が±10% 以内 -ピオグリタツン：30mg/日以上又は各国添付文書の最大用量 -スルホニルウレア剤：各国添付文書の推奨最大用量の半量以上 • スクリーニング時 -HbA1c (NGSP 値) が 7.0% 以上 10% 未満 -18 歳以上 (インドのみ 18 歳以上，65 歳以下) -BMI が 45.0kg/m ² 以下																																																															

主な除外基準 (要約・抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> 空腹時血糖値が 240mg/dL (13.3mmol/L) 超で、コントロール不良な高血糖を有する患者 eGFR (MDRD 計算式) が 15mL/min/1.73m² 未満で定義される腎機能障害を有する患者 慢性透析を必要とする腎機能障害を有する患者 3 カ月以内に急性透析を必要とした患者 腎移植を受けている患者 3 カ月以内に急性冠動脈症候群 (非 ST 上昇型心筋梗塞 [NSTEMI], ST 上昇型心筋梗塞 [STEMI], 及び不安定狭心症), 脳卒中又は一過性脳虚血発作 (TIA) の既往を有する患者 スクリーニング時又はプラセボ導入期に血清 ALT, AST, アルカリホスファターゼのいずれかが基準値上限の 3 倍超で定義される肝機能障害を有する患者, 等
投与方法	<p>2週間のプラセボ導入期終了時に腎機能障害の程度に基づいてエンパグリフロジン 10mg 群、エンパグリフロジン 25mg 群及びプラセボ群のいずれかにランダム化割付けした。軽度腎機能障害患者は 3 投与群に 1 : 1 : 1 で、中等度及び高度腎機能障害患者はエンパグリフロジン 25mg 群及びプラセボ群に 1 : 1 で割付けした。</p> <p>治験薬は 1 日 1 回、投与間隔がほぼ 24 時間となるよう毎日水で服用することとした。治験薬投与期間は 52 週間とした。</p> 
主要評価項目	<p>有効性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与 24 週後の HbA1c (NGSP 値) のベースラインからの変化量 (軽度又は中等度腎機能障害患者集団, 軽度腎機能障害患者集団, 及び中等度腎機能障害患者集団) <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象, 臨床イベント判定委員会が判定した心血管イベント, 特に注目すべき有害事象 (治験実施計画書で定義した有害事象を含む [腎機能低下及び肝障害], 低血糖事象, 尿路感染, 性器感染, 体液量減少及び骨折), 臨床検査のベースラインからの変化, バイタルサイン, 12 誘導心電図

V. 治療に関する項目

結果(有効性)	投与 24 週後の HbA1c (主要評価項目 : NGSP 値), 空腹時血糖, 体重及び収縮期血圧のベースラインからの変化量は下表のとおりであり, エンパグリフロジン 10mg は CKD ステージ G2 の腎機能障害患者で, エンパグリフロジン 25mg は CKD ステージ G2, G3a 及び G3b の腎機能障害患者において, いずれもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた (CKD ステージ G3a での体重及び G3b での収縮期血圧を除く)。																																							
	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」の定義にしたがった。 ステージ G2 : eGFR=60mL/min/1.73m ² 以上 90mL/min/1.73m ² 未満 ステージ G3a : eGFR=45mL/min/1.73m ² 以上 60mL/min/1.73m ² 未満 ステージ G3b : eGFR=30mL/min/1.73m ² 以上 45mL/min/1.73m ² 未満																																							
軽度腎機能障害患者 (eGFR 60mL/min/1.73m ² 以上 90mL/min/1.73m ² 未満) : CKD ステージ G2																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">HbA1c (NGSP 値) (%)</th> <th colspan="3">空腹時血糖 (mg/dL)</th> </tr> <tr> <th>ベース ライン</th> <th>ベースライ ンからの変 化量</th> <th>プラセボとの差 95%信頼区間 p 値</th> <th>ベース ライン</th> <th>ベースライ ンからの変 化量</th> <th>プラセボとの差 95%信頼区間 p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=95)</td> <td>8.09</td> <td>0.06 (0.07)</td> <td>—</td> <td>144.78</td> <td>5.67 (3.50)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>10mg 群 (n=98)</td> <td>8.02</td> <td>-0.46 (0.07)</td> <td>-0.52 (0.10) [-0.72, -0.32] <0.0001</td> <td>145.96</td> <td>-13.88 (3.44)</td> <td>-19.56 (4.91) [-29.23, -9.88] <0.0001</td> </tr> <tr> <td>25mg 群 (n=97)</td> <td>7.96</td> <td>-0.63 (0.07)</td> <td>-0.68 (0.10) [-0.88, -0.49] <0.0001</td> <td>148.44</td> <td>-18.08 (3.47)</td> <td>-23.75 (4.94) [-33.48, -14.03] <0.0001</td> </tr> </tbody> </table>								HbA1c (NGSP 値) (%)			空腹時血糖 (mg/dL)			ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値	プラセボ群 (n=95)	8.09	0.06 (0.07)	—	144.78	5.67 (3.50)	—	10mg 群 (n=98)	8.02	-0.46 (0.07)	-0.52 (0.10) [-0.72, -0.32] <0.0001	145.96	-13.88 (3.44)	-19.56 (4.91) [-29.23, -9.88] <0.0001	25mg 群 (n=97)	7.96	-0.63 (0.07)	-0.68 (0.10) [-0.88, -0.49] <0.0001	148.44	-18.08 (3.47)	-23.75 (4.94) [-33.48, -14.03] <0.0001
	HbA1c (NGSP 値) (%)			空腹時血糖 (mg/dL)																																				
	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値																																		
プラセボ群 (n=95)	8.09	0.06 (0.07)	—	144.78	5.67 (3.50)	—																																		
10mg 群 (n=98)	8.02	-0.46 (0.07)	-0.52 (0.10) [-0.72, -0.32] <0.0001	145.96	-13.88 (3.44)	-19.56 (4.91) [-29.23, -9.88] <0.0001																																		
25mg 群 (n=97)	7.96	-0.63 (0.07)	-0.68 (0.10) [-0.88, -0.49] <0.0001	148.44	-18.08 (3.47)	-23.75 (4.94) [-33.48, -14.03] <0.0001																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">体重 (kg)</th> <th colspan="3">収縮期血圧 (mmHg)</th> </tr> <tr> <th>ベース ライン</th> <th>ベースライ ンからの変 化量</th> <th>プラセボとの差 95%信頼区間 p 値</th> <th>ベース ライン</th> <th>ベースライ ンからの変 化量</th> <th>プラセボとの差 95%信頼区間 p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=95)</td> <td>86.00</td> <td>-0.33 (0.24)</td> <td>—</td> <td>134.69</td> <td>0.65(1.19)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>10mg 群 (n=98)</td> <td>92.05</td> <td>-1.76 (0.23)</td> <td>-1.43 (0.34) [-2.09, -0.77] <0.0001</td> <td>137.37</td> <td>-2.92 (1.17)</td> <td>-3.57 (1.67) [-6.86, -0.29] =0.0333</td> </tr> <tr> <td>25mg 群 (n=97)</td> <td>88.06</td> <td>-2.33 (0.23)</td> <td>-2.00 (0.33) [-2.66, -1.34] <0.0001</td> <td>133.68</td> <td>-4.47 (1.18)</td> <td>-5.12 (1.67) [-8.41, -1.82] =0.0024</td> </tr> </tbody> </table>								体重 (kg)			収縮期血圧 (mmHg)			ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値	プラセボ群 (n=95)	86.00	-0.33 (0.24)	—	134.69	0.65(1.19)	—	10mg 群 (n=98)	92.05	-1.76 (0.23)	-1.43 (0.34) [-2.09, -0.77] <0.0001	137.37	-2.92 (1.17)	-3.57 (1.67) [-6.86, -0.29] =0.0333	25mg 群 (n=97)	88.06	-2.33 (0.23)	-2.00 (0.33) [-2.66, -1.34] <0.0001	133.68	-4.47 (1.18)	-5.12 (1.67) [-8.41, -1.82] =0.0024
	体重 (kg)			収縮期血圧 (mmHg)																																				
	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値																																		
プラセボ群 (n=95)	86.00	-0.33 (0.24)	—	134.69	0.65(1.19)	—																																		
10mg 群 (n=98)	92.05	-1.76 (0.23)	-1.43 (0.34) [-2.09, -0.77] <0.0001	137.37	-2.92 (1.17)	-3.57 (1.67) [-6.86, -0.29] =0.0333																																		
25mg 群 (n=97)	88.06	-2.33 (0.23)	-2.00 (0.33) [-2.66, -1.34] <0.0001	133.68	-4.47 (1.18)	-5.12 (1.67) [-8.41, -1.82] =0.0024																																		
n : ランダム化された症例数 ベースラインからの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量 (SE) (ANCOVA : LOCF)																																								

結果(有効性)	中等度腎機能障害患者 (eGFR 45mL/min/1.73m ² 以上 60mL/min/1.73m ² 未満) : CKD ステージ G3a						
	HbA1c (NGSP 値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)				
	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値		ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値
	プラセボ群 (n=89)	8.08	-0.08 (0.07)	—	154.10	6.68 (3.76)	—
	25mg 群 (n=91)	8.12	-0.54 (0.07)	-0.46 (0.10) [-0.66, -0.27] <0.0001	144.56	-14.71 (3.74)	-21.39 (5.34) [-31.94, -10.84] <0.0001
	体重 (kg)			収縮期血圧 (mmHg)			
	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値		ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値
	プラセボ群 (n=89)	83.20	-0.25 (0.27)	—	137.29	0.37 (1.34)	—
	25mg 群 (n=91)	84.90	-0.98 (0.27)	-0.74 (0.39) [-1.50, 0.03] =0.0586	135.04	-5.69 (1.32)	-6.07 (1.89) [-9.79, -2.34] =0.0016
	<p>n : ランダム化された症例数</p> <p>ベースラインからの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量 (SE) (ANCOVA : LOCF)</p>						
中等度腎機能障害患者 (eGFR30mL/min/1.73m ² 以上 45mL/min/1.73m ² 未満) : CKD ステージ G3b							
結果(有効性)	HbA1c (NGSP 値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)				
	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値		ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値
	プラセボ群 (n=98)	8.01	0.17 (0.07)	—	134.41	13.68 (4.16)	—
	25mg 群 (n=96)	7.95	-0.21 (0.07)	-0.39 (0.10) [-0.58, -0.19] =0.0001	141.06	-4.46 (4.22)	-18.15 (5.95) [-29.89, -6.41] =0.0026
	体重 (kg)			収縮期血圧 (mmHg)			
	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値		ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差 95%信頼区間 p 値
	プラセボ群 (n=98)	81.84	0.11 (0.24)	—	135.56	0.49 (1.32)	—
	25mg 群 (n=96)	81.63	-1.02 (0.24)	-1.12 (0.34) [-1.79, -0.46] =0.0011	138.17	-2.23 (1.33)	-2.72 (1.88) [-6.43, 0.99] =0.1495
	<p>n : ランダム化された症例数</p> <p>ベースラインからの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量 (SE) (ANCOVA : LOCF)</p>						

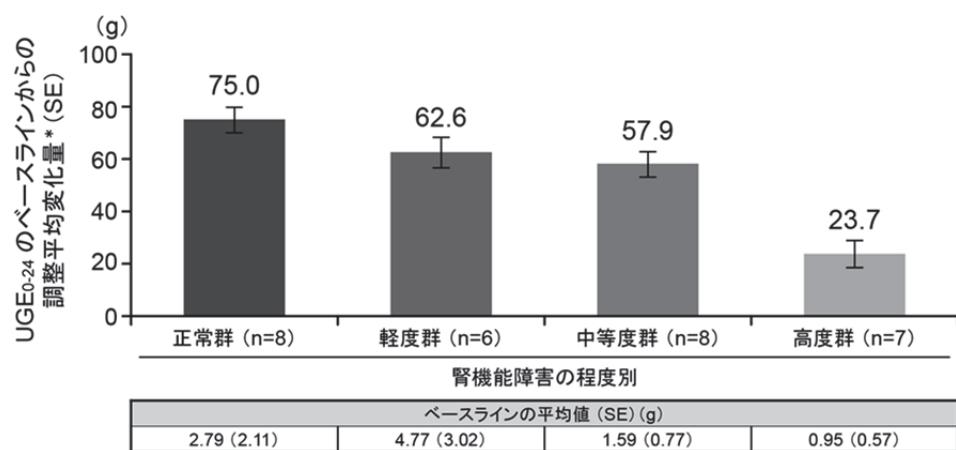
V. 治療に関する項目

結果(安全性)	<p>投与 52 週間での副作用は、プラセボ群の 87 例 (27.3%)、10mg 群の 37 例 (37.0%) 及び 25mg 群の 101 例 (31.5%) に発現した。このうち、いずれかの群で発現割合が 5% を超えた副作用は、低血糖症 (プラセボ群: 14.4%，10mg 群: 16.0%，25mg 群: 15.9%，以下同順) 及び尿路感染 (5.6%，5.0%，4.7%) であった。</p> <p>重篤な有害事象はプラセボ群の 44 例 (13.8%)、10mg 群の 6 例 (6.1%) 及び 25mg 群の 40 例 (12.5%) に発現した。プラセボ群で 2 例に発現した重篤な有害事象は、尿路感染、体液量減少、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心房細動、循環虚脱、高血圧、呼吸困難、肺水腫、肺炎、胆囊炎、及び転倒で、3 例に発現した有害事象は心不全、急性腎不全、及び胸痛であった。プラセボ群の重篤な有害事象のうち 8 件が治験担当医師によって治験薬と因果関係があると判断された。10mg 群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなく、副作用と判定されたものもなかった。25mg 群で 2 例に発現した重篤な有害事象は蜂巣炎、高血糖、及び脳血管発作で、3 例に発現した事象は尿路感染、低血糖症、及び急性腎不全であった。治験担当医師によって副作用と判断されたものは 5 件であった。</p> <p>投与 52 週間の重篤な有害事象は、軽度腎機能障害患者ではプラセボ群の 11.6%，エンパグリフロジン 10mg 群の 6.1%，エンパグリフロジン 25mg 群の 7.2% に発現した。中等度腎機能障害患者ではプラセボ群の 12.3% 及びエンパグリフロジン 25mg 群の 11.8% で、高度腎機能障害患者ではプラセボ群の 27.0% 及びエンパグリフロジン 25mg 群の 29.7% で報告された。</p> <p>また、腎機能障害の程度に応じて、本剤群で尿路感染関連事象及び腎障害の発現割合が増加している傾向が認められている。</p>
結果(まとめ)	<p>軽度腎機能障害患者を対象としたエンパグリフロジン 1 日 1 回 10mg 又は 25mg 投与、及び中等度腎機能障害患者を対象としたエンパグリフロジン 1 日 1 回 25mg 投与は、投与 24 週後にプラセボと比べて統計学的に有意で臨床的に意味のある HbA1c の低下を示し、その低下は投与 52 週後まで維持された。また、エンパグリフロジンは空腹時血糖を投与期間中一貫して低下させ、臨床的に意味のある体重及び血圧の変化を示した。全般的にエンパグリフロジンの忍容性は良好で、軽度又は中等度腎機能障害患者での安全性プロファイルはプラセボと同様であった。尿路感染はすべての投与群で同程度の発現であり、性器感染はプラセボ群と比べてエンパグリフロジン群で発現割合が高かった。エンパグリフロジン投与 52 週後の腎機能パラメータの変化は小さく、3 週間の後観察期で可逆的であった。本治験の結果から、エンパグリフロジンは軽度又は中等度腎機能障害患者において HbA1c を低下させ、全般的に忍容性が良好であった。</p>

1) Manassie J. et al. : 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

②日本人 2 型糖尿病患者を対象とした腎機能障害試験^{12), 18)} (1245.53 試験)

腎機能正常もしくは腎機能障害を有する日本人 2 型糖尿病患者で、腎機能の低下に伴ってエンパグリフロジンの曝露量が増加し、エンパグリフロジン及びグルコースの尿中排泄量が減少した。エンパグリフロジンを軽度、中等度、及び高度腎機能障害患者に投与したときの $AUC_{0-\infty}$ は正常腎機能患者と比較して、29, 44 及び 52% 増加した。薬物動態の結果からは、腎機能障害のある患者に対してエンパグリフロジンの用量調節は必要ないと考えられた。正常腎機能及び程度の異なる腎機能障害を有する日本人 2 型糖尿病患者に対して、エンパグリフロジン 25mg の単回投与は安全性に問題はなかった。



18) Sarashina A. et al. : Clin Thr. 2014 ; 36(11) : 1606-15. より作図

エンパグリフロジン 25mg を投与した時の尿中グルコース排泄量 (UGE)

12) 田中優子ほか : 社内資料 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした腎機能障害試験

16) Sarashina A. et al. : Clin Thr. 2014 ; 36(11) : 1606-15.

③ (外国人データ) 白人被験者を対象とした腎機能障害試験¹³⁾ (1245.12 試験)

男性及び女性の正常腎機能 2 型糖尿病患者、軽度、中等度、高度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者、及び人工透析を要する腎不全又は末期腎不全患者 (18~75 歳、40 例) にエンパグリフロジン 50mg 単回経口投与した時の薬物動態、薬力学、及び安全性に腎機能障害の程度が及ぼす影響を非盲検、並行群間比較試験にて検討した。

尿中グルコース排泄量は腎機能障害の程度が高いほど少なかった。正常腎機能患者群での投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量 (ベースラインからの平均変化量) は 97.6g であったのに対し、軽度、中等度、高度の腎機能障害患者、及び腎不全/末期腎不全患者群ではそれぞれ 61.6, 55.7, 18.3, 及び 0.8g であった。尿中グルコース排泄量はエンパグリフロジンの腎クリアランス及び糸球体濾過量と相關した。

V. 治療に関する項目

$AUC_{0-\infty}$ の平均値は、正常腎機能2型糖尿病患者と比較して、軽度、中等度、高度腎機能障害及び腎不全/末期腎不全患者で、それぞれ18%，20%，66%及び48%増加した。これは腎機能障害の程度が高いほどエンパグリフロジン腎クリアランスが減少し、経口クリアランス及び分布容積が低下することにより、終末相の半減期がわずかに延長することに起因すると考えられた。本試験の薬物動態の結果から、腎機能障害の程度にかかわらずエンパグリフロジンの用量調節は不要と考えられたが、尿中グルコース排泄量は腎機能障害の程度が高いほど少なく、尿中グルコース排泄量の減少が血漿グルコース濃度及びHbA1cに与える影響については、本試験のデータからは判断できなかった。

正常腎機能2型糖尿病患者、軽度、中等度、高度腎機能障害を有する2型糖尿病患者、及び人工透析を要する腎不全又は末期腎不全患者を対象としたエンパグリフロジン50mgの単回投与は安全性に問題なく、忍容性は良好であった。

注) 正常腎機能	：推定糸球体濾過量（eGFR） $\geq 90\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$
軽度腎機能障害	：eGFR $60\sim < 90\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$
中等度腎機能障害	：eGFR $30\sim < 60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$
高度腎機能障害	：eGFR $15\sim < 30\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$

13) Macha S. et al. : Diabetes Obes Metab. 2013 ; 16(3) : 215-22.

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2型糖尿病>

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25mg1日1回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

④〈参考〉(外国人データ)白人被験者を対象とした肝機能障害試験¹⁴⁾(1245.13試験)

エンパグリフロジン50mg単回投与時のエンパグリフロジンの曝露量は肝機能障害の程度が高いほど増加した。軽度、中等度、高度肝機能障害被験者群のエンパグリフロジンの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は、正常肝機能被験者群と比べて、軽度、中等度、高度肝機能障害被験者でそれぞれ約23%，47%，及び75%高く、また、 C_{max} はそれぞれ約4%，23%及び48%高かった。肝機能障害の程度はエンパグリフロジンの腎クリアランス及び蛋白結合率には大きな影響を及ぼさなかった。尿中グルコース排泄量には、正常肝機能被験者群及び肝機能障害被験者群で大きな違いはみられなかった。肝機能障害患者での曝露量の上昇は正常肝機能被験者の2倍未満であり、肝機能障害の程度にかかわらずエンパグリフロジンの用量調節は不要と考えられた。肝機能が正常な被験者、軽度、中等度及び高度肝機能障害患者を対象としたエンパグリフロジン50mgの単回投与は安全性に問題なく、忍容性は良好であった。

14) Macha S. et al. : Diabetes Obes Metab. 2014 ; 16(2) : 118-23.

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2型糖尿病>

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25mg1日1回に增量することができる

<慢性心不全>

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。

⑤〈参考〉(外国人データ) 市販予定製剤(FF)を用いた食事の影響及び用量比例性試験⁵⁾

(1245.79 試験)

健康な男性及び女性被験者を対象として、エンパグリフロジン 25mg を経口投与したときのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響及び空腹時投与でのエンパグリフロジン 10mg と 25mg の用量比例性を検討した。

食後にエンパグリフロジンを単回投与したときのエンパグリフロジンの曝露量は、空腹時と比較してやや減少した (AUC_{0-∞} は 16% 低下, C_{max} は 37% 低下)。エンパグリフロジンの薬物動態に対するこのわずかな食事の影響の臨床的な意義は、他の長期臨床試験の結果からのデータに基づいて評価する必要があると考えられた。エンパグリフロジン 10mg 及び 25mg 投与時の AUC_{0-∞} 及び C_{max} の幾何平均値の増加は用量比よりもやや低く、回帰直線の傾き β は 1 よりやや低かった (それぞれ 0.94 及び 0.91)。C_{max} の傾きの 95% 信頼区間は 1 を含んだが、AUC_{0-∞} の傾きの 95% 信頼区間は 1 を含まなかった。しかし、両パラメータの傾きの点推定値及びその 95% 信頼区間は 1 に近かったことから、エンパグリフロジンの曝露量は 10mg 及び 25mg の用量にほぼ比例して増加したと考えられた。健康な男性及び女性被験者を対象にエンパグリフロジン 10mg 及び 25mg を空腹時単回投与、及びエンパグリフロジン 25mg を食後単回投与したところ、忍容性は全般的に良好であった。

5) Jungnik A. et al. : 社内資料 食事の影響及び用量比例性試験

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<慢性心不全>

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。

(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（実施中）

2型糖尿病患者を対象とし、製造販売後の使用実態下での長期使用における本剤の安全性及び有効性を検討する。

B) 高齢者を対象とした特定使用成績調査（終了）

調査の目的	販売開始後3ヵ月間（2015年2月24日から5月23日）にジャディアンス錠の投与が開始された高齢者（65歳以上）の2型糖尿病に対するジャディアンス錠の使用実態下での安全性・有効性について確認する。
調査方式	全例調査方式
症例数	調査票回収症例数 423例
調査期間等	調査期間：2015年2月～2016年8月、観察期間：52週
主な観察項目	安全性 副作用、重篤な有害事象の発現状況 他 有効性 HbA1cのベースラインからの変化量（終了時点 - ベースライン） 空腹時血糖のベースラインからの変化量（終了時点 - ベースライン） 他
主な試験結果	販売開始後3ヵ月間（2015年2月24日から5月23日）に本剤の投与が開始された高齢者（65歳以上）の2型糖尿病患者425例が登録され、423例の調査票を収集し、調査は2016年10月末で終了した。 423例のうち、「初回以降来院せず」4例を安全性解析対象除外とした。安全性解析対象症例は419例であった。 安全性解析対象症例419例の年齢構成は65歳～74歳が293例（69.9%）、75歳以上が126例（30.1%）であり、平均年齢は71.8歳、最高齢は88歳であった。 安全性解析対象症例419例のうち、「ベースラインのHbA1cと空腹時血糖値なし」11例を有効性解析対象除外とした。有効性解析対象症例は408例であった。 安全性 安全性解析対象症例419例中、副作用は85例に認められ、副作用の発現割合は20.29%であった。5例以上の患者に認められた副作用は、「頻尿」7例（1.67%）、「夜間頻尿」6例（1.43%）、「無力症」、「口渴」、「膀胱炎」各5例（1.19%）であった。 年齢構成別の副作用発現割合は、65歳～74歳では59例（20.14%）、75歳以上では26例（20.63%）であり、75歳以上の患者における副作用発現割合が増加する傾向はなかった。 本剤服用患者で発現した副作用は、承認時までの副作用の発現状況と同様であった。 安全性解析対象症例419例における副作用の発現割合20.29%は、承認時までの副作用の発現割合15.10%に比べ高かった。 また、重篤な有害事象は6例に認められた。その内、本剤との因果関係が否定されなかった症例は3例であり「加齢黄斑変性」「ストレス心筋症」「肺炎」が報告された。発現割合は1.43%であった。 なお、安全性解析対象除外とした4例では、有害事象の報告はなかった。

主な試験結果	<p>有効性</p> <p>本調査では、HbA1cのベースラインから終了時点までの変化量を副次有効性評価項目としている。</p> <p>有効性解析対象症例408例の、本剤投与開始前の平均値は7.48%，終了時は7.12%であり、HbA1cは低下した。</p> <p>また、空腹時血糖のベースラインから終了時点までの変化量も副次有効性評価項目としており、有効性解析対象症例408例の本剤投与開始前の平均値は138.8mg/dL、終了時は130.4mg/dLであり、空腹時血糖は低下した。</p> <p>いずれの副次有効性評価項目においても、75歳未満の患者ほど改善傾向が認められた。</p>
--------	--

② 製造販売後臨床試験

製造販売後の臨床試験として、GLP-1受容体作動薬との併用試験並びにインスリン製剤との併用試験を実施した。

A) GLP-1受容体作動薬との併用療法長期投与試験¹⁹⁾(国内製造販売後臨床試験:1245.106 試験)

GLP-1受容体作動薬による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者に本剤 10 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回 52 週間併用経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。投与 52 週における HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。本剤 10mg 及び 25mg における低血糖の副作用の発現割合は、それぞれ 0.0% (0/32 例) 及び 3.0% (1/33 例) であった。

使用薬剤	本剤の投与量 (n)	HbA1c (NGSP 値) (%)	
		投与前値	投与前値からの変化量
GLP-1受容体作動薬	10mg (n=32)	8.83	-0.55 (0.15)
	25mg (n=33)	8.68	-0.77 (0.14)

n : ランダム化された症例数

投与前値からの変化量 : 調整平均変化量 (SE)

(MMRM : OC)

17) 渡部愛子ほか：社内資料 GLP-1受容体作動薬との併用療法長期投与試験

V. 治療に関する項目

B) インスリン製剤との併用療法長期投与試験²⁰⁾ (国内製造販売後臨床試験：1245.107 試験)

インスリン製剤による治療にもかかわらず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に一定用量のインスリンに本剤 10 mg, 25 mg を 1 日 1 回 52 週間併用投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。投与 16 週における HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤 10mg, 25mg はいずれもプラセボ投与群に比べて有意な差が認められた。

	HbA1c (NGSP 値) (%)		
	投与前値	16 週時の投与前値 からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=90)	8.70	0.00 (0.07)	—
10mg 群 (n=86)	8.83	-0.92 (0.07)	-0.92 (0.09) [-1.11, -0.73]
25mg 群 (n=90)	8.74	-1.00 (0.07)	-1.00 (0.09) [-1.18, -0.82]

n : ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量 (SE)

(ANCOVA : LOCF)

また、その後インスリンの用量を調節可として 52 週まで継続し、長期の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した。52 週における HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。52 週間投与における低血糖の副作用の発現割合は、プラセボで 15.6% (14/90 例) 本剤 10mg で 20.9% (18/86 例)、本剤 25mg で 24.4% (22/90 例) であり、重度の低血糖はみられなかった。

	HbA1c (NGSP 値) (%)		
	投与前値	52 週時の投与前値 からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=90)	8.70	0.01 (0.07)	—
10mg 群 (n=86)	8.83	-0.89 (0.07)	-0.90 (0.10) [-1.09, -0.70]
25mg 群 (n=90)	8.74	-0.95 (0.07)	-0.96 (0.10) [-1.15, -0.77]

n : ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量 (SE)

(ANCOVA : LOCF)

18) 立花慶史ほか：社内資料 インスリン製剤との併用療法長期投与試験

C) 高齢2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験 (国内製造販売後臨床試験：1245.218 試験) (実施中)
血糖コントロール不良の日本人高齢 2 型糖尿病患者を対象としてエンパグリフロジンを 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を評価する。

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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する。

(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

SGLT2 阻害剤（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）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 血糖低下作用

腎臓でろ過されたグルコースは近位尿細管に存在するヒトナトリウム・グルコース共役輸送担体2（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²¹⁾。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²²⁾。

2) 慢性心不全に対する作用

エンパグリフロジンは腎臓の近位尿細管における SGLT2 を介して、グルコースだけではなくナトリウム再吸収も抑制するため、遠位尿細管へのナトリウム送達が増加する²³⁾。その結果として、尿細管糸球体フィードバックの増加、心臓の前負荷及び後負荷の減少、並びに交感神経活性の低下など生理的機能に変化を及ぼす可能性がある^{24), 25)}。また、エンパグリフロジンの内皮機能に対する直接的作用²⁶⁾、心臓の代替エネルギー源としてのケトン体供給による代謝への作用^{27), 28)}及び酸化ストレス²⁹⁾、炎症の抑制³⁰⁾も慢性心不全に対する作用に寄与している可能性がある。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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 (IC₅₀ : 1.3nM)、ヒト SGLT1 (IC₅₀ : 6278nM) と比較して約 5000 倍の選択性を示した³¹⁾。

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 Zucker 糖尿病肥満 [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²⁰⁾。

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³⁾。

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²⁰⁾。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並びに HbA1c を低下させた³²⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

日本人 2 型糖尿病患者にプラセボ、エンパグリフロジン 10mg 又は 25mg 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⁸⁾。

4) 糖尿病モデル動物の心血管障害に対する作用

高脂肪食を摂取させた KK-Ay マウスにエンパグリフロジンを 10mg/kg 1 日 1 回 8 週間経口投与した時、心機能の悪化及び心線維化を抑制した²⁹⁾。

5) 正常血糖の心不全モデル動物に対する作用

雄 Sprague-Dawley ラットに冠動脈の永久結紮を行い心筋梗塞を誘発したモデルにおいて、エンパグリフロジンを平均摂取量 1 日 30mg/kg となるように 10 週間混餌投与した時、心筋梗塞誘発後の心機能悪化を抑制した³³⁾。雌のヨークシャーブタを用いた虚血再灌流誘発による心筋梗塞モデルにおいても、エンパグリフロジンの 2 カ月間 1 日 1 回 10mg の経口投与は、左室収縮及び拡張機能を改善すると共に左室リモデリングを抑制した³⁴⁾。

(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²⁾

日本人健康成人男性に、エンパグリフロジン 1, 5, 10, 25, 100mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体の血漿中濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 1 に示す。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して上昇した。

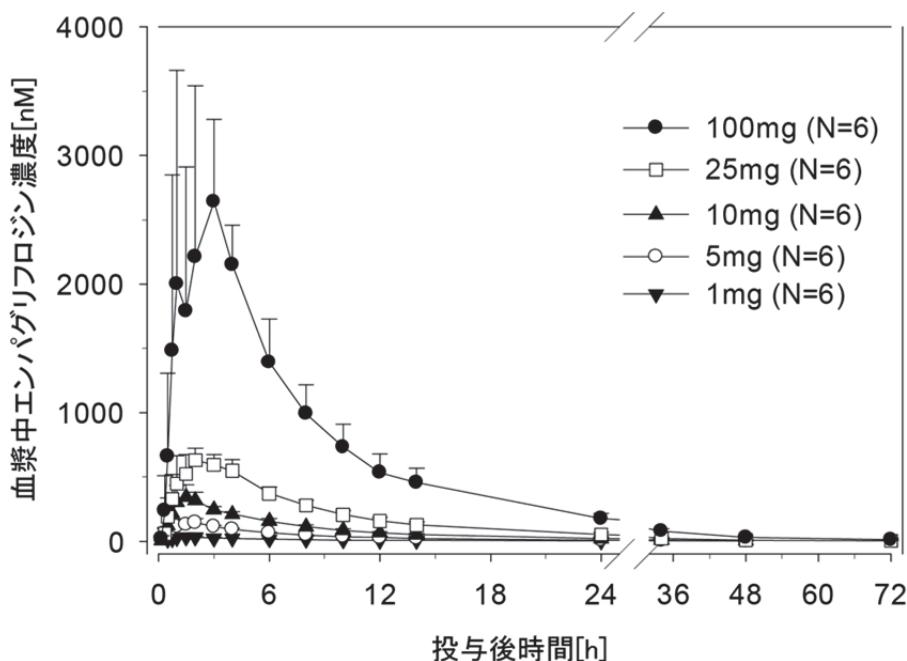


図 1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移（算術平均値+標準偏差）

表 1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	1mg n=6	5mg n=6	10mg n=6	25mg n=6	100mg n=6
$AUC_{0-\infty}$ [nM・h]	266 (23.1)	1140 (10.2)	2670 (10.6)	6180 (13.4)	22800 (25.5)
C_{max} [nM]	36.6 (23.9)	166 (26.6)	379 (19.4)	661 (10.4)	2980 (31.2)
t_{max} [h]	1.25 (1.00-2.00)	2.00 (0.75-2.00)	1.50 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.50 (0.75-4.00)
$t_{1/2}$ [h]	7.76 (13.9)	9.60 (19.9)	9.88 (29.7)	11.7 (30.1)	11.6 (31.9)

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

日本人 2 型糖尿病患者に、エンパグリフロジン 10mg 及び 25mg 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を図 2、薬物動態パラメータを表 2 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³⁾。外国人健康成人男性 (16 例) にエンパグリフロジン 50mg 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³⁵⁾。

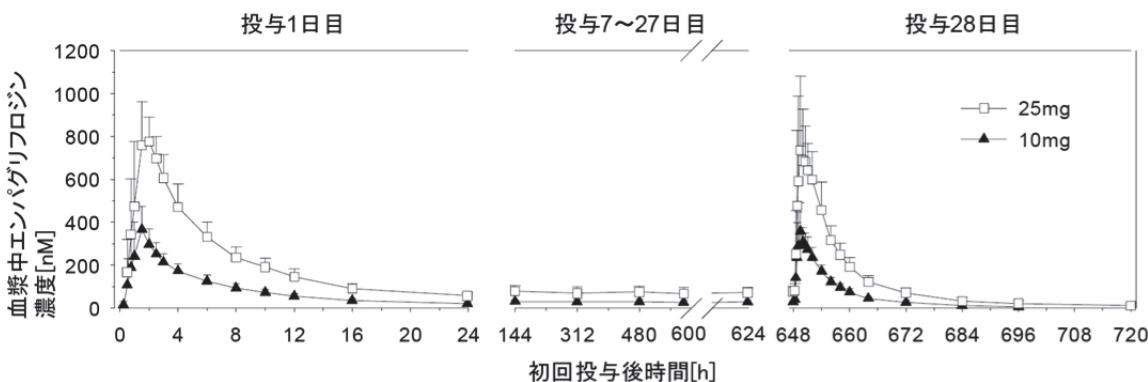


図 2 2 型糖尿病患者に 10mg 及び 25mg を空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移

(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)

表 2 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)

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2 型糖尿病>

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 回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

(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 (外国人データ)⁵⁾

健康成人に、エンパグリフロジン 25mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 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、63.2 [56.7, 70.4] % 及び 84.0 [80.9, 87.3] % であった。空腹時投与に比べて t_{max} の中央値は 1.5 時間延長した (表 3)。

表 3 健康成人に 25mg を空腹時及び食後に単回経口投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	空腹時 n=18	食後 n=17
$AUC_{0-\infty}$ [nM・h]	5550 (26.0)	4650 (24.8)
C_{max} [nM]	867 (26.8)	542 (27.7)
t_{max} [h]	1.00 (0.667-4.00)	2.50 (0.667-4.00)

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

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<慢性心不全>

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。

2) 併用薬の影響

① ゲムフィブロジルとの併用³⁶⁾ (外国人データ)

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 日目にエンパグリフロジン 25mg 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 $AUC_{0-\infty}$ 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³⁷⁾ (外国人データ)

健康成人 (18 例) にエンパグリフロジン 10mg 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 $AUC_{0-\infty}$ 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³⁷⁾ (外国人データ)

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 日目にエンパグリフロジン 10mg 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 $AUC_{0-\infty}$ で 153 [146, 161] %, C_{max} で 126 [114, 139] % であった。

④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³⁸⁾、グリメピリド（CYP2C9で代謝される）³⁵⁾、ピオグリタゾン（CYP2C8及び3A4で代謝される）^{39),40)}、シタグリプチン⁴¹⁾、リナグリプチン⁴²⁾、ワルファリン（CYP2C9の基質）⁴³⁾、ペラパミル（P-糖蛋白阻害剤）⁴⁴⁾、ラミプリル（国内未承認）⁴⁴⁾、シンバスタチン（CYP3A4の基質）⁴⁵⁾、利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）⁶⁾との併用による影響はみられなかった（表4）。また、エンパグリフロジンの併用によるメトホルミン³⁸⁾、グリメピリド³⁵⁾、ピオグリタゾン^{39),40)}、シタグリプチン⁴¹⁾、リナグリプチン⁴²⁾、ワルファリン⁴³⁾、ジゴキシン⁴⁴⁾、ラミプリル（国内未承認）⁴⁴⁾、シンバスタチン⁴⁵⁾、利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）⁶⁾、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）⁴⁶⁾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（表5）。

表4 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	本剤用量	薬物動態パラメータ幾何平均値の比(%) (90%信頼区間) 併用/単独	
			AUC _{τ,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)
ペラパミル	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) 本剤の承認用量は2型糖尿病では10mg及び25mg、慢性心不全では10mg

注2) 単回投与での評価のため、AUC_{0-∞}、C_{max}から計算

表5 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	本剤用量	薬物動態パラメータ幾何平均値の比(%) (90%信頼区間) 併用/単独	
			AUC _{τ,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)
ビオグリタゾン	10mg 1日1回	25mg 1日1回	ビオグリタゾン	
			90.0 (77.9, 104)	87.7 (73.9, 104)
			ビオグリタゾン M-III	
			99.4 (87.4, 113)	95.7 (77.3, 119)
			ビオグリタゾン M-IV	
			95.0 (85.3, 106)	92.6 (77.3, 111)
	45mg 1日1回	25mg 1日1回	ビオグリタゾン	
			89.0 (72.7, 109)	90.2 (66.8, 122)
			ビオグリタゾン M-III	
			99.5 (89.1, 111)	104 (80.8, 133)
			ビオグリタゾン M-IV	
			101 (91.6, 111)	113 (90.8, 139)
シタグリプチン	50mg ^{注1)} 1日1回	25mg 1日1回	ビオグリタゾン	
			91.1 (77.4, 107)	89.9 (71.0, 114)
			ビオグリタゾン M-III	
			98.9 (90.7, 108)	91.9 (77.1, 110)
			ビオグリタゾン M-IV	
			96.1 (91.9, 101)	89.0 (76.5, 103)
	100mg 1日1回	50mg ^{注1)} 1日1回	103 (99.0, 107)	109 (101, 117)
			103 (96.1, 111)	102 (86.9, 119)
			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	
エチニルエストラジオール	30 μg 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	150 μg 1日1回	25mg 1日1回	102 (98.5, 105)	106 (99.5, 113)

注1) 本剤の承認用量は2型糖尿病では10mg及び25mg、慢性心不全では10mg

注2) 単回投与での評価のため、AUC_{0-∞}、C_{max}から計算

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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。

(2) 吸収速度定数

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

日本人健康成人男性にエンパグリフロジン10mg及び25mg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。

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<慢性心不全>

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。

(4) クリアランス

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)にエンパグリフロジン10mg及び25mg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²⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<慢性心不全>

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。

(5) 分布容積

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)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析⁴⁷⁾

(1) 解析方法

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。

(2) パラメータ変動要因

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/1.73m² の患者では、eGFR が 100mL/min/1.73 m² の患者に比べ、AUC_{τ,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。

4. 吸 収

吸収部位：該当資料なし

吸 収 率：該当資料なし

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、エンパグリフロジン 10mg 及び 25mg 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²⁾、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。

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<慢性心不全>

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。

5. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉 ラットに ¹⁴C-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⁴⁸⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉 妊娠ラットに ¹⁴C-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⁴⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉 授乳ラットに ¹⁴C-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⁴⁹⁾。

(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

(外国人データ) 外国人健康成人男性 (8例) に ¹⁴C-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⁵⁰⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2型糖尿病>

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回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

〈参考〉 有色ラットに ¹⁴C-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、大脑、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⁴⁸⁾。

有色ラットに ¹⁴C-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						
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
脾臓	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

(6) 血漿蛋白結合率

日本人 2 型糖尿病患者（腎機能正常, 8 例）にエンパグリフロジン 25mg 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¹²⁾。

(*in vitro* データ) ヒト血漿, 4% ヒト血清アルブミン及び 0.07% α 1-酸性糖蛋白を用いて, 0.01 ~ 1.0 μ g/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%, α 1-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⁵¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ) 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%)⁵²⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2 型糖尿病>

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 回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

(*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⁵³⁾。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^{53), 54)}。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^{55), 56)}。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⁵⁷⁾。

(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

(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%)⁵²⁾。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。

7. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

(外国人データ) 尿中及び糞中⁵²⁾。

(2) 排 泄 率

日本人健康成人男性（各 6 例）にエンパグリフロジン 10mg 及び 25mg 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²⁾。

(外国人データ) 健康成人男性（8 例）に¹⁴C-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⁵²⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2 型糖尿病>

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 回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

(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

(*in vitro* データ) 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 (IC₅₀ 値：各 114, 295, 71.8 及び 58.6 μ M) を示したが、P-gp に対して阻害作用を示さなかった^{58)~60)}。

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

日本人腎機能正常及び軽度、中等度、高度腎機能障害の 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン 25mg 単回経口投与を行った（表 6）。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~∞} 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は腎機能の低下とともに減少した¹²⁾。

表6 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-∞} [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 : 推定糸球体濾過量 (eGFR) $\geq 90\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 軽度腎機能障害 : eGFR $60\sim < 90\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 中等度腎機能障害 : eGFR $30\sim < 60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 高度腎機能障害 : eGFR $15\sim < 30\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$

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 (標準誤差)

(外国人データ) 外国人末期腎不全患者 (8 例) にエンパグリフロジン 50mg 単回経口投与を行った場合, C_{max} 及び AUC_{0-∞} 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 (標準誤差) は 0.78 (0.90) g であった¹³⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2型糖尿病>

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 回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

(2) 肝機能障害者

(外国人データ) 肝機能正常被験者 (n=12) 及び軽度 (Child-Pugh スコア 5 又は 6, n=8), 中等度 (Child-Pugh スコア 7~9, n=8), 高度 (Child-Pugh スコア 10~15, n=8) 肝機能障害者にエンパグリフロジン 50mg 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-∞} について 123 [98.9, 153] %, 147 [118, 183] %, 175 [140, 218] % であった¹⁴⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2型糖尿病>

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 回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 高齢者⁴⁷⁾

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。

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

[糖尿病を有する患者では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等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

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、慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても、このような患者には本剤を投与しないこと。

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、本剤を投与しないこと。

また、慢性心不全を目的に本剤を投与する場合であっても、このような患者には本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 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。
- 8.3 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]
- 8.4 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）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]
- 8.5 本剤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。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。
 - 8.5.1 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渴、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 8.5.2 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。
- 8.5.3 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、過度な口渴、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。

[11.1.3 参照]
- 8.6 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。
- 8.7 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- 8.8 低血糖症状を起こすがあるので、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]

〈2型糖尿病〉

8.9 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。

8.10 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/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。[5.3、5.4、9.2.1、9.2.2 参照]

（解説）

〈効能共通〉

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、手足のふるえ等を認めるが、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。

（医薬品医療機器総合機構の医薬品関連情報>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。）国内外の臨床試験結果から、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用時に本剤群で低血糖事象の発現割合が高い傾向がみられていることから、注意事項として設定した。

8.2

国内外の臨床試験の併合解析結果から、本剤投与後に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から注意事項として設定した。

8.3

国内外の臨床試験では本剤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。また、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本剤投与後で高い傾向が認められており、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。さらに、国内外市販後において、本剤投与後に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。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）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。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記載した。

8.4

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本剤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本剤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）、季節等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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.5

本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても、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。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、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記載した。

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記載している。

8.6

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、本剤の効果が十分に發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。

8.7

本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意するよう設定した。

8.8

本剤投与により、低血糖症状が起こるおそれがあることから、高所作業、自動車の運転等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。

<2型糖尿病>

8.9

本剤の投与中の2型糖尿病患者では、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。

8.10

eGFR が $45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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2型糖尿病患者では本剤の効果が得られなくなるおそれがあるため、本剤の投与は推奨され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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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に掲げる患者又は状態

- ・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）

[8.4、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。[8.3、11.1.4 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（髓質）、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。
- ・食事量が少ないと、食事時間の遅れ等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

SGLT2阻害剤投与後に重篤な脱水が認められており、脱水を起こしやすい因子を持つ患者への投与は慎重に行う必要があることから設定した。

9.1.3

本剤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ることから、慎重に投与することを記載した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈2型糖尿病〉

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。本剤の効果が期待できない。[5.3、8.10、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。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.4、8.4、8.10、16.6.1、17.1.4 参照]

〈慢性心不全〉

9.2.3 高度腎機能障害患者

eGFR が $20\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFR が $20\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の患者又は透析を要する腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

〈2型糖尿病〉

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした薬物動態試験¹²⁾（1245.53 試験）において、本剤 25mg 単回投与では、正常腎機能患者と軽度、中等度及び高度腎機能障害患者いずれにおいても安全性に問題は認められなかった。また、エンパグリフロジン 25mg 単回投与時に腎機能障害群では正常腎機能群と比べて $\text{AUC}_{0-\infty}$ は高く、腎機能障害の重症度が高いほど増加した。腎機能障害はエンパグリフロジンの C_{max} に影響を与えなかった。しかしながら、国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析における中等度腎機能障害患者では、尿路感染関連事象及び腎障害の発現割合がプラセボ群と比較して高く、eGFR が 30 以上 45 未満 ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) の集団において、投与中止に至った有害事象、尿路感染関連事象、性器感染関連事象及び腎障害の発現が本剤群でプラセボ群と比較して多い傾向が認められている。国内臨床試験において、中等度及び高度腎機能障害患者の検討例数は少なく、中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があり、本剤の投与の中止を含めて慎重に投与する必要があることから設定した。（「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照）

〈慢性心不全〉

eGFR が $20\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の腎機能障害のある患者に対する使用経験は極めて限られていること、腎機能障害は本剤の既知リスクである体液量減少やケトアシドーシスのリスク因子となり得ること、本剤の投与中に eGFR の低下が認められること等から、本剤の投与可否を慎重に判断する必要があり、注意喚起のため設定した。

(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)

海外の薬物動態試験¹⁴⁾（1245.13 試験）において、本剤 50mg 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。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。（「VII. 10. (2) 肝機能障害患者」の項参照）

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2型糖尿病>

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 回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠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、2型糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。本剤の動物実験（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、腎孟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。

(解説)

本剤の妊娠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記載した。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、腎孟及び尿細管の拡張が報告されている。また、妊娠ラットに ¹⁴C-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確認されている。

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与せず、2型糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている⁴⁹⁾。

（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記載した。なお、授乳ラットに¹⁴C-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。

授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳しないことが望ましい。

(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。

（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（口渴等）の認知が遅れるおそれがある。[8.4、11.1.2 参照]

9.8.1 75歳以上の高齢者

2型糖尿病患者を対象とした国内外の臨床試験の併合解析において、75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、本剤25mg群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。[8.4 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渴への感受性の低下等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

2型糖尿病患者を対象とした国内外の臨床試験の併合解析において、75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、本剤25mg群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かったことから設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は投与後血漿中には主に未変化体として存在する⁵²⁾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⁵⁴⁾（グルクロン酸抱合体として血漿中放射能の3.3～7.4%存在する）⁵²⁾。また、本剤はP-糖蛋白（P-gp）の基質である⁵⁸⁾。[16.4 参照]

（解説）

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⁵³⁾。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^{53), 54)}。

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^{55), 56)}。酵素誘導試験においてCYP1A2、2B6、3A4の誘導はみられなかった⁵⁷⁾。

健康成人男性に¹⁴C-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%）⁵²⁾。

また、*in vitro* 試験の結果から、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（IC₅₀値：各114、295、71.8、58.6μM）を示したが、P-gpに対して阻害作用を示さなかった^{58)～60)}。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

<2型糖尿病>

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25mg1日1回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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 DPP-4 阻害薬 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。
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。
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等 [8.4、9.1.2、11.1.2、16.7.4 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。	利尿作用が増強されるおそれがある。

(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、医薬品医療機器総合機構の医薬品関連情報>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ことから設定した。

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。

利尿薬

チアジド系利尿剤あるいはループ利尿薬等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。

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。

(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（1.5%）

低血糖があらわれることがある。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、8.8、9.1.1、10.2、17.1.3 参照]

11.1.2 脱水（0.3%）

口渴、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。[8.4、9.1.2、9.2、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。[8.5 参照]

11.1.4 腎孟腎炎（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）（0.1%未満）、敗血症（0.1%未満）

腎孟腎炎、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。[8.3、9.1.3 参照]

（解説）

慢性心不全の臨床試験（1245.121 試験）においてみられた副作用の発現傾向は、既承認の2型糖尿病の臨床試験においてみられた副作用の発現傾向と異なるため、2型糖尿病の承認の根拠となった1245.38（10mg, 25mg 投与例のみ）、1245.52、1245.20、1245.31 試験、及び慢性心不全申請の評価資料である1245.121 試験の計5試験の全体集団（3,944例）の結果を合算して、副作用発現割合を算出した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.1

本剤の臨床試験において低血糖が認められ、2型糖尿病患者では、特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用時に発現割合はやや増加する傾向があったことから、重大な副作用として設定した。

集計対象の臨床試験における低血糖の副作用発現割合は1.5%（604/3944例）であった。

本剤を服用中に、脱力感、高度の空腹感、発汗等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薬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阻害剤は浸透圧利尿作用を有し、2型糖尿病患者に対して、類薬で脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現が報告されているため、設定した。

集計対象の臨床試験における脱水の副作用発現割合は、0.3%（13/3944例）であった。

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（口渴、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、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。

11.1.3

本剤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

2型糖尿病患者に対して、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孟腎炎を発現し、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。さらに、国内外市販後、本剤投与症例において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/令和元年5月9日付）。

集計対象の臨床試験における腎孟腎炎は認められておらず、フルニエ壊疽及び敗血症の副作用発現割合は、それぞれ0.1%未満（1/3944例）、0.1%未満（2/3944例）であった。

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%	0.1%未満	頻度不明
感 染 症	尿路感染、膀胱炎、外陰部膿 カソジダ症、無症候性細菌尿	外陰部膿炎、トリコモナス 症、細菌性膿炎	
生殖系障害	亀頭包皮炎、陰部そう痒症	外陰膿不快感、外陰膿そう痒 症	亀頭炎
代謝及び栄養障害	高脂血症	体液量減少	
血液及び リンパ系障害		血液濃縮	
神 経 障 害	めまい、味覚異常		
胃 腸 障 害	便秘、腹部膨満		
皮膚及び 皮下組織障害	そう痒症、発疹	湿疹、じん麻疹	
腎及び尿路障害	頻尿、多尿、排尿困難、尿量 増加	尿意切迫	
一般・全身障害	口渴、空腹感		
臨 床 検 査	体重減少	尿中ケトン体陽性、血中ケ トン体陽性	

(解説)

本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS）に記載されている副作用に基づき設定したその他の副作用を示している。発現割合は、初回承認時（2型糖尿病）の評価資料のうち、1245.38（10mg, 25mg 投与例のみ）、1245.52, 1245.20, 1245.31 試験、及び慢性心不全の効能追加承認時の評価資料である 1245.121 試験の計 5 試験（3944 例）を集計対象とし、国内外の全体集団を用いてその他の副作用の発現割合を算出し、発現割合の高い順に記載した。

このような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

感染症：

尿路感染 1.2%（48/3944 例）、膀胱炎 0.4%（16/3944 例）、外陰部膿カソジダ症 0.3%（13/3944 例）、無症候性細菌尿 0.2%（6/3944 例）、外陰部膿炎 0.1%未満（0.05%, 2/3944 例）、トリコモナス症、細菌性膿炎各 0.1%未満（0.03%, 1/3944 例）がみられたため、記載した。

生殖系障害：

亀頭包皮炎 0.3%（10/3944 例）、陰部そう痒症 0.2%（6/3944 例）、外陰膿不快感、外陰膿そう痒症各 0.1%未満（0.03%, 1/3944 例）がみられたため、記載した。亀頭炎は、集計対象試験において発現はみられないため、頻度不明とした。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

代謝及び栄養障害：

高脂血症 0.3% (13/3944 例：高脂血症 7 例, 脂質異常症 4 例, 高トリグリセリド血症 2 例) 及び体液量減少 0.1%未満 (0.03% (1/3944 例：血液量減少症 1 例) がみられたため, 記載した。

血液及びリンパ系障害：

血液濃縮 0.1%未満 (0.05%, 2/3944 例) がみられたため, 記載した。

神経障害：

めまい 0.6% (22/3944 例：浮動性めまい 14 例, 体位性めまい 4 例, 回転性めまい 4 例) 及び味覚異常 0.1% (4/3944 例：味覚異常 3 例, 味覚障害 1 例) がみられたため, 記載した。

胃腸障害：

便秘 0.6% (25/3944 例) 及び腹部膨満 0.2% (7/3944 例) がみられたため, 記載した。

皮膚及び皮下組織障害：

そう痒症 0.3% (12/3944 例), 発疹 0.1% (4/3944 例), 湿疹各 0.1%未満 (0.08%, 3/3944 例), じん麻疹 0.1%未満 (0.03%, 1/3944 例) がみられたため, 記載した。

腎及び尿路障害：

頻尿 2.2% (87/3944 例：頻尿 73 例, 夜間頻尿 14 例), 多尿 0.4% (17/3944 例), 排尿困難 0.3% (10/3944 例), 尿量増加 0.2% (6/3944 例), 尿意切迫 0.1%未満 (0.05%, 2/3944 例) がみられたため, 記載した。

一般・全身障害：

口渴 0.8% (32/3944 例) 及び空腹感 0.2% (8/3944 例：空腹 8 例) がみられたため, 記載した。

臨床検査：

体重減少 0.5% (19/3944 例), 尿中ケトン体陽性 0.1%未満 (0.05%, 2/3944 例), 血中ケトン体陽性 0.1%未満 (0.03%, 1/3944 例) がみられたため, 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

1) 2型糖尿病患者ならびに慢性心不全患者を対象とした国際共同試験を含む5試験(1245.38(10mg, 25mg投与例のみ), 1245.52, 1245.20, 1245.31, 1245.121)の全体集団における併合データ(慢性心不全承認時)

副作用発現状況

安全性評価対象例数	3944 例
副作用発現例数	375 例
副作用発現割合 (%)	9.5%

副作用の種類別発現頻度

副作用の種類(器官別大分類)	副作用名(基本語)	発現件数	頻度(%) ^{※1}
感染症および寄生虫症	尿路感染	48	1.2
	膀胱炎	16	0.4
	外陰部膣カンジダ症	13	0.3
	無症候性細菌尿	6	0.2
	尿路性敗血症	2	<0.1
	外陰部膣炎	2	<0.1
	トリコモナス症	1	<0.1
	フルニエー壊疽	1	<0.1
	細菌性外陰部膣炎	1	<0.1
血液およびリンパ系障害	血液濃縮	2	<0.1
代謝および栄養障害	低血糖症	60	1.5
	脱水	13	0.3
	高脂血症	7	0.2
	脂質異常症	4	0.1
	高トリグリセリド血症	2	<0.1
	血液量減少症	1	<0.1
神経系障害	浮動性めまい	14	0.4
	体位性めまい	4	0.1
	味覚異常	3	<0.1
	味覚障害	1	<0.1
耳および迷路障害	回転性めまい	4	0.1
胃腸障害	便秘	25	0.6
	腹部膨満	7	0.2
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	12	0.3
	発疹	4	0.1
	湿疹	3	<0.1
	蕁麻疹	1	<0.1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類（器官別大分類）	副作用名（基本語）	発現件数	頻度（%）※1
腎および尿路障害	頻尿	73	1.9
	多尿	17	0.4
	夜間頻尿	14	0.4
	排尿困難	10	0.3
	尿意切迫	2	<0.1
生殖系および乳房障害	亀頭包皮炎	10	0.3
	陰部そう痒症	6	0.2
	外陰腔そう痒症	1	<0.1
	外陰腔不快感	1	<0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	口渴	32	0.8
	空腹	8	0.2
	全身性炎症反応症候群	1	<0.1
臨床検査	体重減少	19	0.5
	尿量増加	6	0.2
	尿中ケトン体陽性	2	<0.1
	血中ケトン体陽性	1	<0.1

国際共同試験を含む5試験（1245.38（10mg, 25mg投与例のみ）、1245.52, 1245.20, 1245.31, 1245.121）の全体集団のデータ

ICH国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

※1 少数以下第2位を四捨五入して算出

2) 2型糖尿病患者を対象とした国際共同試験を含む6試験(1245.15, 1245.38, 1245.52, 1245.53, 1245.20, 1245.31)の日本人部分集団における併合データ（初回承認時）

副作用発現状況

安全性評価対象例数	1834 例
副作用発現例数	277 例
副作用発現割合 (%)	15.1%
副作用発現件数	378 件

副作用の種類別発現頻度

副作用の種類(器官別大分類)	副作用名(基本語)	発現件数	頻度(%) ^{※1}
感染症および寄生虫症	尿路感染	13	0.71
	膀胱炎	12	0.65
	外陰部膣カンジダ症	8	0.44
	無症候性細菌尿	2	0.11
	憩室炎	1	0.05
	トリコモナス症	1	0.05
	細菌性膣炎	1	0.05
	外陰部膣炎	1	0.05
良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	直腸癌	1	0.05
血液およびリンパ系障害	血液濃縮	2	0.11
	貧血	1	0.05
代謝および栄養障害	低血糖症	43	2.34
	高脂血症	7	0.38
	脱水	2	0.11
	食欲減退	1	0.05
	高血糖	1	0.05
	浮動性めまい	3	0.16
神経系障害	体位性めまい	3	0.16
	振戦	3	0.16
	味覚異常	2	0.11
	頭痛	1	0.05
	神経痛	1	0.05
	坐骨神経痛	1	0.05
	白内障	1	0.05
眼障害	上強膜炎	1	0.05
	感音性難聴	1	0.05
耳および迷路障害	突発難聴	1	0.05
	耳鳴	1	0.05

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類(器官別大分類)	副作用名(基本語)	発現件数	頻度(%) ^{※1}
心臓障害	心房細動	1	0.05
	急性心筋梗塞	1	0.05
	洞停止	1	0.05
	心室性期外収縮	1	0.05
血管障害	低血圧	4	0.22
	末梢動脈閉塞性疾患	1	0.05
胃腸障害	便秘	25	1.36
	腹部膨満	4	0.22
	結腸ポリープ	2	0.11
	下痢	2	0.11
	腹部不快感	2	0.11
	硬便	1	0.05
	腹痛	1	0.05
	潰瘍性大腸炎	1	0.05
	変色便	1	0.05
	痔核	1	0.05
	メレナ	1	0.05
	膵炎	1	0.05
肝胆道系障害	薬物性肝障害	1	0.05
	肝機能異常	1	0.05
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	3	0.16
	湿疹	1	0.05
	発疹	1	0.05
	接触性皮膚炎	1	0.05
	皮膚乾燥	1	0.05
	多汗症	1	0.05
	蕁麻疹	1	0.05
筋骨格系および結合組織障害	筋肉疲労	1	0.05
	筋肉痛	1	0.05
	筋膜疼痛症候群	1	0.05
	骨粗鬆症	1	0.05
	四肢痛	1	0.05
	脊柱管狭窄症	1	0.05
	変形性脊椎症	1	0.05
	脊椎すべり症	1	0.05

副作用の種類（器官別大分類）	副作用名（基本語）	発現件数	頻度（%）※1
腎および尿路障害	頻尿	70	3.82
	多尿	14	0.76
	夜間頻尿	14	0.76
	尿管結石	1	0.05
	排尿困難	1	0.05
	水腎症	1	0.05
	尿意切迫	1	0.05
	腎結石症	1	0.05
	腎嚢胞	1	0.05
	尿道カルンクル	1	0.05
生殖系および乳房障害	尿失禁	1	0.05
	亀頭炎	4	0.22
	陰部そう痒症	3	0.16
	精巣上体炎	1	0.05
	亀頭包皮炎	1	0.05
	外陰腔不快感	1	0.05
一般・全身障害および投与部位の状態	外陰腔そう痒症	1	0.05
	口渴	29	1.58
	空腹	10	0.55
	無力症	2	0.11
臨床検査	倦怠感	1	0.05
	体重減少	15	0.82
	尿量増加	6	0.33
	尿中ケトン体陽性	2	0.11
	α 1ミクログロブリン増加	1	0.05
	尿中 β 2ミクログロブリン増加	1	0.05
	血中ケトン体陽性	1	0.05
	血中カリウム増加	1	0.05
	血圧低下	1	0.05
	心電図 QT 延長	1	0.05
傷害、中毒および処置合併症	心電図 ST 部分下降	1	0.05
	便潜血陽性	1	0.05
	転倒	1	0.05
	頭部損傷	1	0.05

国際共同試験を含む6試験（1245.15, 1245.38, 1245.52, 1245.53, 1245.20, 1245.31）の日本人データ

（2型糖尿病として承認されていない用量である5mg, 50mgも含めた併合データ）

ICH国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

※1 少数以下第3位を四捨五入して算出

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 慢性心不全患者を対象とした国際共同試験（1245.121）の全体集団におけるデータ（慢性心不全承認時）

副作用発現状況

	プラセボ群	Empa 10mg 群
安全性評価対象例数	1863 例	1863 例
副作用発現例数	227 例	283 例
副作用発現割合 (%)	12.2%	15.2%

副作用の種類別発現頻度

副作用の種類（器官別大分類）	副作用名（基本語）	発現件数（頻度（%）※1）	
		プラセボ群	Empa 10mg 群
腎および尿路障害	腎機能障害	20 (1.1)	27 (1.4)
	急性腎障害	8 (0.4)	6 (0.3)
	腎不全	3 (0.2)	8 (0.4)
	慢性腎臓病	2 (0.1)	7 (0.4)
	頻尿	1 (0.1)	7 (0.4)
	排尿困難	5 (0.3)	6 (0.3)
	多尿	1 (0.1)	4 (0.2)
	糖尿病性腎症	2 (0.1)	2 (0.1)
	高塩素血症	1 (0.1)	0 (0)
	着色尿	1 (0.1)	0 (0)
	糖尿	0 (0)	1 (0.1)
	血尿	0 (0)	1 (0.1)
	ミクロアルブミン尿	1 (0.1)	0 (0)
	排尿異常	1 (0.1)	0 (0)
	尿意切迫	0 (0)	1 (0.1)
	夜間頻尿	1 (0.1)	0 (0)
	蛋白尿	1 (0.1)	0 (0)
	腎仙痛	1 (0.1)	0 (0)
	腎障害	0 (0)	1 (0.1)
	腎損傷	0 (0)	1 (0.1)
	尿道障害	0 (0)	1 (0.1)
	尿失禁	1 (0.1)	1 (0.1)
	尿異常	1 (0.1)	0 (0)
代謝および栄養障害	低血糖	21 (1.1)	17 (0.9)
	脱水	1 (0.1)	11 (0.6)
	高カリウム血症	4 (0.2)	7 (0.4)
	代謝性アシドーシス	3 (0.2)	5 (0.3)
	食欲減退	3 (0.2)	2 (0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類（器官別大分類）	副作用名（基本語）	発現件数（頻度（%）※ ¹ ）	
		プラセボ群	Empa 10mg 群
代謝および栄養障害 (つづき)	高尿酸血症	3 (0.2)	2 (0.1)
	低カリウム血症	0 (0)	3 (0.2)
	低ナトリウム血症	3 (0.2)	2 (0.1)
	痛風	0 (0)	2 (0.1)
	高トリグリセリド血症	2 (0.1)	1 (0.1)
	糖尿病	1 (0.1)	0 (0)
	水分過負荷	1 (0.1)	1 (0.1)
	体液貯留	0 (0)	1 (0.1)
	高カルシウム血症	0 (0)	1 (0.1)
	高血糖	0 (0)	1 (0.1)
	高ホモシスティン血症	1 (0.1)	0 (0)
	高リン血症	0 (0)	1 (0.1)
	血液量減少症	1 (0.1)	1 (0.1)
	食欲亢進	0 (0)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	尿路感染	26 (1.4)	27 (1.4)
	膀胱炎	2 (0.1)	4 (0.2)
	性器カンジダ症	1 (0.1)	3 (0.2)
	肺炎	1 (0.1)	3 (0.2)
	外陰部膣カンジダ症	1 (0.1)	3 (0.2)
	性器感染	0 (0)	2 (0.1)
	真菌性性器感染	0 (0)	2 (0.1)
	上気道感染	2 (0.1)	1 (0.1)
	細菌性尿路感染	2 (0.1)	0 (0)
	尿路性敗血症	0 (0)	2 (0.1)
	感染性水泡	1 (0.1)	0 (0)
	細菌性腸炎	1 (0.1)	0 (0)
	丹毒	1 (0.1)	0 (0)
	フルニエー壞疽	0 (0)	1 (0.1)
	真菌感染	1 (0.1)	0 (0)
	感染	0 (0)	1 (0.1)
	迷路炎	0 (0)	1 (0.1)
	限局性感染	1 (0.1)	1 (0.1)
	鼻咽頭炎	1 (0.1)	0 (0)
	ノカルジア症	0 (0)	1 (0.1)
	爪真菌症	0 (0)	1 (0.1)
	会陰膿瘍	1 (0.1)	0 (0)
	急性腎盂腎炎	1 (0.1)	0 (0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類（器官別大分類）	副作用名（基本語）	発現件数（頻度（%）※1）	
		プラセボ群	Empa 10mg 群
感染症および寄生虫症 (つづき)	ウイルス性気道感染	1 (0.1)	0 (0)
	皮膚カンジダ	1 (0.1)	0 (0)
	皮膚感染	0 (0)	1 (0.1)
	腔感染	1 (0.1)	0 (0)
	外陰腔真菌感染	1 (0.1)	1 (0.1)
	外陰部腔炎	1 (0.1)	1 (0.1)
血管障害	低血圧	34 (1.8)	43 (2.3)
	起立性低血圧	4 (0.2)	6 (0.3)
	末梢性虚血	0 (0)	1 (0.1)
	四肢静脈血栓症	1 (0.1)	0 (0)
胃腸障害	下痢	8 (0.4)	4 (0.2)
	恶心	3 (0.2)	8 (0.4)
	便秘	1 (0.1)	5 (0.3)
	腹部膨満	2 (0.1)	3 (0.2)
	口内乾燥	1 (0.1)	3 (0.2)
	腹痛	1 (0.1)	2 (0.1)
	上腹部痛	2 (0.1)	1 (0.1)
	消化不良	2 (0.1)	0 (0)
	胃潰瘍	0 (0)	2 (0.1)
	嘔吐	2 (0.1)	1 (0.1)
	腹部不快感	0 (0)	1 (0.1)
	肛門失禁	0 (0)	1 (0.1)
	肛門そゝ痒症	0 (0)	1 (0.1)
	軟便	1 (0.1)	0 (0)
	鼓腸	1 (0.1)	1 (0.1)
	排便回数増加	0 (0)	1 (0.1)
	胃炎	1 (0.1)	0 (0)
	びらん性胃炎	1 (0.1)	0 (0)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0 (0)
	痔出血	1 (0.1)	0 (0)
	急性膵炎	0 (0)	1 (0.1)
	直腸出血	0 (0)	1 (0.1)
臨床検査	糸球体濾過率減少	5 (0.3)	3 (0.2)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ增加	0 (0)	4 (0.2)
	肝酵素上昇	4 (0.2)	1 (0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類（器官別大分類）	副作用名（基本語）	発現件数（頻度（%）※1）	
		プラセボ群	Empa 10mg 群
臨床検査 (つづき)	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	3 (0.2)	4 (0.2)
	体重減少	0 (0)	3 (0.2)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	2 (0.1)
	血中重炭酸塩減少	2 (0.1)	2 (0.1)
	血中クレアチニン増加	0 (0)	2 (0.1)
	リンパ球数減少	2 (0.1)	0 (0)
	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	2 (0.1)	1 (0.1)
	好中球数増加	2 (0.1)	0 (0)
	尿中アルブミン陽性	0 (0)	1 (0.1)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)
	出血時間延長	1 (0.1)	0 (0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)
	血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	0 (0)	1 (0.1)
	血中マグネシウム増加	1 (0.1)	0 (0)
	血中カリウム増加	1 (0.1)	1 (0.1)
	血中尿酸増加	0 (0)	1 (0.1)
	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)	1 (0.1)
	ヘマトクリット増加	0 (0)	1 (0.1)
	国際標準比変動	1 (0.1)	0 (0)
	肝機能検査値上昇	0 (0)	1 (0.1)
	血小板数減少	1 (0.1)	0 (0)
	尿中ケトン体陽性	1 (0.1)	0 (0)
	尿量増加	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	6 (0.3)	9 (0.5)
	紅斑	0 (0)	3 (0.2)
	アレルギー性そう痒症	3 (0.2)	1 (0.1)
	アレルギー性皮膚炎	2 (0.1)	2 (0.1)
	湿疹	2 (0.1)	2 (0.1)
	発疹	1 (0.1)	2 (0.1)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0)	2 (0.1)
	ざ瘡	1 (0.1)	0 (0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類（器官別大分類）	副作用名（基本語）	発現件数（頻度（%）※ ¹ ）	
		プラセボ群	Empa 10mg 群
皮膚および皮下組織障害 (つづき)	光線角化症	1 (0.1)	0 (0)
	水疱性皮膚炎	0 (0)	1 (0.1)
	おむつ皮膚炎	1 (0.1)	0 (0)
	皮膚乾燥	0 (0)	1 (0.1)
	紅斑性皮疹	1 (0.1)	1 (0.1)
	小水疱性皮疹	1 (0.1)	0 (0)
	皮膚剥脱	1 (0.1)	0 (0)
神経系障害	浮動性めまい	4 (0.2)	9 (0.5)
	頭痛	3 (0.2)	5 (0.3)
	失神	3 (0.2)	1 (0.1)
	脳血管発作	0 (0)	2 (0.1)
	味覚異常	0 (0)	2 (0.1)
	灼熱感	0 (0)	1 (0.1)
	糖尿病性ニューロパシー	0 (0)	1 (0.1)
	注意力障害	1 (0.1)	0 (0)
	体位性めまい	1 (0.1)	1 (0.1)
	片頭痛	1 (0.1)	0 (0)
	一過性脳虚血発作	0 (0)	1 (0.1)
心臓障害	心不全	8 (0.4)	7 (0.4)
	心房細動	1 (0.1)	3 (0.2)
	うつ血性心不全	3 (0.2)	1 (0.1)
	急性心不全	2 (0.1)	0 (0)
	心室性頻脈	1 (0.1)	2 (0.1)
	不整脈	1 (0.1)	0 (0)
	心障害	1 (0.1)	0 (0)
	慢性心不全	1 (0.1)	1 (0.1)
	心原性ショック	1 (0.1)	0 (0)
	冠動脈疾患	1 (0.1)	0 (0)
	心筋梗塞	0 (0)	1 (0.1)
	動悸	1 (0.1)	1 (0.1)
	心室性期外収縮	0 (0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	2 (0.1)	3 (0.2)
	疲労	2 (0.1)	3 (0.2)
	口渴	0 (0)	3 (0.2)
	心臓死	0 (0)	2 (0.1)
	倦怠感	2 (0.1)	0 (0)
	医薬品副作用	1 (0.1)	0 (0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類（器官別大分類）	副作用名（基本語）	発現件数（頻度（%）※ ¹ ）	
		プラセボ群	Empa 10mg 群
一般・全身障害および投与部位の状態（つづき）	胸部不快感	0 (0)	1 (0.1)
	悪寒	0 (0)	1 (0.1)
	死亡	1 (0.1)	1 (0.1)
	顔面浮腫	0 (0)	1 (0.1)
	非心臓性胸痛	1 (0.1)	0 (0)
	末梢性浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
	心突然死	1 (0.1)	0 (0)
	顔面腫脹	0 (0)	1 (0.1)
	全身性炎症反応症候群	0 (0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	肝機能異常	4 (0.2)	0 (0)
	肝損傷	3 (0.2)	1 (0.1)
	胆石症	0 (0)	2 (0.1)
	急性胆嚢炎	1 (0.1)	0 (0)
	胆汁うつ滞	0 (0)	1 (0.1)
	肝不全	0 (0)	1 (0.1)
	脂肪肝	1 (0.1)	0 (0)
	高ビリルビン血症	1 (0.1)	0 (0)
	肝障害	0 (0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	3 (0.2)	1 (0.1)
	関節痛	1 (0.1)	1 (0.1)
	滑液包炎	0 (0)	1 (0.1)
	出血性関節症	0 (0)	1 (0.1)
	筋痙攣	0 (0)	1 (0.1)
	筋力低下	0 (0)	1 (0.1)
	筋骨格痛	1 (0.1)	0 (0)
	筋肉痛	1 (0.1)	1 (0.1)
	変形性関節症	0 (0)	1 (0)
生殖系および乳房障害	側弯症	1 (0.1)	0 (0)
	亀頭包皮炎	0 (0)	3 (0.2)
	勃起不全	2 (0.1)	0 (0)
	乳頭痛	0 (0)	1 (0.1)
	乳頭腫脹	0 (0)	1 (0.1)
	陰茎分泌物	0 (0)	1 (0.1)
	陰茎腫脹	0 (0)	1 (0.1)
	前立腺炎	1 (0.1)	1 (0.1)
	陰部そう痒症	0 (0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	回転性めまい	2 (0.1)	4 (0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類（器官別大分類）	副作用名（基本語）	発現件数（頻度（%）※1）	
		プラセボ群	Empa 10mg 群
耳および迷路障害 (つづき)	耳石症	1 (0.1)	0 (0)
	耳鳴	0 (0)	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	貧血	1 (0.1)	1 (0.1)
	二血球減少症	0 (0)	1 (0.1)
	凝血異常	1 (0.1)	0 (0)
	白血球增加症	1 (0.1)	0 (0)
	赤血球增加症	0 (0)	1 (0.1)
	血小板減少症	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	2 (0.1)	2 (0.1)
	呼吸困難	2 (0.1)	1 (0.1)
	喘息	0 (0)	1 (0.1)
	アレルギー性鼻炎	0 (0)	1 (0.1)
精神障害	不安	0 (0)	1 (0.1)
	うつ病	1 (0.1)	0 (0)
	不眠症	1 (0.1)	0 (0)
	気分変化	0 (0)	1 (0.1)
	悪夢	1 (0.1)	0 (0)
眼障害	霧視	0 (0)	2 (0.1)
	眼充血	1 (0.1)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症	皮膚裂傷	0 (0)	2 (0.1)
	転倒	1 (0.1)	0 (0)
	過量投与	1 (0.1)	0 (0)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	0 (0)	1 (0.1)

ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

※1 少数以下第 2 位を四捨五入して算出

4) 慢性心不全患者を対象とした国際共同試験（1245.121）の日本人部分集団におけるデータ（慢性心不全承認時）

副作用発現状況

	プラセボ群	Empa 10mg 群
安全性評価対象例数	122 例	144 例
副作用発現例数	11 例	26 例
副作用発現割合 (%)	9.0%	18.1%

副作用の種類別発現頻度

副作用の種類（器官別大分類）	副作用名（基本語）	発現件数（頻度（%）※1）	
		プラセボ群	Empa 10mg 群
腎および尿路障害	頻尿	0 (0)	4 (2.8)
	慢性腎臓病	0 (0)	2 (1.4)
	腎機能障害	1 (0.8)	1 (0.7)
	腎障害	0 (0)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	脱水	1 (0.8)	4 (2.8)
	低血糖	3 (2.5)	2 (1.4)
	低ナトリウム血症	1 (0.8)	0 (0)
	食欲亢進	0 (0)	1 (0.7)
胃腸障害	便秘	0 (0)	3 (2.1)
	痔出血	1 (0.8)	0 (0)
	上腹部痛	0 (0)	1 (0.7)
	下痢	0 (0)	1 (0.7)
	口内乾燥	0 (0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	尿路感染	1 (0.8)	2 (1.4)
	肺炎	1 (0.8)	0 (0)
	急性腎盂腎炎	1 (0.8)	0 (0)
	膀胱炎	0 (0)	1 (0.7)
	性器カンジダ症	0 (0)	1 (0.7)
心臓障害	心不全	3 (2.5)	0 (0)
神経系障害	味覚異常	0 (0)	2 (1.4)
	脳血管発作	0 (0)	1 (0.7)
臨床検査	尿量増加	1 (0.8)	1 (0.7)
	尿中ブドウ糖陽性	0 (0)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	0 (0)	1 (0.7)
	湿疹	0 (0)	1 (0.7)

ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

※1 少数以下第 2 位を四捨五入して算出

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

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

（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一つの臨床検査として用いられているが、本剤の作用機序により、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 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 マウスに本剤 1000mg/kg/日（雄）及びラットに本剤 300mg/kg/日（雄）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{0-24h}）は、最大臨床推奨用量（1日1回25mg）のそれぞれ約33倍及び約19倍であった。

(解説)

雌雄マウス及び雌雄ラットを用いた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、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、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等の理由から、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

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 μ M 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 μ M 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。

(3) その他の薬理試験

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。10mg/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 10mg/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

エンパグリフロジンの経口投与による急性毒性を、げっ歯類を用いた単回投与毒性試験で検討した。マウス及びラットにおける急性毒性は弱く、致死量は 2000mg/kg を上回った。

(2) 反復投与毒性試験

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]
マウス Crl:CD1 (ICR)	経口/ 13 週間/ 0, 500, 750, 1000	<ul style="list-style-type: none"> ≥500mg/kg/日：摂餌量増加、肝重量・腎重量（雌）増加、尿細管肥大（雄）、尿細管巨大核（雄）、尿細管囊胞状過形成（雌）、肝小葉中間帶水腫性変化 ≥750mg/kg/日：尿細管囊胞状過形成（雄）、尿細管 Ki67 陽性細胞数増加・分裂像増加（雄） 1000mg/kg/日：尿細管単細胞壊死（雄）、死亡 1 例（雄） 	500 未満
ラット Crl:WI (Han)	経口/ 26 週間及び 13 週間の休薬期 間/ 0, 30, 100, 700	<ul style="list-style-type: none"> ≥30mg/kg/日：摂餌量増加、体重増加量減少、赤血球数減少（雌）、血中グルコース・アルブミン（雌）減少、BUN 増加、尿糖、結晶尿（雌）、腎重量増加、肺重量（雄）・胸腺重量減少（雄）、副腎束状帶肥厚・球状帶空胞化、腎鉄質沈着増加（雄）・甲状腺濾胞細胞肥大（雄）、肝細胞空胞化 ≥100mg/kg/日：Cl⁻（雄）・血清蛋白（雌）減少、尿量増加、ケトン尿（雄）、リンパ球数・白血球数減少（雄）、肝重量増加、腎鉄質沈着増加（雌）、臍臍空胞化（雄） 700mg/kg/日：雌 1 例 8 日目・雄 1 例 38 日目に死亡。被毛汚れ、軟便、腹部膨満（雄）、ヘマトクリット減少（雌）、ヘモグロビン減少、ALP・ALT・AST・無機リン増加、Na・Cl（雌）・アルブミン（雄）減少、ケトン尿（雌） 休薬期間：腎鉄質沈着増加、体重増加量減少（雌）、リンパ球数（雌）・白血球数減少（雄） 	100
イヌ ビーグル	経口/ 52 週間及び 13 週間の休薬期 間/ 0, 10, 30, 100	<ul style="list-style-type: none"> ≥10mg/kg/日：軟便 ≥30mg/kg/日：体重増加量減少、副腎球状帶空胞化 100mg/kg/日：脱水、削瘦、摂餌量減少、体重減少、Na・Cl 減少、AST 増加、血中グルコース減少、間質性腎炎/尿細管腎症 休薬期間：特記すべき所見なし 	10

エンパグリフロジンの主要反復投与毒性試験を、Crl:CD1 (ICR) マウス、Crl:WI (Han) ラット及びビーグル犬を用いて、それぞれ最長 13 週間、26 週間及び 52 週間の期間で実施した。トキシコキネティクス試験により、試験に用いたいづれの動物種においても、高濃度かつ用量増加に伴ったエンパグリフロジンの全身曝露が示された。毒性の多くは尿中にグルコースを排泄する薬理作用に関連するものであり、主な所見としては、体重増加量減少、軟便、血中グルコース減少、蛋白質異化、糖新生及び電解質不均衡を反映する血清指標の変動並びに尿量増加及び尿糖等の尿の変化がみられた。病理組織学的変化は一貫して腎臓にみられ、所見としては尿細管腎症及び間質性腎炎（イヌ）、腎鉱質沈着（ラット、イヌ）、尿細管巨大核、尿細管単細胞壊死、尿細管囊胞状過形成及び尿細管肥大（マウス）が認められた。げっ歯類の試験では雄の全身曝露量が雌より低かったため、げっ歯類に関する曝露量比は雄との比較で表示した。イヌの全身曝露量は雌雄間で同程度であった。ラット及びイヌの主要試験で得られた NOAEL における AUC_{0-24,ss} は、日本人 25mg/日における AUC_{0-24,ss} の 7 倍及び 13 倍であった。

（3）遺伝毒性試験

エンパグリフロジンは、標準的バッテリーである *in vitro* での細菌を用いる遺伝子突然変異試験 (Ames 試験) 及び染色体異常試験 (L5178Y tk^{+/-}マウスリンフォーマ試験) 並びに *in vivo* 遺伝毒性試験（ラット骨髄小核試験）において遺伝毒性を示さなかった。

（4）がん原性試験

2 年間のがん原性試験を、Crl:CD1 (ICR) マウス及び Crl:WI (Han) ラットで実施した。雌マウスでは、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 1000mg/kg/日の雄マウスに発生したが、日本人 25mg/日における臨床曝露量の 8 倍に相当する 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、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/日で投与したところ、腸間膜リンパ節の血管腫がみられたが、日本人 25mg/日における臨床曝露量の 19 倍に相当する 300mg/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。300 及び 700mg/kg/日のラットで精巣に良性の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変化であり、ヒトへの外挿性はないと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

試験	動物種	投与量 [mg/kg/日]	無毒性量 [mg/kg/日] (曝露量比 ^{a)})	
			母動物一般毒性	胚・胎児発生
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	経口/100, 300, 700	300 (35)	700 (114)
胚・胎児発生に関する試験	ラット	経口/100, 300, 700	100 (16)	300 (35)
	ウサギ	経口/100, 300, 700	300 (94)	300 (94)
出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	ラット	経口/10, 30, 100	100 (12)	10 ^{b)} (1)

a) : 曝露量比は、最終試料採取日の $AUC_{0-24,ss}$ と、日本人 25mg における $AUC_{0-24,ss}$ の $6460\text{nM}\cdot\text{h}$ との比率として算出した。ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験における曝露量は、胚・胎児発生に関する試験で得られたトキシコキネティクスデータを用いて算出した。

b) : F1 新生児毒性に関する無毒性量

エンパグリフロジンの生殖発生毒性試験をラット及びウサギで実施した。エンパグリフロジンは、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で、日本人 25mg/日における臨床曝露量の 114 倍の曝露量で、受胎能及び着床までの初期胚発生に影響を及ぼさなかった。エンパグリフロジンは、ラット及びウサギにおいて、日本人 25mg/日における臨床曝露量の 35 倍及び 94 倍の曝露量又は母動物毒性を示さない用量で催奇形性を示さなかった。エンパグリフロジンのラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験において、母動物の一般毒性及び F1 新生児の成長に関する無毒性量は、日本人 25mg/日における臨床曝露量の 12 及び 1 倍であった。

(6) 局所刺激性試験

エンパグリフロジンは皮膚に対する感作性又は刺激性を示さず、眼刺激性も認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性

マウス、ラット及びイヌを用いた毒性試験で、エンパグリフロジンに免疫毒性は認められなかった。

2) 光毒性評価

光吸収スペクトル並びに¹⁴C-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を一般毒性試験、臨床試験の結果と合わせて評価した結果、光毒性のリスクはないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ジャディアンス錠[®]10mg, ジャディアンス[®]錠 25mg

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

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

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：

・RMP のリスク最小化活動のために作成された資材

ジャディアンスを服用される患者さんへ：2型糖尿病

ジャディアンスを服用される患者さんへ：慢性心不全

「I. 概要に関する項目」を参照すること。

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：SGLT2 阻害剤 (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)

7. 国際誕生年月日

2014年4月17日

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
ジャディアンス [®] 錠 10mg	2014年12月26日	22600AMX01387000	2015年2月24日	2015年2月24日
ジャディアンス [®] 錠 25mg	2014年12月26日	22600AMX01386000	2015年2月24日	2015年2月24日

X. 管理的事項に関する項目

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

(10mg 錠)

効能追加及び用法用量の追加：2021年11月25日

追加された効能又は効果：慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

追加された用法及び用量：

<慢性心不全>

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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2型糖尿病 (10mg 錠, 25mg 錠)

8年間：2014年12月26日～2022年12月25日

慢性心不全 (10mg 錠)

4年間：2021年11月25日～2025年11月24日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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
ジャディアンス [®] 錠 10mg	3969023F1023	3969023F1023	124012201	622401201
ジャディアンス [®] 錠 25mg	3969023F2020	3969023F2020	124013901	622401301

14. 保険給付上の注意

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 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)
- 2) Sarashina A. *et al.* : Drug Metab Pharmacokinet. 2013 ; 28(3) : 213-9. (PMID: 23149871)
- 3) 社内資料 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)
- 4) 社内資料 健康被験者における PD 試験 (1245.16 試験) (2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.7.6.3.1)
- 5) 社内資料 食事の影響及び用量比例性試験 (1245.79 試験) (2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.7.6.1.2)
- 6) 社内資料 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)
- 7) 社内資料 国内第 II 相用量検討及び長期安全性試験 (1245.38 試験) (2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.7.6.4.10)
- 8) 社内資料 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)
- 9) 社内資料 国際共同第 III 相延長試験 (1245.31 試験) (2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.7.6.4.7)
- 10) 社内資料 国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験) (2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.7.6.4.14)
- 11) 社内資料 インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (1245.33 試験) (2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.7.6.4.8)
- 12) 社内資料 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした腎機能障害試験 (1245.53 試験) (2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.7.6.2.8)
- 13) Macha S. *et al.* : Diabetes Obes Metab. 2014 ; 16(3) : 215-22. (PMID: 23859488)
- 14) Macha S. *et al.* : Diabetes Obes Metab. 2014 ; 16(2) : 118-23. (PMID: 23859534)
- 15) 社内資料：国際共同第III相試験 (2021 年 11 月 25 日承認, CTD 2.7.6.1.1)
- 16) 社内資料：国際共同第III相試験 (2021 年 11 月 25 日承認, CTD 2.7.6.1.2)
- 17) Kanada S. *et al.* : J Diabetes Invest. 2013 ; 4(6) : 613-7. (PMID: 24843716)
- 18) Sarashina A. *et al.* : Clin Ther. 2014 ; 36(11) : 1606-15. (PMID: 25199997)
- 19) Terauchi Y. *et al.* : Diabetes Ther. 2019 Jun; 10(3): 951-963. (PMID: 30912033)
- 20) Sone H. *et al.* : Diabetes Obes Metab. 2020; 22(3): 417-426. (PMID: 31692244)
- 21) Gerich JE. : Diabetic Med. 2010 ; 27 : 136-42. (PMID: 20546255)
- 22) 社内資料 非臨床薬効薬理試験 (*in vivo* 単回) (2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.6.2.2.4)
- 23) Thomson SC. *et al.* : Am J Cardiol. 2019 ; 124 Supple 1 : S28-S35. (PMID: 31741437)
- 24) Zelniker TA. *et al.* : J Am Coll Cardiol. 2018 ; 72(15) : 1845-1855. (PMID: 30075873)
- 25) Griffin M. *et al.* : Circulation. 2020 ; 142(11) : 1028-1039. (PMID: 32410463)
- 26) Park SH. *et al.* : Cardiovasc Diabetol. 2020 ; 19(1) : 19. (PMID: 32070346)
- 27) Oh CM. *et al.* : Korean Circ J. 2019 ; 49(12) : 1183-1195. (PMID: 31456369)
- 28) Abdurrahim D. *et al.* : Cardiovasc Res. 2018 ; 114(14) : 1843-1844. (PMID: 30295756)
- 29) Li C. *et al.* : Cardiovasc Diabetol. 2019 ; 18(1) : 15. (PMID: 30710997)
- 30) Lin B. *et al.* : Cardiovasc Diabetol. 2014 ; 13 : 148. (PMID: 25344694)
- 31) 社内資料 非臨床薬効薬理試験 (*in vitro*) (2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.6.2.2.3)
- 32) 社内資料 非臨床薬効薬理試験 (*in vivo* 反復) (2014 年 12 月 26 日承認, CTD 2.6.2.2.4)
- 33) Yurista SR. *et al.* : Eur J Heart Fail. 2019 ; 21(7) : 862-873. (PMID: 31033127)
- 34) Santos-Gallego CG. *et al.* : J Am Coll Cardiol. 2019 ; 73(15) : 1931-1944. (PMID: 30999996)
- 35) Macha S. *et al.* : J Diabetes Res Clin Metab. 2012 ; 1 : 14.
- 36) 社内資料 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)
- 37) 社内資料 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)
- 38) Macha S. *et al.* : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51(2) : 132-40. (PMID: 23253948)

- 39) 社内資料 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)
- 40) 社内資料 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)
- 41) Brand T. *et al.* : Adv Ther. 2012 ; 29(10) : 889-99. (PMID: 23054692)
- 42) Friedrich C. *et al.* : Clin Ther. 2013 ; 35(1) : A33-A42. (PMID: 23328275)
- 43) Macha S. *et al.* : Diabetes Obes Metab. 2013 ; 15(4) : 316-23. (PMID: 23094794)
- 44) Macha S. *et al.* : Clin Ther. 2013 ; 35(3) : 226-35. (PMID: 23497760)
- 45) 社内資料 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)
- 46) Macha S. *et al.* : Clin Drug Invest. 2013 ; 33(5) : 351-7. (PMID: 23512637)
- 47) 社内資料 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)
- 48) 社内資料 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)
- 49) 社内資料 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)
- 50) 社内資料 ヒトADME試験 (1245.8 試験) (2014年12月26日承認, CTD 2.7.6.2.2)
- 51) 社内資料 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)
- 52) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝) (2014年12月26日承認, CTD 2.6.4.6)
- 53) 社内資料 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)
- 54) 社内資料 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)
- 55) 社内資料 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)
- 56) 社内資料 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)
- 57) 社内資料 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)
- 58) 社内資料 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)
- 59) 社内資料 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)
- 60) 社内資料 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)
- * 社内資料：日本ベーリンガーイング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

EU では 2014 年 5 月に承認され、ドイツ、イギリス等で発売されている。米国では 2014 年 8 月に承認され、発売されている。2021 年 11 月現在、日本を含め世界 120 カ国で承認されている。

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び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。

効能又は効果

<ジャディアンス錠 10mg・25mg>

2 型糖尿病

<ジャディアンス錠 10mg>

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

用法及び用量

<2 型糖尿病>

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 回に增量することができる。

<慢性心不全>

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。

主な外国での発売状況（2021 年 11 月現在）

国名	米国
販売名	JARDIANCE tablets (10mg), JARDIANCE tablets (25mg)
発売年	2014 年
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> JARDIANCE (エンパグリフロジン) 10mg 錠は、淡黄色、円形、両凸で、はす縁のあるフィルムコート錠で、片面に「S10」、反対面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されている。 JARDIANCE (エンパグリフロジン) 25mg 錠は、淡黄色、楕円形、両凸のフィルムコート錠で、片面に「S25」、反対面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されている。
効能・効果	<p>JARDIANCE は、</p> <ul style="list-style-type: none"> 成人 2 型糖尿病患者において血糖コントロールを改善するために食事療法及び運動療法の補助療法 2 型糖尿病及び心血管疾患有する成人患者に対する心血管死のリスク減少 左室駆出率の低下した心不全成人患者の心血管死及び心不全による入院のリスク減少として適応される。
用法・用量	<p>(1) 開始前</p> <ul style="list-style-type: none"> JARDIANCE 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。 体液量減少が認められる患者においては、JARDIANCE 投与開始前にこれを是正すること。 <p>(2) 推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> JARDIANCE の推奨用量は 1 日 1 回朝に 10mg であり、食事の有無に関しては問わない。 追加的な血糖コントロールのために、忍容性がある患者においては 25mg に增量することができる。 eGFR が 30mL/min/1.73 m² 未満の患者では、血糖コントロールを目的とした JARDIANCE の投与は推奨されない。 次の患者においては推奨用量に関する十分なデータがない。 <ul style="list-style-type: none"> eGFR が 30mL/min/1.73 m² 未満の 2 型糖尿病及び確定診断された心血管疾患有する患者 eGFR が 20mL/min/1.73 m² 未満の左室駆出率の低下した心不全患者 血液透析患者の使用は禁忌である。

国名	EU
販売名	JARDIANCE 10 mg film-coated tablets, JARDIANCE 25 mg film-coated tablets
発売年	2014年(イギリス), 他
剤形・含量	<p>錠剤 フィルムコート錠 10mg錠： 円形, うすい黄色, はす縁の両凸のフィルムコート錠で, 片面に「S10」, 反対面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されている。</p> <p>25mg錠： 楕円形, うすい黄色, 両凸のフィルムコート錠で, 片面に「S25」, 反対面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されている。</p>
効能・効果	<p><u>2型糖尿病</u> Jardiance はコントロール不十分な成人の 2型糖尿病の治療において食事療法及び運動療法の補助療法として適応される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 忍容性がないため, メトホルミンの使用が不適切と考えられる場合の単独療法 ・ 他の糖尿病治療薬との併用療法 <p>併用療法, 血糖コントロール及び心血管イベントに対する効果, 及び試験対象とした患者集団に関しては欧州添付文書内の記述を参照のこと。</p> <p><u>心不全</u> Jardiance は成人における駆出率が低下した症候性慢性心不全の治療として適応される。</p>
用法・用量	<p>用量</p> <p><u>2型糖尿病</u> 推奨される開始用量は, 単独療法及び他の糖尿病治療薬との併用療法について, エンパグリフロジンとして 1 日 1 回 10mg である。10mg のエンパグリフロジンの 1 日 1 回投与に忍容性があり, eGFR が 1 回の測定で $60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 以上であり, より厳格な血糖コントロールが必要な患者では, 用量を 1 日 1 回 25mg に增量することができる。1 日最高投与量は 25mg である。</p> <p><u>心不全</u> 推奨される用量は, エンパグリフロジンとして 1 日 1 回 10mg である。</p> <p><u>全ての適応症</u> 本剤をスルホニル尿素薬又はインスリンと併用する場合, 低血糖症のリスクを低減するためスルホニル尿素薬又はインスリンの減量を検討してもよい。</p> <p>服用を忘れた場合は, 患者が気付いたときに直ちに服用することが望ましい。同日に倍量を服用しないこと。</p> <p><u>特殊な集団</u> <p><u>腎機能障害患者</u> 2型糖尿病患者において, エンパグリフロジンの血糖に対する有効性は腎機能に依存している。eGFR 又は CrCl に基づいた用量調節の推奨は欧州添付文書内の一覧表を参照のこと。 作用機序により, エンパグリフロジンの血糖に対する有効性は腎機能に依存している。1 回の測定で eGFR が $60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 以上又は CrCl が 60mL/min 以上の患者では, 用量調節を必要としない。 2型糖尿病の治療において, 1 回の測定で eGFR が $60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 未満又は CrCl が 60mL/min 未満の患者では, エンパグリフロジンを開始すべきでない。eGFR の $60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 未満又は CrCl の 60mL/min 未満への低下が持続し, エンパグリフロジンに忍容性がある患者では, エンパグリフロジンの用量を調整するか, 又は, 1 日 1 回 10mg で維持すべきである。eGFR が継続して $60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 未満又は CrCl が継続して 45mL/min 未満の場合は, エンパグリフロジンを中止すべきである。 心不全患者の治療においては, 2型糖尿病の合併の有無に関わらず, eGFR が $20\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 又は CrCl が 20mL/min に低下するまでは, エンパグリフロジンを 1 日 1 回 10mg で開始もしくは継続することができる。 末期腎疾患(ESRD)患者又は透析患者では効果が期待できないため, これらの患者に本剤を使用しないこと。</p> <p><u>肝機能障害患者</u> 肝機能障害患者には用量調節を必要としない。重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する。重度の肝機能障害患者の治療経験は少ないため, この集団での使用は推奨されない。</p> </p>

	<p>高齢患者 年齢による用量調節は推奨されない。75歳以上の患者では、体液量減少のリスク増加を考慮すること。85歳以上の患者では治療経験が少ないため、これらの患者でエンパグリフロジン療法を開始することは推奨されない。</p> <p>小児患者 小児及び青年に投与した場合のエンパグリフロジンの安全性及び有効性は確立されていない。使用経験がない。</p> <p>用法 本剤は食事の有無にかかわらず投与でき、かまずに水で服用する。</p>
--	--

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦, 9.6 授乳婦等」の記載は以下のとおりであり, FDA, 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

9.5 妊婦

妊娠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、2型糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。本剤の動物実験（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、腎孟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。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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 (2021年8月)	<p>Pregnancy Risk Summary Based on animal data showing adverse renal effects, JARDIANCE is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.</p> <p>The limited available data with JARDIANCE 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 <i>Clinical Considerations</i>].</p> <p>In animal studies, adverse renal changes were observed in rats when empagliflozin was 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.</p> <p>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.</p> <p>Clinical Considerations <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk:</i> 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.</p> <p>Lactation Risk Summary There is limited information regarding the presence of JARDIANCE in human milk, the effects of JARDIANCE on the breastfed infant or the effects on milk production. Empagliflozin is present in the milk of lactating rats [see <i>Data</i>]. Since human kidney maturation occurs <i>in utero</i> and during the first 2 years of life when lactational exposure may occur, there may be risk to the developing human kidney.</p> <p>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 JARDIANCE is not recommended while breastfeeding.</p>

オーストラリアの 添付文書 (2021年5月)	<p>Use in pregnancy (Category D*¹)</p> <p>There are limited data from the use of JARDIANCE in pregnant women. It is recommended to avoid the use of JARDIANCE during pregnancy unless clearly needed.</p> <p>Empagliflozin administered during the period of organogenesis was not teratogenic at doses up to 300 mg/kg in the rat or rabbit, which corresponds to approximately 48- and 122-times or 128- and 325-times the clinical dose of empagliflozin based on AUC exposure associated with the 25 mg and 10 mg doses, respectively. Doses of empagliflozin causing maternal toxicity in the rat also caused the malformation of bent limb bones at exposures approximately 155- and 393-times the clinical dose associated with the 25 mg and 10 mg doses, respectively. Maternally toxic doses in the rabbit also caused increased embryofetal loss at doses approximately 139- and 353-times the clinical dose associated with the 25 mg and 10 mg doses, respectively.</p> <p>Empagliflozin administered to female rats from gestation day 6 to lactation day 20 resulted in reduced weight gain in offspring at >30 mg/kg/day (maternal exposures approximately 4- and 11-times those seen with a clinical dose of 25 mg and 10 mg, respectively). No adverse effects on postnatal development were noted at 10 mg/kg/day (maternal exposures approximately equivalent to those seen with a clinical dose of 25 mg).</p> <p>Specialised studies in rats with other members of the pharmacological class have shown toxicity to the developing kidney in the time period corresponding to the second and third trimesters of human pregnancy. Similar effects have been seen for empagliflozin at approximately 11 times the clinical AUC exposure associated with the 25 mg dose. These findings were absent after a 13-week drug-free recovery period. JARDIANCE should be used in pregnancy only if the expected benefit to the patients justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>Use in lactation</p> <p>No data in humans are available on excretion of empagliflozin into milk. Available nonclinical data in animals have shown excretion of empagliflozin in milk. Reduced body weight was observed in rats exposed to empagliflozin <i>in utero</i> and through the consumption of maternal milk (see Use in pregnancy (Category D)). Adverse effects on renal development have been observed in juvenile rats treated with other members of this pharmacological class. Similar effects were seen with empagliflozin but the findings were absent after a 13 week drug-free recovery. A risk to human newborns/infants cannot be excluded. It is recommended to discontinue breast feeding during treatment with JARDIANCE.</p> <p>* 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.</p>
-------------------------------	---

(2) 小児等に関する記載

本邦における「9.7 小児等」の記載は以下のとおりである。

特定の背景を有する患者

9.7 小児等

小児等を対象とした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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年8月)	JARDIANCE の安全性及び有効性は小児患者では確立されていない。
EU の添付文書 (2021年6月)	小児及び青年に投与した場合のエンパグリフロジンの安全性及び有効性は確立されていない。使用経験がない。

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

(1) 粉砕

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

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グルハイム株式会社
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グルハイム株式会社
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