ジャディアンス錠 25mg
ジャディアンス錠 10mg
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

エンパグリフロジン

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Proprietary confidential information
© 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　起原又は発見の経緯 3
2.　開発の経緯 3
2.1　品質に関する試験の概略 5
2.2　非臨床試験の概略 5
2.2.1　薬理試験 5
2.2.2　薬物動態試験 6
2.2.3　毒性試験 7
2.3　臨床試験の概略 8
3.　特長および有用性 9

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 起原又は発見の経緯

エンパグリフロジン（治験成分記号：BI 10773）は，ベーリンガーインゲルハイム社が開発した選択性の高い経口ナトリウム-グルコース共役輸送担体-2（SGLT2）阻害薬であり，腎の尿細管に存在する SGLT2 を阻害し，グルコースの再吸収を抑えることで，血中のグルコース濃度を低下させる新規の糖尿病治療薬である。

腎臓は血糖値の調節に関与しており，新規糖尿病治療薬の標的となり得る。SGLT2 は主に近位尿細管に発現し，腎におけるグルコース再吸収の約 90%を担っている［CTD 5.4-42_R05-0938, CTD 5.4-43_R05-0939］。SGLT2 を阻害することにより，グルコースの再吸収を減少させ，それによって尿中へのグルコース排泄を促進し，結果として血糖値を低下させる。SGLT2 阻害薬の作用機序はインスリン非依存的であるため，低血糖リスクは低い。さらに，グルコース排泄量の増加に伴うカロリー減少による体重減少や，軽微な利尿作用によるものと考えられる血圧の低下が期待される［CTD 5.4-50_P09-04075，CTD 5.4-51_P12-00692，CTD 5.4-52_R12-3769］。

以上より，エンパグリフロジンは 2 型糖尿病患者に対する新たな治療選択肢になりうると考えられたため開発を進めた。

2. 開発の経緯

本剤の開発に際して実施した品質，非臨床および臨床試験の種類および実施期間を［図 2: 1］に，さらに，各試験の概略を以下の項に示す。開発に際しては，「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）（以下，「ガイドライン」）に沿って臨床試験を実施した。なお，開発の過程で実施した医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言における PMDA からの意見およびそれらの開発計画への反映は［CTD2.5_1.2.2 項］に記載した。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

資料の種類			20[redacted]年 平成[redacted]年	20[redacted]年 平成[redacted]年	20[redacted]年 平成[redacted]年	20[redacted]年 平成[redacted]年	20[redacted]年 平成[redacted]年	20[redacted]年 平成[redacted]年	20[redacted]年 平成[redacted]年	20[redacted]年 平成[redacted]年	20[redacted]年 平成[redacted]年	CTDモジュール
品質	原薬		[redacted]									3.2.S
	製剤											3.2.P
非臨床	薬理試験											4.2.1
	薬物動態試験 （吸収、分布、代謝、排泄）											4.2 2
	毒性試験	単回投与毒性試験										4.2 3.1
		反復投与毒性試験										4.2 3.2
		遺伝毒性試験										4.2 3.3
		がん原性試験										4.2 3.4
		生殖発生毒性試験										4.2 3.5
		局所刺激性試験										4.2 3.6
		その他の毒性試験										4.2 3.7
臨床	第I相	生物薬剤学試験										5.3.1
		臨床薬物動態（PK）試験										5.3 3
		臨床薬力学（PD）試験										5.3.4
	第II相	有効性及び安全性試験										5.3 5
	第III相	有効性及び安全性試験										5.3 5

図 2: 1　　開発の経緯図

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1 品質に関する試験の概略

1 日 1 回の投与で，適切な吸収が達成できる安定な経口固形製剤であることを製剤設計の方針とし，エンパグリフロジンの物理化学的性質及び生物学的性質を考慮して，一般的な即放性のフィルムコート錠を選択した。

製剤開発の過程においては，臨床試験用製剤 1（TF1），臨床試験用製剤 2（TF2）および市販予定製剤（FF）を開発した。

FF は，第 I 相試験の一部と第 III 相試験のすべてにおいて使用した。TF2 と FF を溶出試験や相対的バイオアベイラビリティ試験で比較したところ，同等の溶出性と吸収性を示した。

第 III 相試験においては, 臨床用量が 10 mg または 25 mg に推定されたことから, 主に含量 10 mg と含量 25 mg の FF を用いた。そこでこの 2 製剤の生物学的同等性を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付，医薬審第 487 号，一部改正：平成 24 年 2 月 29 日付，薬食審査発 0229 第 10 号）別添「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って評価した。

25 mg の FF と 10 mg の FF の溶出挙動は，すべての溶出試験条件下で同等性評価の判定基準を満たしたことから，これらは生物学的に同等であると考えられた。

長期保存試験，加速試験および苛酷試験の結果から，申請する容器及び施栓系で包装した本剤は極めて安定であることが確認された。安定性試験で経時的な変化及び変動が認められなかったことから，[redacted]，36 カ月の有効期間を設定した。[redacted]。

2.2 非臨床試験の概略

エンパグリフロジンの非臨床評価は，薬効薬理，薬物動態および毒性試験で詳細に行われた。エンパグリフロジンの選択性および効力を，その他の SGLT および GLUT 輸送体ならびにその他の 98 種類の酵素および受容体パネルに対して検討した。有効性は 2 型および 1 型糖尿病の動物疾患モデルにおいて検討した。薬物動態試験では，血漿中濃度プロファイル，組織分布，代謝および排泄を検討した。エンパグリフロジンのマウスおよびラットを用いた単回投与毒性試験，マウス（最長 13 週間），ラット（最長 26 週間）およびイヌ（最長 52 週間）を用いた反復投与毒性試験，ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験，マウスおよびラットを用いた 2 年間がん原性試験ならびに雄マウスの腎腫瘍発生機序検討試験，細菌および哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験ならびにラットを用いた *in vivo* 遺伝毒性試験，マウスおよびウサギを用いた局所刺激性試験および感作性試験を実施した。また，イヌの単回投与毒性，免疫毒性および光毒性の有無についての評価を実施した。さらに, 原薬中の不純物について一般毒性および遺伝毒性を評価した。

2.2.1 薬理試験

エンパグリフロジンは糖尿病および正常血糖動物において腎臓によるグルコースの再吸収を阻害し，尿中グルコース排泄量を増加させる。この作用機序により，単回および反復経口投与した糖尿病げっ歯類において，血中グルコース濃度を低下させた。糖尿病ラットにおける 1 日 1 回反

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

復経口投与は，摂食時および空腹時血中グルコース濃度の低下から明らかなように，血糖コントロールの著明改善をもたらし，耐糖能を増強し，HbA_{1c} 値を低下させた。

エンパグリフロジンの作用機序は，インスリン経路および β 細胞機能に依存したものではなく，現在臨床において使用されている 2 型糖尿病治療薬の機序とも異なっており，従来の薬剤の機序を補完するものである。したがって，Zucker 糖尿病肥満（ZDF）ラットにおいて評価したところ，エンパグリフロジンは作用機序の異なるビグアナイド薬，スルホニル尿素薬，α-グルコシダーゼ阻害剤，ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤，グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体アゴニスト，インスリンおよびチアゾリジン薬などのすべての薬剤の作用に対して付加的な作用を示すことが明らかとなった。

また，エンパグリフロジンは高脂肪食下のげっ歯類において，尿糖排泄作用により尿中への熱量消失を引き起こし，結果として体重増加を抑えた。

エンパグリフロジンのその他の作用は一連の副次的薬理および安全性薬理試験で評価した。エンパグリフロジンは中枢神経系，呼吸系，胃腸管系，肝臓および心血管系に対して影響を及ぼさなかった。腎機能に対する影響は予想される薬理作用に限定されていた。

また，エンパグリフロジンの低血糖リスクは低く，体重増加を抑制させる可能性があり，大血管および細小血管合併症の抑制効果が見込まれることから，2 型糖尿病患者に対する革新的な治療法となり得ると結論づけられる。

2.2.2 薬物動態試験

マウス（CD-1），ラット（Wistar，Wistar Han，Long Evans および ZDF），イヌ（ビーグル）およびヒトにおけるエンパグリフロジンの薬物動態および代謝物プロファイルを検討した。薬物動態および代謝試験に用いた動物種および系統は，毒性試験と同じものとした。毒性試験では，反復投与後のエンパグリフロジンの血漿中濃度プロファイル，すなわちトキシコキネティクスを検討した。マウス，ラット，イヌおよびヒトにおけるエンパグリフロジンおよび[^{14}C]エンパグリフロジンの血漿中濃度プロファイル，血漿蛋白結合，血球分配およびマスバランスを検討した。ラットにおける組織分布／定量的全身オートラジオグラフィー，胎盤通過，乳汁中排泄および胆汁中排泄を検討した。[^{14}C]エンパグリフロジンの代謝物プロファイルおよび同定は，*in vitro* ではラット，イヌおよびヒトの肝細胞ならびにマウス，ラットおよびヒトの腎および肝ミクロソーム，サイトゾルおよび S9 画分を用いて，*in vivo* ではマウス，ラット，イヌおよびヒトの血漿，尿および糞を用いて検討した。エンパグリフロジンと代謝酵素およびトランスポーターとの相互作用は，遺伝子組換え酵素，肝ミクロソーム，肝細胞，Caco-2 細胞，MDCK-MDR1 細胞，遺伝子導入 HEK293 細胞および遺伝子導入アフリカツメガエル卵母細胞を用いて *in vitro* で検討した。

<u>吸収</u>

検討したすべての動物種において，経口投与後のエンパグリフロジンの吸収は良好であり，毒性試験においても十分な血漿曝露量が得られていた。ラットおよびイヌの毒性試験において，経口投与後の血漿曝露量はほぼ用量に比例して増加した。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

分布

[^{14}C]エンパグリフロジンの血漿蛋白結合率は, マウスで 88.1%, ラットで 90.5%, ウサギで 91.1%, イヌで 88.8%およびヒトで 83.7%であった。[^{14}C]エンパグリフロジンの血球への分配は, 検討したすべての動物種において中程度であった。

代謝

エンパグリフロジンの主要代謝経路は，ヒトではグルクロン酸抱合であったが，マウス，ラットおよびイヌでは酸化であった。ヒトにおいて，複数の UGT 分子種により 3 種類のグルクロン酸抱合代謝物が生成された。

排泄

マウス，ラットおよびイヌに[^{14}C]エンパグリフロジンを経口および静脈内投与後の尿中放射能排泄率は 3.5～45%，糞中放射能排泄率は 41～82%であり，[^{14}C]エンパグリフロジンの主排泄経路は糞中であった。ヒトに[^{14}C]エンパグリフロジンを単回経口投与した[^{14}C]ADME 試験において, 未変化体は尿中放射能の 43.5%および糞中放射能の 82.9%を占めており, 未変化体の尿および糞中排泄率はそれぞれ 23.7 および 34.2%（合計 57.9%）であった。

2.2.3 毒性試験

エンパグリフロジンのマウスおよびラットを用いた単回投与毒性試験，マウス，ラットおよびイヌを用いた反復投与毒性試験，ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験，マウスおよびラットを用いた 2 年間がん原性試験，細菌および哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験ならびにラットを用いた *in vivo* 遺伝毒性試験，マウスおよびウサギを用いた局所刺激性試験および感作性試験を実施した。また，イヌの単回投与毒性，免疫毒性および光毒性の有無についての評価を実施した。さらに，原薬中の不純物について一般毒性および遺伝毒性の評価を行った。

これらの一連の非臨床安全性試験により，臨床使用時における高い安全域が示された。算出した曝露量比はヒトにおける最大推奨臨床用量の 25 mg/日に基づくものであり，この用量での $AUC_{0\text{-}24,ss}$ および $C_{max,ss}$ は日本人/外国人でそれぞれ 6460/4740 nM·h, $C_{max,ss}$ は 869/687 nM であった。

エンパグリフロジンの急性毒性を, マウスおよびラットを用いた単回投与毒性試験で検討した。また，イヌについては，短期反復投与毒性試験の成績より急性毒性を評価した。これらの成績から，いずれの動物種においても急性毒性は軽度であり，エンパグリフロジンの経口投与による概略致死量（ALD）は，マウスおよびラットで 2000 mg/kg 超，イヌで 500 mg/kg 超であった。

げっ歯類およびイヌを用いた反復投与毒性試験におけるエンパグリフロジン投与関連の毒性変化は, ヒトにおける最大推奨臨床用量をはるかに上回る用量のみで認められた。毒性標的器官は，心臓，前立腺，膵臓，甲状腺，肝臓および腎臓であった。すべての標的器官毒性には用量相関性がみられ，可逆的であった。また，臨床用量との比較により高い安全域が示されたことから，エンパグリフロジンを最大推奨臨床用量でヒトに投与したときの安全性の懸念は問題となるものではないと考えられる。エンパグリフロジンは，一連の *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験において遺伝毒性を示さなかった。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

エンパグリフロジンのがん原性の有無について，マウスおよびラットを用いた 2 年間がん原性試験で検討した。雌マウスまたは雌ラットにおいては，それぞれ 1000 mg/kg/日または 700 mg/kg/日までの用量で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臓の腺腫および癌が，1000 mg/kg/日群の雄マウスにのみ認められた。この雄マウスにおけるエンパグリフロジン誘発性の腎腫瘍の病理発生に関わる生物学的連鎖事象，その発生過程に関与する主要な要素およびそれら主要な要素のヒトへの外挿性をより十分に検討するため，一連の探索的毒性試験を実施した。そして，Weight of Evidence にもとづき評価した結果，雄マウスに誘発された腎腫瘍の病理発生機序はヒトに外挿性がないものと結論付けられた。700 mg/kg/日群の雄ラットにおいて腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度増加が認められた。腸間膜リンパ節の血管腫は本系統ラットの雄において高頻度にみられる自然発生腫瘍である。また，300 および 700 mg/kg/日群の雄において，精巣の良性間細胞腫の発生頻度が増加した。しかしながら，この所見には明らかな用量反応性がみられず，これに伴う間細胞過形成の発生頻度増加は認められないことから，エンパグリフロジン投与との直接の関連はないと考えられた。この系統のラットには，体重の変化が間細胞腫発生頻度の増加の原因となることが知られている。したがって，雄ラットにみられた腸間膜リンパ節の血管腫と精巣間細胞腫の発生はヒトに外挿性はないと考えられた。

2.3 臨床試験の概略

エンパグリフロジンの臨床開発は，海外では 20[redacted] 年 [redacted] 月から，国内においては，20[redacted] 年 [redacted] 月から開始した。国内外の試験を含む臨床データパッケージは［CTD2.5_1.3 項］，臨床試験成績の概要は［CTD2.5］にそれぞれ記載した。本項においては国内で実施された臨床試験を以下に示す。

20[redacted] 年 [redacted] 月より，日本人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（1245.5 試験）を実施した。対面助言時の機構の意見を踏まえ，日本人健康被験者での反復投与試験は実施せず，20[redacted] 年 [redacted] 月より，前期第 II 相試験として日本人 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）を実施した。

その後，国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月）と並行して，日本人 2 型糖尿病患者を含む国際共同第 III 相 24 週単独投与試験（1245.20 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月）に参加した。1245.20 試験の 24 週間の投与を終了した患者は，二重盲検法でエンパグリフロジンをさらに 52 週間継続投与する国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）に移行した。

これらに加え，ガイドラインに基づく既承認の経口血糖降下薬との併用下における安全性および有効性を検討する試験として 20[redacted] 年 [redacted] 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月に国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）を実施した。さらに，20[redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 月にかけて，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）を実施した。

以上，国内外で実施した品質，非臨床および臨床試験の結果から，このたび 2 型糖尿病に対する治療薬として承認申請するに至った。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 特長および有用性

1) HbA_{1c} 7.0%未満の目標値に対する高い達成率を示した

国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）では，ベースライン時点で HbA_{1c} が 7.0%以上の患者のうち，エンパグリフロジン 10 mg または 25 mg を投与した患者において，投与 12 週後に HbA_{1c} が 7.0%未満に低下した患者の割合はそれぞれ 19.0%および 32.1%であった。また，日本人 2 型糖尿病患者を含む国際共同第 III 相 24 週単独投与試験（1245.20 試験）での同基準の投与 24 週後の達成率は, エンパグリフロジン 10 mg または 25 mg でそれぞれ 34.2%および 43.3%であった。

糖尿病治療ガイド［CTD 5.4-46_R13-3739］で細小血管症の発症予防や進展の抑制のための目標として設定されている目標値は HbA_{1c} 7.0%未満であることから，エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg は現在の 2 型糖尿病の治療指針に沿った高い効果を示すと考えられる。

2) 既存のすべての経口血糖降下薬との併用により良好な血糖コントロールが示された

経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドラインに従い，既存の経口血糖降下薬（スルホニル尿素薬，ビグアナイド薬，チアゾリジン薬，DPP-4 阻害薬，α-グルコシダーゼ阻害薬およびグリニド薬）との併用時の安全性と有効性を確認することを目的として，国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）を実施した。いずれの基礎治療薬群においても，エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg は最初の 12 週間までに HbA_{1c} を大きく低下させ，その後は投与 52 週後まで緩やかな低下またはその効果の維持を示し，血糖コントロールに対する大幅な改善をもたらした。

エンパグリフロジンの作用機序はインスリン非依存的であるため，現在市販されているインスリン抵抗性改善系（チアゾリジン薬，ビグアナイド薬），インスリン分泌促進系（スルホニル尿素薬，グリニド薬，DPP-4 阻害薬）および食後過高血糖改善系（α-グルコシダーゼ阻害薬）とは作用機序が重複せず，併用することが容易であると考えられる。これらのことから，本剤は 2 型糖尿病患者に対する第 1 選択薬としての治療選択のみならず，第 2 選択薬としても使用しやすいプロファイルを有すると考えられる。

3) 体重低下作用および適度な血圧低下作用をもたらす

国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験），日本人 2 型糖尿病患者を含む国際共同第 III 相 24 週単独投与試験およびその延長試験である国際共同第 III 相延長試験（1245.20／1245.31 試験）および国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）において，エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg の体重減少作用について検討したところ，いずれも本剤投与開始後に臨床的に意味のある低下を示し，その後は投与 52 週後まで緩やかな低下またはその効果の維持を示した。さらに，同試験で収縮期血圧を検討したところ，体重減少と同様に，いずれも本剤投与開始後に臨床的に意味のある低下を示し，その後は投与 52 週後までその効果の維持を示した。

体重減少と至適な血圧コントロールは，2 型糖尿病患者の管理における 2 つの重要な要件である。チアゾリジン薬やスルホニル尿素薬では，副作用として体重増加が大きな問題となっているが，エンパグリフロジンは尿中にグルコースを排泄することに伴い体重を減少させるため，肥満

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

の解消に寄与することが期待される。これに加え，軽微な利尿作用によるものと考えられる血圧低下も認められていることから，糖尿病治療ガイド［CTD 5.4-46_R13-3739］で示されている 2 型糖尿病患者に対する治療方針に則した作用を有すると考えられる。

4) 血糖コントロールが極めて不良の 2 型糖尿病患者に対してより大きな効果を示す

HbA_{1c} のベースライン値が 10%以上の患者を対象（ベースライン値の平均値：11.56%）にエンパグリフロジン 25 mg を投与し，高度の 2 型糖尿病患者での有効性と安全性を確認した（1245.20 試験のオープンラベルパート）。投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの平均変化量は-3.04%であり，FPG のベースラインからの平均変化量は-78.6 mg/dL であった。一方で，体重のベースラインからの平均変化量は-1.78 kg，収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は-3.2 mmHg であり，体重と血圧に対する効果は二重盲検パートでエンパグリフロジン 25 mg を投与された患者（HbA_{1c} のベースライン値：7.86%）と同様であった。忍容性は良好であった。

以上のことから，エンパグリフロジン 25 mg は，高度の 2 型糖尿病患者での血糖コントロールに対してはより大きな効果を示すが，体重と血圧に対しては過度な作用は示さないことが示された。

5) 長期にわたる血糖降下作用を示す

国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験），日本人 2 型糖尿病患者を含む国際共同第 III 相 24 週単独投与試験およびその延長試験である国際共同第 III 相延長試験（1245.20／1245.31 試験）および国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）においてエンパグリフロジン 10 mg および 25 mg を 52 週間投与したところ，いずれも最初の 12 週間まで HbA_{1c} が大きく低下し，その後は投与 52 週後まで緩やかな低下またはその効果の維持を示した。

6) エンパグリフロジンはシタグリプチン 100 mg 投与時と同程度の効果を示した

日本人 2 型糖尿病患者を含む国際共同第 III 相 24 週単独投与試験（1245.20 試験）では，対照薬の 1 つとしてシタグリプチン 100 mg 群を設定した。エンパグリフロジンとシタグリプチン（100 mg 1 日 1 回）との比較は検証的な位置付けとはせず，有効性と安全性に関して探索的に比較した。その結果，HbA_{1c} の低下に関しては，エンパグリフロジン 10 mg 群はシタグリプチン 100 mg 群と差がなく，25 mg 群はシタグリプチン 100 mg 群よりもやや高い効果を示した。日本でのシタグリプチンの用法・用量は，「通常，成人にはシタグリプチンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる」としており，1245.20 試験での投与方法（初回から 1 日 1 回 100 mg）とは異なる。しかし，日本でのシタグリプチンの通常用量である 50 mg の倍の用量である 100 mg とエンパグリフロジン 10 mg が同様の効果を示し，25 mg でやや高い効果を示したことは，本剤の臨床現場での位置付けを示す 1 つの目安になり得ると考えられる。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7) 低血糖を起こしにくい

エンパグリフロジンの作用機序はインスリン非依存的であるため，低血糖を引き起こすリスクは低く，より安全に使用できることが期待される。本剤の単独療法での有効性および安全性を検討した，日本人 2 型糖尿病患者を含む国際共同第 III 相 24 週単独投与試験（1245.20 試験：24 週間投与）において，エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群で発現した confirmed hypoglycaemic AE（血糖値≤70 mg/dL または介助が必要とされるすべての事象と定義）の発現割合はいずれも 0.5%と低く，その割合はプラセボ群と同様であった。また，1245.20 試験からの延長試験である国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）の中間解析データによると，エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群の confirmed hypoglycaemic AE の発現割合は，先行試験である 1245.20 試験の 24 週時の発現割合と同一であり（いずれも 0.5%），依然として発現割合は低く，この発現割合はプラセボ群（0.9%）よりも低かった。国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）の投与 12 週時の安全性の成績では，エンパグリフロジン 10 mg 群では confirmed hypoglycaemic AE を発現した患者はおらず，エンパグリフロジン 25 mg 群では 109 名中 1 名のみであり，その後さらに 40 週間（合計 52 週間）投与を継続しても新たな confirmed hypoglycaemic AE は増えなかった。これらの confirmed hypoglycaemic AE の発現割合は，スルホニル尿素薬による基礎治療群を除き，他の経口血糖降下薬と併用投与したときの発現割合（1245.52 試験）とほぼ同様であった。

試験分類 5（国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした全試験）で行った Kaplan-Meier 法による confirmed hypoglycaemic AE の初回発現までの時間の解析の結果，プラセボ群とエンパグリフロジンの 2 用量群は類似したプロファイルを示した。プラセボ対照試験での confirmed hypoglycaemic AE の発現割合（プラセボ群 12.7%，エンパグリフロジン 10 mg 群 13.7%，エンパグリフロジン 25 mg 群 13.6%）を，試験別に層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）解析法を用いて比較したところ，エンパグリフロジン 10 mg のプラセボに対する調整リスク比は 1.166（95% CI：1.034～1.316），25 mg のプラセボに対する調整リスク比は 1.085（95% CI：0.966～1.218）であった。さらに，負の二項回帰モデルを用いてプラセボ対照試験の confirmed hypoglycaemic AE の発現割合を比較したところ（この解析には confirmed hypoglycaemic AE が 1 件以上みられた試験のみを含めた），エンパグリフロジン群の調整後の発現割合はプラセボ群と同程度であった（10 mg 群 0.877［95% CI：0.722～1.067］，25 mg 群 0.947［95% CI：0.785～1.143］）。

以上のことから，エンパグリフロジンは低血糖を起こしにくいと考えられる。なお，スルホニル尿素薬またはインスリン製剤との併用する場合は，低血糖のリスクが増加するおそれがあるため，スルホニル尿素薬またはインスリン製剤の減量を検討するよう，添付文書（案）において注意喚起している。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8) 肝機能障害患者および腎機能障害患者に対しても用量調節を要することなく使用することが可能

腎機能障害患者ならびに Child-Pugh 分類に基づく肝機能障害患者では，エンパグリフロジンの総曝露量（AUC）は腎機能障害または肝機能障害のない患者と比べてやや高かったが，いずれも 2 倍未満の増加であり，腎機能障害または肝機能障害を有する患者では，障害の程度によらずエンパグリフロジンの用量調節を行う必要はない。ただし，有効性の観点からは本剤は高度腎機能障害患者に対しての使用は推奨されない。

9) 薬物相互作用が認められず，併用禁忌の薬剤がない

エンパグリフロジンの PK は，メトホルミン，グリメピリド，ピオグリタゾン，シタグリプチン，リナグリプチン，シンバスタチン，ワルファリン，ベラパミル，ラミプリル，ヒドロクロロチアジド，およびトラセミドとの併用による影響を受けなかった。エンパグリフロジンの総曝露量（AUC）は，ゲムフィブロジルとの併用により 1.59 倍，リファンピシンとの併用により 1.35 倍，プロベネシドとの併用により 1.53 倍に増加した。これらのエンパグリフロジンの総曝露量の増加は 2 倍未満であり，臨床的に問題となるとは考えられず，ゲムフィブロジル（国内未承認），リファンピシン，またはプロベネシドと併用投与する際にはエンパグリフロジンの用量調節は不要であると考えられる。さらに，エンパグリフロジンが併用投与されたとき，メトホルミン，グリメピリド，ピオグリタゾン，シタグリプチン，リナグリプチン，シンバスタチン，ワルファリン，ラミプリル，ジゴキシン，ヒドロクロロチアジド，トラセミド，および経口避妊薬の PK に対してエンパグリフロジンは臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。以上，エンパグリフロジンの臨床薬理試験から，臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

エンパグリフロジン

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Proprietary confidential information
© 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次.....2
1.　外国における使用状況.....3
2.　外国における添付文書.....3
2.1　米国添付文書の概要.....3
2.2　EU 添付文書の概要.....12

別添一覧

CTD 1.6-2	企業中核データシート（Company Core Date Sheet）
CTD 1.6-3	米国の添付文書（US Package Insert）
CTD 1.6-4	欧州の添付文書（Summary of Product Characteristics）

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 外国における使用状況

欧州各国および米国を含む 37 カ国で承認を取得している（2014 年 8 月現在）。

2. 外国における添付文書

米国および欧州における承認時添付文書の概要を以下に示す。

2.1 米国添付文書の概要

1) 効能・効果

JARDIANCE は，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および運動療法の補助療法として適用される。

(1) 使用に関する制限事項

JARDIANCE は 1 型糖尿病患者，または糖尿病性ケトアシドーシスの治療には推奨されない。

2) 用法・用量

(1) 推奨用量

JARDIANCE の推奨用量は 1 日 1 回朝に 10 mg であり，食事の有無に関しては問わない。忍容性がある患者においては，25 mg に増量することができる。

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が推奨される。

(2) 腎機能障害患者

JARDIANCE の投与開始前，および以降の定期的な腎機能評価が推奨される。

eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の患者では，JARDIANCE の投与を開始すべきではない。

eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以上の患者では用量調節の必要はない。

患者の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の状態が続く場合，JARDIANCE の投与を中止する。

3) 剤形，含量

- JARDIANCE（エンパグリフロジン）10 mg 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）25 mg 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。

4) 禁忌

- JARDIANCE への重篤な過敏症反応の既往。
- 重篤な腎機能障害，末期腎疾患，または透析。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5) 警告および使用上の注意

(1) 低血圧

JARDIANCE は，体液量減少を誘発する。特に腎機能障害患者，高齢者，収縮期血圧低値の患者，および利尿薬を使用している患者の場合，JARDIANCE 投与開始後に症候性低血圧を誘発する可能性がある。JARDIANCE 投与開始前に体液量減少について評価し，必要であれば体液量の状態を是正する。投与開始後は低血圧の兆候や症状をモニターし，体液量の減少が予期される臨床状況ではモニタリング回数を増やす。

(2) 腎機能障害

JARDIANCE は，血清クレアチニンを増加させ，eGFR を減少させる。JARDIANCE による腎機能障害のリスクは，高齢患者および中等度の腎機能障害患者では増加する。これらの患者では，腎機能のモニタリング回数を増やすよう推奨される。JARDIANCE 投与開始前，および以降に定期的な腎機能評価を行うこと。

(3) インスリンおよびインスリン分泌促進薬との併用による低血糖症

インスリンおよびインスリン分泌促進薬は，低血糖症を誘発することが知られている。JARDIANCE をインスリン分泌促進薬（スルホニル尿素薬など）またはインスリンと併用した場合，低血糖症のリスクが上昇する。したがって，JARDIANCE と併用する場合，低血糖症のリスクを低減するためにインスリン分泌促進薬またはインスリンの減量が必要な場合がある。

(4) 性器真菌感染

JARDIANCE は性器真菌感染リスクを高める。慢性または再発性性器真菌感染の病歴がある患者では，性器真菌感染の発現率が高かった。モニターし，適宜治療すること。

(5) 尿路感染

JARDIANCE は尿路感染リスクを高める。モニターし，適宜治療すること。

(6) 低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）増加

JARDIANCE は LDL-C を増加させる可能性がある。モニターし，適宜治療すること。

(7) 大血管転帰

JARDIANCE またはその他すべての糖尿病治療薬に関し，大血管症リスクが低下する決定的な証拠を立証した臨床試験はない。

6) 副作用

下記および添付文書内には，以下の重要な副作用について示される。

- 低血圧
- 腎機能障害
- インスリンおよびインスリン分泌促進薬との併用による低血糖症
- 性器真菌感染
- 尿路感染
- 低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）増加

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(1) 臨床試験成績

臨床試験は多様な条件下で実施されるため，異なる臨床試験で認められた副作用発現率を直接比較することはできず，また実際の臨床上で認められた発現率を反映していない可能性がある。

JARDIANCE 10 mg および 25 mg を評価したプラセボ対照試験の併合データ

4 件の 24 週間プラセボ対照試験の併合データおよびプラセボを対照とした 18 週間のインスリン併用療法試験から得られたデータを表 1 に示す。JARDIANCE は，1 試験では単独療法として，4 試験では併用療法として使用された。

これらのデータは，JARDIANCE を投与された 1976 例を反映し，その平均投与期間は約 23 週間である。患者にプラセボ（N=995），JARDIANCE 10 mg（N=999），または JARDIANCE 25 mg（N=977）を 1 日 1 回投与した。対象集団の平均年齢は 56 歳であり，3%は 75 歳超であった。対象集団の半数超（55%）が男性，46%が白人，50%がアジア人，3%が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。ベースライン時，患者の 57%が 5 年を超える糖尿病歴を有しており，ヘモグロビン A1c（HbA1c）の平均値は 8%であった。ベースライン時に確定診断されていた微小血管系の糖尿病合併症としては，糖尿病性腎症（7%），網膜症（8%），ニューロパチー（16%）などが挙げられた。ベースラインの腎機能は，患者の 91%が正常または軽度障害であり，9%が中等度障害であった（平均 eGFR は 86.8 mL/min/1.73 m^2）。

JARDIANCE の使用に伴う一般的な副作用（低血糖症を除く）を表 1 に示す。副作用はベースライン時には認められなかったが，プラセボ群より JARDIANCE 群に多く認められ，JARDIANCE 10 mg または JARDIANCE 25 mg の投与を受けた患者の 2%以上に発現した。

表 1　JARDIANCE の単独療法または併用療法に関するプラセボ対照臨床試験の併合データにおいて JARDIANCE 投与群の 2%以上で報告されプラセボ群より多く認められた副作用

	Number (%) of Patients		
	Placebo N=995	**JARDIANCE 10 mg N=999**	**JARDIANCE 25 mg N=977**
Urinary tract infection[a]（尿路感染）	7.6%	9.3%	7.6%
Female genital mycotic infections[b]（女性器真菌感染）	1.5%	5.4%	6.4%
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	3.8%	3.1%	4.0%
Increased Urination[c]（排尿増加）	1.0%	3.4%	3.2%
Dyslipidemia（脂質異常症）	3.4%	3.9%	2.9%
Arthralgia（関節痛）	2.2%	2.4%	2.3%
Male genital mycotic infections[d]（男性器真菌感染）	0.4%	3.1%	1.6%
Nausea（悪心）	1.4%	2.3%	1.1%

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

[a] 事前に定義された有害事象の分類（尿路感染，無症候性細菌尿，膀胱炎を含むが，これに限定されない）
[b] 女性器真菌感染には以下の副作用を含む：外陰腟真菌感染，腟感染，外陰部炎，外陰部腟カンジダ症，性器感染，性器カンジダ症，真菌性性器感染，泌尿生殖器感染，外陰部腟炎，子宮頚管炎，泌尿生殖器真菌感染，細菌性腟炎。パーセント値は，以下の各群の女性被験者数を母数として算出された：プラセボ（N=481），JARDIANCE 10 mg（N=443），JARDIANCE 25 mg（N=420）。
[c] 事前に定義された有害事象の分類（多尿，頻尿，夜間頻尿を含むが，これに限定されない）
[d] 男性器真菌感染には以下の副作用を含む：亀頭包皮炎，亀頭炎，真菌性性器感染，泌尿生殖器感染，カンジダ性亀頭炎，陰嚢膿瘍，陰茎感染。パーセント値は，以下の各群の男性被験者数を母数として算出された：プラセボ（N=514），JARDIANCE 10 mg（N=556），JARDIANCE 25 mg（N=557）。

口渇（多飲症を含む）は，プラセボ群の 0%，JARDIANCE 10 mg 群の 1.7%，JARDIANCE 25 mg 群の 1.5%で報告された。

体液量減少

JARDIANCE は浸透圧利尿を発現し，血管内容量の減少や体液量減少関連の副作用に至る場合がある。5 件のプラセボ対照臨床試験の併合データでは，体液量減少関連の副作用（［外来］血圧低下，収縮期血圧低下，脱水，低血圧，血液量減少症，起立性低血圧，失神など）は，プラセボ群の 0.3%，JARDIANCE 10 mg 群の 0.5%，JARDIANCE 25 mg 群の 0.3%で報告された。

体液量減少のリスク患者では，JARDIANCE により低血圧リスクが高まる場合がある。

排尿増加

併合した 5 件のプラセボ対照臨床試験において，排尿増加の副作用（多尿，頻尿，夜間頻尿など）は，プラセボ群より JARDIANCE 群で多く発現した（表 1 を参照）。特に夜間頻尿は，プラセボ群の 0.4%，JARDIANCE 10 mg 群の 0.3%，JARDIANCE 25 mg 群の 0.8%で報告された。

腎機能障害

JARDIANCE 投与は，血清クレアチニンを増加させ，eGFR を減少させた（表 2 を参照）。ベースライン時に中等度の腎機能障害が認められた患者では，平均変化量が大きかった。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2　4 件の 24 週間プラセボ対照試験と腎機能障害試験の併合データにおける血清クレアチニンおよび eGFR のベースラインからの変化

		Pool of 24-Week Placebo-Controlled Studies		
		Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Baseline Mean	N	825	830	822
	Creatinine (mg/dL)	0.84	0.85	0.85
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	87.3	87.1	87.8
Week 12 Change	N	771	797	783
	Creatinine (mg/dL)	0.00	0.02	0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	-0.3	-1.3	-1.4
Week 24 Change	N	708	769	754
	Creatinine (mg/dL)	0.00	0.01	0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	-0.3	-0.6	-1.4
		Moderate Renal Impairment[a]		
		Placebo		JARDIANCE 25 mg
Baseline	N	187	--	187
	Creatinine (mg/dL)	1.49	--	1.46
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	44.3	--	45.4
Week 12 Change	N	176	--	179
	Creatinine (mg/dL)	0.01	--	0.12
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	0.1	--	-3.8
Week 24 Change	N	170	--	171
	Creatinine (mg/dL)	0.01	--	0.10
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	0.2	--	-3.2
Week 52 Change	N	164	--	162
	Creatinine (mg/dL)	0.02	--	0.11
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	-0.3	--	-2.8

[a] 腎機能障害試験で eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者集団

低血糖症

低血糖症の発現率を表 3 に試験別に示す。JARDIANCE をインスリンまたはスルホニル尿素薬と併用投与した場合，低血糖症の発現率が上昇した。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3　　対照臨床試験における全体[a]および重度[b]の低血糖事象の発現率

Monotherapy (24 weeks)	**Placebo (n=229)**	**JARDIANCE 10 mg (n=224)**	**JARDIANCE 25 mg (n=223)**
Overall (%)	0.4%	0.4%	0.4%
Severe (%)	0%	0%	0%
In Combination with Metformin (24 weeks)	**Placebo + Metformin (n=206)**	**JARDIANCE 10 mg + Metformin (n=217)**	**JARDIANCE 25 mg + Metformin (n=214)**
Overall (%)	0.5%	1.8%	1.4%
Severe (%)	0%	0%	0%
In Combination with Metformin + Sulfonylurea (24 weeks)	**Placebo (n=225)**	**JARDIANCE 10 mg + Metformin + Sulfonylurea (n=224)**	**JARDIANCE 25 mg + Metformin + Sulfonylurea (n=217)**
Overall (%)	8.4%	16.1%	11.5%
Severe (%)	0%	0%	0%
In Combination with Pioglitazone +/- Metformin (24 weeks)	**Placebo (n=165)**	**JARDIANCE 10 mg + Pioglitazone +/- Metformin (n=165)**	**JARDIANCE 25 mg + Pioglitazone +/- Metformin (n=168)**
Overall (%)	1.8%	1.2%	2.4%
Severe (%)	0%	0%	0%
In Combination with Insulin (18 weeks[c])	**Placebo (n=170)**	**JARDIANCE 10 mg (n=169)**	**JARDIANCE 25 mg (n=155)**
Overall (%)	20.6%	19.5%	28.4%
Severe (%)	0%	0%	1.3%

[a] 全体の低血糖事象：血漿または毛細血中の血糖値が 70 mg/dL 以下である。
[b] 重度の低血糖事象：血糖値に関わらず介助を要する。
[c] 初期 18 週間の治療期間中はインスリンの用量を調節することができないものとした。

性器真菌感染

併合した 5 件のプラセボ対照臨床試験において，性器真菌感染（外陰腟真菌感染，腟感染，真菌性性器感染，外陰部腟カンジダ症，外陰部炎など）の発現率は，プラセボ群より JARDIANCE 群で上昇し，プラセボ群に無作為化された患者では 0.9%, JARDIANCE 10 mg 群では 4.1%, JARDIANCE 25 mg 群では 3.7%であった。性器感染のため治療を中止した患者は，プラセボ群では 0%，JARDIANCE 10 mg または 25 mg の両群ではいずれも 0.2%であった。
性器真菌感染は，男性患者より女性患者において多く発現した（表 1 参照）。
包茎は，プラセボ群（0%）より JARDIANCE 10 mg 群（0.1%未満）および JARDIANCE 25 mg 群（0.1%）において多く発現した。

尿路感染

併合した 5 件のプラセボ対照臨床試験において，尿路感染（尿路感染，無症候性細菌尿，膀胱炎など）の発現率は，プラセボ群より JARDIANCE 群で上昇した（表 1 参照）。慢性または再発尿路感染の病歴がある患者では，尿路感染の発現率が高かった。尿路感染による投与中止率は，プラセボ群では 0.1%，JARDIANCE 10 mg 群では 0.2%，JARDIANCE 25 mg 群では 0.1%であった。
尿路感染は，男性患者より女性患者において多く発現した。女性における尿路感染の発現率は，プラセボ群では 16.6%，JARDIANCE 10 mg 群では 18.4%，JARDIANCE 25 mg 群では 17.0%であっ

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

た。男性患者における尿路感染の発現率は, プラセボ群では 3.2%, JARDIANCE 10 mg 群では 3.6%, JARDIANCE 25 mg 群では 4.1%であった。

臨床検査

低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）増加

JARDIANCE 投与患者に用量と関連した低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）増加が認められた。LDL-C は，プラセボ群では 2.3%，JARDIANCE 10 mg 群では 4.6%，JARDIANCE 25 mg 群では 6.5%増加した。LDL-C 濃度のベースライン平均値の範囲は，全投与群にわたり 90.3～90.6 mg/dL であった。

ヘマトクリット増加

併合した 4 件のプラセボ対照試験において，ヘマトクリット中央値はプラセボ群では 1.3%減少し，JARDIANCE 10 mg 群では 2.8%，JARDIANCE 25 mg 群では 2.8%増加した。投与終了時，初期ヘマトクリット値が基準範囲内であった患者のうち，プラセボ群では 0.6%，JARDIANCE 10 mg 群では 2.7%，JARDIANCE 25 mg 群では 3.5%が基準範囲の上限を超えた。

7) 薬物相互作用

(1) 利尿薬

エンパグリフロジンを利尿薬と併用した場合，尿量と排尿回数が増加し，体液量減少の可能性が高まる場合がある。

(2) インスリンまたはインスリン分泌促進薬

エンパグリフロジンをインスリンまたはインスリン分泌促進薬と併用した場合，低血糖症のリスクが高まる。

(3) 尿ブドウ糖試験陽性

SGLT2 阻害薬は尿中グルコース排泄を促し，尿ブドウ糖試験陽性に至る可能性があるため, SGLT2 阻害薬投与患者では, 尿ブドウ糖試験による血糖コントロールのモニタリングは推奨されない。血糖コントロールのモニターには，他の方法を使用すること。

(4) 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）検査への影響

SGLT2 阻害薬投与患者では，血糖コントロール評価における 1,5-AG 測定の信頼性が低いため, 1,5-AG 検査による血糖コントロールのモニタリングは推奨されない。血糖コントロールのモニターには，他の方法を使用すること。

8) 特別な患者集団への投与

(1) 妊婦

- 妊娠カテゴリー C

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

JARDIANCE に関し，妊婦を対象とした適切かつ十分にコントロールされた試験は実施されていない。妊娠中の JARDIANCE の使用は，潜在的なベネフィットが胎児に対する潜在的なリスクを上回る場合に限るべきである。

動物試験の結果に基づき，エンパグリフロジンは腎臓の発達および成熟に対して影響を及ぼす可能性がある。ラット試験では，エンパグリフロジンは胎盤を経て胎児組織へ到達した。妊娠中，特に妊娠第二期および第三期には，適切な代替治療を検討すること。

ラットおよびウサギを対象とした胚胎児発生試験では，300 mg/kg/日以下の用量（ヒトに対する最大臨床用量 25 mg の約 48 倍と 128 倍に相当）において，エンパグリフロジンに催奇形性は認められなかった。ラットにさらに高用量を投与すると母動物毒性を誘発し，700 mg/kg/日，すなわち最大臨床用量 25 mg の 154 倍に曝露すると，胎児の四肢骨奇形が増加した。ウサギにさらに高用量のエンパグリフロジンを投与すると，700 mg/kg/日，すなわち最大臨床用量 25 mg の 139 倍で，母動物および胎児毒性を誘発した。

妊娠ラットを対象とした出生前後発育試験において，妊娠 6 日目から授乳 20 日目（離乳）まで，エンパグリフロジン 100 mg/kg/日（最大臨床用量 25 mg の約 16 倍）以下を投与したが，母動物毒性を誘発しなかった。30 mg/kg/日（最大臨床用量 25 mg の約 4 倍）以上で，出生仔動物に体重減少が認められた。

(2) 授乳婦

JARDIANCE がヒト乳汁中に分泌されるか否かは不明である。授乳ラットでは，母動物の血漿中の 5 倍超の濃度に達するエンパグリフロジンが乳汁中に分泌される。ヒト腎臓は*子宮内（in utero）*および生後 2 年以内に成熟するため，授乳曝露が生じるとヒト腎臓発育にリスクが生じ得る。多くの薬剤は乳汁中に排泄され，授乳中の小児に JARDIANCE による重篤な副作用が生じる可能性があるため，母体に対する JARDIANCE の重要性を考慮した上で，授乳を中止するか本剤の投与を中止するかを判断すべきである。

(3) 小児への投与

18 歳未満の小児患者における JARDIANCE の安全性および有効性は確立されていない。

(4) 高齢者への投与

年齢による JARDIANCE の用量調節は推奨されない。エンパグリフロジン投与患者のうち合計 2721 例（32%）は 65 歳以上であり，491 例（6%）は 75 歳以上であった。JARDIANCE は，高齢の腎機能障害患者では有効性が低下すると予測される。75 歳以上の場合，体液量減少関連の副作用のリスクはプラセボ群では 2.1%，JARDIANCE 10 mg 群では 2.3%，JARDIANCE 25 mg 群では 4.4%に増加した。75 歳以上の場合，尿路感染リスクはプラセボ群では 10.5%，JARDIANCE 10 mg 群では 15.7%，JARDIANCE 25 mg 群では 15.1%に増加した。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(5) 腎機能障害

軽度～中等度の腎機能障害患者を対象とした試験で, JARDIANCE の有効性および安全性を評価した。同試験で JARDIANCE を投与した 195 例の eGFR は 60～90 mL/min/1.73 m^2 であり, JARDIANCE を投与した 91 例の eGFR は 45～60 mL/min/1.73 m^2, JARDIANCE を投与した 97 例の eGFR は 30～45 mL/min/1.73 m^2 であった。JARDIANCE 25 mg の血糖低下効果は，腎機能が悪化した患者では低減した。腎機能の悪化に伴い，腎機能障害のリスク，体液量減少の副作用，尿路感染関連の副作用は増加した。

重度腎機能障害，末期腎不全，透析患者においては，JARDIANCE の有効性および安全性は立証されていない。これらの患者集団では，JARDIANCE は有効ではないと予測される。

(6) 肝機能障害

肝機能障害を合併する 2 型糖尿病患者には JARDIANCE を使用してもよい。

9) 過量投与

JARDIANCE の過量投与が発生した場合，米国中毒管理センター（Poison Control Center）へ連絡すること。患者の臨床状態に合わせて一般的な処置（消化管からの未吸収物質の除去，臨床的モニタリング，支持療法の開始など）を施行する。血液透析によるエンパグリフロジンの除去については試験されていない。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2 EU 添付文書の概要

1. 医薬品名

Jardiance 10 mg フィルムコート錠

Jardiance 25 mg フィルムコート錠

2. 定性的および定量的組成

1 錠中にエンパグリフロジンとして 10 mg を含有する。添加物として 1 錠中に 154.3 mg のラクトース一水和物を含有する。

1 錠中にエンパグリフロジンとして 25 mg を含有する。添加物として 1 錠中に 107.4 mg のラクトース一水和物を含有する。全添加剤の一覧については，6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコート錠（錠剤）

10 mg 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。

25 mg 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。

4. 臨床的特性

4.1 効能または効果

Jardiance は成人の 2 型糖尿病の治療において血糖コントロールを目的とし，次のように使用する。

単独療法

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患者で，食事療法および運動療法のみで十分な血糖コントロールが得られない場合。

併用療法

インスリンを含む他の血糖降下薬との併用療法において，食事療法および運動療法を加えても十分な血糖コントロールが得られない場合（異なる併用療法に関するデータは 4.4，4.5 および 5.1 項参照）。

4.2 用量および用法

用量

単独療法および併用療法

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

推奨される開始用量は，単独療法およびインスリンを含む他の血糖降下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 10 mg である。10 mg 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 ml/min/1.73 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 25 mg に増量することができる。1 日最高投与量は 25 mg である（下記および 4.4 項参照）。

本剤をスルホニル尿素薬また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にスルホニル尿素薬またはインスリンの減量を検討してもよい（4.5 および 4.8 項参照）。

特殊な集団

腎機能障害患者

作用機序により，エンパグリフロジンの有効性は腎機能に依存している。1 回の測定で eGFR が 60 ml/min/1.73 m^2 以上または CrCl が 60 ml/min 以上の患者では，用量調節を必要としない。

1 回の測定で eGFR が 60 ml/min/1.73 m^2 未満または CrCl が 60 ml/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 ml/min/1.73 m^2 未満または CrCl の 60 ml/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，または，1 日 1 回 10 mg で維持すべきである。eGFR が継続して 60 ml/min/1.73 m^2 未満または CrCl が継続して 45 ml/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（4.4, 4.8, 5.1 および 5.2 項参照）。

末期腎疾患（ESRD）患者また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（4.4 および 5.2 項参照）。

肝機能障害患者

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（5.2 項参照）。

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（4.4 項および 4.8 項参照）。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（4.4 項参照）。

小児患者

小児および青年に投与した場合のエンパグリフロジンの安全性および有効性は確立されていない。使用経験がない。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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。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。

4.3 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 項に列記した添加物のいずれかに過敏症のある患者。

4.4 特別な警告および使用上の注意

概要

Jardiance は 1 型糖尿病患者, または糖尿病性ケトアシドーシスの治療に使用するべきではない。

腎機能障害患者への使用

1 回の測定で eGFR が 60 ml/min/1.73 m^2 未満または CrCl が 60 ml/min 未満の患者では本剤を開始すべきではない。eGFR が継続して 60 ml/min/1.73 m^2 未満または CrCl が継続して 60 ml/min 未満で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, または, 1 日 1 回 10 mg で維持すべきである。eGFR が継続して 45 ml/min/1.73 m^2 未満または CrCl が継続して 45 ml/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。

ESRD 患者また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（4.4 および 5.2 項）。

腎機能のモニタリング

作用機序により，エンパグリフロジンの有効性は腎機能に依存している。したがって，以下のとおり腎機能を評価することを推奨する。

－ 本剤の投与開始前，および投与中は 1 年に 1 回以上定期的に（4.2，5.1 および 5.2 項参照）
－ 腎機能に対して悪影響を及ぼすおそれがある併用薬の投与を開始する前に

肝障害

複数の臨床試験において，エンパグリフロジン投与に伴う肝障害の症例が複数報告されているが，エンパグリフロジンと肝障害との因果関係は立証されていない。

高齢患者

尿中グルコース排泄に対するエンパグリフロジンの作用は，水分補給状態に影響する可能性のある浸透圧利尿と関連性がある。これらは 75 歳以上の患者が対象となる可能性があり，体液量減少のリスク増加のおそれがある。エンパグリフロジンを投与したこれらの患者の多くが，体液量減少に関連した副作用を発症しているがプラセボと同等である（4.8 項参照）。

85 歳以上の患者における治療経験が少ない。この集団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（4.2 項参照）。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

体液量減少のリスクがある患者への投与

SGLT-2 阻害薬の作用機序に基づき，治療的糖尿を伴う浸透圧利尿は軽微な血圧低下につながる可能性がある（5.1 項参照）。したがって，心血管系疾患を有することが知られている患者，低血圧の既往歴があり血圧降下薬による治療を受けている患者，または 75 歳以上の患者など，エンパグリフロジン誘発性血圧低下によりリスクが提起される可能性がある患者では注意を払うべきである。

エンパグリフロジンの投与を受ける患者では，体液喪失の原因となる可能性がある状態（例えば，下痢）の場合，体液量および電解質の注意深いモニタリング（例えば，身体的検査，血圧測定，ヘマトクリット値などの臨床検査）が推奨される。体液喪失が治癒するまでエンパグリフロジンの投与の一時中止を考慮すべきである。

尿路感染

有害事象として報告された尿路感染の全般的な発現頻度は，エンパグリフロジン 25 mg 群とプラセボ群では類似しており，エンパグリフロジン 10 mg 群の方が高かった（4.8 項参照）。複雑性尿路感染症（例えば，腎盂腎炎や尿路性敗血症）の発現頻度はエンパグリフロジン群とプラセボ群で類似していた。しかし，複雑性尿路感染症がある患者ではエンパグリフロジンの投与の一時中止を考慮すべきである。

心不全

エンパグリフロジンの臨床試験において，ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス I～II の心不全は少なく，NYHA クラス III～IV の心不全は認められていない。

尿検査評価

作用機序により，Jardiance を服薬している患者では尿のブドウ糖検査で陽性の結果が得られる。

ラクトース（乳糖）

本錠剤中にラクトースを含有する。まれな遺伝的障害であるガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症，またはグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者に対し，本剤を投与しないこと。

4.5 薬剤相互作用およびその他の相互作用

薬力学的相互作用

利尿薬

エンパグリフロジンはチアジド系利尿薬やループ利尿薬の利尿作用を増大させる可能性があり，また脱水や低血圧のリスクを増大させる可能性がある（4.4 項参照）。

インスリンおよびインスリン分泌促進薬

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

インスリンおよびスルホニル尿素薬などのインスリン分泌促進薬は，低血糖症のリスクを増大させる可能性がある。したがって，エンパグリフロジンと併用する場合，低血糖症のリスクを減らすために低用量のインスリンまたはインスリン分泌促進薬を投与する必要があると思われる（4.2 項および 4.8 項参照）。

薬物動態学的相互作用

他の薬剤がエンパグリフロジンに及ぼす影響

In vitro データにより，ヒトにおけるエンパグリフロジンの一次代謝経路がウリジン 5'-二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ UGT1A3，UGT1A8，UGT1A9 および UGT2B7 によるグルクロン酸抱合であることが示唆される。エンパグリフロジンは，ヒト取り込み輸送体 OAT3，OATP1B1 および OATP1B3 の基質だが，OAT1 および OCT2 の基質ではない。エンパグリフロジンは，P-糖蛋白（P-gp）および乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である。

エンパグリフロジンとプロベネシド（各種 UGT 酵素と OAT3 の阻害薬）との併用投与により，エンパグリフロジンの最高血漿濃度（C_{max}）は 26%増加し，濃度-時間曲線下面積（AUC）も 53%増加したが，これらの変化は臨床的に意味があるとはみなされなかった。

エンパグリフロジンに対する UGT 誘導の影響は検討されていない。既知の UGT 酵素誘導剤との同時投与は，有効性が低下する潜在的リスクがあるため，避けるべきである。

In vitro での OAT3 および OATP1B1/1B3 の輸送体阻害剤ゲムフィブロジルとの相互作用試験では，併用投与後，エンパグリフロジンの C_{max} が 15%増加し，AUC が 59%増加したことが示された。これらの変化は臨床的に意味があるとはみなされなかった。

リファンピシンとの併用投与による OATP1B1/1B3 輸送体の阻害の結果，エンパグリフロジンの C_{max} が 75%増加し，AUC が 35%増加したが，これらの変化も臨床的に意味があるとはみなされなかった。

P-gp 阻害薬ベラパミルの併用投与の有無にかかわらず，エンパグリフロジンの曝露量は同等であり，P-gp の阻害がエンパグリフロジンに対し臨床的に意味のある影響を及ぼさないことを示唆している。

健康被験者を対象として実施した薬物相互作用試験によると，エンパグリフロジンの薬物動態に対し，メトホルミン，グリメピリド，ピオグリタゾン，シタグリプチン，リナグリプチン，ワルファリン，ベラパミル，ラミプリル，シンバスタチン，トラセミド，およびヒドロクロロチアジドの併用投与は影響しないことが示唆される。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

エンパグリフロジンが他の薬剤に及ぼす影響

In vitro 試験に基づくと，エンパグリフロジンは CYP450 アイソフォームを阻害，不活性化，または誘導しない。エンパグリフロジンは UGT1A1 を阻害しない。したがって，エンパグリフロジンと併用投与されるこれらの酵素の基質に主要 CYP450 アイソフォームまたは UGT1A1 が関与する薬物相互作用は，生じる可能性が低いと考えられる。エンパグリフロジンが UGT2B7 を阻害する可能性は検討されていない。

エンパグリフロジンは治療用量では P-gp を阻害しない。*In vitro* 試験に基づくと，エンパグリフロジンは P-gp の基質である薬剤との相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。P-gp 基質であるジゴキシンとエンパグリフロジンとの併用投与の結果，ジゴキシンの AUC は 6%増加し，C_{max} は 14%増加したが，これらの変化は臨床的に意味があるとはみなされなかった。

エンパグリフロジンは，*in vitro* で臨床的に適切な血漿濃度では OAT3，OATP1B1，および OATP1B3 などのヒト取り込み輸送体を阻害しない。すなわち，これらの取り込み輸送体の基質との薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

健康被験者を対象として実施した薬物相互作用試験によると，エンパグリフロジンはメトホルミン，グリメピリド，ピオグリタゾン，シタグリプチン，リナグリプチン，シンバスタチン，ワルファリン，ラミプリル，ジゴキシン，利尿薬，および経口避妊薬の薬物動態に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆されている。

4.6 生殖系，妊娠および授乳

妊婦

妊婦に対しエンパグリフロジンを投与したデータはない。動物試験では妊娠後期におけるエンパグリフロジンの胎盤通過の程度が極めて少なく，早期胚発生に対する直接的または間接的な悪影響は示されていない。しかし，動物試験では出生後の発達に対する有害作用がみられている（5.3 項参照）。予防措置として，妊娠初期は Jardiance の使用を避けることが望ましい。妊娠第二期および第三期には，Jardiance は推奨されない。

授乳婦

ヒトにおけるエンパグリフロジンの乳汁中への分泌に関するデータは得られていない。動物における毒性学的データではエンパグリフロジンの乳汁中への分泌が示されている。新生児／乳児に対するリスクを排除することはできないことから，授乳中には Jardiance を使用すべきではない。

生殖系

Jardiance のヒト生殖系に及ぼす作用に関する試験は実施されていない。動物試験では，生殖系に関する直接的または間接的な悪影響は示されていない（5.3 項参照）。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.7 運転および機械操作能に対する影響

Jardiance は運転および機械を操作する能力に対して軽度な影響を及ぼす。患者に対し，特に本剤をスルホニル尿素薬および／またはインスリンと併用した場合は，運転および機械の使用中に低血糖症を起こさないように注意を促すこと。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

合計 13,076 例の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験においてエンパグリフロジンの安全性を評価した。2,856 例にエンパグリフロジン 10 mg および 3,738 例にエンパグリフロジン 25 mg を 24 週間以上，601 例または 881 例には 76 週間以上，エンパグリフロジン単剤か，メトホルミン，スルホニル尿素薬，ピオグリタゾン，DPP-4 阻害剤，またはインスリンとの併用のいずれかで投与した。

5 件のプラセボ対照臨床試験の 18～24 週間にわたる継続期間中に 2,971 例を組み入れ，このうち 995 例にはプラセボを，1976 例にはエンパグリフロジンを投与した。エンパグリフロジンを投与した患者における有害事象の発現率は，全体としてプラセボ投与患者の場合と類似していた。スルホニル尿素薬やインスリンと併用した場合に最も多く報告された副作用は低血糖症であった（特定の副作用の詳細を参照）。

副作用の一覧表

プラセボ対照臨床試験においてエンパグリフロジンを投与した患者において報告された，器官別大分類および MedDRA 基本語により分類された副作用を下表（表 1）に表す。

副作用は発現頻度により列記する。頻度の定義は，極めて一般的（≥1/10），一般的（≥1/100 ～ <1/10），一般的でない（≥1/1,000 ～ <1/100），まれ（≥1/10,000 ～ <1/1,000），または極めてまれ（<1/10,000），および不明（入手可能なデータからは推定不能）とする。

表 1 プラセボ対照臨床試験において報告された副作用

器官別大分類	極めて一般的	一般的	一般的でない
感染症および寄生虫症		腟モニリア症，外陰部腟炎，亀頭炎およびその他の性器感染[a]，尿路感染[a]	
代謝および栄養障害	低血糖症（スルホニル尿素薬やインスリンと併用した場合）[a]		
皮膚および皮下組織障害		そう痒症（全身性）	
血管障害			体液量減少[a]
腎および尿路障害		排尿増加[a]	排尿困難

a その他の情報については下記の細別を参照すること。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

選択した副作用に関する説明

低血糖症

低血糖症の頻度はそれぞれの試験で用いた基礎治療薬によって左右された。

軽度低血糖症（血糖値 54～70 mg/dL）

患者が軽度低血糖症を発症する頻度は，単独療法，メトホルミンへの追加療法，およびメトホルミンの有無にかかわらずピオグリタゾンへの追加療法の場合，エンパグリフロジン群およびプラセボ群で類似していた。メトホルミンとスルホニル尿素薬への追加療法として（エンパグリフロジン 10 mg 群 16.1%，エンパグリフロジン 25 mg 群 11.5%，プラセボ群 8.4%），またメトホルミンの有無およびスルホニル尿素薬の有無にかかわらずインスリンへの追加療法として投与したところ，発現頻度の増加が認められた（インスリン投与量調節不可能だった場合の初回 18 週治療で:エンパグリフロジン 10 mg 群 19.5%, エンパグリフロジン 25 mg 群 27.1%, プラセボ群 20.6%; 78 週試験全体で：エンパグリフロジン 10 mg 群 36.1%，エンパグリフロジン 25 mg 群 34.8%，プラセボ群 35.3%）。

重度低血糖症（救護を必要とする低血糖症）

ピオグリタゾン群における重度低血糖症は，単独療法，メトホルミンへの追加療法，メトホルミンとスルホニル尿素薬への追加療法，およびメトホルミンの有無にかかわらずピオグリタゾンへの追加療法の場合，プラセボ群と比べて増加していなかった。メトホルミンの有無およびスルホニル尿素薬の有無にかかわらずインスリンへの追加療法として投与したところ，発現頻度の増加が認められた（インスリン投与量調節不可能だった場合の初回 18 週治療で：エンパグリフロジン 10 mg 群 0%，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.3%，プラセボ群 0%；78 週試験全体で：エンパグリフロジン 10 mg 群 0%，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.3%，プラセボ群 0%）。

膣モニリア症，外陰部膣炎，亀頭炎およびその他の性器感染

膣モニリア症, 外陰部膣炎, 亀頭炎およびその他の性器感染の報告頻度がプラセボ群患者(0.9%)と比較してエンパグリフロジン群患者の方が高かった（エンパグリフロジン 10 mg 群：4.1%，エンパグリフロジン 25 mg 群：3.7%）。これらの感染症の報告頻度はプラセボ群患者と比較してエンパグリフロジン群の女性患者の方が高く，男性患者では頻度の差が比較的小さかった。性器感染の程度は軽度ないし中等度であった。

排尿増加

排尿増加（事前定義された用語である頻尿，多尿，夜間頻尿を含む）が，プラセボ群（1.0%）と比較しエンパグリフロジン群において高頻度で認められた（エンパグリフロジン 10 mg 群：3.4%，エンパグリフロジン 25 mg 群：3.2%）。排尿増加の程度は大部分が軽度ないし中等度であった。夜間頻尿の報告頻度は，プラセボ群とエンパグリフロジン群で類似していた。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

尿路感染

有害事象として報告された尿路感染の全般的な発現頻度は，エンパグリフロジン 25 mg 群とプラセボ群で類似しており（7.6%），エンパグリフロジン 10 mg 群の方が高かった（9.3%）。プラセボと同様，慢性または再発性尿路感染の既往歴があるエンパグリフロジン群の方が尿路感染の報告頻度が高かった。尿路感染の重症度（軽度，中等度，重度）は，エンパグリフロジン治療群とプラセボ群患者で類似していた。女性では，プラセボ群と比較しエンパグリフロジン治療群の方が尿路感染の報告が多かったが，男性では差異は認められなかった。

体液量減少

体液量減少（事前に定義された用語である血圧低下［外来］，収縮期血圧低下，脱水，低血圧，血液量減少症，起立性低血圧，失神などを含む）の全般的な発症頻度は，エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg：0.5%，エンパグリフロジン 25 mg：0.3%）とプラセボ群（0.3%）で類似していた。体液量減少の発現頻度は，75 歳以上の患者では，プラセボ群（2.1%）と比較しエンパグリフロジン 10 mg 群（2.3%）またはエンパグリフロジン 25 mg（4.4%）で増加した。

副作用の疑いがある事象の報告

承認後の医薬品の副作用の疑いがある事象の報告は重要である。この報告によってその医薬品のベネフィット／リスクバランスのモニタリングを継続できる。副作用の疑いがある事象があれば，付録 V に記載されている国家報告制度を通じて報告することを医療専門家に要請する。

4.9 過量投与

症状

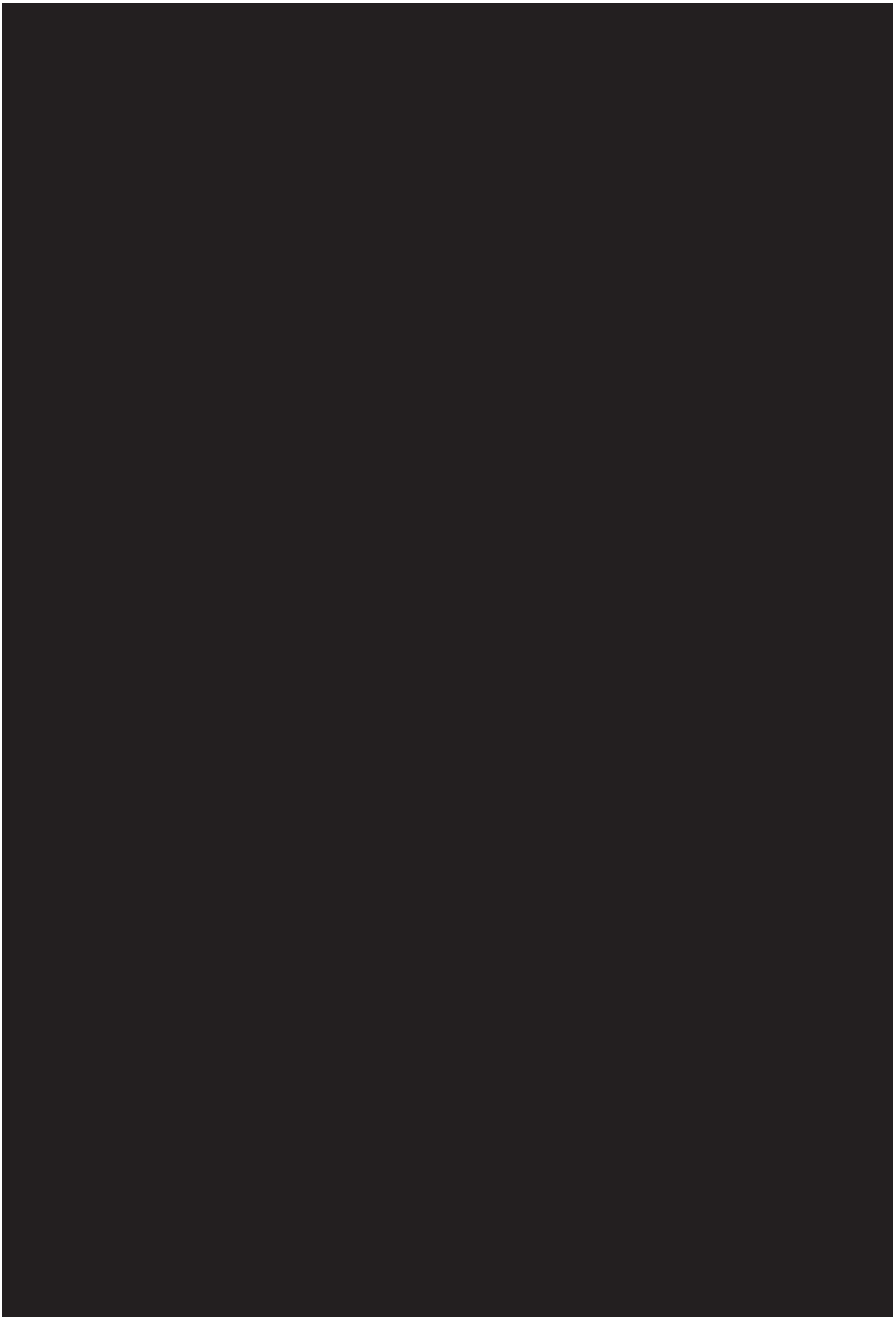
比較対照臨床試験で，800 mg までのエンパグリフロジン（推奨される 1 日最高用量の 32 倍量と同等）を健康な志願者に単回投与した場合に，また 2 型糖尿病患者に 1 日 100 mg まで（推奨される 1 日最高用量の 4 倍量と同等）のエンパグリフロジンを反復投与した場合に，毒性は全く認められなかった。尿量の増加が認められたが用量依存性はみられず，臨床的に重要ではない。ヒトにおいて 800mg を超える用量での投与経験はない。

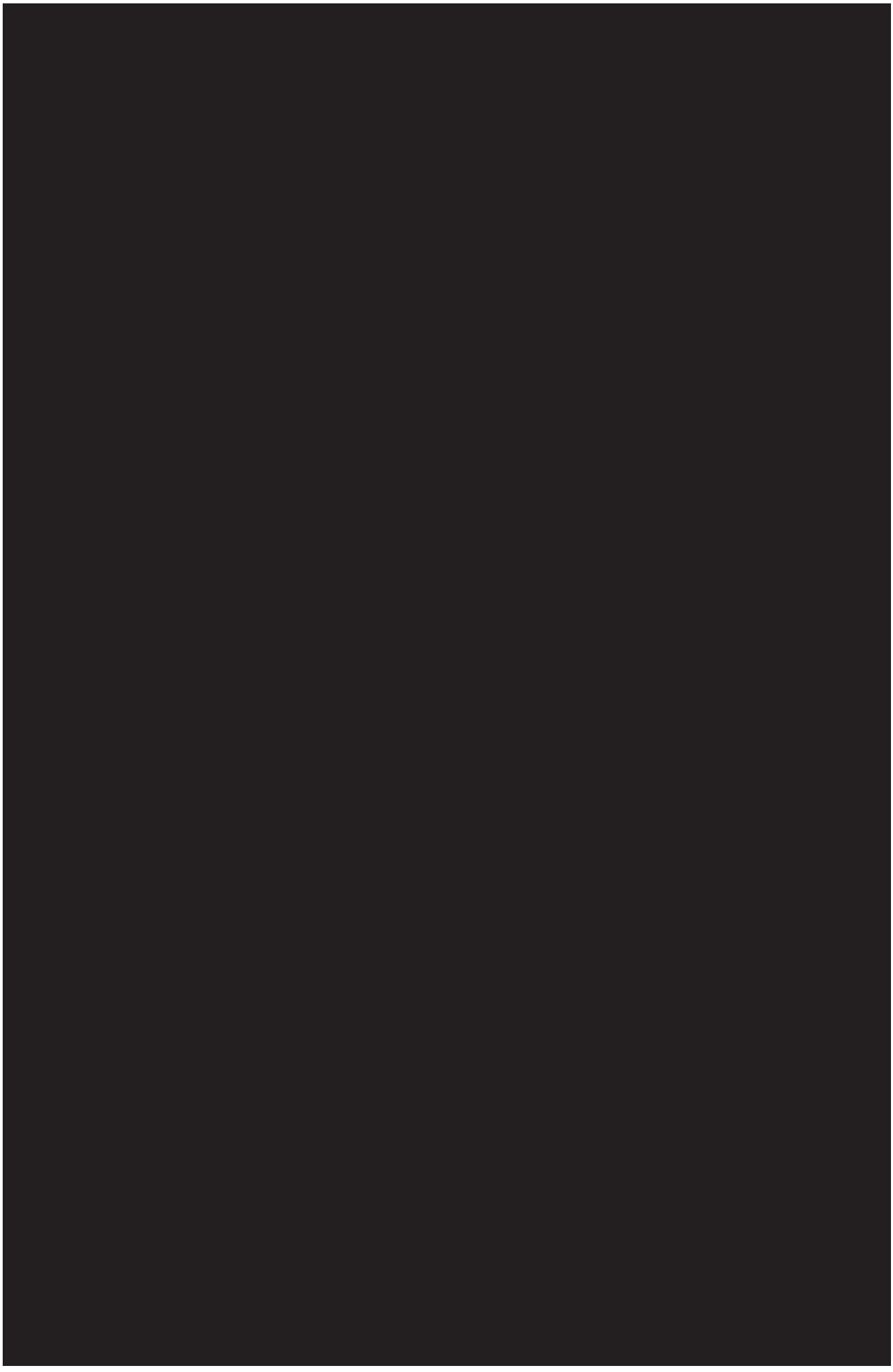
治療

過量投与した場合，治療は患者の臨床状態に応じて適切に開始するべきである。血液透析によるエンパグリフロジンの除去は検討されていない。

Boehringer Ingelheim GmbH
Global Regulatory Affairs

COMPANY CORE DATA SHEET





HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use JARDIANCE safely and effectively. See full prescribing information for JARDIANCE.

JARDIANCE® (empagliflozin) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2014

----------INDICATIONS AND USAGE----------

JARDIANCE is a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus (1.1)

Limitation of Use:

- Not for the treatment of type 1 diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis (1.1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- The recommended dose of JARDIANCE is 10 mg once daily, taken in the morning, with or without food (2.1)
- Dose may be increased to 25 mg once daily (2.1)
- Assess renal function before initiating JARDIANCE. Do not initiate JARDIANCE if eGFR is below 45 mL/min/1.73 m^2 (2.2)
- Discontinue JARDIANCE if eGFR falls persistently below 45 mL/min/1.73 m^2 (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 10 mg, 25 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- History of serious hypersensitivity reaction to JARDIANCE (4)
- Severe renal impairment, end-stage renal disease, or dialysis (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- *Hypotension:* Before initiating JARDIANCE assess and correct volume status in patients with renal impairment, the elderly, in patients with low systolic blood pressure, and in patients on diuretics. Monitor for signs and symptoms during therapy. (5.1)
- *Impairment in renal function:* Monitor renal function during therapy. More frequent monitoring is recommended in patients with eGFR below 60 mL/min/1.73 m^2 (5.2)
- *Hypoglycemia:* Consider lowering the dose of insulin secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia when initiating JARDIANCE (5.3)
- *Genital mycotic infections:* Monitor and treat as appropriate (5.4)
- *Urinary tract infections:* Monitor and treat as appropriate (5.5)
- *Increased LDL-C:* Monitor and treat as appropriate (5.6)
- *Macrovascular outcomes*: There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with JARDIANCE (5.7)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- The most common adverse reactions associated with JARDIANCE (5% or greater incidence) were urinary tract infections and female genital mycotic infections (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-542-6257 or 1-800-459-9906 TTY, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- *Pregnancy:* No adequate and well-controlled studies in pregnant women. Use during pregnancy only if the potential benefits justifies the potential risk to the fetus. (8.1)
- *Nursing mothers:* Discontinue JARDIANCE or discontinue nursing (8.3)
- *Geriatric patients:* Higher incidence of adverse reactions related to volume depletion and reduced renal function (5.1, 5.2, 8.5)
- *Patients with renal impairment:* Higher incidence of adverse reactions related to reduced renal function (2.2, 5.2, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 8/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Limitation of Use
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Patients with Renal Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypotension
5.2 Impairment in Renal Function
5.3 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues
5.4 Genital Mycotic Infections
5.5 Urinary Tract Infections
5.6 Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)
5.7 Macrovascular Outcomes
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Diuretics
7.2 Insulin or Insulin Secretagogues
7.3 Positive Urine Glucose Test
7.4 Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Monotherapy
14.2 Combination Therapy
14.3 Renal Impairment
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Reference ID: 3603272

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

JARDIANCE is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus *[see Clinical Studies (14)]*.

1.1 Limitation of Use

JARDIANCE is not recommended for patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dose of JARDIANCE is 10 mg once daily in the morning, taken with or without food. In patients tolerating JARDIANCE, the dose may be increased to 25 mg *[see Clinical Studies (14)]*.

In patients with volume depletion, correcting this condition prior to initiation of JARDIANCE is recommended *[see Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.5), and Patient Counseling Information (17)]*.

2.2 Patients with Renal Impairment

Assessment of renal function is recommended prior to initiation of JARDIANCE and periodically thereafter.

JARDIANCE should not be initiated in patients with an eGFR less than 45 mL/min/1.73 m^2.

No dose adjustment is needed in patients with an eGFR greater than or equal to 45 mL/min/1.73 m^2.

JARDIANCE should be discontinued if eGFR is persistently less than 45 mL/min/1.73 m^2 *[see Warning and Precautions (5.1, 5.2), and Use in Specific Populations (8.6)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- JARDIANCE (empagliflozin) 10 mg tablets are pale yellow, round, biconvex and bevel-edged, film-coated tablets debossed with “S 10” on one side and the Boehringer Ingelheim company symbol on the other side.
- JARDIANCE (empagliflozin) 25 mg tablets are pale yellow, oval, biconvex, film-coated tablets debossed with “S 25” on one side and the Boehringer Ingelheim company symbol on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

- History of serious hypersensitivity reaction to JARDIANCE.
- Severe renal impairment, end-stage renal disease, or dialysis *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypotension

JARDIANCE causes intravascular volume contraction. Symptomatic hypotension may occur after initiating JARDIANCE *[see Adverse Reactions (6.1)]* particularly in patients with renal impairment, the elderly, in patients with low systolic blood pressure, and in patients on diuretics. Before initiating JARDIANCE, assess for volume contraction and correct volume status if indicated. Monitor for signs and symptoms of hypotension after initiating therapy and increase monitoring in clinical situations where volume contraction is expected *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

5.2 Impairment in Renal Function
JARDIANCE increases serum creatinine and decreases eGFR *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The risk of impaired renal function with JARDIANCE is increased in elderly patients and patients with moderate renal impairment. More frequent monitoring of renal function is recommended in these patients *[see Use in Specific Populations* (*8.5, 8.6)]*. Renal function should be evaluated prior to initiating JARDIANCE and periodically thereafter.

5.3 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues
Insulin and insulin secretagogues are known to cause hypoglycemia. The risk of hypoglycemia is increased when JARDIANCE is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylurea) or insulin *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Therefore, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with JARDIANCE.

5.4 Genital Mycotic Infections
JARDIANCE increases the risk for genital mycotic infections *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Patients with a history of chronic or recurrent genital mycotic infections were more likely to develop mycotic genital infections. Monitor and treat as appropriate.

5.5 Urinary Tract Infections
JARDIANCE increases the risk for urinary tract infections *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Monitor and treat as appropriate.

5.6 Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)
Increases in LDL-C can occur with JARDIANCE *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Monitor and treat as appropriate.

5.7 Macrovascular Outcomes
There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with JARDIANCE or any other antidiabetic drug.

6 ADVERSE REACTIONS
The following important adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Hypotension *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Impairment in Renal Function *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Genital Mycotic Infections *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Urinary Tract Infections *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Trials Experience
Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Pool of Placebo-Controlled Trials evaluating JARDIANCE 10 and 25 mg

The data in Table 1 are derived from a pool of four 24-week placebo-controlled trials and 18-week data from a placebo-controlled trial with insulin. JARDIANCE was used as monotherapy in one trial and as add-on therapy in four trials *[see Clinical Studies (14)]*.

These data reflect exposure of 1976 patients to JARDIANCE with a mean exposure duration of approximately 23 weeks. Patients received placebo (N=995), JARDIANCE 10 mg (N=999), or JARDIANCE 25 mg (N=977) once daily. The mean age of the population was 56 years and 3% were older than 75 years of age. More than half (55%) of the population was male; 46% were White, 50% were Asian, and 3% were Black or African American. At baseline, 57% of the population had diabetes more than 5 years and had a mean hemoglobin A1c (HbA1c) of 8%. Established microvascular complications of diabetes at baseline included diabetic nephropathy (7%), retinopathy (8%), or neuropathy (16%). Baseline renal function was normal or mildly impaired in 91% of patients and moderately impaired in 9% of patients (mean eGFR 86.8 mL/min/1.73 m^2).

Table 1 shows common adverse reactions (excluding hypoglycemia) associated with the use of JARDIANCE. The adverse reactions were not present at baseline, occurred more commonly on JARDIANCE than on placebo and occurred in greater than or equal to 2% of patients treated with JARDIANCE 10 mg or JARDIANCE 25 mg.

Table 1 Adverse Reactions Reported in ≥2% of Patients Treated with JARDIANCE and Greater than Placebo in Pooled Placebo-Controlled Clinical Studies of JARDIANCE Monotherapy or Combination Therapy

	Number (%) of Patients		
	Placebo N=995	**JARDIANCE 10 mg N=999**	**JARDIANCE 25 mg N=977**
Urinary tract infection[a]	7.6%	9.3%	7.6%
Female genital mycotic infections[b]	1.5%	5.4%	6.4%
Upper respiratory tract infection	3.8%	3.1%	4.0%
Increased urination[c]	1.0%	3.4%	3.2%
Dyslipidemia	3.4%	3.9%	2.9%
Arthralgia	2.2%	2.4%	2.3%
Male genital mycotic infections[d]	0.4%	3.1%	1.6%
Nausea	1.4%	2.3%	1.1%

[a]Predefined adverse event grouping, including, but not limited to, urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, cystitis

[b]Female genital mycotic infections include the following adverse reactions: vulvovaginal mycotic infection, vaginal infection, vulvitis, vulvovaginal candidiasis, genital infection, genital candidiasis, genital infection fungal, genitourinary tract infection, vulvovaginitis, cervicitis, urogenital infection fungal, vaginitis bacterial. Percentages calculated with the number of female subjects in each group as denominator: placebo (N=481), JARDIANCE 10 mg (N=443), JARDIANCE 25 mg (N=420).

[c]Predefined adverse event grouping, including, but not limited to, polyuria, pollakiuria, and nocturia

[d]Male genital mycotic infections include the following adverse reactions: balanoposthitis, balanitis, genital infections fungal, genitourinary tract infection, balanitis candida, scrotal abscess, penile infection. Percentages calculated with the number of male subjects in each group as denominator: placebo (N=514), JARDIANCE 10 mg (N=556), JARDIANCE 25 mg (N=557).

Thirst (including polydipsia) was reported in 0%, 1.7%, and 1.5% for placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg, respectively.

Volume Depletion

JARDIANCE causes an osmotic diuresis, which may lead to intravascular volume contraction and adverse reactions related to volume depletion. In the pool of five placebo-controlled clinical trials, adverse reactions related to volume depletion (e.g., blood pressure (ambulatory) decreased, blood pressure systolic decreased, dehydration, hypotension, hypovolemia, orthostatic hypotension, and syncope) were reported by 0.3%, 0.5%, and 0.3% of patients treated with placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg respectively.

JARDIANCE may increase the risk of hypotension in patients at risk for volume contraction *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.5, 8.6)]*.

Increased Urination
In the pool five placebo-controlled clinical trials, adverse reactions of increased urination (e.g., polyuria, pollakiuria, and nocturia) occurred more frequently on JARDIANCE than on placebo (see Table 1). Specifically, nocturia was reported by 0.4%, 0.3%, and 0.8% of patients treated with placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg, respectively.

Impairment in Renal Function
Use of JARDIANCE was associated with increases in serum creatinine and decreases in eGFR (see Table 2). Patients with moderate renal impairment at baseline had larger mean changes. *[see Warnings and Precautions (5.2)* and *Use in Specific Populations (8.5, 8.6)]*.

Table 2 Changes from Baseline in Serum Creatinine and eGFR in the Pool of Four 24-week Placebo-Controlled Studies and Renal Impairment Study

		Pool of 24-Week Placebo-Controlled Studies		
		Placebo	**JARDIANCE 10 mg**	**JARDIANCE 25 mg**
Baseline Mean	N	825	830	822
	Creatinine (mg/dL)	0.84	0.85	0.85
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	87.3	87.1	87.8
Week 12 Change	N	771	797	783
	Creatinine (mg/dL)	0.00	0.02	0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	-0.3	-1.3	-1.4
Week 24 Change	N	708	769	754
	Creatinine (mg/dL)	0.00	0.01	0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	-0.3	-0.6	-1.4
		Moderate Renal Impairment[a]		
		Placebo		**JARDIANCE 25 mg**
Baseline	N	187	--	187
	Creatinine (mg/dL)	1.49	--	1.46
	eGFR (mL/min/1.73 m2)	44.3	--	45.4
Week 12 Change	N	176	--	179
	Creatinine (mg/dL)	0.01	--	0.12
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	0.1	--	-3.8
Week 24 Change	N	170	--	171
	Creatinine (mg/dL)	0.01	--	0.10
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	0.2	--	-3.2
Week 52 Change	N	164	--	162
	Creatinine (mg/dL)	0.02	--	0.11
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	-0.3	--	-2.8

[a]Subset of patients from renal impairment study with eGFR 30 to less than 60 mL/min/1.73 m^2

Hypoglycemia
The incidence of hypoglycemia by study is shown in Table 3. The incidence of hypoglycemia increased when JARDIANCE was administered with insulin or sulfonylurea *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Table 3 Incidence of Overall[a] and Severe[b] Hypoglycemic Events in Controlled Clinical Studies

Monotherapy (24 weeks)	**Placebo (n=229)**	**JARDIANCE 10 mg (n=224)**	**JARDIANCE 25 mg (n=223)**
Overall (%)	0.4%	0.4%	0.4%
Severe (%)	0%	0%	0%
In Combination with Metformin (24 weeks)	**Placebo + Metformin (n=206)**	**JARDIANCE 10 mg + Metformin (n=217)**	**JARDIANCE 25 mg + Metformin (n=214)**
Overall (%)	0.5%	1.8%	1.4%
Severe (%)	0%	0%	0%
In Combination with Metformin + Sulfonylurea (24 weeks)	**Placebo (n=225)**	**JARDIANCE 10 mg + Metformin + Sulfonylurea (n=224)**	**JARDIANCE 25 mg + Metformin + Sulfonylurea (n=217)**
Overall (%)	8.4%	16.1%	11.5%
Severe (%)	0%	0%	0%
In Combination with Pioglitazone +/- Metformin (24 weeks)	**Placebo (n=165)**	**JARDIANCE 10 mg + Pioglitazone +/- Metformin (n=165)**	**JARDIANCE 25 mg + Pioglitazone +/- Metformin (n=168)**
Overall (%)	1.8%	1.2%	2.4%
Severe (%)	0%	0%	0%
In Combination with Insulin (18 weeks[c])	**Placebo (n=170)**	**JARDIANCE 10 mg (n=169)**	**JARDIANCE 25 mg (n=155)**
Overall (%)	20.6%	19.5%	28.4%
Severe (%)	0%	0%	1.3%

[a]Overall hypoglycemic events: plasma or capillary glucose of less than or equal to 70 mg/dL
[b]Severe hypoglycemic events: requiring assistance regardless of blood glucose
[c]Insulin dose could not be adjusted during the initial 18 week treatment period

Genital Mycotic Infections
In the pool five placebo-controlled clinical trials, the incidence of genital mycotic infections (e.g., vaginal mycotic infection, vaginal infection, genital infection fungal, vulvovaginal candidiasis, and vulvitis) was increased in patients treated with JARDIANCE compared to placebo, occurring in 0.9%, 4.1%. and 3.7% of patients randomized to placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg, respectively. Discontinuation from study due to genital infection occurred in 0% of placebo-treated patients and 0.2% of patients treated with either JARDIANCE 10 or 25 mg.

Genital mycotic infections occurred more frequently in female than male patients (see Table 1).

Phimosis occurred more frequently in male patients treated with JARDIANCE 10 mg (less than 0.1%) and JARDIANCE 25 mg (0.1%) than placebo (0%).

Urinary Tract Infections
In the pool five placebo-controlled clinical trials, the incidence of urinary tract infections (e.g., urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, and cystitis) was increased in patients treated with JARDIANCE compared to placebo (see Table 1). Patients with a history of chronic or recurrent urinary tract infections were more likely to experience a urinary tract infection. The rate of treatment discontinuation due to urinary tract infections was 0.1%, 0.2%, and 0.1% for placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg, respectively.

Urinary tract infections occurred more frequently in female patients. The incidence of urinary tract infections in female patients randomized to placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg was 16.6%, 18.4%, and 17.0%, respectively. The incidence of urinary tract infections in male patients randomized to placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg was 3.2%, 3.6%, and 4.1%, respectively *[see Warnings and Precautions (5.5) and Use in Specific Populations (8.5)]*.

Laboratory Tests

Increase in Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)

Dose-related increases in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were observed in patients treated with JARDIANCE. LDL-C increased by 2.3%, 4.6%, and 6.5% in patients treated with placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg, respectively *[see Warnings and Precautions (5.6)]*. The range of mean baseline LDL-C levels was 90.3 to 90.6 mg/dL across treatment groups.

Increase in Hematocrit

In a pool of four placebo-controlled studies, median hematocrit decreased by 1.3% in placebo and increased by 2.8% in JARDIANCE 10 mg and 2.8% in JARDIANCE 25 mg treated patients. At the end of treatment, 0.6%, 2.7%, and 3.5% of patients with hematocrits initially within the reference range had values above the upper limit of the reference range with placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg, respectively.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Diuretics

Coadministration of empagliflozin with diuretics resulted in increased urine volume and frequency of voids, which might enhance the potential for volume depletion *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

7.2 Insulin or Insulin Secretagogues

Coadministration of empagliflozin with insulin or insulin secretagogues increases the risk for hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

7.3 Positive Urine Glucose Test

Monitoring glycemic control with urine glucose tests is not recommended in patients taking SGLT2 inhibitors as SGLT2 inhibitors increase urinary glucose excretion and will lead to positive urine glucose tests. Use alternative methods to monitor glycemic control.

7.4 Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay

Monitoring glycemic control with 1,5-AG assay is not recommended as measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycemic control in patients taking SGLT2 inhibitors. Use alternative methods to monitor glycemic control.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of JARDIANCE in pregnant women. JARDIANCE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Based on results from animal studies, empagliflozin may affect renal development and maturation. In studies conducted in rats, empagliflozin crosses the placenta and reaches fetal tissues. During pregnancy, consider appropriate alternative therapies, especially during the second and third trimesters.

Empagliflozin was not teratogenic in embryo-fetal development studies in rats and rabbits up to 300 mg/kg/day, which approximates 48-times and 128-times, respectively, the maximum clinical dose of 25 mg. At higher doses, causing maternal toxicity, malformations of limb bones increased in fetuses at 700 mg/kg/day or 154 times the 25 mg maximum clinical dose in rats. In the rabbit, higher doses of empagliflozin resulted in maternal and fetal toxicity at 700 mg/kg/day, or 139 times the 25 mg maximum clinical dose.

In pre- and postnatal development studies in pregnant rats, empagliflozin was administered from gestation day 6 through to lactation day 20 (weaning) at up to 100 mg/kg/day (approximately 16 times the 25 mg maximum clinical dose) without maternal toxicity. Reduced body weight was observed in the offspring at greater than or equal to 30 mg/kg/day (approximately 4 times the 25 mg maximum clinical dose).

8.3 Nursing Mothers

It is not known if JARDIANCE is excreted in human milk. Empagliflozin is secreted in the milk of lactating rats reaching levels up to 5 times higher than that in maternal plasma. Since human kidney maturation occurs *in utero* and during the first 2 years of life when lactational exposure may occur, there may be risk to the developing human kidney. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from JARDIANCE, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue JARDIANCE, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of JARDIANCE in pediatric patients under 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

No JARDIANCE dosage change is recommended based on age *[see Dosage and Administration (2)]*. A total of 2721 (32%) patients treated with empagliflozin were 65 years of age and older, and 491 (6%) were 75 years of age and older. JARDIANCE is expected to have diminished efficacy in elderly patients with renal impairment *[see Use in Specific Populations (8.6)]*. The risk of volume depletion-related adverse reactions increased in patients who were 75 years of age and older to 2.1%, 2.3%, and 4.4% for placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg. The risk of urinary tract infections increased in patients who were 75 years of age and older to 10.5%, 15.7%, and 15.1% in patients randomized to placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg, respectively *[see Warning and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

8.6 Renal Impairment

The efficacy and safety of JARDIANCE were evaluated in a study of patients with mild and moderate renal impairment *[see Clinical Studies (14.3)]*. In this study, 195 patients exposed to JARDIANCE had an eGFR between 60 and 90 mL/min/1.73 m^2, 91 patients exposed to JARDIANCE had an eGFR between 45 and 60 mL/min/1.73 m^2 and 97 patients exposed to JARDIANCE had an eGFR between 30 and 45 mL/min/1.73 m^2. The glucose lowering benefit of JARDIANCE 25 mg decreased in patients with worsening renal function. The risks of renal impairment *[see Warnings and Precautions (5.2)]*, volume depletion adverse reactions and urinary tract infection-related adverse reactions increased with worsening renal function.

The efficacy and safety of JARDIANCE have not been established in patients with severe renal impairment, with ESRD, or receiving dialysis. JARDIANCE is not expected to be effective in these patient populations *[see Dosage and Administration (2.2), Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

8.7 Hepatic Impairment

JARDIANCE may be used in patients with hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

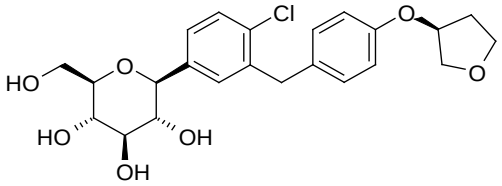
In the event of an overdose with JARDIANCE, contact the Poison Control Center. Employ the usual supportive measures (e.g., remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employ clinical monitoring, and institute supportive treatment) as dictated by the patient's clinical status. Removal of empagliflozin by hemodialysis has not been studied.

11 DESCRIPTION

JARDIANCE tablets contain empagliflozin, an orally-active inhibitor of the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2).

The chemical name of empagliflozin is D-Glucitol,1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[[4-[[(3S)-tetrahydro-3-furanyl]oxy]phenyl]methyl]phenyl]-, (1S).

Its molecular formula is $C_{23}H_{27}ClO_7$ and the molecular weight is 450.91. The structural formula is:



Empagliflozin is a white to yellowish, non-hygroscopic powder. It is very slightly soluble in water, sparingly soluble in methanol, slightly soluble in ethanol and acetonitrile; soluble in 50% acetonitrile/water; and practically insoluble in toluene.

Each film-coated tablet of JARDIANCE contains 10 mg or 25 mg of empagliflozin (free base) and the following inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide and magnesium stearate. In addition, the film coating contains the following inactive ingredients: hypromellose, titanium dioxide, talc, polyethylene glycol, and yellow ferric oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) is the predominant transporter responsible for reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. Empagliflozin is an inhibitor of SGLT2. By inhibiting SGLT2, empagliflozin reduces renal reabsorption of filtered glucose and lowers the renal threshold for glucose, and thereby increases urinary glucose excretion.

12.2 Pharmacodynamics

Urinary Glucose Excretion

In patients with type 2 diabetes, urinary glucose excretion increased immediately following a dose of JARDIANCE and was maintained at the end of a 4-week treatment period averaging at approximately 64 grams per day with 10 mg empagliflozin and 78 grams per day with 25 mg JARDIANCE once daily *[see Clinical Studies (14)]*.

Urinary Volume

In a 5-day study, mean 24-hour urine volume increase from baseline was 341 mL on Day 1 and 135 mL on Day 5 of empagliflozin 25 mg once daily treatment.

Cardiac Electrophysiology
In a randomized, placebo-controlled, active-comparator, crossover study, 30 healthy subjects were administered a single oral dose of JARDIANCE 25 mg, JARDIANCE 200 mg (8 times the maximum dose), moxifloxacin, and placebo. No increase in QTc was observed with either 25 mg or 200 mg empagliflozin.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption
The pharmacokinetics of empagliflozin has been characterized in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes and no clinically relevant differences were noted between the two populations. After oral administration, peak plasma concentrations of empagliflozin were reached at 1.5 hours post-dose. Thereafter, plasma concentrations declined in a biphasic manner with a rapid distribution phase and a relatively slow terminal phase. The steady state mean plasma AUC and C_{max} were 1870 nmol·h/L and 259 nmol/L, respectively, with 10 mg empagliflozin once daily treatment, and 4740 nmol·h/L and 687 nmol/L, respectively, with 25 mg empagliflozin once daily treatment. Systemic exposure of empagliflozin increased in a dose-proportional manner in the therapeutic dose range. The single-dose and steady-state pharmacokinetic parameters of empagliflozin were similar, suggesting linear pharmacokinetics with respect to time.

Administration of 25 mg empagliflozin after intake of a high-fat and high-calorie meal resulted in slightly lower exposure; AUC decreased by approximately 16% and C_{max} decreased by approximately 37%, compared to fasted condition. The observed effect of food on empagliflozin pharmacokinetics was not considered clinically relevant and empagliflozin may be administered with or without food.

Distribution
The apparent steady-state volume of distribution was estimated to be 73.8 L based on a population pharmacokinetic analysis. Following administration of an oral [^{14}C]-empagliflozin solution to healthy subjects, the red blood cell partitioning was approximately 36.8% and plasma protein binding was 86.2%.

Metabolism
No major metabolites of empagliflozin were detected in human plasma and the most abundant metabolites were three glucuronide conjugates (2-O-, 3-O-, and 6-O-glucuronide). Systemic exposure of each metabolite was less than 10% of total drug-related material. *In vitro* studies suggested that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by the uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, and UGT1A9.

Elimination
The apparent terminal elimination half-life of empagliflozin was estimated to be 12.4 h and apparent oral clearance was 10.6 L/h based on the population pharmacokinetic analysis. Following once-daily dosing, up to 22% accumulation, with respect to plasma AUC, was observed at steady-state, which was consistent with empagliflozin half-life. Following administration of an oral [^{14}C]-empagliflozin solution to healthy subjects, approximately 95.6% of the drug-related radioactivity was eliminated in feces (41.2%) or urine (54.4%). The majority of drug-related radioactivity recovered in feces was unchanged parent drug and approximately half of drug-related radioactivity excreted in urine was unchanged parent drug.

Specific Populations
Renal Impairment
In patients with mild (eGFR: 60 to less than 90 mL/min/1.73 m^2), moderate (eGFR: 30 to less than 60 mL/min/1.73 m^2), and severe (eGFR: less than 30 mL/min/1.73 m^2) renal impairment and subjects with kidney failure/end stage renal disease (ESRD) patients, AUC of empagliflozin increased by approximately 18%, 20%, 66%, and 48%, respectively, compared to subjects with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were similar in subjects with moderate renal impairment and kidney failure/ESRD compared to

patients with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were roughly 20% higher in subjects with mild and severe renal impairment as compared to subjects with normal renal function. Population pharmacokinetic analysis showed that the apparent oral clearance of empagliflozin decreased, with a decrease in eGFR leading to an increase in drug exposure. However, the fraction of empagliflozin that was excreted unchanged in urine, and urinary glucose excretion, declined with decrease in eGFR.

Hepatic Impairment

In subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment according to the Child-Pugh classification, AUC of empagliflozin increased by approximately 23%, 47%, and 75%, and C_{max} increased by approximately 4%, 23%, and 48%, respectively, compared to subjects with normal hepatic function.

Effects of Age, Body Mass Index, Gender, and Race

Based on the population PK analysis, age, body mass index (BMI), gender and race (Asians versus primarily Whites) do not have a clinically meaningful effect on pharmacokinetics of empagliflozin *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Pediatric

Studies characterizing the pharmacokinetics of empagliflozin in pediatric patients have not been performed.

Drug Interactions

In vitro Assessment of Drug Interactions

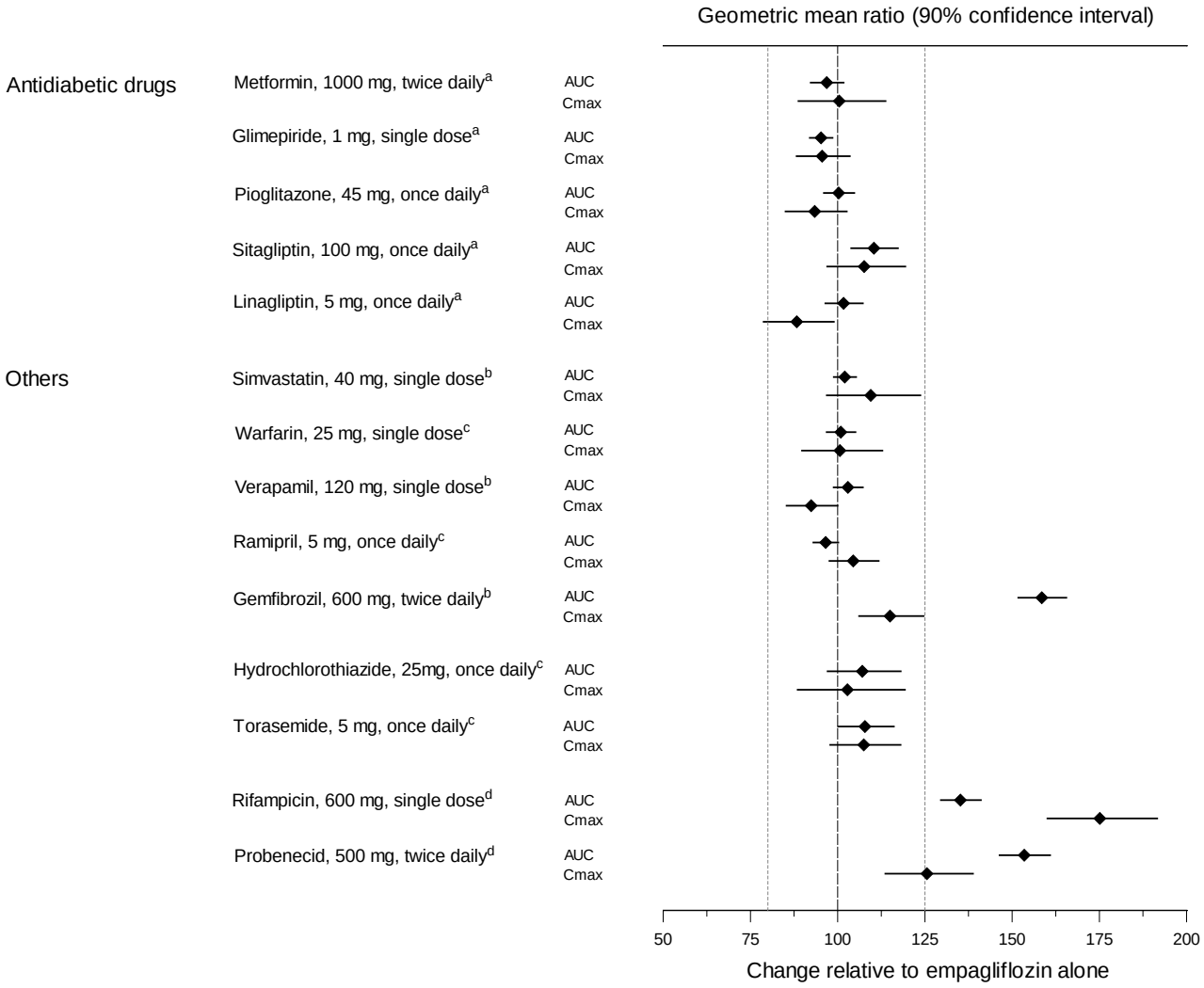
In vitro data suggest that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by the uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, and UGT1A9. Empagliflozin does not inhibit, inactivate, or induce CYP450 isoforms. Empagliflozin also does not inhibit UGT1A1. Therefore, no effect of empagliflozin is anticipated on concomitantly administered drugs that are substrates of the major CYP450 isoforms or UGT1A1. The effect of UGT induction (e.g., induction by rifampicin or any other UGT enzyme inducer) on empagliflozin exposure has not been evaluated.

Empagliflozin is a substrate for P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP), but it does not inhibit these efflux transporters at therapeutic doses. Based on *in vitro* studies, empagliflozin is considered unlikely to cause interactions with drugs that are P-gp substrates. Empagliflozin is a substrate of the human uptake transporters OAT3, OATP1B1, and OATP1B3, but not OAT1 and OCT2. Empagliflozin does not inhibit any of these human uptake transporters at clinically relevant plasma concentrations and, therefore, no effect of empagliflozin is anticipated on concomitantly administered drugs that are substrates of these uptake transporters.

In vivo Assessment of Drug Interactions

No dose adjustment of JARDIANCE is recommended when coadministered with commonly prescribed medicinal products based on results of the described pharmacokinetic studies. Empagliflozin pharmacokinetics were similar with and without coadministration of metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, hydrochlorothiazide, and torasemide in healthy volunteers (see Figure 1). The observed increases in overall exposure (AUC) of empagliflozin following coadministration with gemfibrozil, rifampicin, or probenecid are not clinically relevant. In subjects with normal renal function, coadministration of empagliflozin with probenecid resulted in a 30% decrease in the fraction of empagliflozin excreted in urine without any effect on 24-hour urinary glucose excretion. The relevance of this observation to patients with renal impairment is unknown.

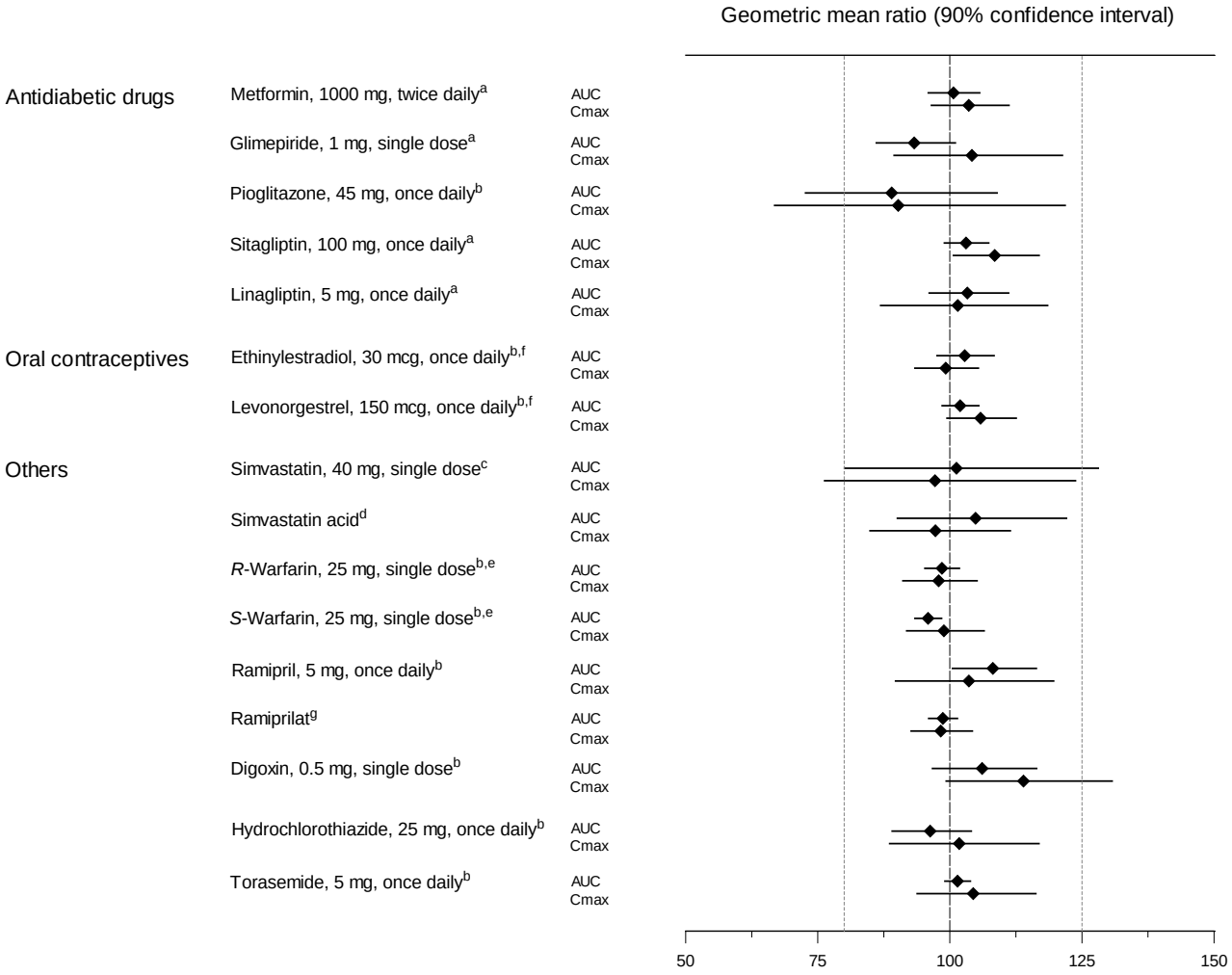
Figure 1 Effect of Various Medications on the Pharmacokinetics of Empagliflozin as Displayed as 90% Confidence Interval of Geometric Mean AUC and C_{max} Ratios [reference lines indicate 100% (80% - 125%)]



[a]empagliflozin, 50 mg, once daily; [b]empagliflozin, 25 mg, single dose; [c]empagliflozin, 25 mg, once daily; [d]empagliflozin, 10 mg, single dose

Empagliflozin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, digoxin, ramipril, simvastatin, hydrochlorothiazide, torasemide, and oral contraceptives when coadministered in healthy volunteers (see Figure 2).

Figure 2 Effect of Empagliflozin on the Pharmacokinetics of Various Medications as Displayed as 90% Confidence Interval of Geometric Mean AUC and C_{max} Ratios [reference lines indicate 100% (80% - 125%)]



[a]empagliflozin, 50 mg, once daily; [b]empagliflozin, 25 mg, once daily; [c]empagliflozin, 25 mg, single dose; [d]administered as simvastatin; [e]administered as warfarin racemic mixture; [f]administered as Microgynon®; [g]administered as ramipril

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenesis was evaluated in 2-year studies conducted in CD-1 mice and Wistar rats. Empagliflozin did not increase the incidence of tumors in female rats dosed at 100, 300, or 700 mg/kg/day (up to 72 times the exposure from the maximum clinical dose of 25 mg). In male rats, hemangiomas of the mesenteric lymph node were increased significantly at 700 mg/kg/day or approximately 42 times the exposure from a 25 mg clinical dose. Empagliflozin did not increase the incidence of tumors in female mice dosed at 100, 300, or 1000 mg/kg/day (up to 62 times the exposure from a 25 mg clinical dose). Renal tubule adenomas and carcinomas were observed in male mice at 1000 mg/kg/day, which is approximately 45 times the exposure of the maximum clinical dose of 25 mg.

Mutagenesis

Empagliflozin was not mutagenic or clastogenic with or without metabolic activation in the *in vitro* Ames bacterial mutagenicity assay, the *in vitro* L5178Y $tk^{+/-}$ mouse lymphoma cell assay, and an *in vivo* micronucleus assay in rats.

Impairment of Fertility

Empagliflozin had no effects on mating, fertility or early embryonic development in treated male or female rats up to the high dose of 700 mg/kg/day (approximately 155 times the 25 mg clinical dose in males and females, respectively).

14 CLINICAL STUDIES

JARDIANCE has been studied as monotherapy and in combination with metformin, sulfonylurea, pioglitazone, and insulin. JARDIANCE has also been studied in patients with type 2 diabetes with mild or moderate renal impairment.

In patients with type 2 diabetes, treatment with JARDIANCE reduced hemoglobin A1c (HbA1c), compared to placebo. The reduction in HbA1c for JARDIANCE compared with placebo was observed across subgroups including gender, race, geographic region, baseline BMI and duration of disease.

14.1 Monotherapy

A total of 986 patients with type 2 diabetes participated in a double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of JARDIANCE monotherapy.

Treatment-naïve patients with inadequately controlled type 2 diabetes entered an open-label placebo run-in for 2 weeks. At the end of the run-in period, patients who remained inadequately controlled and had an HbA1c between 7 and 10% were randomized to placebo, JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, or a reference comparator.

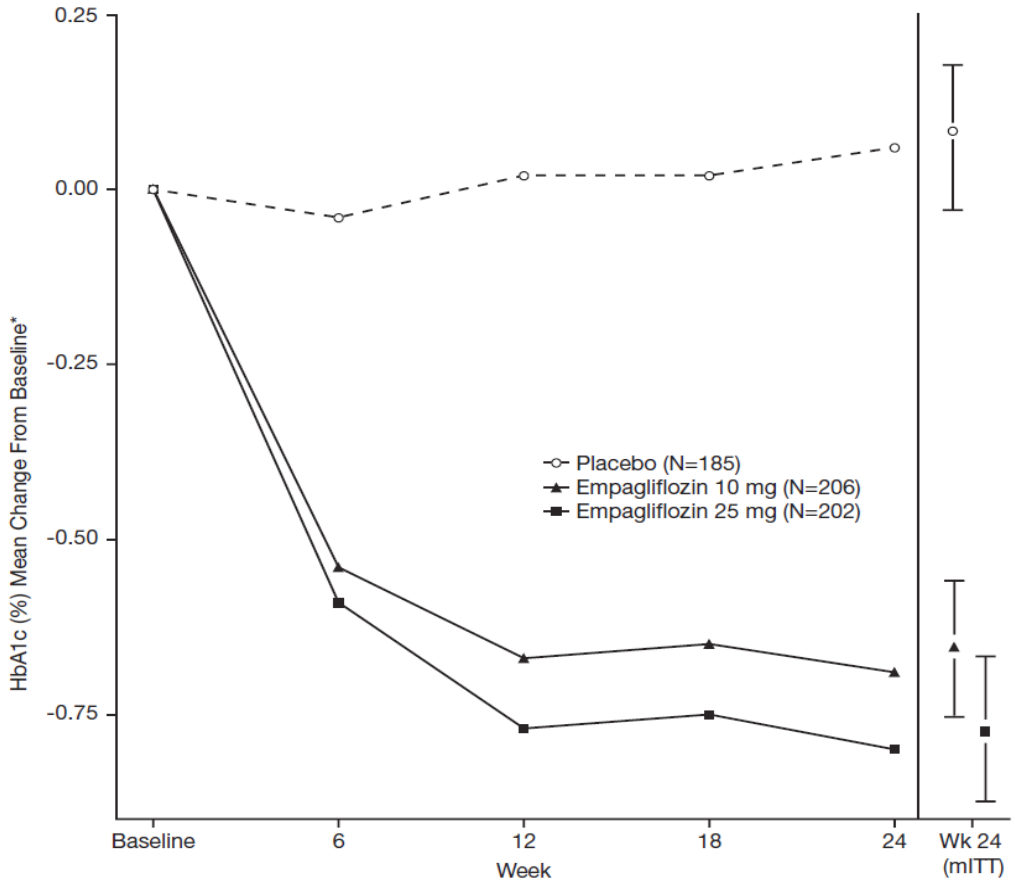
At Week 24, treatment with JARDIANCE 10 mg or 25 mg daily provided statistically significant reductions in HbA1c (p-value <0.0001), fasting plasma glucose (FPG), and body weight compared with placebo (see Table 4 and Figure 3).

Table 4 Results at Week 24 From a Placebo-Controlled Monotherapy Study of JARDIANCE

	JARDIANCE 10 mg N=224	JARDIANCE 25 mg N=224	Placebo N=228
HbA1c (%)[a]			
Baseline (mean)	7.9	7.9	7.9
Change from baseline (adjusted mean)	-0.7	-0.8	0.1
Difference from placebo (adjusted mean) (97.5% CI)	-0.7[b] (-0.9, -0.6)	-0.9[b] (-1.0, -0.7)	--
Patients [n (%)] achieving HbA1c <7%	72 (35%)	88 (44%)	25 (12%)
FPG (mg/dL)[c]			
Baseline (mean)	153	153	155
Change from baseline (adjusted mean)	-19	-25	12
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-31 (-37, -26)	-36 (-42, -31)	--
Body Weight			
Baseline (mean) in kg	78	78	78
% change from baseline (adjusted mean)	-2.8	-3.2	-0.4
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-2.5[b] (-3.1, -1.9)	-2.8[b] (-3.4, -2.2)	--

[a]Modified intent to treat population. Last observation on study (LOCF) was used to impute missing data at Week 24. At Week 24, 9.4%, 9.4%, and 30.7% was imputed for patients randomized to JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, and placebo, respectively.
[b]ANCOVA derived p-value <0.0001 (HbA1c: ANCOVA model includes baseline HbA1c, treatment, renal function, and region. Body weight and FPG: same model used as for HbA1c but additionally including baseline body weight/baseline FPG, respectively.)
[c]FPG (mg/dL); for JARDIANCE 10 mg, n=223, for JARDIANCE 25 mg, n=223, and for placebo, n=226

Figure 3 Adjusted Mean HbA1c Change at Each Time Point (Completers) and at Week 24 (mITT Population) - LOCF



*Mean change from baseline adjusted for baseline HbA1c, geographical region, and eGFR at baseline.

At Week 24, the systolic blood pressure was statistically significantly reduced compared to placebo by -2.6 mmHg (placebo-adjusted, p-value=0.0231) in patients randomized to 10 mg of JARDIANCE and by -3.4 mmHg (placebo-corrected, p-value=0.0028) in patients randomized to 25 mg of JARDIANCE.

14.2 Combination Therapy

Add-On Combination Therapy with Metformin

A total of 637 patients with type 2 diabetes participated in a double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of JARDIANCE in combination with metformin.

Patients with type 2 diabetes inadequately controlled on at least 1500 mg of metformin per day entered an open-label 2 week placebo run-in. At the end of the run-in period, patients who remained inadequately controlled and had an HbA1c between 7 and 10% were randomized to placebo, JARDIANCE 10 mg, or JARDIANCE 25 mg.

At Week 24, treatment with JARDIANCE 10 mg or 25 mg daily provided statistically significant reductions in HbA1c (p-value <0.0001), FPG, and body weight compared with placebo (see Table 5).

Table 5 Results at Week 24 From a Placebo-Controlled Study for JARDIANCE used in Combination with Metformin

	JARDIANCE 10 mg + Metformin N=217	**JARDIANCE 25 mg + Metformin N=213**	**Placebo + Metformin N=207**
HbA1c (%)[a]			
Baseline (mean)	7.9	7.9	7.9
Change from baseline (adjusted mean)	-0.7	-0.8	-0.1
Difference from placebo + metformin (adjusted mean) (95% CI)	-0.6[b] (-0.7, -0.4)	-0.6[b] (-0.8, -0.5)	--
Patients [n (%)] achieving HbA1c <7%	75 (38%)	74 (39%)	23 (13%)
FPG (mg/dL)[c]			
Baseline (mean)	155	149	156
Change from baseline (adjusted mean)	-20	-22	6
Difference from placebo + metformin (adjusted mean)	-26	-29	--
Body Weight			
Baseline mean in kg	82	82	80
% change from baseline (adjusted mean)	-2.5	-2.9	-0.5
Difference from placebo (adjusted mean) (95%CI)	-2.0[b] (-2.6, -1.4)	-2.5[b] (-3.1, -1.9)	--

[a]Modified intent to treat population. Last observation on study (LOCF) was used to impute missing data at Week 24. At Week 24, 9.7%, 14.1%, and 24.6% was imputed for patients randomized to JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, and placebo, respectively.

[b]ANCOVA p-value <0.0001 (HbA1c: ANCOVA model includes baseline HbA1c, treatment, renal function, and region. Body weight and FPG: same model used as for HbA1c but additionally including baseline body weight/baseline FPG, respectively.)

[c]FPG (mg/dL); for JARDIANCE 10 mg, n=216, for JARDIANCE 25 mg, n=213, and for placebo, n=207

At Week 24, the systolic blood pressure was statistically significantly reduced compared to placebo by -4.1 mmHg (placebo-corrected, p-value <0.0001) for JARDIANCE 10 mg and -4.8 mmHg (placebo-corrected, p-value <0.0001) for JARDIANCE 25 mg.

Add-On Combination Therapy with Metformin and Sulfonylurea

A total of 666 patients with type 2 diabetes participated in a double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of JARDIANCE in combination with metformin plus a sulfonylurea.

Patients with inadequately controlled type 2 diabetes on at least 1500 mg per day of metformin and on a sulfonylurea, entered a 2 week open-label placebo run-in. At the end of the run-in, patients who remained inadequately controlled and had an HbA1c between 7% and 10% were randomized to placebo, JARDIANCE 10 mg, or JARDIANCE 25 mg.

Treatment with JARDIANCE 10 mg or 25 mg daily provided statistically significant reductions in HbA1c (p-value <0.0001), FPG, and body weight compared with placebo (see Table 6).

Table 6 Results at Week 24 from a Placebo-Controlled Study for JARDIANCE in Combination with Metformin and Sulfonylurea

	JARDIANCE 10 mg + Metformin + SU N=225	**JARDIANCE 25 mg + Metformin + SU N=216**	**Placebo + Metformin + SU N=225**
HbA1c (%)[a]			
Baseline (mean)	8.1	8.1	8.2
Change from baseline (adjusted mean)	-0.8	-0.8	-0.2
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-0.6[b] (-0.8, -0.5)	-0.6[b] (-0.7, -0.4)	--
Patients [n (%)] achieving HbA1c <7%	55 (26%)	65 (32%)	20 (9%)
FPG (mg/dL)[c]			
Baseline (mean)	151	156	152
Change from baseline (adjusted mean)	-23	-23	6
Difference from placebo (adjusted mean)	-29	-29	--
Body Weight			
Baseline mean in kg	77	78	76
% change from baseline (adjusted mean)	-2.9	-3.2	-0.5
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-2.4[b] (-3.0, -1.8)	-2.7[b] (-3.3, -2.1)	--

[a]Modified intent to treat population. Last observation on study (LOCF) was used to impute missing data at Week 24. At Week 24, 17.8%, 16.7%, and 25.3% was imputed for patients randomized to JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, and placebo, respectively.
[b]ANCOVA p-value <0.0001 (HbA1c: ANCOVA model includes baseline HbA1c, treatment, renal function, and region. Body weight and FPG: same model used as for HbA1c but additionally including baseline body weight/baseline FPG, respectively.)
[c]FPG (mg/dL); for JARDIANCE 10 mg, n=225, for JARDIANCE 25 mg, n=215, for placebo, n=224

Active-Controlled Study versus Glimepiride in Combination with Metformin
The efficacy of JARDIANCE was evaluated in a double-blind, glimepiride-controlled, study in 1545 patients with type 2 diabetes with insufficient glycemic control despite metformin therapy.

Patients with inadequate glycemic control and an HbA1c between 7% and 10% after a 2-week run-in period were randomized to glimepiride or JARDIANCE 25 mg.

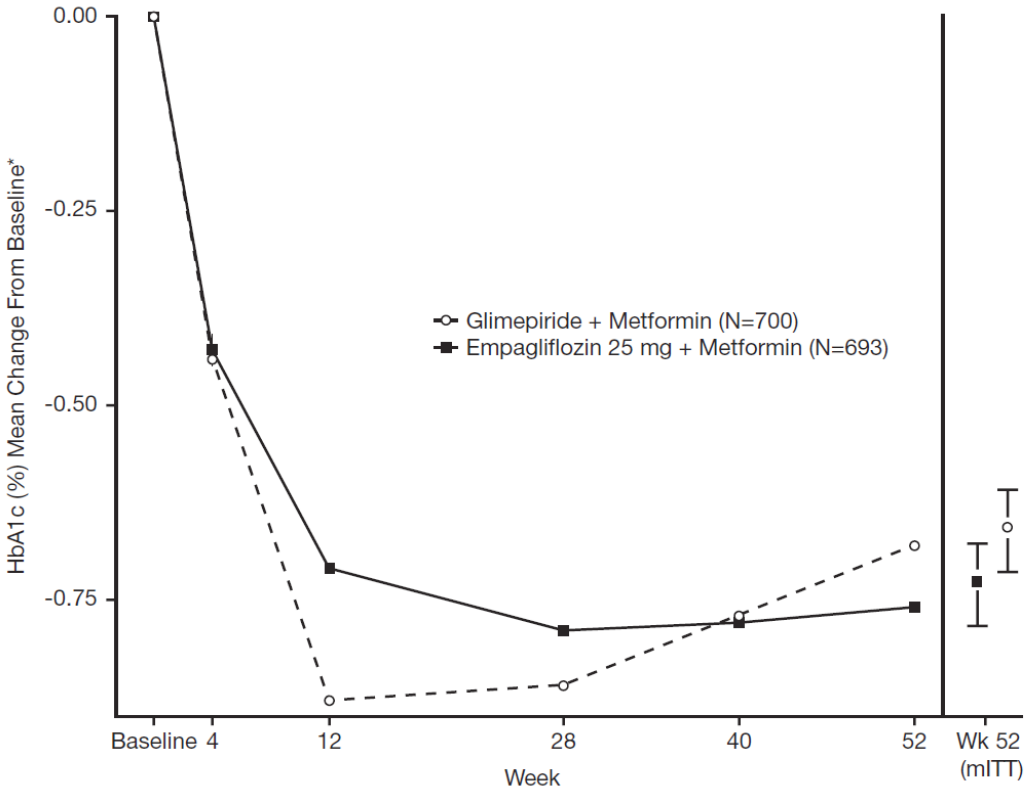
At Week 52, JARDIANCE 25 mg and glimepiride lowered HbA1c and FPG (see Table 7, Figure 4). The difference in observed effect size between JARDIANCE 25 mg and glimepiride excluded the pre-specified non-inferiority margin of 0.3%. The mean daily dose of glimepiride was 2.7 mg and the maximal approved dose in the United States is 8 mg per day.

Table 7 Results at Week 52 from an Active-Controlled Study Comparing JARDIANCE to Glimepiride as Add-On Therapy in Patients Inadequately Controlled on Metformin

	JARDIANCE 25 mg + Metformin N=765	Glimepiride + Metformin N=780
HbA1c (%)[a]		
Baseline (mean)	7.9	7.9
Change from baseline (adjusted mean)	-0.7	-0.7
Difference from glimepiride (adjusted mean) (97.5% CI)	-0.07[b] (-0.15, 0.01)	--
FPG (mg/dL)[d]		
Baseline (mean)	150	150
Change from baseline (adjusted mean)	-19	-9
Body Weight		
Baseline mean in kg	82.5	83
% change from baseline (adjusted mean)	-3.9	2.0
Difference from comparator (adjusted mean) (95% CI)	-5.9[c] (-6.3, -5.5)	--

[a]Modified intent to treat population. Last observation on study (LOCF) was used to impute data missing at Week 52. At Week 52 data was imputed for 15.3% and 21.9% of patients randomized to JARDIANCE 25 mg and glimepiride, respectively.
[b]Non-inferior, ANCOVA model p-value <0.0001 (HbA1c: ANCOVA model includes baseline HbA1c, treatment, renal function, and region)
[c]ANCOVA p-value <0.0001 (Body weight and FPG: same model used as for HbA1c but additionally including baseline body weight/baseline FPG, respectively.)
[d]FPG (mg/dL); for JARDIANCE 25 mg, n=764, for placebo, n=779

Figure 4 Adjusted mean HbA1c Change at Each Time Point (Completers) and at Week 52 (mITT Population) - LOCF



*Mean change from baseline adjusted for baseline HbA1c, geographical region, and eGFR at baseline.

At Week 52, the adjusted mean change from baseline in systolic blood pressure was -3.6 mmHg, compared to 2.2 mmHg for glimepiride. The differences between treatment groups for systolic blood pressure was statistically significant (p-value <0.0001).

Add-On Combination Therapy with Pioglitazone with or without Metformin
A total of 498 patients with type 2 diabetes participated in a double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of JARDIANCE in combination with pioglitazone, with or without metformin.

Patients with inadequately controlled type 2 diabetes on metformin at a dose of at least 1500 mg per day and pioglitazone at a dose of at least 30 mg per day were placed into an open-label placebo run-in for 2 weeks. Patients with inadequate glycemic control and an HbA1c between 7% and 10% after the run-in period were randomized to placebo, JARDIANCE 10 mg, or JARDIANCE 25 mg.

Treatment with JARDIANCE 10 mg or 25 mg daily resulted in statistically significant reductions in HbA1c (p-value <0.0001), FPG, and body weight compared with placebo (see Table 8).

Table 8 Results of Placebo-Controlled Study for JARDIANCE in Combination Therapy with Pioglitazone

	JARDIANCE 10 mg + Pioglitazone N=165	**JARDIANCE 25 mg + Pioglitazone N=168**	**Placebo + Pioglitazone N=165**
HbA1c (%)[a]			
Baseline (mean)	8.1	8.1	8.2
Change from baseline (adjusted mean)	-0.6	-0.7	-0.1
Difference from placebo + pioglitazone (adjusted mean) (95% CI)	-0.5[b] (-0.7, -0.3)	-0.6[b] (-0.8, -0.4)	--
Patients [n (%)] achieving HbA1c <7%	36 (24%)	48 (30%)	12 (8%)
FPG (mg/dL)[c]			
Baseline (mean)	152	152	152
Change from baseline (adjusted mean)	-17	-22	7
Difference from placebo + pioglitazone (adjusted mean) (97.5% CI)	-23[b] (-31.8, -15.2)	-28[b] (-36.7, -20.2)	--
Body Weight			
Baseline mean in kg	78	79	78
% change from baseline (adjusted mean)	-2.0	-1.8	-0.6
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-2.6[b] (-3.4, -1.8)	-2.4[b] (-3.2, -1.6)	--

[a]Modified intent to treat population. Last observation on study (LOCF) was used to impute missing data at Week 24. At Week 24, 10.9%, 8.3% and 20.6% was imputed for patients randomized to JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, and placebo respectively.
[b]ANCOVA p-value <0.0001 (HbA1c: ANCOVA model includes baseline HbA1c, treatment, renal function, and background medication. Body weight and FPG: same model used as for HbA1c but additionally including baseline body weight/baseline FPG, respectively.)
[c]FPG (mg/dL); for JARDIANCE 10 mg, n=163

Add-On Combination with Insulin with or without Metformin and/or Sulfonylureas
A total of 494 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin, or insulin in combination with oral drugs participated in a double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of JARDIANCE as add-on therapy to insulin over 78 weeks.

Patients entered a 2-week placebo run-in period on basal insulin (e.g., insulin glargine, insulin detemir, or NPH insulin) with or without metformin and/or sulfonylurea background therapy. Following the run-in period, patients with inadequate glycemic control were randomized to the addition of JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, or placebo. Patients were maintained on a stable dose of insulin prior to enrollment,

during the run-in period, and during the first 18 weeks of treatment. For the remaining 60 weeks, insulin could be adjusted. The mean total daily insulin dose at baseline for JARDIANCE 10 mg, 25 mg, and placebo was 45 IU, 48 IU, and 48 IU, respectively.

JARDIANCE used in combination with insulin (with or without metformin and/or sulfonylurea) provided statistically significant reductions in HbA1c and FPG compared to placebo after both 18 and 78 weeks of treatment (see Table 9). JARDIANCE 10 mg or 25 mg daily also resulted in statistically significantly greater percent body weight reduction compared to placebo.

Table 9 Results at Week 18 and 78 for a Placebo-Controlled Study for JARDIANCE in Combination with Insulin

	18 weeks (no insulin adjustment)			**78 weeks (adjustable insulin dose after 18 weeks)**		
	JARDIANCE 10 mg + Insulin N=169	**JARDIANCE 25 mg + Insulin N=155**	**Placebo + Insulin N=170**	**JARDIANCE 10 mg + Insulin N=169**	**JARDIANCE 25 mg + Insulin N=155**	**Placebo + Insulin N=170**
HbA1c (%)[a]						
Baseline (mean)	8.3	8.3	8.2	8.3	8.3	8.2
Change from baseline (adjusted mean)	-0.6	-0.7	0	-0.4	-0.6	0.1
Difference from placebo (adjusted mean) (97.5% CI)	-0.6[b] (-0.8, -0.4)	-0.7[b] (-0.9, -0.5)	--	-0.5[b] (-0.7, -0.3)	-0.7[b] (-0.9, -0.5)	--
Patients (%) achieving HbA1c <7%	18.0	19.5	5.5	12.0	17.5	6.7
FPG (mg/dL)						
Baseline (mean)	138	146	142	138	146	142
Change from baseline (adjusted mean, SE)	-17.9 (3.2)	-19.1 (3.3)	10.4 (3.1)	-10.1 (3.2)	-15.2 (3.4)	2.8 (3.2)
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-28.2[b] (-37.0, -19.5)	-29.5[b] (-38.4, -20.6)	--	-12.9[c] (-21.9, 3.9)	-17.9[b] (-27.0, -8.8)	--
Body Weight						
Baseline mean in kg	92	95	90	92	95	90
% change from baseline (adjusted mean)	-1.8	-1.4	-0.1	-2.4	-2.4	0.7
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-1.7[d] (-3.0, -0.5)	-1.3[e] (-2.5, -0.0)	--	-3.0[b] (-4.4, -1.7)	-3.0[b] (-4.4, -1.6)	--

[a]Modified intent to treat population. Last observation on study (LOCF) was used to impute missing data at Week 18 and 78. At Week 18, 21.3%, 30.3%, and 21.8% was imputed for patients randomized to JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, and placebo respectively. At Week 78, 32.5%, 38.1% and 42.4% was imputed for patients randomized to JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, and placebo respectively

[b]ANCOVA p-value <0.0001 (HbA1c: ANCOVA model includes baseline HbA1c, treatment, and region; FPG: MMRM model includes baseline FPG, baseline HbA1c, treatment, region, visit and visit by treatment interaction. Body weight: MMRM model includes baseline body weight, baseline HbA1c, treatment, region, visit and visit by treatment interaction.

[c]p-value=0.0049

[d]p-value=0.0052

[e]p=0.0463

14.3 Renal Impairment

A total of 738 patients with type 2 diabetes and a baseline eGFR less than 90 mL/min/1.73 m^2 participated in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group to evaluate the efficacy and safety of JARDIANCE in patients with type 2 diabetes and renal impairment. The trial population comprised of 290 patients with mild renal impairment (eGFR 60 to less than 90 mL/min/1.73 m^2), 374 patients with moderate renal impairment (eGFR 30 to less than 60 mL/min/1.73 m^2), and 74 with severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2). A total of 194 patients with moderate renal impairment had a baseline eGFR of 30 to less than 45 mL/min/1.73 m^2 and 180 patients a baseline eGFR of 45 to less than 60 mL/min/1.73 m^2.

At Week 24, JARDIANCE 25 mg provided statistically significant reduction in HbA1c relative to placebo in patients with mild to moderate renal impairment (see Table 10). A statistically significant reduction relative to placebo was also observed with JARDIANCE 25 mg in patients with either mild [-0.7 (95% CI: -0.9, -0.5)] or moderate [-0.4 (95% CI: -0.6, -0.3)] renal impairment and with JARDIANCE 10 mg in patients with mild [-0.5 (95% CI: -0.7, -0.3)] renal impairment.

The glucose lowering efficacy of JARDIANCE 25 mg decreased with decreasing level of renal function in the mild to moderate range. Least square mean Hb1Ac changes at 24 weeks were -0.6%, -0.5%, and -0.2% for those with a baseline eGFR of 60 to less than 90 mL/min/1.73 m^2, 45 to less than 60 mL/min/1.73 m^2, and 30 to less than 45 mL/min/1.73 m^2, respectively *[see Dosage and Administration (2) and Use in Specific Populations (8.6)]*. For placebo, least square mean HbA1c changes at 24 weeks were 0.1%, -0.1%, and 0.2% for patients with a baseline eGFR of 60 to less than 90 mL/min/1.73 m^2, 45 to less than 60 mL/min/1.73 m^2, and 30 to less than 45 mL/min/1.73 m^2, respectively.

Table 10 Results at Week 24 (LOCF) of Placebo-Controlled Study for JARDIANCE in Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment

	Mild and Moderate Impairment[b]
	JARDIANCE 25 mg
HbA1c	
Number of patients	n=284
Comparison vs placebo (adjusted mean) (95% CI)	-0.5[a] (-0.6, -0.4)

[a]p-value <0.0001 (HbA1c: ANCOVA model includes baseline HbA1c, treatment, renal function, and background medication)
[b]eGFR 30 to less than 90 mL/min/1.73 m^2- Modified intent to treat population. Last observation on study (LOCF) was used to impute missing data at Week 24. At Week 24, 24.6% and 26.2% was imputed for patients randomized to JARDIANCE 25 mg and placebo, respectively.

For patients with severe renal impairment, the analyses of changes in HbA1c and FPG showed no discernible treatment effect of JARDIANCE 25 mg compared to placebo *[see Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

JARDIANCE tablets are available in 10 mg and 25 mg strengths as follows:

10 mg tablets: pale yellow, round, biconvex and bevel-edged, film-coated tablets debossed with “S 10” on one side and the Boehringer Ingelheim company symbol on the other side.
Bottles of 30 (NDC 0597-0152-30)
Bottles of 90 (NDC 0597-0152-90)
Cartons containing 3 blister cards of 10 tablets each (3 x 10) (NDC 0597-0152-37), institutional pack.

25 mg tablets: pale yellow, oval, biconvex film-coated tablets, debossed with "S 25" on one side and the Boehringer Ingelheim company symbol on the other side.
Bottles of 30 (NDC 0597-0153-30)
Bottles of 90 (NDC 0597-0153-90)
Cartons containing 3 blister cards of 10 tablets each (3 x 10) (NDC 0597-0153-37), institutional pack.

Dispense in a well-closed container as defined in the USP.

Storage
Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Instructions
Instruct patients to read the Patient Information before starting JARDIANCE therapy and to reread it each time the prescription is renewed. Instruct patients to inform their doctor or pharmacist if they develop any unusual symptom, or if any known symptom persists or worsens.

Inform patients of the potential risks and benefits of JARDIANCE and of alternative modes of therapy. Also inform patients about the importance of adherence to dietary instructions, regular physical activity, periodic blood glucose monitoring and HbA1c testing, recognition and management of hypoglycemia and hyperglycemia, and assessment for diabetes complications. Advise patients to seek medical advice promptly during periods of stress such as fever, trauma, infection, or surgery, as medication requirements may change.

Instruct patients to take JARDIANCE only as prescribed. If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. Advise patients not to double their next dose.

Inform patients that the most common adverse reactions associated with the use of JARDIANCE are urinary tract infections and mycotic genital infections.

Inform female patients of child bearing age that the use of JARDIANCE during pregnancy has not been studied in humans, and that JARDIANCE should only be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Based on animal data, JARDIANCE may cause fetal harm in the second and third trimesters. Instruct patients to report pregnancies to their physicians as soon as possible.

Inform nursing mothers to discontinue JARDIANCE or nursing, taking into account the important of the drug to the mother. It is not known if JARDIANCE is excreted in breast milk; however, based on animal data, JARDIANCE may cause harm to nursing infants.

Hypotension
Inform patients that hypotension may occur with JARDIANCE and advise them to contact their healthcare provider if they experience such symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Inform patients that dehydration may increase the risk for hypotension, and to have adequate fluid intake.

Urinary Tract Infections
Inform patients of the potential for urinary tract infections. Provide them with information on the symptoms of urinary tract infections. Advise them to seek medical advice if such symptoms occur.

Genital Mycotic Infections in Females (e.g., Vulvovaginitis)
Inform female patients that vaginal yeast infections may occur and provide them with information on the signs and symptoms of vaginal yeast infections. Advise them of treatment options and when to seek medical advice *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Genital Mycotic Infections in Males (e.g., Balanitis or Balanoposthitis)
Inform male patients that yeast infection of penis (e.g., balanitis or balanoposthitis) may occur, especially in uncircumcised males and patients with chronic and recurrent infections. Provide them with information on the signs and symptoms of balanitis and balanoposthitis (rash or redness of the glans or foreskin of the penis). Advise them of treatment options and when to seek medical advice *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Laboratory Tests
Inform patients that renal function should be assessed prior to initiation of JARDIANCE and monitored periodically thereafter.

Inform patients that elevated glucose in urinalysis is expected when taking JARDIANCE.

Inform patients that response to all diabetic therapies should be monitored by periodic measurements of blood glucose and HbA1c levels, with a goal of decreasing these levels toward the normal range. Hemoglobin A1c monitoring is especially useful for evaluating long-term glycemic control.

Distributed by:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

Marketed by:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA
and
Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285 USA

Licensed from:
Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. either owns or uses the Jardiance® trademark under license.

The other trademarks referenced are owned by third parties not affiliated with Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Copyright © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

IT5728AG312014
304584-01

IT6061A
304563-01

IT6062A
304561-01

IT6063A
304562-01

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jardiance 10 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 10 mg empagliflozin.

Excipient with known effect:
Each tablet contains lactose monohydrate equivalent to 154.3 mg lactose anhydrous.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Round, pale yellow, biconvex, bevel-edged film-coated tablet debossed with "S10" on one side and the Boehringer Ingelheim logo on the other (tablet diameter: 9.1 mm).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Jardiance is indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control in adults as:

Monotherapy

When diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom use of metformin is considered inappropriate due to intolerance.

Add-on combination therapy

In combination with other glucose–lowering medicinal products including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Monotherapy and add-on combination
The recommended starting dose is 10 mg empagliflozin once daily for monotherapy and add-on combination therapy with other glucose-lowering medicinal products including insulin. In patients tolerating empagliflozin 10 mg once daily who have an eGFR ≥60 ml/min/1.73 m^2 and need tighter glycaemic control, the dose can be increased to 25 mg once daily. The maximum daily dose is 25 mg (see below and section 4.4).

When empagliflozin is used in combination with a sulphonylurea or with insulin, a lower dose of the sulphonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.5 and 4.8).

Special populations
Patients with renal impairment
Due to the mechanism of action, the efficacy of empagliflozin is dependent on renal function. No dose adjustment is required for patients with an eGFR ≥60 ml/min/1.73 m^2 or CrCl ≥60 ml/min.

Empagliflozin should not be initiated in patients with an eGFR <60 ml/min/1.73 m^2 or CrCl <60 ml/min. In patients tolerating empagliflozin whose eGFR falls persistently below 60 ml/min/1.73 m^2 or CrCl below 60 ml/min, the dose of empagliflozin should be adjusted to or maintained at 10 mg once daily. Empagliflozin should be discontinued when eGFR is persistently below 45 ml/min/1.73 m^2 or CrCl persistently below 45 ml/min (see sections 4.4, 4.8, 5.1, and 5.2).

Empagliflozin should not be used in patients with end stage renal disease (ESRD) or in patients on dialysis as it is not expected to be effective in these patients (see sections 4.4 and 5.2).

Patients with hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment. Empagliflozin exposure is increased in patients with severe hepatic impairment. Therapeutic experience in patients with severe hepatic impairment is limited and therefore not recommended for use in this population (see section 5.2).

Elderly patients
No dose adjustment is recommended based on age. In patients 75 years and older, an increased risk for volume depletion should be taken into account (see sections 4.4 and 4.8). In patients aged 85 years and older, initiation of empagliflozin therapy is not recommended due to the limited therapeutic experience (see section 4.4).

Paediatric population
The safety and efficacy of empagliflozin in children and adolescents has not yet been established. No data are available.

Method of administration

The tablets can be taken with or without food, swallowed whole with water. If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. A double dose should not be taken on the same day.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Jardiance should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Use in patients with renal impairment

Jardiance should not be initiated in patients with an eGFR below 60 ml/min/1.73 m^2 or CrCl <60 ml/min. In patients tolerating empagliflozin whose eGFR is persistently below 60 ml/min/1.73 m^2 or CrCl <60 ml/min, the dose of empagliflozin should be adjusted to or maintained at 10 mg once daily. Empagliflozin should be discontinued when eGFR is persistently below 45 ml/min/1.73 m^2 or CrCl persistently below 45 ml/min. Empagliflozin should not be used in patients

with ESRD or in patients on dialysis as it is not expected to be effective in these patients (see section 4.2 and 5.2).

Monitoring of renal function
Due to the mechanism of action, the efficacy of empagliflozin is dependent on renal function. Therefore assessment of renal function is recommended as follows:

- Prior to empagliflozin initiation and periodically during treatment, i.e. at least yearly (see sections 4.2, 5.1 and 5.2).
- Prior to initiation of any concomitant medicinal product that may have a negative impact on renal function.

Hepatic injury

Cases of hepatic injury have been reported with empagliflozin in clinical trials. A causal relationship between empagliflozin and hepatic injury has not been established.

Elderly patients

The effect of empagliflozin on urinary glucose excretion is associated with osmotic diuresis, which could affect the hydration status. Patients aged 75 years and older may be at an increased risk of volume depletion. A higher number of these patients treated with empagliflozin had adverse reactions related to volume depletion as compared to placebo (see section 4.8).

Therapeutic experience in patients aged 85 years and older is limited. Initiation of empagliflozin therapy in this population is not recommended (see section 4.2).

Use in patients at risk for volume depletion

Based on the mode of action of SGLT-2 inhibitors, osmotic diuresis accompanying therapeutic glucosuria may lead to a modest decrease in blood pressure (see section 5.1). Therefore, caution should be exercised in patients for whom an empagliflozin-induced drop in blood pressure could pose a risk, such as patients with known cardiovascular disease, patients on anti-hypertensive therapy with a history of hypotension or patients aged 75 years and older.

In case of conditions that may lead to fluid loss (e.g. gastrointestinal illness), careful monitoring of volume status (e.g. physical examination, blood pressure measurements, laboratory tests including haematocrit) and electrolytes is recommended for patients receiving empagliflozin. Temporary interruption of treatment with empagliflozin should be considered until the fluid loss is corrected.

Urinary tract infections

The overall frequency of urinary tract infection reported as adverse event was similar in patients treated with empagliflozin 25 mg and placebo and higher in patients treated with empagliflozin 10 mg (see section 4.8). Complicated urinary tract infection (e.g.pyelonephritis or urosepsis) occurred at a similar frequency in patients treated with empagliflozin compared to placebo. However, temporary interruption of empagliflozin should be considered in patients with complicated urinary tract infections.

Cardiac failure

Experience in New York Heart Association (NYHA) class I-II is limited, and there is no experience in clinical studies with empagliflozin in NYHA class III-IV.

Urine laboratory assessments

Due to its mechanism of action, patients taking Jardiance will test positive for glucose in their urine.

Lactose

The tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Diuretics
Empagliflozin may add to the diuretic effect of thiazide and loop diuretics and may increase the risk of dehydration and hypotension (see section 4.4).

Insulin and insulin secretagogues
Insulin and insulin secretagogues, such as sulphonylureas, may increase the risk of hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of insulin or an insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with empagliflozin (see sections 4.2 and 4.8).

Pharmacokinetic interactions

Effects of other medicinal products on empagliflozin
In vitro data suggest that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7. Empagliflozin is a substrate of the human uptake transporters OAT3, OATP1B1, and OATP1B3, but not OAT1 and OCT2. Empagliflozin is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP).

Co-administration of empagliflozin with probenecid, an inhibitor of UGT enzymes and OAT3, resulted in a 26% increase in peak empagliflozin plasma concentrations (C_{max}) and a 53% increase in area under the concentration-time curve (AUC). These changes were not considered to be clinically meaningful.

The effect of UGT induction on empagliflozin has not been studied. Co-medication with known inducers of UGT enzymes should be avoided due to a potential risk of decreased efficacy.

An interaction study with gemfibrozil, an *in vitro* inhibitor of OAT3 and OATP1B1/1B3 transporters, showed that empagliflozin C_{max} increased by 15% and AUC increased by 59% following co-adminsitration. These changes were not considered to be clinically meaningful.

Inhibition of OATP1B1/1B3 transporters by coadministration with rifampicin resulted in a 75% increase in C_{max} and a 35% increase in AUC of empagliflozin. These changes were not considered to be clinically meaningful.

Empagliflozin exposure was similar with and without co-administration with verapamil, a P-gp inhibitor, indicating that inhibition of P-gp does not have any clinically relevant effect on empagliflozin.

Interaction studies conducted in healthy volunteers suggest that the pharmacokinetics of empagliflozin were not influenced by coadministration with metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemide and hydrochlorthiazide.

Effects of empagliflozin on other medicinal products
Based on *in vitro* studies, empagliflozin does not inhibit, inactivate, or induce CYP450 isoforms. Empagliflozin does not inhibit UGT1A1. Drug-drug interactions involving the major CYP450 isoforms or UGT1A1 with empagliflozin and concomitantly administered substrates of these enzymes are therefore considered unlikely. The potential for empagliflozin to inhibit UGT2B7 has not been studied.

Empagliflozin does not inhibit P-gp at therapeutic doses. Based on in vitro studies, empagliflozin is considered unlikely to cause interactions with drugs that are P-gp substrates. Co-administration of digoxin, a P-gp substrate, with empagliflozin resulted in a 6% increase in AUC and 14% increase in C_{max} of digoxin. These changes were not considered to be clinically meaningful.

Empagliflozin does not inhibit human uptake transporters such as OAT3, OATP1B1, and OATP1B3 *in vitro* at clinically relevant plasma concentrations and, as such, drug-drug interactions with substrates of these uptake transporters are considered unlikely.

Interaction studies conducted in healthy volunteers suggest that empagliflozin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipiril, digoxin, diuretics and oral contraceptives.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of empagliflozin in pregnant women. Animal studies show that empagliflozin crosses the placenta during late gestation to a very limited extent but do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to early embryonic development. However, animal studies have shown adverse effects on postnatal development (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Jardiance during early pregnancy. Jardiance is not recommended during the second and third trimester of pregnancy.

Breast-feeding

No data in humans are available on excretion of empagliflozin into milk. Available toxicological data in animals have shown excretion of empagliflozin in milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Jardiance should not be used during breast-feeding.

Fertility

No studies on the effect on human fertility have been conducted for Jardiance. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Jardiance has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines, in particular when Jardiance is used in combination with a sulphonylurea and/or insulin.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

A total of 13,076 patients with type 2 diabetes were included in clinical studies to evaluate the safety of empagliflozin. 2856 patients received empagliflozin 10 mg and 3,738 patients received empagliflozin 25 mg for at least 24 weeks and 601 or 881 patients for at least 76 weeks, either alone or in combination with metformin, a sulphonylurea, pioglitazone, DPP-4 inhibitors, or insulin.

In 5 placebo-controlled trials of 18 to 24 weeks duration, 2,971 patients were included of which 995 were treated with placebo and 1,976 with empagliflozin. The overall incidence of adverse events in patients treated with empagliflozin was similar to placebo. The most frequently reported adverse reaction was hypoglycaemia when used with sulphonylurea or insulin (see description of selected adverse reactions).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions classified by system organ class and MedDRA preferred terms reported in patients who received empagliflozin in placebo-controlled studies are presented in the table below (Table 1).

The adverse reactions are listed by absolute frequency. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), or very rare (<1/10,000), and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1: Adverse reactions reported in placebo-controlled studies

System organ class	Very common	Common	Uncommon
Infections and infestations		Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infection[a] Urinary tract infection[a]	
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia (when used with sulphonylurea or insulin)[a]		
Skin and subcutaneous disorders		Pruritus (generalised)	
Vascular disorders			Volume depletion[a]
Renal and urinary disorders		Increased urination[a]	Dysuria

[a] see subsections below for additional information

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia
The frequency of hypoglycaemia depended on the background therapy in the respective studies.

Minor hypoglycaemia
The frequency of patients with minor hypoglycaemia was similar for empagliflozin and placebo as monotherapy, add-on to metformin, and add-on to pioglitazone with or without metformin. An increased frequency was noted when given as add-on to metformin and a sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16.1%, empagliflozin 25 mg: 11.5%, placebo: 8.4%), and as add-on to insulin with or without metformin and with or without a sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 19.5%, empagliflozin 25 mg: 27.1%, placebo: 20.6% during initial 18 weeks treatment when insulin could not be adjusted; empagliflozin 10 mg: 36.1%, empagliflozin 25 mg: 34.8%, placebo 35.3% over the 78-week trial).

Major hypoglycaemia (hypoglycaemia requiring assistance)
No increase in major hypoglycaemia was observed with empagliflozin compared to placebo as monotherapy, add-on to metformin, add-on to metformin and a sulfonylurea, and add-on to pioglitazone with or without metformin. An increased frequency was noted when given as add-on to insulin with or without metformin and with or without a sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1.3%, placebo: 0% during initial 18 weeks treatment when insulin could not be adjusted; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1.3%, placebo 0% over the 78-week trial).

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infection
Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infections were reported more frequently in patients treated with empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4.1%, empagliflozin 25 mg: 3.7%) compared to placebo (0.9%). These infections were reported more frequently in females treated with empagliflozin compared to placebo, and the difference in frequency was less pronounced in males. The genital tract infections were mild or moderate in intensity.

Increased urination

Increased urination (including the predefined terms pollakiuria, polyuria, and nocturia) was observed at higher frequencies in patients treated with empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.4%, empagliflozin 25 mg: 3.2%) compared to placebo (1.0%). Increased urination was mostly mild or moderate in intensity. The frequency of reported nocturia was similar for placebo and empagliflozin (<1%).

Urinary tract infection
The overall frequency of urinary tract infection reported as adverse event was similar in patients treated with empagliflozin 25 mg and placebo (7.6%) and higher in empagliflozin 10 mg (9.3%). Similar to placebo, urinary tract infection was reported more frequently for empagliflozin in patients with a history of chronic or recurrent urinary tract infections. The intensity (mild, moderate, severe) of urinary tract infection was similar in patients treated with empagliflozin and placebo. Urinary tract infection was reported more frequently in females treated with empagliflozin compared to placebo; there was no difference in males.

Volume depletion
The overall frequency of volume depletion (including the predefined terms blood pressure (ambulatory) decreased, blood pressure systolic decreased, dehydration, hypotension, hypovolaemia, orthostatic hypotension, and syncope) was similar in patients treated with empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0.5%, empagliflozin 25 mg: 0.3%) and placebo (0.3%). The frequency of volume depletion events was increased in patients 75 years and older treated with empagliflozin 10 mg (2.3%) or empagliflozin 25 mg (4.4%) compared to placebo (2.1%).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

In controlled clinical studies single doses of up to 800 mg empagliflozin (equivalent to 32 times the highest recommended daily dose) in healthy volunteers and multiple daily doses of up to 100 mg empagliflozin (equivalent to 4 times the highest recommended daily dose) in patients with type 2 diabetes did not show any toxicity. Empagliflozin increased urine glucose excretion leading to an increase in urine volume. The observed increase in urine volume was not dose-dependent and is not clinically meaningful. There is no experience with doses above 800 mg in humans.

Therapy

In the event of an overdose, treatment should be initiated as appropriate to the patient‘s clinical status. The removal of empagliflozin by haemodialysis has not been studied.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins, ATC code: A10BX12

Mechanism of action

Empagliflozin is a reversible, highly potent (IC_{50} of 1.3 nmol) and selective competitive inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2). Empagliflozin does not inhibit other glucose transporters

important for glucose transport into peripheral tissues and is 5000 times more selective for SGLT2 versus SGLT1, the major transporter responsible for glucose absorption in the gut. SGLT2 is highly expressed in the kidney, whereas expression in other tissues is absent or very low. It is responsible, as the predominant transporter, for the reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. In patients with type 2 diabetes and hyperglycaemia a higher amount of glucose is filtered and reabsorbed.

Empagliflozin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes by reducing renal glucose reabsorption. The amount of glucose removed by the kidney through this glucuretic mechanism is dependent on blood glucose concentration and GFR. Inhibition of SGLT2 in patients with type 2 diabetes and hyperglycaemia leads to excess glucose excretion in the urine.

In patients with type 2 diabetes, urinary glucose excretion increased immediately following the first dose of empagliflozin and is continuous over the 24 hour dosing interval. Increased urinary glucose excretion was maintained at the end of the 4-week treatment period, averaging approximately 78 g/day. Increased urinary glucose excretion resulted in an immediate reduction in plasma glucose levels in patients with type 2 diabetes.

Empagliflozin improves both fasting and post-prandial plasma glucose levels. The mechanism of action of empagliflozin is independent of beta cell function and insulin pathway and this contributes to a low risk of hypoglycaemia. Improvement of surrogate markers of beta cell function including Homeostasis Model Assessment-β (HOMA-β) was noted. In addition, urinary glucose excretion triggers calorie loss, associated with body fat loss and body weight reduction. The glucosuria observed with empagliflozin is accompanied by mild diuresis which may contribute to sustained and moderate reduction of blood pressure.

Clinical efficacy and safety

A total of 11,250 patients with type 2 diabetes were treated in 10 double-blind, placebo- and active-controlled clinical studies, of which 6,015 received empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3021 patients; empagliflozin 25 mg: 3994 patients). Four studies had treatment durations of 24 weeks; extensions of those and other studies had patients exposed to empagliflozin for up to 102 weeks.

Treatment with empagliflozin as monotherapy and in combination with metformin, pioglitazone, a sulphonylurea, DPP-4 inhibitors, and insulin lead to clinically relevant improvements in HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), body weight, and systolic and diastolic blood pressure. Administration of empagliflozin 25 mg resulted in a higher proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7% and fewer patients needing glycaemic rescue compared to empagliflozin 10 mg and placebo. Higher baseline HbA1c was associated with a greater reduction in HbA1c.

Monotherapy
The efficacy and safety of empagliflozin as monotherapy was evaluated in a double-blind, placebo- and active-controlled study of 24 weeks duration in treatment-naïve patients. Treatment with empagliflozin resulted in a statistically significant ($p<0.0001$) reduction in HbA1c compared to placebo (Table 2) and a clinically meaningful decrease in FPG.
In a prespecified analysis of patients (N=201) with a baseline HbA1c ≥8.5%, treatment resulted in a reduction in HbA1c from baseline of -1.44% for empagliflozin 10 mg, -1.43% for empagliflozin 25 mg, -1.04% for sitagliptin, and an increase of 0.01% for placebo.
In the double-blind placebo-controlled extension of this study, reductions of HbA1c, body weight and blood pressure were sustained up to Week 52.

Table 2: Efficacy results of a 24 week placebo-controlled study of empagliflozin as monotherapy[a]

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	7.91	7.87	7.86	7.85
Change from baseline[1]	0.08	-0.66	-0.78	-0.66
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.74* (-0.90, -0.57)	-0.85* (-1.01, -0.69)	-0.73 (-0.88, -0.59)[3]
N	208	204	202	200
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	12.0	35.3	43.6	37.5
N	228	224	224	223
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	78.23	78.35	77.80	79.31
Change from baseline[1]	-0.33	-2.26	-2.48	0.18
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-1.93* (-2.48, -1.38)	-2.15* (-2.70,-1.60)	0.52 (-0.04, 1.00)[3]
N	228	224	224	223
SBP (mmHg)[4]				
Baseline (mean)	130.4	133.0	129.9	132.5
Change from baseline[1]	-0.3	-2.9	-3.7	0.5
Difference from placebo[1] (95% CI)		-2.6* (-5.2, -0.0)	-3.4* (-6.0, -0.9)	0.8 (-1.4, 3.1)[3]

[a] Full analysis set (FAS) using last observation carried forward (LOCF) prior to glycaemic rescue therapy
[1] Mean adjusted for baseline value
[2] Not evaluated for statistical significance as a result of the sequential confirmatory testing procedure
[3] 95% CI
[4] LOCF, values after antihypertensive rescue censored
*p-value <0.0001

Combination therapy
Empagliflozin as add on to metformin, sulphonylurea, pioglitazone
Empagliflozin as add-on to metformin, metformin and a sulphonylurea, or pioglitazone with or without metformin resulted in statistically significant ($p<0.0001$) reductions in HbA1c and body weight compared to placebo (Table 3). In addition it resulted in a clinically meaningful reduction in FPG, systolic and diastolic blood pressure compared to placebo.
In the double-blind placebo-controlled extension of these studies, reduction of HbA1c, body weight and blood pressure were sustained up to Week 52.

Table 3: Efficacy results of 24 week placebo-controlled studies[a]

Add-on to metformin therapy			
	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	7.90	7.94	7.86
Change from baseline[1]	-0.13	-0.70	-0.77
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.57* (-0.72, -0.42)	-0.64* (-0.79, -0.48)
N	184	199	191
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	12.5	37.7	38.7
N	207	217	213
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	79.73	81.59	82.21
Change from baseline[1]	-0.45	-2.08	-2.46
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-1.63* (-2.17, -1.08)	-2.01* (-2.56, -1.46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)[2]			
Baseline (mean)	128.6	129.6	130.0
Change from baseline[1]	-0.4	-4.5	-5.2
Difference from placebo[1] (95% CI)		-4.1* (-6.2, -2.1)	-4.8* (-6.9, -2.7)
Add-on to metformin and a sulphonylurea therapy			
	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.15	8.07	8.10
Change from baseline[1]	-0.17	-0.82	-0.77
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.64* (-0.79, -0.49)	-0.59* (-0.74, -0.44)
N	216	209	202
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	9.3	26.3	32.2
N	225	225	216
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	76.23	77.08	77.50
Change from baseline[1]	-0.39	-2.16	-2.39
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-1.76* (-2.25, -1.28)	-1.99* (-2.48, -1.50)
N	225	225	216
SBP (mmHg)[2]			
Baseline (mean)	128.8	128.7	129.3
Change from baseline[1]	-1.4	-4.1	-3.5
Difference from placebo[1] (95% CI)		-2.7 (-4.6, -0.8)	-2.1 (-4.0, -0.2)

Add-on to pioglitazone +/- metformin therapy			
	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.16	8.07	8.06
Change from baseline[1]	-0.11	-0.59	-0.72
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.48* (-0.69, -0.27)	-0.61* (-0.82, -0.40)
N	155	151	160
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	7.7	24	30
N	165	165	168
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	78.1	77.97	78.93
Change from baseline[1]	0.34	-1.62	-1.47
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-1.95* (-2.64, -1.27)	-1.81* (-2.49, -1.13)
N	165	165	168
SBP (mmHg)[3]			
Baseline (mean)	125.7	126.5	126
Change from baseline[1]	0.7	-3.1	-4.0
Difference from placebo[1] (95% CI)		-3.9 (-6.23, -1.50)	-4.7 (-7.08, -2.37)

[a] Full analysis set (FAS) using last observation carried forward (LOCF) prior to glycaemic rescue therapy

[1] Mean adjusted for baseline value

[2] Not evaluated for statistical significance as a result of the sequential confirmatory testing procedure

[3] LOCF, values after antihypertensive rescue censored

***** p-value <0.0001

Empagliflozin 24 months data, as add on to metformin in comparison to glimepiride

In a study comparing the efficacy and safety of empagliflozin 25 mg versus glimepiride (up to 4 mg per day) in patients with inadequate glycaemic control on metformin alone, treatment with empagliflozin daily resulted in superior reduction in HbA1c (Table 4), and a clinically meaningful reduction in FPG, compared to glimepiride. Empagliflozin daily resulted in a statistically significant reduction in body weight, systolic and diastolic blood pressure and a statistically significantly lower proportion of patients with hypoglycaemic events compared to glimepiride (1.6% for empagliflozin, 20.4% for glimepiride, p<0.0001).

Table 4: Efficacy results at 104 week in an active controlled study comparing empagliflozin to glimepiride as add on to metformin[a]

	Empagliflozin 25 mg	**Glimepiride[b]**
N	765	780
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	7.92	7.92
Change from baseline[1]	-0.66	-0.55
Difference from glimepiride[1] (97.5% CI)	-0.11* (-0.20, -0.01)	
N	690	715
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	33.6	30.9
N	765	780
Body Weight (kg)		
Baseline (mean)	82.52	83.03
Change from baseline[1]	-3.12	1.34
Difference from glimepiride[1] (97.5% CI)	-4.46** (-4.87, -4.05)	
N	765	780
SBP (mmHg)[2]		
Baseline (mean)	133.4	133.5
Change from baseline[1]	-3.1	2.5
Difference from glimepiride[1] (97.5% CI)	-5.6** (-7.0,-4.2)	

[a] Full analysis set (FAS) using last observation carried forward (LOCF) prior to glycaemic rescue therapy
[b] Up to 4 mg glimepiride
[1] Mean adjusted for baseline value
[2] LOCF, values after antihypertensive rescue censored
* p-value <0.0001 for non-inferiority, and p-value = 0.0153 for superiority
** p-value <0.0001

Add-on to insulin therapy
Empagliflozin as add on to multiple daily insulin
The efficacy and safety of empagliflozin as add-on to multiple daily insulin with or without concomitant metformin therapy was evaluated in a double-blind, placebo-controlled trial of 52 weeks duration. During the initial 18 weeks and the last 12 weeks, the insulin dose was kept stable, but was adjusted to achieve pre-prandial glucose levels <100 mg/dl [5.5 mmol/l], and post-prandial glucose levels <140 mg/dl [7.8 mmol/l] between Weeks 19 and 40.
At Week 18, empagliflozin provided statistically significant improvement in HbA1c compared with placebo (Table 5).
At Week 52, treatment with empagliflozin resulted in a statistically significant decrease in HbA1c and insulin sparing compared with placebo and a reduction in FPG and body weight.

Table 5: Efficacy results at 18 and 52 weeks in a placebo-controlled study of empagliflozin as add on to multiple daily doses of insulin with or without metformin

	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	188	186	189
HbA1c (%) at week 18			
Baseline (mean)	8.33	8.39	8.29
Change from baseline[1]	-0.50	-0.94	-1.02
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.44* (-0.61, -0.27)	-0.52* (-0.69, -0.35)
N	115	119	118
HbA1c (%) at week 52[2]			
Baseline (mean)	8.25	8.40	8.37
Change from baseline[1]	-0.81	-1.18	-1.27
Difference from placebo[1]		-0.38*** (-0.62, -0.13)	-0.46* (-0.70, -0.22)

(97.5% CI)			
N	113	118	118
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7% at week 52	26.5	39.8	45.8
N	115	118	117
Insulin dose (IU/day) at week 52[2]			
Baseline (mean)	89.94	88.57	90.38
Change from baseline[1]	10.16	1.33	-1.06
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-8.83# (-15.69, -1.97)	-11.22** (-18.09, -4.36)
N	115	119	118
Body Weight (kg) at week 52[2]			
Baseline (mean)	96.34	96.47	95.37
Change from baseline[1]	0.44	-1.95	-2.04
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-2.39* (-3.54, -1.24)	-2.48* (-3.63, -1.33)

[1] Mean adjusted for baseline value
[2] Week 19-40: treat-to-target regimen for insulin dose adjustment to achieve pre-defined glucose target levels (pre-prandial <100 mg/dl (5.5 mmol/l), post-prandial <140 mg/dl (7.8 mmol/l)
* p-value <0.0001
** p-value = 0.0003
*** p-value = 0.0005
p-value = 0.0040

Empagliflozin as add on to basal insulin
The efficacy and safety of empagliflozin as add on to basal insulin with or without metformin and/or a sulphonylurea was evaluated in a double-blind, placebo-controlled trial of 78 weeks duration. During the initial 18 weeks the insulin dose was kept stable, but was adjusted to achieve a FPG <110 mg/dl in the following 60 weeks.
At week 18, empagliflozin provided statistically significant improvement in HbA1c (Table 6).
At 78 weeks, empagliflozin resulted in a statistically significant decrease in HbA1c and insulin sparing compared to placebo. Furthermore, empagliflozin resulted in a reduction in FPG, body weight, and blood pressure.

Table 6 Efficacy results at 18 and 78 weeks in a placebo-controlled study of empagliflozin as add on to basal insulin with or without metformin or a sulphonylurea[a]

	Placebo	**Empagliflozin 10 mg**	**Empagliflozin 25 mg**
N	125	132	117
HbA1c (%) at week 18			
Baseline (mean)	8.10	8.26	8.34
Change from baseline[1]	-0.01	-0.57	-0.71
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.56* (-0.78, -0.33)	-0.70* (-0.93, -0.47)
N	112	127	110
HbA1c (%) at week 78			
Baseline (mean)	8.09	8.27	8.29
Change from baseline[1]	-0.02	-0.48	-0.64
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.46* (-0.73, -0.19)	-0.62* (-0.90, -0.34)
N	112	127	110
Basal insulin dose (IU/day) at			

week 78			
Baseline (mean)	47.84	45.13	48.43
Change from baseline[1]	5.45	-1.21	-0.47
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-6.66** (-11.56, -1.77)	-5.92** (-11.00, -0.85)

[a] Full analysis set (FAS) - Completers using last observation carried forward (LOCF) prior to glycaemic rescue therapy
[1] mean adjusted for baseline value
* p-value <0.0001
** p-value <0.025

Patients with renal impairment, 52 week placebo controlled data
The efficacy and safety of empagliflozin as add on to antidiabetic therapy was evaluated in patients with renal impairment in a double-blind, placebo-controlled study for 52 weeks. Treatment with empagliflozin led to a statistically significant reduction of HbA1c (Table 7) and clinically meaningful improvement in FPG compared to placebo at Week 24. The improvement in HbA1c, body weight, and blood pressure was sustained up to 52 weeks.

Table 7 Results at 24 week in a placebo-controlled study of empagliflozin in renally impaired type 2 diabetes patients[a]

	Placebo	**Empagliflozin 10 mg**	**Empagliflozin 25 mg**	**Placebo**	**Empagliflozin 25 mg**
	eGFR ≥60 to <90 ml/min/1.73 m²			**eGFR ≥45 to <60 ml/min/1.73 m²**	
N	95	98	97	89	91
HbA1c (%)					
Baseline (mean)	8.09	8.02	7.96	8.08	8.12
Change from baseline[1]	0.06	-0.46	-0.63	-0.08	-0.54
Difference from placebo[1] (95% CI)		-0.52* (-0.72, -0.32)	-0.68* (-0.88, -0.49)		-0.46 (-0.66, -0.27)
N	89	94	91	84	86
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	6.7	17.0	24.2	10.7	15.1
N	95	98	97	89	91
Body Weight (kg)[2]					
Baseline (mean)	86.00	92.05	88.06	83.20	84.90
Change from baseline[1]	-0.33	-1.76	-2.33	-0.11	-1.39
Difference from placebo[1] (95% CI)		-1.43 (-2.09, -0.77)	-2.00 (-2.66, -1.34)		-1.28 (-2.08, -0.48)
N	95	98	97	89	91
SBP (mmHg)[2]					
Baseline (mean)	134.69	137.37	133.68	137.29	135.04
Change from baseline[1]	0.65	-2.92	-4.47	0.37	-5.69
Difference from placebo[1] (95% CI)		-3.57 (-6.86, -0.29)	-5.12 (-8.41, -1.82)		-6.07 (-9.79, -2.34)

[a] Full analysis set (FAS) using last observation carried forward (LOCF) prior to glycaemic rescue therapy
[1] Mean adjusted for baseline value
[2] Not evaluated for statistical significance as a result of the sequential confirmatory testing procedure
* p<0.0001

Cardiovascular safety

In a prospective, pre-specified meta-analysis of independently adjudicated cardiovascular events from 12 phase 2 and 3 clinical studies involving 10,036 patients with type 2 diabetes, empagliflozin did not increase cardiovascular risk.

Fasting plasma glucose

In four placebo-controlled studies, treatment with empagliflozin as monotherapy or add-on therapy to metformin, pioglitazone, or metformin plus a sulfonylurea resulted in mean changes from baseline in FPG of -20.5 mg/dl [-1.14 mmol/l] for empagliflozin 10 mg and -23.2 mg/dl [-1.29 mmol/l] for empagliflozin 25 mg compared to placebo (7.4 mg/dl [0.41 mmol/l]). This effect was observed after 24 weeks and maintained for 76 weeks.

2-hour post-prandial glucose

Treatment with empagliflozin as add-on to metformin or metformin and a sulphonylurea resulted in a clinically meaningful reduction of 2-hour post-prandial glucose (meal tolerance test) at 24 weeks (add-on to metformin: placebo +5.9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46.0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44.6 mg/dl, add-on to metformin and a sulphonylurea: placebo -2.3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35.7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36.6 mg/dl).

Patients with high baseline HbA1c >10%

In a pre-specified pooled analysis of three phase 3 studies, treatment with open-label empagliflozin 25 mg in patients with severe hyperglycaemia (N=257, mean baseline HbA1c 11.26%) resulted in a clinically meaningful reduction in HbA1c from baseline of 3.27%; no placebo or empagliflozin 10 mg arms were included in these studies.

Body weight

In a pre-specified pooled analysis of 4 placebo controlled studies, treatment with empagliflozin resulted in body weight reduction (-0.24 kg for placebo, -2.04 kg for empagliflozin 10 mg and -2.26 kg for empagliflozin 25 mg) at week 24 that was maintained up to week 52 (-0.16 kg for placebo, -1.96 kg for empagliflozin 10 mg and -2.25 kg for empagliflozin 25 mg).

Blood pressure

The efficacy and safety of empagliflozin was evaluated in a double-blind, placebo controlled study of 12 weeks duration in patients with type 2 diabetes and high blood pressure on different antidiabetic and up to 2 antihypertensive therapies. Treatment with empagliflozin once daily resulted in statistically significant improvement in HbA1c, and 24 hour mean systolic and diastolic blood pressure as determined by ambulatory blood pressure monitoring (Table 8). Treatment with empagliflozin provided reductions in seated SBP and DBP.

Table 8 Efficacy results at 12 week in a placebo-controlled study of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and uncontrolled blood pressure[a]

	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	271	276	276
HbA1c (%) at week 12[1]			
Baseline (mean)	7.90	7.87	7.92
Change from baseline[2]	0.03	-0.59	-0.62
Difference from placebo[2] (95% CI)		-0.62* (-0.72, -0.52)	-0.65* (-0.75, -0.55)
24 hour SBP at week 12[3]			
Baseline (mean)	131.72	131.34	131.18

Change from baseline[4]	0.48	-2.95	-3.68
Difference from placebo[4] (95% CI)		-3.44* (-4.78, -2.09)	-4.16* (-5.50, -2.83)
24 hour DBP at week 12[3]			
Baseline (mean)	75.16	75.13	74.64
Change from baseline[5]	0.32	-1.04	-1.40
Difference from placebo[5] (95% CI)		-1.36** (-2.15, -0.56)	-1.72* (-2.51, -0.93)

[a] Full analysis set (FAS)
[1] LOCF, values after taking antidiabetic rescue therapy censored
[2] Mean adjusted for baseline HbA1c, baseline eGFR, geographical region and number of antihypertensive medicinal products
[3] LOCF, values after taking antidiabetic rescue therapy or changing antihypertensive rescue therapy censored
[4] Mean adjusted for baseline SBP, baseline HbA1c, baseline eGFR, geographical region and number of antihypertensive medicinal products
[5] Mean adjusted for baseline DBP, baseline HbA1c, baseline eGFR, geographical region and number of antihypertensive medicinal products
* p-value <0.0001
** p-value <0.001

In a pre-specified pooled analysis of 4 placebo-controlled studies, treatment with empagliflozin resulted in a reduction in systolic blood pressure (empagliflozin 10 mg: -3.9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4.3 mmHg) compared with placebo (-0.5 mmHg) and in diastolic blood pressure (empagliflozin 10 mg: -1.8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2.0 mmHg) compared with placebo (-0.5 mmHg) at week 24 that were maintained up to week 52.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Jardiance in one or more subsets of the paediatric population in type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The pharmacokinetics of empagliflozin have been extensively characterised in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes. After oral administration, empagliflozin was rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring at a median t_{max} of 1.5 hours post-dose. Thereafter, plasma concentrations declined in a biphasic manner with a rapid distribution phase and a relatively slow terminal phase. The steady state mean plasma AUC and C_{max} were 1870 nmol.h and 259 nmol/l with empagliflozin 10 mg and 4740 nmol.h and 687 nmol/l with empagliflozin 25 mg once daily. Systemic exposure of empagliflozin increased in a dose-proportional manner. The single-dose and steady-state pharmacokinetic parameters of empagliflozin were similar suggesting linear pharmacokinetics with respect to time. There were no clinically relevant differences in empagliflozin pharmacokinetics between healthy volunteers and patients with type 2 diabetes.

Administration of empagliflozin 25 mg after intake of a high-fat and high calorie meal resulted in slightly lower exposure; AUC decreased by approximately 16% and C_{max} by approximately 37% compared to fasted condition. The observed effect of food on empagliflozin pharmacokinetics was not considered clinically relevant and empagliflozin may be administered with or without food.

Distribution

The apparent steady-state volume of distribution was estimated to be 73.8 l based on the population pharmacokinetic analysis. Following administration of an oral [^{14}C]-empagliflozin solution to healthy

volunteers, the red blood cell partitioning was approximately 37% and plasma protein binding was 86%.

Biotransformation

No major metabolites of empagliflozin were detected in human plasma and the most abundant metabolites were three glucuronide conjugates (2-, 3-, and 6-O glucuronide). Systemic exposure of each metabolite was less than 10% of total drug-related material. *In vitro* studies suggested that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by the uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, and UGT1A9.

Elimination

Based on the population pharmacokinetic analysis, the apparent terminal elimination half-life of empagliflozin was estimated to be 12.4 hours and apparent oral clearance was 10.6 l/hour. The inter-subject and residual variabilities for empagliflozin oral clearance were 39.1% and 35.8%, respectively. With once-daily dosing, steady-state plasma concentrations of empagliflozin were reached by the fifth dose. Consistent with the half-life, up to 22% accumulation, with respect to plasma AUC, was observed at steady-state. Following administration of an oral [^{14}C]-empagliflozin solution to healthy volunteers, approximately 96% of the drug-related radioactivity was eliminated in faeces (41%) or urine (54%). The majority of drug-related radioactivity recovered in faeces was unchanged parent drug and approximately half of drug related radioactivity excreted in urine was unchanged parent drug.

Special populations

Renal impairment
In patients with mild, moderate or severe renal impairment (eGFR <30 - <90 ml/min/1.73 m^2) and patients with kidney failure/end stage renal disease (ESRD), AUC of empagliflozin increased by approximately 18%, 20%, 66%, and 48%, respectively compared to subjects with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were similar in subjects with moderate renal impairment and kidney failure/ESRD compared to patients with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were roughly 20% higher in subjects with mild and severe renal impairment as compared to subjects with normal renal function. The population pharmacokinetic analysis showed that the apparent oral clearance of empagliflozin decreased with a decrease in eGFR leading to an increase in drug exposure.

Hepatic impairment
In subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment according to the Child-Pugh classification, AUC of empagliflozin increased approximately by 23%, 47%, and 75% and C_{max} by approximately 4%, 23%, and 48%, respectively, compared to subjects with normal hepatic function.

Body Mass Index
Body mass index had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of empagliflozin based on the population pharmacokinetic analysis. In this analysis, AUC was estimated to be 5.82%, 10.4%, and 17.3% lower in subjects with BMI of 30, 35, and 45 kg/m^2, respectively, compared to subjects with a body mass index of 25 kg/m^2.

Gender
Gender had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of empagliflozin based on the population pharmacokinetic analysis.

Race
In the population pharmacokinetic analysis, AUC was estimated to be 13.5% higher in Asians with a body mass index of 25 kg/m^2 compared to non-Asians with a body mass index of 25 kg/m^2.

Elderly patients

Age did not have a clinically meaningful impact on the pharmacokinetics of empagliflozin based on the population pharmacokinetic analysis.

Paediatric patients
Studies characterising the pharmacokinetics of empagliflozin in paediatric patients have not been performed.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity, fertility and early embryonic development.

In long term toxicity studies in rodents and dogs, signs of toxicity were observed at exposures greater than or equal to 10-times the clinical dose of empagliflozin. Most toxicity was consistent with secondary pharmacology related to urinary glucose loss and electrolyte imbalances including decreased body weight and body fat, increased food consumption, diarrhea, dehydration, decreased serum glucose and increases in other serum parameters reflective of increased protein metabolism and gluconeogenesis, urinary changes such as polyuria and glucosuria, and microscopic changes including mineralisation in kidney and some soft and vascular tissues. Microscopic evidence of the effects of exaggerated pharmacology on the kidney observed in some species included tubular dilatation, and tubular and pelvic mineralisation at approximately 4-times the clinical AUC exposure of empagliflozin associated with the 25 mg dose.

Empagliflozin is not genotoxic.

In a 2 year carcinogenicity study, empagliflozin did not increase the incidence of tumors in female rats up to the highest dose of 700 mg/kg/day, which corresponds to approximately 72-times the maximal clinical AUC exposure to empagliflozin. In male rats, treatment-related benign vascular proliferative lesions (haemangiomas) of the mesenteric lymph node were observed at the highest dose, but not at 300 mg/kg/day, which corresponds to approximately 26-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. Interstitial cell tumors in the testes were observed with a higher incidence in rats at 300 mg/kg/day and above, but not at 100 mg/kg/day which corresponds to approximately 18-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. Both tumors are common in rats and are unlikely to be relevant to humans.

Empagliflozin did not increase the incidence of tumors in female mice at doses up to 1000 mg/kg/day, which corresponds to approximately 62-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. Empagliflozin induced renal tumors in male mice at 1000 mg/kg/day, but not at 300 mg/kg/day, which corresponds to approximately 11-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. The mode of action for these tumors is dependent on the natural predisposition of the male mouse to renal pathology and a metabolic pathway not reflective of humans. The male mouse renal tumors are considered not relevant to humans.

At exposures sufficiently in excess of exposure in humans after therapeutic doses, empagliflozin had no adverse effects on fertility or early embryonic development. Empagliflozin administered during the period of organogenesis was not teratogenic. Only at maternally toxic doses, empagliflozin also caused bent limb bones in the rat and increased embryofetal loss in the rabbit.

In pre- and postnatal toxicity studies in rats, reduced weight gain of offspring was observed at maternal exposures approximately 4-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. No such effect was seen at systemic exposure equal to the maximal clinical exposure to empagliflozin. The relevance of this finding to humans is unclear.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Film coating
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Talc
Macrogol (400)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/aluminium perforated unit dose blisters.
Pack sizes of 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1, and 100 x 1 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jardiance 25 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 25 mg empagliflozin.

Excipient with known effect:
Each tablet contains lactose monohydrate equivalent to 107.4 mg lactose anhydrous.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Oval, pale yellow, biconvex film-coated tablet debossed with "S25" on one side and the Boehringer Ingelheim logo on the other (tablet length: 11.1 mm, tablet width: 5.6 mm).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Jardiance is indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control in adults as:

Monotherapy

When diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom use of metformin is considered inappropriate due to intolerance.

Add-on combination therapy

In combination with other glucose–lowering medicinal products including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Monotherapy and add-on combination
The recommended starting dose is 10 mg empagliflozin once daily for monotherapy and add-on combination therapy with other glucose-lowering medicinal products including insulin. In patients tolerating empagliflozin 10 mg once daily who have an eGFR ≥60 ml/min/1.73 m^2 and need tighter glycaemic control, the dose can be increased to 25 mg once daily. The maximum daily dose is 25 mg (see below and section 4.4).

When empagliflozin is used in combination with a sulphonylurea or with insulin, a lower dose of the sulphonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.5 and 4.8).

Special populations
Patients with renal impairment
Due to the mechanism of action, the efficacy of empagliflozin is dependent on renal function. No dose adjustment is required for patients with an eGFR ≥60 ml/min/1.73 m^2 or CrCl ≥60 ml/min.

Empagliflozin should not be initiated in patients with an eGFR <60 ml/min/1.73 m^2 or CrCl <60 ml/min. In patients tolerating empagliflozin whose eGFR falls persistently below 60 ml/min/1.73 m^2 or CrCl below 60 ml/min, the dose of empagliflozin should be adjusted to or maintained at 10 mg once daily. Empagliflozin should be discontinued when eGFR is persistently below 45 ml/min/1.73 m^2 or CrCl persistently below 45 ml/min (see sections 4.4, 4.8, 5.1, and 5.2).

Empagliflozin should not be used in patients with end stage renal disease (ESRD) or in patients on dialysis as it is not expected to be effective in these patients (see sections 4.4 and 5.2).

Patients with hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment. Empagliflozin exposure is increased in patients with severe hepatic impairment. Therapeutic experience in patients with severe hepatic impairment is limited and therefore not recommended for use in this population (see section 5.2).

Elderly patients
No dose adjustment is recommended based on age. In patients 75 years and older, an increased risk for volume depletion should be taken into account (see sections 4.4 and 4.8). In patients aged 85 years and older, initiation of empagliflozin therapy is not recommended due to the limited therapeutic experience (see section 4.4).

Paediatric population
The safety and efficacy of empagliflozin in children and adolescents has not yet been established. No data are available.

Method of administration

The tablets can be taken with or without food, swallowed whole with water. If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. A double dose should not be taken on the same day.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Jardiance should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Use in patients with renal impairment

Jardiance should not be initiated in patients with an eGFR below 60 ml/min/1.73 m^2 or CrCl <60 ml/min. In patients tolerating empagliflozin whose eGFR is persistently below 60 ml/min/1.73 m^2 or CrCl <60 ml/min, the dose of empagliflozin should be adjusted to or maintained at 10 mg once daily. Empagliflozin should be discontinued when eGFR is persistently below 45 ml/min/1.73 m^2 or CrCl persistently below 45 ml/min. Empagliflozin should not be used in patients

with ESRD or in patients on dialysis as it is not expected to be effective in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

Monitoring of renal function
Due to the mechanism of action, the efficacy of empagliflozin is dependent on renal function. Therefore assessment of renal function is recommended as follows:
- Prior to empagliflozin initiation and periodically during treatment, i.e. at least yearly (see sections 4.2, 5.1 and 5.2)
- Prior to initiation of any concomitant medicinal product that may have a negative impact on renal function.

Hepatic injury

Cases of hepatic injury have been reported with empagliflozin in clinical trials. A causal relationship between empagliflozin and hepatic injury has not been established.

Elderly patients

The effect of empagliflozin on urinary glucose excretion is associated with osmotic diuresis, which could affect the hydration status. Patients aged 75 years and older may be at an increased risk of volume depletion. A higher number of these patients treated with empagliflozin had adverse reactions related to volume depletion as compared to placebo (see section 4.8).

Therapeutic experience in patients aged 85 years and older is limited. Initiation of empagliflozin therapy in this population is not recommended (see section 4.2).

Use in patients at risk for volume depletion

Based on the mode of action of SGLT-2 inhibitors, osmotic diuresis accompanying therapeutic glucosuria may lead to a modest decrease in blood pressure (see section 5.1). Therefore, caution should be exercised in patients for whom an empagliflozin-induced drop in blood pressure could pose a risk, such as patients with known cardiovascular disease, patients on anti-hypertensive therapy with a history of hypotension or patients aged 75 years and older.

In case of conditions that may lead to fluid loss (e.g. gastrointestinal illness), careful monitoring of volume status (e.g. physical examination, blood pressure measurements, laboratory tests including haematocrit) and electrolytes is recommended for patients receiving empagliflozin. Temporary interruption of treatment with empagliflozin should be considered until the fluid loss is corrected.

Urinary tract infections

The overall frequency of urinary tract infection reported as adverse event was similar in patients treated with empagliflozin 25 mg and placebo and higher in patients treated with empagliflozin 10 mg (see section 4.8). Complicated urinary tract infection (e.g.pyelonephritis or urosepsis) occurred at a similar frequency in patients treated with empagliflozin compared to placebo. However, temporary interruption of empagliflozin should be considered in patients with complicated urinary tract infections.

Cardiac failure

Experience in New York Heart Association (NYHA) class I-II is limited, and there is no experience in clinical studies with empagliflozin in NYHA class III-IV.

Urine laboratory assessments

Due to its mechanism of action, patients taking Jardiance will test positive for glucose in their urine.

Lactose

The tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Diuretics
Empagliflozin may add to the diuretic effect of thiazide and loop diuretics and may increase the risk of dehydration and hypotension (see section 4.4).

Insulin and insulin secretagogues
Insulin and insulin secretagogues, such as sulphonylureas, may increase the risk of hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of insulin or an insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with empagliflozin (see sections 4.2 and 4.8).

Pharmacokinetic interactions

Effects of other medicinal products on empagliflozin
In vitro data suggest that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7. Empagliflozin is a substrate of the human uptake transporters OAT3, OATP1B1, and OATP1B3, but not OAT1 and OCT2. Empagliflozin is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP).

Co-administration of empagliflozin with probenecid, an inhibitor of UGT enzymes and OAT3, resulted in a 26% increase in peak empagliflozin plasma concentrations (C_{max}) and a 53% increase in area under the concentration-time curve (AUC). These changes were not considered to be clinically meaningful.

The effect of UGT induction on empagliflozin has not been studied. Co-medication with known inducers of UGT enzymes should be avoided due to a potential risk of decreased efficacy.

An interaction study with gemfibrozil, an *in vitro* inhibitor of OAT3 and OATP1B1/1B3 transporters, showed that empagliflozin C_{max} increased by 15% and AUC increased by 59% following co-adminsitration. These changes were not considered to be clinically meaningful.

Inhibition of OATP1B1/1B3 transporters by coadministration with rifampicin resulted in a 75% increase in C_{max} and a 35% increase in AUC of empagliflozin. These changes were not considered to be clinically meaningful.

Empagliflozin exposure was similar with and without co-administration with verapamil, a P-gp inhibitor, indicating that inhibition of P-gp does not have any clinically relevant effect on empagliflozin.

Interaction studies conducted in healthy volunteers suggest that the pharmacokinetics of empagliflozin were not influenced by coadministration with metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemide and hydrochlorthiazide.

Effects of empagliflozin on other medicinal products
Based on *in vitro* studies, empagliflozin does not inhibit, inactivate, or induce CYP450 isoforms. Empagliflozin does not inhibit UGT1A1. Drug-drug interactions involving the major CYP450 isoforms or UGT1A1 with empagliflozin and concomitantly administered substrates of these enzymes are therefore considered unlikely. The potential for empagliflozin to inhibit UGT2B7 has not been studied.

Empagliflozin does not inhibit P-gp at therapeutic doses. Based on in vitro studies, empagliflozin is considered unlikely to cause interactions with drugs that are P-gp substrates. Co-administration of digoxin, a P-gp substrate, with empagliflozin resulted in a 6% increase in AUC and 14% increase in C_{max} of digoxin. These changes were not considered to be clinically meaningful.

Empagliflozin does not inhibit human uptake transporters such as OAT3, OATP1B1, and OATP1B3 *in vitro* at clinically relevant plasma concentrations and, as such, drug-drug interactions with substrates of these uptake transporters are considered unlikely.

Interaction studies conducted in healthy volunteers suggest that empagliflozin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipiril, digoxin, diuretics and oral contraceptives.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of empagliflozin in pregnant women. Animal studies show that empagliflozin crosses the placenta during late gestation to a very limited extent but do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to early embryonic development. However, animal studies have shown adverse effects on postnatal development (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Jardiance during early pregnancy. Jardiance is not recommended during the second and third trimester of pregnancy.

Breast-feeding

No data in humans are available on excretion of empagliflozin into milk. Available toxicological data in animals have shown excretion of empagliflozin in milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Jardiance should not be used during breast-feeding.

Fertility

No studies on the effect on human fertility have been conducted for Jardiance. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Jardiance has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines, in particular when Jardiance is used in combination with a sulphonylurea and/or insulin.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

A total of 13,076 patients with type 2 diabetes were included in clinical studies to evaluate the safety of empagliflozin. 2856 patients received empagliflozin 10 mg and 3,738 patients received empagliflozin 25 mg for at least 24 weeks and 601 or 881 patients for at least 76 weeks, either alone or in combination with metformin, a sulphonylurea, pioglitazone, DPP-4 inhibitors, or insulin.

In 5 placebo-controlled trials of 18 to 24 weeks duration, 2,971 patients were included of which 995 were treated with placebo and 1,976 with empagliflozin. The overall incidence of adverse events in patients treated with empagliflozin was similar to placebo. The most frequently reported adverse reaction was hypoglycaemia when used with sulphonylurea or insulin (see description of selected adverse reactions).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions classified by system organ class and MedDRA preferred terms reported in patients who received empagliflozin in placebo-controlled studies are presented in the table below (Table 1).

The adverse reactions are listed by absolute frequency. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), or very rare (<1/10,000), and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1: Adverse reactions reported in placebo-controlled studies

System organ class	Very common	Common	Uncommon
Infections and infestations		Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infection[a] Urinary tract infection[a]	
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia (when used with sulphonylurea or insulin)[a]		
Skin and subcutaneous disorders		Pruritus (generalised)	
Vascular disorders			Volume depletion[a]
Renal and urinary disorders		Increased urination[a]	Dysuria

[a] see subsections below for additional information

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia
The frequency of hypoglycaemia depended on the background therapy in the respective studies.

Minor hypoglycaemia
The frequency of patients with minor hypoglycaemia was similar for empagliflozin and placebo as monotherapy, add-on to metformin, and add-on to pioglitazone with or without metformin. An increased frequency was noted when given as add-on to metformin and a sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16.1%, empagliflozin 25 mg: 11.5%, placebo: 8.4%), and as add-on to insulin with or without metformin and with or without a sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 19.5%, empagliflozin 25 mg: 27.1%, placebo: 20.6% during initial 18 weeks treatment when insulin could not be adjusted; empagliflozin 10 mg: 36.1%, empagliflozin 25 mg: 34.8%, placebo 35.3% over the 78-week trial).

Major hypoglycaemia (hypoglycaemia requiring assistance)
No invrease in major hypoglycaemia was observed with empagliflozin compared to placebo as monotherapy, add-on to metformin, add-on to metformin and a sulfonylurea, and add- on to pioglitazone with or without metformin. An increased frequency was noted when given as add-on to insulin with or without metformin and with or without a sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1.3%, placebo: 0% during initial 18 weeks treatment when insulin could not be adjusted; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1.3%, placebo 0% over the 78-week trial).

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infection
Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infections were reported more frequently in patients treated with empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4.1%, empagliflozin 25 mg: 3.7%) compared to placebo (0.9%). These infections were reported more frequently in females treated with empagliflozin compared to placebo, and the difference in frequency was less pronounced in males. The genital tract infections were mild or moderate in intensity.

Increased urination
Increased urination (including the predefined terms pollakiuria, polyuria, and nocturia) was observed at higher frequencies in patients treated with empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.4%, empagliflozin 25 mg: 3.2%) compared to placebo (1.0%). Increased urination was mostly mild or moderate in intensity. The frequency of reported nocturia was similar for placebo and empagliflozin (<1%).

Urinary tract infection
The overall frequency of urinary tract infection reported as adverse event was similar in patients treated with empagliflozin 25 mg and placebo (7.6%) and higher in empagliflozin 10 mg (9.3%). Similar to placebo, urinary tract infection was reported more frequently for empagliflozin in patients with a history of chronic or recurrent urinary tract infections. The intensity (mild, moderate, severe) of urinary tract infection was similar in patients treated with empagliflozin and placebo. Urinary tract infection was reported more frequently in females treated with empagliflozin compared to placebo; there was no difference in males.

Volume depletion
The overall frequency of volume depletion (including the predefined terms blood pressure (ambulatory) decreased, blood pressure systolic decreased, dehydration, hypotension, hypovolaemia, orthostatic hypotension, and syncope) was similar in patients treated with empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0.5%, empagliflozin 25 mg: 0.3%) and placebo (0.3%). The frequency of volume depletion events was increased in patients 75 years and older treated with empagliflozin 10 mg (2.3%) or empagliflozin 25 mg (4.4%) compared to placebo (2.1%).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

In controlled clinical studies single doses of up to 800 mg empagliflozin (equivalent to 32 times the highest recommended daily dose) in healthy volunteers and multiple daily doses of up to 100 mg empagliflozin (equivalent to 4 times the highest recommended daily dose) in patients with type 2 diabetes did not show any toxicity. Empagliflozin increased urine glucose excretion leading to an increase in urine volume. The observed increase in urine volume was not dose-dependent and is not clinically meaningful. There is no experience with doses above 800 mg in humans.

Therapy

In the event of an overdose, treatment should be initiated as appropriate to the patient‘s clinical status. The removal of empagliflozin by haemodialysis has not been studied.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins, ATC code: A10BX12

Mechanism of action

Empagliflozin is a reversible, highly potent (IC_{50} of 1.3 nmol) and selective competitive inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2). Empagliflozin does not inhibit other glucose transporters important for glucose transport into peripheral tissues and is 5000 times more selective for SGLT2 versus SGLT1, the major transporter responsible for glucose absorption in the gut. SGLT2 is highly expressed in the kidney, whereas expression in other tissues is absent or very low. It is responsible, as the predominant transporter, for the reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. In patients with type 2 diabetes and hyperglycaemia a higher amount of glucose is filtered and reabsorbed.

Empagliflozin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes by reducing renal glucose reabsorption. The amount of glucose removed by the kidney through this glucuretic mechanism is dependent on blood glucose concentration and GFR. Inhibition of SGLT2 in patients with type 2 diabetes and hyperglycaemia leads to excess glucose excretion in the urine.

In patients with type 2 diabetes, urinary glucose excretion increased immediately following the first dose of empagliflozin and is continuous over the 24 hour dosing interval. Increased urinary glucose excretion was maintained at the end of the 4-week treatment period, averaging approximately 78 g/day. Increased urinary glucose excretion resulted in an immediate reduction in plasma glucose levels in patients with type 2 diabetes.

Empagliflozin improves both fasting and post-prandial plasma glucose levels. The mechanism of action of empagliflozin is independent of beta cell function and insulin pathway and this contributes to a low risk of hypoglycaemia. Improvement of surrogate markers of beta cell function including Homeostasis Model Assessment-β (HOMA-β) was noted. In addition, urinary glucose excretion triggers calorie loss, associated with body fat loss and body weight reduction. The glucosuria observed with empagliflozin is accompanied by mild diuresis which may contribute to sustained and moderate reduction of blood pressure.

Clinical efficacy and safety

A total of 11,250 patients with type 2 diabetes were treated in 10 double-blind, placebo- and active-controlled clinical studies, of which 6,015 received empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3021 patients; empagliflozin 25 mg: 3994 patients). Four studies had treatment durations of 24 weeks; extensions of those and other studies had patients exposed to empagliflozin for up to 102 weeks.

Treatment with empagliflozin as monotherapy and in combination with metformin, pioglitazone, a sulphonylurea, DPP-4 inhibitors, and insulin lead to clinically relevant improvements in HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), body weight, and systolic and diastolic blood pressure. Administration of empagliflozin 25 mg resulted in a higher proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7% and fewer patients needing glycaemic rescue compared to empagliflozin 10 mg and placebo. Higher baseline HbA1c was associated with a greater reduction in HbA1c.

Monotherapy
The efficacy and safety of empagliflozin as monotherapy was evaluated in a double-blind, placebo- and active-controlled study of 24 weeks duration in treatment-naïve patients. Treatment with empagliflozin resulted in a statistically significant ($p<0.0001$) reduction in HbA1c compared to placebo (Table 2) and a clinically meaningful decrease in FPG.
In a prespecified analysis of patients (N=201) with a baseline HbA1c ≥8.5%, treatment resulted in a reduction in HbA1c from baseline of -1.44% for empagliflozin 10 mg, -1.43% for empagliflozin 25 mg, -1.04% for sitagliptin, and an increase of 0.01% for placebo.
In the double-blind placebo-controlled extension of this study, reductions of HbA1c, body weight and blood pressure were sustained up to Week 52.

Table 2: Efficacy results of a 24 week placebo-controlled study of empagliflozin as monotherapy[a]

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	7.91	7.87	7.86	7.85
Change from baseline[1]	0.08	-0.66	-0.78	-0.66
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.74* (-0.90, -0.57)	-0.85* (-1.01, -0.69)	-0.73 (-0.88, -0.59)[3]
N	208	204	202	200
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	12.0	35.3	43.6	37.5
N	228	224	224	223
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	78.23	78.35	77.80	79.31
Change from baseline[1]	-0.33	-2.26	-2.48	0.18
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-1.93* (-2.48, -1.38)	-2.15* (-2.70,-1.60)	0.52 (-0.04, 1.00)[3]
N	228	224	224	223
SBP (mmHg)[4]				
Baseline (mean)	130.4	133.0	129.9	132.5
Change from baseline[1]	-0.3	-2.9	-3.7	0.5
Difference from placebo[1] (95% CI)		-2.6* (-5.2, -0.0)	-3.4* (-6.0, -0.9)	0.8 (-1.4, 3.1)[3]

[a] Full analysis set (FAS) using last observation carried forward (LOCF) prior to glycaemic rescue therapy
[1] Mean adjusted for baseline value
[2] Not evaluated for statistical significance as a result of the sequential confirmatory testing procedure
[3] 95% CI
[4] LOCF, values after antihypertensive rescue censored
*p-value <0.0001

Combination therapy
Empagliflozin as add on to metformin, sulphonylurea, pioglitazone
Empagliflozin as add-on to metformin, metformin and a sulphonylurea, or pioglitazone with or without metformin resulted in statistically significant ($p<0.0001$) reductions in HbA1c and body weight compared to placebo (Table 3). In addition it resulted in a clinically meaningful reduction in FPG, systolic and diastolic blood pressure compared to placebo.
In the double-blind placebo-controlled extension of these studies, reduction of HbA1c, body weight and blood pressure were sustained up to Week 52.

Table 3: Efficacy results of 24 week placebo-controlled studies[a]

Add-on to metformin therapy			
	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	7.90	7.94	7.86
Change from baseline[1]	-0.13	-0.70	-0.77
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.57* (-0.72, -0.42)	-0.64* (-0.79, -0.48)
N	184	199	191
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	12.5	37.7	38.7
N	207	217	213
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	79.73	81.59	82.21
Change from baseline[1]	-0.45	-2.08	-2.46
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-1.63* (-2.17, -1.08)	-2.01* (-2.56, -1.46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)[2]			
Baseline (mean)	128.6	129.6	130.0
Change from baseline[1]	-0.4	-4.5	-5.2
Difference from placebo[1] (95% CI)		-4.1* (-6.2, -2.1)	-4.8* (-6.9, -2.7)
Add-on to metformin and a sulphonylurea therapy			
	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.15	8.07	8.10
Change from baseline[1]	-0.17	-0.82	-0.77
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.64* (-0.79, -0.49)	-0.59* (-0.74, -0.44)
N	216	209	202
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	9.3	26.3	32.2
N	225	225	216
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	76.23	77.08	77.50
Change from baseline[1]	-0.39	-2.16	-2.39
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-1.76* (-2.25, -1.28)	-1.99* (-2.48, -1.50)
N	225	225	216
SBP (mmHg)[2]			
Baseline (mean)	128.8	128.7	129.3
Change from baseline[1]	-1.4	-4.1	-3.5
Difference from placebo[1] (95% CI)		-2.7 (-4.6, -0.8)	-2.1 (-4.0, -0.2)

Add-on to pioglitazone +/- metformin therapy			
	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.16	8.07	8.06
Change from baseline[1]	-0.11	-0.59	-0.72
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.48* (-0.69, -0.27)	-0.61* (-0.82, -0.40)
N	155	151	160
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	7.7	24	30
N	165	165	168
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	78.1	77.97	78.93
Change from baseline[1]	0.34	-1.62	-1.47
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-1.95* (-2.64, -1.27)	-1.81* (-2.49, -1.13)
N	165	165	168
SBP (mmHg)[3]			
Baseline (mean)	125.7	126.5	126
Change from baseline[1]	0.7	-3.1	-4.0
Difference from placebo[1] (95% CI)		-3.9 (-6.23, -1.50)	-4.7 (-7.08, -2.37)

[a] Full analysis set (FAS) using last observation carried forward (LOCF) prior to glycaemic rescue therapy

[1] Mean adjusted for baseline value

[2] Not evaluated for statistical significance as a result of the sequential confirmatory testing procedure

[3] LOCF, values after antihypertensive rescue censored

* p-value <0.0001

Empagliflozin 24 months data, as add on to metformin in comparison to glimepiride

In a study comparing the efficacy and safety of empagliflozin 25 mg versus glimepiride (up to 4 mg per day) in patients with inadequate glycaemic control on metformin alone, treatment with empagliflozin daily resulted in superior reduction in HbA1c (Table 4), and a clinically meaningful reduction in FPG, compared to glimepiride. Empagliflozin daily resulted in a statistically significant reduction in body weight, systolic and diastolic blood pressure and a statistically significantly lower proportion of patients with hypoglycaemic events compared to glimepiride (1.6% for empagliflozin, 20.4% for glimepiride, p<0.0001).

Table 4: Efficacy results at 104 week in an active controlled study comparing empagliflozin to glimepiride as add on to metformin[a]

	Empagliflozin 25 mg	**Glimepiride[b]**
N	765	780
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	7.92	7.92
Change from baseline[1]	-0.66	-0.55
Difference from glimepiride[1] (97.5% CI)	-0.11* (-0.20, -0.01)	
N	690	715
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	33.6	30.9
N	765	780
Body Weight (kg)		
Baseline (mean)	82.52	83.03
Change from baseline[1]	-3.12	1.34
Difference from glimepiride[1] (97.5% CI)	-4.46** (-4.87, -4.05)	
N	765	780
SBP (mmHg)[2]		
Baseline (mean)	133.4	133.5
Change from baseline[1]	-3.1	2.5
Difference from glimepiride[1] (97.5% CI)	-5.6** (-7.0,-4.2)	

[a] Full analysis set (FAS) using last observation carried forward (LOCF) prior to glycaemic rescue therapy
[b] Up to 4 mg glimepiride
[1] Mean adjusted for baseline value
[2] LOCF, values after antihypertensive rescue censored
* p-value <0.0001 for non-inferiority, and p-value = 0.0153 for superiority
** p-value <0.0001

Add-on to insulin therapy
Empagliflozin as add on to multiple daily insulin
The efficacy and safety of empagliflozin as add-on to multiple daily insulin with or without concomitant metformin therapy was evaluated in a double-blind, placebo-controlled trial of 52 weeks duration. During the initial 18 weeks and the last 12 weeks, the insulin dose was kept stable, but was adjusted to achieve pre-prandial glucose levels <100 mg/dl [5.5 mmol/l], and post-prandial glucose levels <140 mg/dl [7.8 mmol/l] between Weeks 19 and 40.
At Week 18, empagliflozin provided statistically significant improvement in HbA1c compared with placebo (Table 5).
At Week 52, treatment with empagliflozin resulted in a statistically significant decrease in HbA1c and insulin sparing compared with placebo and a reduction in FPG and body weight.

Table 5: Efficacy results at 18 and 52 weeks in a placebo-controlled study of empagliflozin as add on to multiple daily doses of insulin with or without metformin

	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	188	186	189
HbA1c (%) at week 18			
Baseline (mean)	8.33	8.39	8.29
Change from baseline[1]	-0.50	-0.94	-1.02
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.44* (-0.61, -0.27)	-0.52* (-0.69, -0.35)
N	115	119	118
HbA1c (%) at week 52[2]			
Baseline (mean)	8.25	8.40	8.37
Change from baseline[1]	-0.81	-1.18	-1.27
Difference from placebo[1]		-0.38*** (-0.62, -0.13)	-0.46* (-0.70, -0.22)

(97.5% CI)			
N	113	118	118
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7% at week 52	26.5	39.8	45.8
N	115	118	117
Insulin dose (IU/day) at week 52[2]			
Baseline (mean)	89.94	88.57	90.38
Change from baseline[1]	10.16	1.33	-1.06
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-8.83# (-15.69, -1.97)	-11.22** (-18.09, -4.36)
N	115	119	118
Body Weight (kg) at week 52[2]			
Baseline (mean)	96.34	96.47	95.37
Change from baseline[1]	0.44	-1.95	-2.04
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-2.39* (-3.54, -1.24)	-2.48* (-3.63, -1.33)

[1] Mean adjusted for baseline value
[2] Week 19-40: treat-to-target regimen for insulin dose adjustment to achieve pre-defined glucose target levels (pre-prandial <100 mg/dl (5.5 mmol/l), post-prandial <140 mg/dl (7.8 mmol/l)
* p-value <0.0001
** p-value = 0.0003
*** p-value = 0.0005
p-value = 0.0040

Empagliflozin as add on to basal insulin
The efficacy and safety of empagliflozin as add on to basal insulin with or without metformin and/or a sulphonylurea was evaluated in a double-blind, placebo-controlled trial of 78 weeks duration. During the initial 18 weeks the insulin dose was kept stable, but was adjusted to achieve a FPG <110 mg/dl in the following 60 weeks.
At week 18, empagliflozin provided statistically significant improvement in HbA1c (Table 6).
At 78 weeks, empagliflozin resulted in a statistically significant decrease in HbA1c and insulin sparing compared to placebo. Furthermore, empagliflozin resulted in a reduction in FPG, body weight, and blood pressure.

Table 6 Efficacy results at 18 and 78 weeks in a placebo-controlled study of empagliflozin as add on to basal insulin with or without metformin or a sulphonylurea[a]

	Placebo	**Empagliflozin 10 mg**	**Empagliflozin 25 mg**
N	125	132	117
HbA1c (%) at week 18			
Baseline (mean)	8.10	8.26	8.34
Change from baseline[1]	-0.01	-0.57	-0.71
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.56* (-0.78, -0.33)	-0.70* (-0.93, -0.47)
N	112	127	110
HbA1c (%) at week 78			
Baseline (mean)	8.09	8.27	8.29
Change from baseline[1]	-0.02	-0.48	-0.64
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.46* (-0.73, -0.19)	-0.62* (-0.90, -0.34)
N	112	127	110
Basal insulin dose (IU/day) at			

week 78			
Baseline (mean)	47.84	45.13	48.43
Change from baseline[1]	5.45	-1.21	-0.47
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-6.66** (-11.56, -1.77)	-5.92** (-11.00, -0.85)

[a] Full analysis set (FAS) - Completers using last observation carried forward (LOCF) prior to glycaemic rescue therapy
[1] mean adjusted for baseline value
* p-value <0.0001
** p-value <0.025

Patients with renal impairment, 52 week placebo controlled data
The efficacy and safety of empagliflozin as add on to antidiabetic therapy was evaluated in patients with renal impairment in a double-blind, placebo-controlled study for 52 weeks. Treatment with empagliflozin led to a statistically significant reduction of HbA1c (Table 7) and clinically meaningful improvement in FPG compared to placebo at Week 24. The improvement in HbA1c, body weight, and blood pressure was sustained up to 52 weeks.

Table 7 Results at 24 week in a placebo-controlled study of empagliflozin in renally impaired type 2 diabetes patients[a]

	Placebo	**Empagliflozin 10 mg**	**Empagliflozin 25 mg**	**Placebo**	**Empagliflozin 25 mg**
	eGFR ≥60 to <90 ml/min/1.73 m²			**eGFR ≥45 to <60 ml/min/1.73 m²**	
N	95	98	97	89	91
HbA1c (%)					
Baseline (mean)	8.09	8.02	7.96	8.08	8.12
Change from baseline[1]	0.06	-0.46	-0.63	-0.08	-0.54
Difference from placebo[1] (95% CI)		-0.52* (-0.72, -0.32)	-0.68* (-0.88, -0.49)		-0.46 (-0.66, -0.27)
N	89	94	91	84	86
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	6.7	17.0	24.2	10.7	15.1
N	95	98	97	89	91
Body Weight (kg)[2]					
Baseline (mean)	86.00	92.05	88.06	83.20	84.90
Change from baseline[1]	-0.33	-1.76	-2.33	-0.11	-1.39
Difference from placebo[1] (95% CI)		-1.43 (-2.09, -0.77)	-2.00 (-2.66, -1.34)		-1.28 (-2.08, -0.48)
N	95	98	97	89	91
SBP (mmHg)[2]					
Baseline (mean)	134.69	137.37	133.68	137.29	135.04
Change from baseline[1]	0.65	-2.92	-4.47	0.37	-5.69
Difference from placebo[1] (95% CI)		-3.57 (-6.86, -0.29)	-5.12 (-8.41, -1.82)		-6.07 (-9.79, -2.34)

[a] Full analysis set (FAS) using last observation carried forward (LOCF) prior to glycaemic rescue therapy
[1] Mean adjusted for baseline value
[2] Not evaluated for statistical significance as a result of the sequential confirmatory testing procedure
* p<0.0001

Cardiovascular safety

In a prospective, pre-specified meta-analysis of independently adjudicated cardiovascular events from 12 phase 2 and 3 clinical studies involving 10,036 patients with type 2 diabetes, empagliflozin did not increase cardiovascular risk.

Fasting plasma glucose

In four placebo-controlled studies, treatment with empagliflozin as monotherapy or add-on therapy to metformin, pioglitazone, or metformin plus a sulfonylurea resulted in mean changes from baseline in FPG of -20.5 mg/dl [-1.14 mmol/l] for empagliflozin 10 mg and -23.2 mg/dl [-1.29 mmol/l] for empagliflozin 25 mg compared to placebo (7.4 mg/dl [0.41 mmol/l]). This effect was observed after 24 weeks and maintained for 76 weeks.

2-hour post-prandial glucose

Treatment with empagliflozin as add-on to metformin or metformin and a sulphonylurea resulted in a clinically meaningful reduction of 2-hour post-prandial glucose (meal tolerance test) at 24 weeks (add-on to metformin: placebo +5.9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46.0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44.6 mg/dl, add-on to metformin and a sulphonylurea: placebo -2.3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35.7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36.6 mg/dl).

Patients with high baseline HbA1c >10%

In a pre-specified pooled analysis of three phase 3 studies, treatment with open-label empagliflozin 25 mg in patients with severe hyperglycaemia (N=257, mean baseline HbA1c 11.26%) resulted in a clinically meaningful reduction in HbA1c from baseline of 3.27%; no placebo or empagliflozin 10 mg arms were included in these studies.

Body weight

In a pre-specified pooled analysis of 4 placebo controlled studies, treatment with empagliflozin resulted in body weight reduction (-0.24 kg for placebo, -2.04 kg for empagliflozin 10 mg and -2.26 kg for empagliflozin 25 mg) at week 24 that was maintained up to week 52 (-0.16 kg for placebo, -1.96 kg for empagliflozin 10 mg and -2.25 kg for empagliflozin 25 mg).

Blood pressure

The efficacy and safety of empagliflozin was evaluated in a double-blind, placebo controlled study of 12 weeks duration in patients with type 2 diabetes and high blood pressure on different antidiabetic and up to 2 antihypertensive therapies. Treatment with empagliflozin once daily resulted in statistically significant improvement in HbA1c, and 24 hour mean systolic and diastolic blood pressure as determined by ambulatory blood pressure monitoring (Table 8). Treatment with empagliflozin provided reductions in seated SBP and DBP.

Table 8 Efficacy results at 12 week in a placebo-controlled study of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and uncontrolled blood pressure[a]

	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	271	276	276
HbA1c (%) at week 12[1]			
Baseline (mean)	7.90	7.87	7.92
Change from baseline[2]	0.03	-0.59	-0.62
Difference from placebo[2] (95% CI)		-0.62* (-0.72, -0.52)	-0.65* (-0.75, -0.55)
24 hour SBP at week 12[3]			
Baseline (mean)	131.72	131.34	131.18

Change from baseline[4]	0.48	-2.95	-3.68
Difference from placebo[4] (95% CI)		-3.44* (-4.78, -2.09)	-4.16* (-5.50, -2.83)
24 hour DBP at week 12[3]			
Baseline (mean)	75.16	75.13	74.64
Change from baseline[5]	0.32	-1.04	-1.40
Difference from placebo[5] (95% CI)		-1.36** (-2.15, -0.56)	-1.72* (-2.51, -0.93)

[a] Full analysis set (FAS)
[1] LOCF, values after taking antidiabetic rescue therapy censored
[2] Mean adjusted for baseline HbA1c, baseline eGFR, geographical region and number of antihypertensive medicinal products
[3] LOCF, values after taking antidiabetic rescue medications or changing antihypertensive rescue therapy censored
[4] Mean adjusted for baseline SBP, baseline HbA1c, baseline eGFR, geographical region and number of antihypertensive medicinal products
[5] Mean adjusted for baseline DBP, baseline HbA1c, baseline eGFR, geographical region and number of antihypertensive medicinal products
* p-value <0.0001
** p-value <0.001

In a pre-specified pooled analysis of 4 placebo-controlled studies, treatment with empagliflozin resulted in a reduction in systolic blood pressure (empagliflozin 10 mg: -3.9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4.3 mmHg) compared with placebo (-0.5 mmHg) and in diastolic blood pressure (empagliflozin 10 mg: -1.8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2.0 mmHg) compared with placebo (-0.5 mmHg) at week 24 that were maintained up to week 52.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Jardiance in one or more subsets of the paediatric population in type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The pharmacokinetics of empagliflozin have been extensively characterised in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes. After oral administration, empagliflozin was rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring at a median t_{max} of 1.5 hours post-dose. Thereafter, plasma concentrations declined in a biphasic manner with a rapid distribution phase and a relatively slow terminal phase. The steady state mean plasma AUC and C_{max} were 1870 nmol.h and 259 nmol/l with empagliflozin 10 mg and 4740 nmol.h and 687 nmol/l with empagliflozin 25 mg once daily. Systemic exposure of empagliflozin increased in a dose-proportional manner. The single-dose and steady-state pharmacokinetic parameters of empagliflozin were similar suggesting linear pharmacokinetics with respect to time. There were no clinically relevant differences in empagliflozin pharmacokinetics between healthy volunteers and patients with type 2 diabetes.

Administration of empagliflozin 25 mg after intake of a high-fat and high calorie meal resulted in slightly lower exposure; AUC decreased by approximately 16% and C_{max} by approximately 37% compared to fasted condition. The observed effect of food on empagliflozin pharmacokinetics was not considered clinically relevant and empagliflozin may be administered with or without food.

Distribution

The apparent steady-state volume of distribution was estimated to be 73.8 l based on the population pharmacokinetic analysis. Following administration of an oral [^{14}C]-empagliflozin solution to healthy

volunteers, the red blood cell partitioning was approximately 37% and plasma protein binding was 86%.

Biotransformation

No major metabolites of empagliflozin were detected in human plasma and the most abundant metabolites were three glucuronide conjugates (2-, 3-, and 6-O glucuronide). Systemic exposure of each metabolite was less than 10% of total drug-related material. *In vitro* studies suggested that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by the uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, and UGT1A9.

Elimination

Based on the population pharmacokinetic analysis, the apparent terminal elimination half-life of empagliflozin was estimated to be 12.4 hours and apparent oral clearance was 10.6 l/hour. The inter-subject and residual variabilities for empagliflozin oral clearance were 39.1% and 35.8%, respectively. With once-daily dosing, steady-state plasma concentrations of empagliflozin were reached by the fifth dose. Consistent with the half-life, up to 22% accumulation, with respect to plasma AUC, was observed at steady-state. Following administration of an oral [^{14}C]-empagliflozin solution to healthy volunteers, approximately 96% of the drug-related radioactivity was eliminated in faeces (41%) or urine (54%). The majority of drug-related radioactivity recovered in faeces was unchanged parent drug and approximately half of drug related radioactivity excreted in urine was unchanged parent drug.

Special populations

Renal impairment
In patients with mild, moderate or severe renal impairment (eGFR <30 - <90 ml/min/1.73 m^2) and patients with kidney failure/end stage renal disease (ESRD), AUC of empagliflozin increased by approximately 18%, 20%, 66%, and 48%, respectively compared to subjects with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were similar in subjects with moderate renal impairment and kidney failure/ESRD compared to patients with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were roughly 20% higher in subjects with mild and severe renal impairment as compared to subjects with normal renal function. The population pharmacokinetic analysis showed that the apparent oral clearance of empagliflozin decreased with a decrease in eGFR leading to an increase in drug exposure.

Hepatic impairment
In subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment according to the Child-Pugh classification, AUC of empagliflozin increased approximately by 23%, 47%, and 75% and C_{max} by approximately 4%, 23%, and 48%, respectively, compared to subjects with normal hepatic function.

Body Mass Index
Body mass index had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of empagliflozin based on the population pharmacokinetic analysis. In this analysis, AUC was estimated to be 5.82%, 10.4%, and 17.3% lower in subjects with BMI of 30, 35, and 45 kg/m^2, respectively, compared to subjects with a body mass index of 25 kg/m^2.

Gender
Gender had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of empagliflozin based on the population pharmacokinetic analysis.

Race
In the population pharmacokinetic analysis, AUC was estimated to be 13.5% higher in Asians with a body mass index of 25 kg/m^2 compared to non-Asians with a body mass index of 25 kg/m^2.

Elderly patients

Age did not have a clinically meaningful impact on the pharmacokinetics of empagliflozin based on the population pharmacokinetic analysis.

Paediatric patients
Studies characterising the pharmacokinetics of empagliflozin in paediatric patients have not been performed.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity, fertility and early embryonic development.

In long term toxicity studies in rodents and dogs, signs of toxicity were observed at exposures greater than or equal to 10-times the clinical dose of empagliflozin. Most toxicity was consistent with secondary pharmacology related to urinary glucose loss and electrolyte imbalances including decreased body weight and body fat, increased food consumption, diarrhea, dehydration, decreased serum glucose and increases in other serum parameters reflective of increased protein metabolism and gluconeogenesis, urinary changes such as polyuria and glucosuria, and microscopic changes including mineralisation in kidney and some soft and vascular tissues. Microscopic evidence of the effects of exaggerated pharmacology on the kidney observed in some species included tubular dilatation, and tubular and pelvic mineralisation at approximately 4-times the clinical AUC exposure of empagliflozin associated with the 25 mg dose.

Empagliflozin is not genotoxic.

In a 2 year carcinogenicity study, empagliflozin did not increase the incidence of tumors in female rats up to the highest dose of 700 mg/kg/day, which corresponds to approximately 72-times the maximal clinical AUC exposure to empagliflozin. In male rats, treatment-related benign vascular proliferative lesions (haemangiomas) of the mesenteric lymph node were observed at the highest dose, but not at 300 mg/kg/day, which corresponds to approximately 26-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. Interstitial cell tumors in the testes were observed with a higher incidence in rats at 300 mg/kg/day and above, but not at 100 mg/kg/day which corresponds to approximately 18-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. Both tumors are common in rats and are unlikely to be relevant to humans.

Empagliflozin did not increase the incidence of tumors in female mice at doses up to 1000 mg/kg/day, which corresponds to approximately 62-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. Empagliflozin induced renal tumors in male mice at 1000 mg/kg/day, but not at 300 mg/kg/day, which corresponds to approximately 11-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. The mode of action for these tumors is dependent on the natural predisposition of the male mouse to renal pathology and a metabolic pathway not reflective of humans. The male mouse renal tumors are considered not relevant to humans.

At exposures sufficiently in excess of exposure in humans after therapeutic doses, empagliflozin had no adverse effects on fertility or early embryonic development. Empagliflozin administered during the period of organogenesis was not teratogenic. Only at maternally toxic doses, empagliflozin also caused bent limb bones in the rat and increased embryofetal loss in the rabbit.

In pre- and postnatal toxicity studies in rats, reduced weight gain of offspring was observed at maternal exposures approximately 4-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. No such effect was seen at systemic exposure equal to the maximal clinical exposure to empagliflozin. The relevance of this finding to humans is unclear.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Film coating
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Talc
Macrogol (400)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/aluminium perforated unit dose blisters.
Pack sizes of 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1, and 100 x 1 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

エンパグリフロジン

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Proprietary confidential information
© 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　同種同効品一覧表 3

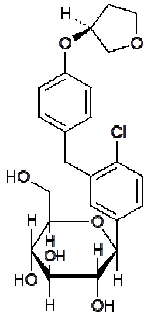
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 同種同効品一覧表

本剤の承認申請時においては国内で承認された SGLT2 阻害剤が存在しなかったことから，「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 日付，薬食審査発第 0709 第 1 号）の適用後に「2 型糖尿病」の効能・効果を取得したリナグリプチン，サキサグリプチンおよびビルダグリプチン（いずれも DPP-4 阻害薬）を同種同効品とした。本剤を表 1: 1 に，DPP-4 阻害薬の 3 剤を表 1: 2 に，さらに，本剤申請後に承認された SGLT2 阻害剤（イプラグリフロジン，ダパグリフロジン，ルセオグリフロジン，トホグリフロジンおよびカナグリフロジン）を表 1: 3 にそれぞれ示す。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 1　　同種同効品一覧表（申請薬剤）

一般的名称	エンパグリフロジン	
販売名	ジャディアンス錠 10mg	ジャディアンス錠 25mg
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	
承認年月日	－	
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）	
化学構造式		
剤形・含量	フィルムコート錠 1 錠中エンパグリフロジン　10mg	フィルムコート錠 1 錠中エンパグリフロジン　25mg
効能・効果	2 型糖尿病 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (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。 (2)　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。［「重要な基本的注意（6）」，「薬物動態」の項参照］ (3)　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。［「重要な基本的注意（6）」，「薬物動態」，「臨床成績」の項参照］	
用法・用量	通常，成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 25mg 1 日 1 回に増量することができる。	
禁忌	(1)　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (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。］ (3)　重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］	
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)　次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］ 1）脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2）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 3）激しい筋肉運動 4）過度のアルコール摂取者 (2)　他の糖尿病用薬（特に，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者［併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」，「相互作用」，「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）］ (3)　高度肝機能障害患者［使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）］ (4)　中等度腎機能障害患者［「重要な基本的注意（6）及び（8）」，「薬物動態」の項参照］	

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 1 同種同効品一覧表（申請薬剤）（続き）

使用上の注意（続き）	2.重要な基本的注意 (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。特に，インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には，これらの薬剤の減量を検討すること。［「慎重投与」，「相互作用」，「重大な副作用」の項参照］ (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (3) 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。 (4) 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。 (5) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり，また，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，投与量，薬剤の選択等に注意すること。 (6) 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。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し，継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。［「慎重投与」，「その他の副作用」の項参照］ (7) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので，症状及びその対処方法について患者に説明すること。また，腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので，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。［「重大な副作用」，「その他の副作用」の項参照］ (8) 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。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。［「慎重投与」，「相互作用」，「その他の副作用」，「高齢者への投与」の項参照］ (9) 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尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状，血糖値等の臨床検査値を確認し，インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。［「その他の副作用」の項参照］ (10) インスリン分泌能が低下している患者では，糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。 (11) 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。 (12) 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。 (13) 低血糖症状を起こすことがあるので，高所作業，自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。［「重大な副作用」の項参照］ (14) 本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。 3.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（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）。また，本剤は P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である。［「薬物動態」の項参照］

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 1 同種同効品一覧表（申請薬剤）（続き）

使用上の注意（続き）

［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	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。特に，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。 低血糖症状が認められた場合には，通常はショ糖を投与し，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。［「重要な基本的注意」の項参照］	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	更に血糖が低下するおそれがあるため，併用する場合には，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	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるため，併用する場合には，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	利尿作用が増強されるおそれがあるため，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。

4.副作用

国内で実施された臨床試験では，1834 例中 277 例（15.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頻尿 70 例（3.8%），低血糖 43 例（2.3%），口渇 29 例（1.6%），便秘 25 例（1.4%）等であった。

(1) 重大な副作用

1）低血糖（2.3%）：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤）との併用で低血糖が報告されている。また，他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には，糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。［「慎重投与」，「重要な基本的注意（1）」，「相互作用」，「臨床成績」の項参照］

2）腎盂腎炎（頻度不明[注)]）：腎盂腎炎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は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意（7）」の項参照］

(2) その他の副作用

	0.1～4%	0.1%未満	頻度不明[注)]
感染症	膀胱炎，尿路感染，無症候性細菌尿，外陰部腟カンジダ症	トリコモナス症，細菌性腟炎，外陰部腟炎	腟モニリア症
生殖系障害	亀頭炎，陰部そう痒症	亀頭包皮炎，外陰腟不快感，外陰腟そう痒症	
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		

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 1 同種同効品一覧表（申請薬剤）（続き）

使用上の注意（続き）

皮膚及び皮下組織障害	発疹		
腎及び尿路障害	頻尿，多尿，尿量増加		
一般・全身障害	口渇，空腹感		
臨床検査	体重減少，血中ケトン体陽性，尿中ケトン体陽性		

注）海外でのみ認められている副作用のため，頻度不明。

5.高齢者への投与
(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，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 25 mg 群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。[「重要な基本的注意（8）」の項参照]
(2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので，注意すること。

6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦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，インスリン製剤等を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。類薬の動物実験（ラット）で，ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び幼若動物への曝露により，出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また，動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。]
(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で，乳汁中への移行が報告されている。]

7.小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8.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。

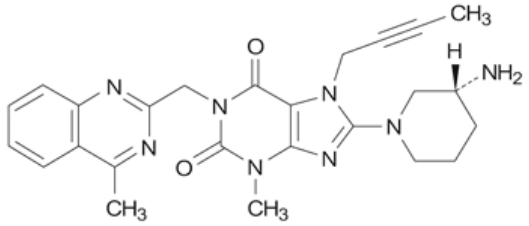
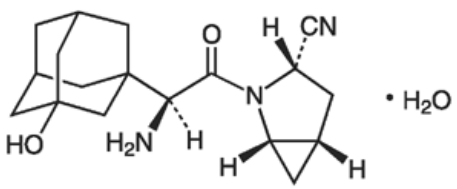
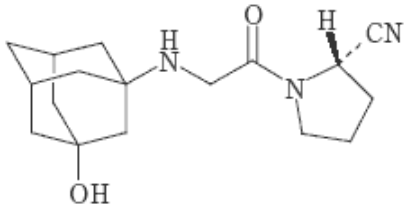
9.適用上の注意
薬剤交付時
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10.その他の注意
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。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。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。

備考	医薬品部会時添付文書案

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2 同種同効品一覧表

一般的名称	リナグリプチン	サキサグリプチン	ビルダグリプチン
販売名	トラゼンタ錠 5mg	オングリザ錠 2.5mg／オングリザ錠 5mg	エクア錠 50mg
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	協和発酵キリン株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2011 年 7 月 1 日 2013 年 3 月 25 日（効能追加）	2013 年 3 月 25 日	2010 年 1 月 20 日 2013 年 2 月 28 日（効能追加）
規制区分	処方せん医薬品 （注意－医師等の処方せんにより使用すること）	処方せん医薬品 注意―医師等の処方箋により使用すること	処方せん医薬品 （注意－医師等の処方せんにより使用すること）
化学構造式			
剤形・含量	フィルムコート錠 1 錠中リナグリプチン 5mg	フィルムコーティング錠 1 錠中サキサグリプチン水和物 2.64mg（サキサグリプチンとして 2.5mg）／1 錠中サキサグリプチン水和物 5.29mg（サキサグリプチンとして 5mg）	素錠 1 錠中ビルダグリプチン 50mg
効能・効果	2 型糖尿病	2 型糖尿病 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (1)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うえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (2)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。	2 型糖尿病
用法・用量	通常，成人にはリナグリプチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。	通常，成人にはサキサグリプチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状態に応じて 2.5mg を 1 日 1 回経口投与することができる。	通常，成人には，ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回朝，夕に経口投与する。なお，患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2　　同種同効品一覧表（続き）

	リナグリプチン	サキサグリプチン	ビルダグリプチン
用法・用量（続き）		＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 中等度以上の腎機能障害患者では，排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため，2.5mg に減量すること。（「薬物動態」の項参照） ***クレアチニンクリアランスに相当する換算値（年齢 60 歳，体重 65kg）**	＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では，本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので，50mg を 1 日 1 回朝に投与するなど，慎重に投与すること。（「慎重投与」，【薬物動態】の項参照）
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1 型糖尿病の患者［輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。］ 3. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］	（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1 型糖尿病の患者［輸液，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を投与すべきでない。］ 3. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］	（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡，1 型糖尿病の患者［インスリンの適用である。］ 3. 重度の肝機能障害のある患者［肝機能障害が悪化するおそれがある。］ 4. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者［インスリンの適用である。］
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者［併用により低血糖のリスクが増加するおそれがある。（「重要な基本的注意」，「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）］ (2) 次に掲げる患者又は状態[低血糖を起こすおそれがある。］ 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項及び「薬物動態」の項参照） (2) スルホニルウレア剤, 速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］（「重要な基本的注意 1.」の項，「相互作用」の項及び「副作用　重大な副作用　1. 低血糖症」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝機能障害のある患者[肝機能障害が悪化するおそれがある。］ (2) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，【薬物動態】の項参照） (3) 心不全（NYHA 分類 III～IV）のある患者［使用経験がなく安全性が確立していない。］

	血清クレアチニン*（mg/dL）	クレアチニンクリアランス（Ccr, mL/min）	投与量
中等度以上の腎機能障害患者	男性：>1.4 女性：>1.2	<50	2.5mg, 1 日 1 回

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2 同種同効品一覧表（続き）

	リナグリプチン	サキサグリプチン	ビルダグリプチン
使用上の注意（続き）	2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 (3) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者［腸閉塞を起こすおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）］	(3) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］ 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 (4) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者［腸閉塞を起こすおそれがある。（「副作用　重大な副作用　4. 腸閉塞」の項参照）］	(4) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「副作用」の項参照） (5) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］ 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 (6) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者［腸閉塞を起こすおそれがある。］
	2. 重要な基本的注意 (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。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，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。 ［「慎重投与」，「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照］ (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (3) 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。	2. 重要な基本的注意 (1) 他の糖尿病用薬と本剤を併用する場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので，これらの薬剤との併用時に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。特に，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤については，併用時の低血糖のリスクを軽減するため，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与 2.」の項，「相互作用」の項及び「副作用　重大な副作用　1. 低血糖症」の項参照） (2) 本剤投与中は，血糖を定期的に検査するとともに，経過を十分に観察し，常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を 3 ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合，より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。	2. 重要な基本的注意 (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。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，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」，「相互作用」，「副作用」の項参照） (2) 肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがあるので，本剤投与開始前，投与開始後 1 年間は少なくとも 3 ヵ月毎に，その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT（GPT）又は AST（GOT）等の肝機能検査値の異常を認めた場合には，本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には，本剤の投与を中止し，その後回復した場合でも再投与しないこと。（「副作用」の項参照）

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2 同種同効品一覧表（続き）

	リナグリプチン	サキサグリプチン	ビルダグリプチン
使用上の注意（続き）	(4) 本剤投与中は, 血糖を定期的に検査するとともに，経過を十分に観察し，常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を 3 ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合，より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 (5) 投与の継続中に, 投与の必要がなくなる場合があり，また，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，薬剤の選択等に注意すること。 (6) 低血糖症状を起こすことがあるので，高所作業，自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。 (7)_本剤とインスリン製剤との併用についての有効性及び安全性は検討されていない。	(3) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合や，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，体重の推移，血糖値，感染症の有無等に留意のうえ，常に投与継続の可否，投与量，薬剤の選択等に注意すること。 (4) 本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。 (5) 低血糖症状, めまい等があらわれることがあるので，高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。	(3) 急性膵炎があらわれることがあるので, 持続的な激しい腹痛，嘔吐等の初期症状があらわれた場合には，速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。（「副作用」の項参照） (4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法，運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (6) 本剤投与中は，血糖，尿糖を定期的に検査し，薬剤の効果を確かめ，本剤を 3 ヵ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。 (7) 投与の継続中に, 投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり，また，患者の不養生, 感染症の合併等により効果がなくなったり, 不十分となる場合があるので，食事摂取量，体重の推移，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，投与量，薬剤の選択等に注意すること。 (8) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので，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には注意すること。 (9) 本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2　　同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><th></th><th>リナグリプチン</th><th>サキサグリプチン</th><th>ビルダグリプチン</th></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>3. 相互作用
本剤は主に糞中に未変化体のまま排泄される。尿中に排泄される割合は少量である（5%）。［「薬物動態」の項参照］
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>糖尿病用薬：
スルホニルアミド系薬剤，
スルホニルウレア剤，
ビグアナイド系薬剤，
インスリン製剤，
チアゾリジン系薬剤，
α-グルコシダーゼ阻害剤，
速効型インスリン分泌促進薬，
ヒト GLP-1 アナログ製剤等</td><td>糖尿病用薬との併用時には，特に低血糖症状の発現に注意すること。
［「慎重投与」の項参照］
特に，スルホニルウレア剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため，スルホニルウレア剤の減量を検討すること。
［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］
インスリン製剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。</td><td>糖尿病用薬との併用時には，本剤の血糖コントロール改善により，低血糖のリスクが増加するおそれがある。</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
本剤は CYP3A4/5 により代謝され，主要活性代謝物を生成する。本剤の腎排泄には，能動的な尿細管分泌の関与が推定される。（「薬物動態」の項参照）
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>糖尿病用薬
スルホニルウレア剤
グリメピリド，グリベンクラミド，グリクラジド，トルブタミド等
速効型インスリン分泌促進剤
ナテグリニド，ミチグリニドカルシウム水和物，レパグリニド
α-グルコシダーゼ阻害剤
ボグリボース，アカルボース，ミグリトール
ビグアナイド系薬剤
メトホルミン塩酸塩，ブホルミン塩酸塩</td><td>糖尿病用薬との併用により，低血糖症状が起こるおそれがあるので，慎重に投与すること。特に，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤については，併用時の低血糖のリスクを軽減するため，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。</td><td>血糖降下作用の増強による。</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
本剤は主に代謝により消失し，未変化体の尿中排泄率は 23%であった。（【薬物動態】の項参照）
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>血糖降下作用を増強する薬剤
糖尿病用剤
スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤，ビグアナイド系薬剤，インスリン製剤，チアゾリジン系薬剤，α-グルコシダーゼ阻害剤，速効型インスリン分泌促進剤，GLP-1 アナログ製剤等
β-遮断剤
サリチル酸剤
MAO 阻害剤
フィブラート系薬剤等</td><td>低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値，その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。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，低血糖のリスクが増加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するため，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。（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「副作用」の項参照）低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与するが，α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。</td><td>血糖降下作用の増強による。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2 同種同効品一覧表（続き）

	リナグリプチン			サキサグリプチン			ビルダグリプチン		
使用上の注意（続き）		低血糖のリスクを軽減するため，インスリン製剤の減量を検討すること（外国人の高度の腎機能障害のある患者において，インスリン製剤と併用した場合，低血糖のリスクの増加が認められている）。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。		チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 GLP-1 アナログ製剤 リラグルチド，エキセナチド インスリン製剤	（「慎重投与 2.」の項，「重要な基本的注意 1.」の項及び「副作用 重大な副作用 1. 低血糖症」の項参照）低血糖症状が認められた場合には，通常は糖質を含む食品等を摂取するが，α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。		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	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値，その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
	血糖降下作用を増強する薬剤： サリチル酸剤， モノアミン酸化酵素阻害剤， リトナビル等	左記薬剤と本剤を併用する場合には，血糖降下作用の増強により更に血糖が低下する可能性があるため，併用する場合には，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。 ［「薬物動態」の項参照］	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。	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 フィブラート系薬剤 等	血糖降下作用を増強する薬剤との併用により，血糖降下作用が増強し，さらに血糖が低下する可能性があるため，併用する場合には，血糖値，その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の増強による。	アンジオテンシン変換酵素阻害剤	アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では，併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。
				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	血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により，血糖降下作用が減弱し，血糖値が上昇する可能性があるため，併用する場合には，血糖値，その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。			

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2 同種同効品一覧表（続き）

	リナグリプチン	サキサグリプチン	ビルダグリプチン
使用上の注意（続き）	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，リファンピシン等 / 左記薬剤と本剤を併用する場合には，血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため，併用する場合には，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。［「薬物動態」の項参照］ / 左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。 4. 副作用 国内で実施された臨床試験では，1170 例中 134 例（11.5%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は低血糖症 24 例（2.1%），便秘 20 例（1.7%），鼓腸 12 例（1.0%），腹部膨満 7 例（0.6%）等であった。 (1) 重大な副作用 1) 低血糖症（2.1%） 本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。なお，他の DPP-4 阻害剤で，スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症があらわれ，意識消失を来たす例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には，糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。［「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「相互作用」及び「臨床成績」の項参照］ 2) 腸閉塞（頻度不明） 腸閉塞があらわれることがあるので，観察を十分に行い，高度の便秘，腹部膨満，持続する腹痛，嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。［「慎重投与」の項参照］	CYP3A4/5 阻害剤 イトラコナゾール 等 / CYP3A4/5 阻害作用を有する薬剤との併用により，本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため，併用する場合には，必要に応じて本剤を減量するなど注意すること。 / CYP3A4/5 に対する阻害作用により，本剤の代謝が阻害される。（「薬物動態」の項参照） 4. 副作用 国内で実施した 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において，安全性解析対象 1,237 例中 221 例（17.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は，低血糖症 29 例（2.3%），便秘 19 例（1.5%），発疹 15 例（1.2%）等であった。 (1) 重大な副作用 1) 低血糖 他の糖尿病用薬との併用で低血糖症（速効型インスリン分泌促進剤併用時 10.5%，スルホニルウレア剤併用時 8.2%，チアゾリジン系薬剤併用時 1.9%，ビグアナイド系薬剤併用時 1.7%，α-グルコシダーゼ阻害剤併用時 0.9%）があらわれることがある。また，他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖症（0.5%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には，本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。	4. 副作用 国内で実施された臨床試験において，1,128 例中 290 例（25.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘 36 例（3.2%），空腹 34 例（3.0%），無力症 22 例（2.0%）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計） (1) 重大な副作用 1) 肝炎，肝機能障害（いずれも頻度不明） ALT（GPT）又は AST（GOT）の上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 2) 血管浮腫（頻度不明） アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では，併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があるので，観察を十分に行い，症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。（「相互作用」の項参照）

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><th></th><th>リナグリプチン</th><th>サキサグリプチン</th><th>ビルダグリプチン</th></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>(2) その他の副作用<table><tr><th></th><th>0.3%以上</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>蕁麻疹，血管浮腫，気管支収縮</td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>高トリグリセリド血症，高脂血症</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>浮動性めまい</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器，胸郭及び縦隔障害</td><td>鼻咽頭炎</td><td>咳嗽</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>腹部膨満，便秘，鼓腸，胃腸炎</td><td>膵炎</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>浮腫</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>体重増加，膵酵素（血中アミラーゼ，リパーゼ）増加，肝酵素（AST（GOT），ALT（GPT））上昇</td><td></td></tr></table></td><td>なお，他の DPP-4 阻害剤で，スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ，意識消失を来した例も報告されていることから，スルホニルウレア剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また，本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常は糖質を含む食品等を摂取するが，α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「慎重投与 2.」の項，「重要な基本的注意 1.」の項及び「相互作用」の項参照）
2) 急性膵炎（頻度不明（海外において認められた副作用））
急性膵炎があらわれることがあるので，膵炎の症状について説明し，観察を十分に行うこと。
もし，持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
3) 過敏症反応（頻度不明（海外において認められた副作用））
アナフィラキシー，血管浮腫及び皮膚剥脱等の重篤な過敏症反応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し，適切な処置を行うこと。
4) 腸閉塞（0.5%未満）
腸閉塞があらわれることがあるので，観察を十分に行い，高度の便秘，腹部膨満，持続する腹痛，嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。（「慎重投与 4.」の項参照）</td><td>3) 低血糖症
本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ，意識消失を来す例も報告されていることから，スルホニルウレア剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤の減量を検討すること。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。（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「相互作用」，【臨床成績】の項参照）
4) 横紋筋融解症（頻度不明）
筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
5) 急性膵炎（頻度不明）
急性膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，持続的な激しい腹痛，嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
6) 腸閉塞（頻度不明）
腸閉塞があらわれることがあるので，観察を十分に行い，高度の便秘，腹部膨満，持続する腹痛，嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。（「慎重投与」の項参照）
7) 間質性肺炎（頻度不明）
間質性肺炎があらわれることがあるので，咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には，速やかに胸部 X 線，胸部 CT，血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><th></th><th>リナグリプチン</th><th>サキサグリプチン</th><th>ビルダグリプチン</th></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td></td><td>(2) その他の副作用
<table>
<tr><th>種類/頻度</th><th>0.5～2%</th><th>0.5%未満</th><th>頻度不明*</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>めまい</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td>白内障，霧視</td><td></td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸，期外収縮，心電図 T 波逆転</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸，胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>鼻咽頭炎，上気道感染，咳嗽</td><td>副鼻腔炎</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>便秘，下痢，腹部不快感，胃炎</td><td>腹部膨満，腹痛，逆流性食道炎，胃腸炎，悪心，嘔吐，消化不良，口内炎，口唇炎，便潜血</td><td></td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>肝機能異常（ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，γ-GTP 上昇，ALP 上昇等）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>発疹，湿疹，そう痒</td><td>蕁麻疹，ざ瘡，冷汗</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害</td><td></td><td>浮腫，筋痙縮，けん怠感，無力症</td><td></td></tr>
</table></td><td>(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th><th>1%～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>血小板数減少</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>めまい，振戦</td><td>頭痛</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>高血圧</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>便秘，腹部膨満，血中アミラーゼ増加，リパーゼ増加</td><td>鼓腸，上腹部痛，腹部不快感，胃炎，悪心，下痢，消化不良，胃食道逆流性疾患</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td></td><td>ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，γ-GTP 増加，ALP 増加</td></tr>
<tr><td>皮膚障害</td><td>皮膚剥脱，水疱</td><td>多汗症</td><td>湿疹，発疹，そう痒症，蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>空腹，無力症，血中 CK（CPK）増加，血中 CK（CPK）-MB 増加</td><td>CRP 増加，末梢性浮腫，体重増加，悪寒</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2　　同種同効品一覧表（続き）

	リナグリプチン	サキサグリプチン	ビルダグリプチン
使用上の注意（続き）		代謝異常 / 2 型糖尿病悪化，高尿酸血症, 尿中アルブミン／クレアチニン比増加, 血中ブドウ糖減少, グリコヘモグロビン増加，CK（CPK）上昇 血液 / 貧血, 白血球数増加, 血小板数減少 その他 / 高血圧，頻尿，高カリウム血症, 胸痛, 白癬，腎結石，鼻出血，甲状腺腫瘤，尿路感染 ＊海外において認められた副作用	
	5. 高齢者への投与 高齢者への使用経験が少ないため，副作用発現に留意し，経過を十分観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では，生理機能が低下していることが多いので，経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。また，患者の腎機能障害の程度に応じて適切な用量調節を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項及び「薬物動態」の項参照）	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，副作用発現に留意し，経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与を考慮すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また，動物実験（ラット及びウサギ）で，胎児への移行が報告されている。］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また，動物実験（ラット及びウサギ）で，胎児への移行が報告されている。］

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2 同種同効品一覧表（続き）

	リナグリプチン	サキサグリプチン	ビルダグリプチン
使用上の注意（続き）	(2) 授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で，乳汁中へ移行することが報告されている。］	(2) 授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。［動物試験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］ (3) ラット及びウサギを用いた本剤単独投与による生殖毒性試験においては，催奇形性も母動物毒性も認められていないが，メトホルミンとの併用投与による生殖毒性試験において，ラットでは本剤との関連性は不明であるが胎児に催奇形性（頭蓋脊椎破裂）が，ウサギでは母動物毒性（致死，流産）が認められた。	(2) 授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で，乳汁中へ移行することが報告されている。］
	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	8. 過量投与 (1) 症状 海外の臨床試験において，健康成人に 600mg（通常の 1 日投与量の 120 倍）まで単回投与したところ，忍容性は良好であった。ヒトにおいて 1 回 600mg を超える用量が投与された経験はない。 (2) 処置 過量投与が生じた場合は，一般的な対症療法（未吸収薬剤を消化管から除去するなど）を行い，臨床症状をモニタリングしながら，必要に応じて適切な処置を行うこと。	8. 過量投与 徴候，症状：海外臨床試験において，400mg 投与された健康成人において，頭痛，鼻閉等の症状が報告されている。 処置：過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し，患者の状態により適切な処置を行うこと。なお，サキサグリプチン及び主要活性代謝物は，血液透析（4 時間）によりそれぞれ投与量の 4%及び 19%が除去される。	8. 過量投与 徴候，症状：外国人健康成人を対象とした反復投与試験において，以下の症状及び検査所見が確認されている。 本剤 400mg 投与で，筋痛，錯感覚，発熱，浮腫，リパーゼ増加（基準値上限の 2 倍以上），600mg 投与で，手足の浮腫，CK（CPK）増加，AST（GOT）増加，CRP 増加，ミオグロビン増加等が認められた。全ての症状及び検査所見は本剤投与中止後に回復した。 処置：過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。なお，本剤は血液透析により除去されない。
	9. 適用上の注意 薬剤交付時 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。	9. 適用上の注意 薬剤交付時：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。	9. 適用上の注意 薬剤交付時：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。

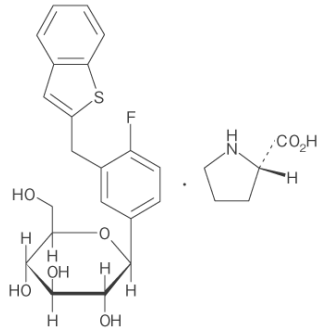
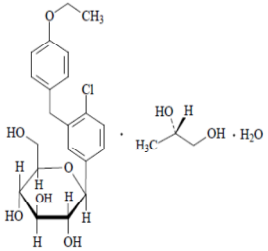
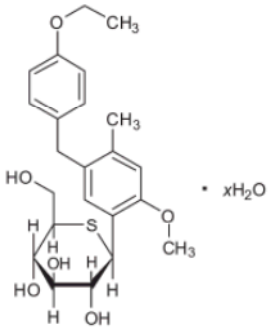
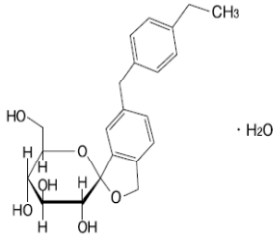
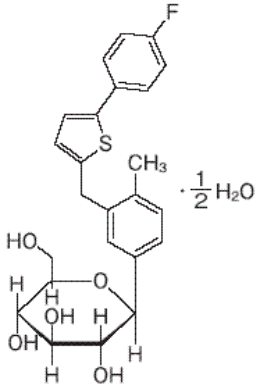
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2 同種同効品一覧表（続き）

	リナグリプチン	サキサグリプチン	ビルダグリプチン
使用上の注意（続き）	［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。］	［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をお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。］	（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）
	－	10. その他の注意 カニクイザルを用いた 3 ヵ月までの反復経口投与毒性試験において，2mg/kg/日以上の用量（AUC はヒトに 1 日 1 回 5mg 投与したときの 4.6 倍以上）で末梢部位（尾，指，陰嚢，鼻）の皮膚に病変（痂皮，潰瘍）が認められた。しかしながら，同様の皮膚毒性所見は他の動物種（マウス，ラット及びウサギ）並びにヒトでは報告されていない。	10. その他の注意 (1) マウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験において，1,000mg/kg/日（50mg1 日 2 回用量でのヒト暴露量（AUC）の 199 倍）群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し，1,000mg/kg/日群の雌及び 250mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。 (2) カニクイザルの 13 週間経口投与毒性試験において，50mg1 日 2 回用量でのヒト暴露量（AUC）に相当する 5mg/kg/日以上の用量で，四肢，耳及び尾部等の皮膚病変（5mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性の水疱，20mg/kg/日以上で落屑，痂皮等，80mg/kg/日以上で壊死等）が報告されている。また，カニクイザルの他の経口投与毒性試験において，20mg/kg/日以上の用量で，個体により初回投与後に急性毒性徴候として，骨格筋壊死，血液生化学的パラメータ（LDH, CK（CPK）, ALT（GPT）及び AST（GOT））の上昇，体温低下，血圧低下又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40mg/kg/日以上の用量で，一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で，生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。 なお，同様の毒性所見は他の動物種（マウス，ラット，イヌ及びウサギ）及びヒトでは報告されていない。
備考	2014 年 1 月改訂（第 6 版）	2014 年 9 月改訂（第 4 版）	2013 年 11 月改訂（第 11 版）

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3　　同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）

一般的名称	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン		カナグリフロジン
販売名	スーグラ錠 25 mg スーグラ錠 50 mg	フォシーガ錠 5 mg フォシーガ錠 10 mg	ルセフィ錠 2.5 mg ルセフィ錠 5 mg	アプルウェイ錠 20 mg	デベルザ錠 20 mg	カナグル錠 100mg
会社名	アステラス製薬株式会社	ブリストル･マイヤーズ株式会社	大正製薬株式会社	サノフィ株式会社	興和株式会社	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	2014 年 1 月 17 日	2014 年 3 月 24 日	2014 年 3 月 24 日	2014 年 3 月 24 日		2014 年 7 月 4 日
規制区分	処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること	処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること	処方せん医薬品[注)] 注）医師等の処方せんにより使用すること	処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること		処方せん医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式						
剤形・含量	フィルムコーティング錠 1 錠中イプラグリフロジン　L-プロリン　32.15 mg／64.3 mg（イプラグリフロジンとして 25 mg／50 mg）	フィルムコーティング錠 1 錠中ダパグリフロジン 5 mg／10 mg（ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として 6.15 mg／12.3 mg）	フィルムコーティング錠 1 錠中ルセオグリフロジンとして 2.5 mg／5 mg	フィルムコーティング錠 1 錠中トホグリフロジンとして 20 mg		フィルムコーティング錠 1 錠中カナグリフロジン水和物 102mg（カナグリフロジンとして 100mg）

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3 同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

一般的名称	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン
効能・効果	2 型糖尿病 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (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。 (2) 重度の腎機能障害のある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。（「重要な基本的注意(6)」，「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照） (3) 中等度の腎機能障害のある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。（「重要な基本的注意(6)」，「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）	2 型糖尿病 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 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しないこと。 2. 重度の腎機能障害のある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。（「重要な基本的注意(2)」及び「薬物動態」の項参照） 3. 中等度の腎機能障害のある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。（「重要な基本的注意(2)」，「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）	2 型糖尿病 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (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。 (2) 重度の腎機能障害のある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。（「重要な基本的注意(6)」及び「薬物動態」の項参照） (3) 中等度の腎機能障害のある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。（「重要な基本的注意(6)」，「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）	2 型糖尿病 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (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。 (2) 重度の腎機能障害のある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。（「重要な基本的注意(6)」，「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照） (3) 中等度の腎機能障害のある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。（「重要な基本的注意(6)」，「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）	2 型糖尿病 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (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。 (2) 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。（「重要な基本的注意(10)」，「薬物動態」の項参照） (3) 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。（「重要な基本的注意(10)」，「薬物動態」，「臨床成績」の項参照）
用法・用量	通常，成人にはイプラグリフロジンとして 50mg 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 100mg1 日 1 回まで増量することができる。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 重度の肝機能障害のある患者に対しては低用量から投与を	通常，成人にはダパグリフロジンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 10mg1 日 1 回に増量することができる。	通常，成人にはルセオグリフロジンとして 2.5mg 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 5mg 1 日 1 回に増量することができる。	通常，成人にはトホグリフロジンとして 20mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。	通常，成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3　　同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

一般的名称	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン
	開始するなど慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）				
禁忌	（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡［輸液，インスリン製剤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。］ (3) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］	（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者［輸液，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。］ 3. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］	（次の患者には投与しないこと） 1. 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. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］ 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液，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。〕 3. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕	（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (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。〕 (3) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］ ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 ・栄養不良状態，るいそう，飢餓状態，不規則な食事摂取，食事摂取量の不足又は衰弱状態 ・激しい筋肉運動 ・過度のアルコール摂取者 (2) 重度の肝機能障害のある患者［使用経験がなく安全性	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 中等度の腎機能障害のある患者（「重要な基本的注意（2）及び（3）」及び「薬物動態」の項参照） (2) 重度の肝機能障害のある患者［使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）］ (3) 他の糖尿病用薬（特に，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤，GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤）を投与中の患者［併用により低	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］ 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 (2) 他の糖尿病用薬（特に，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者［併	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 (2) 他の糖尿病用薬（特に，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者〔併	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 心不全（NYHA 心機能分類 IV）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕 (2) 他の糖尿病用薬（特に，インスリン製剤，スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「重大な副作用」の項参照）〕 (3) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがあ

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3 同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

一般的名称	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン
使用上の注意（続き）	が確立していない。（「薬物動態」の項参照）］ (3) 他の糖尿病用薬（特に，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤）を投与中の患者［併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」，「相互作用」，「副作用」及び「臨床成績」の項参照）］ (4) 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ので，本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。］	血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」，「相互作用」，「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）］ (4) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］ 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者	用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「副作用」及び「臨床成績」の項参照）］ (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ので，本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。］	用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「副作用」及び「臨床成績」の項参照）］ (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ので，本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。〕 (4) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）］	る。〕 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 (4) 中等度腎機能障害患者（「重要な基本的注意(2)及び(10)」，「薬物動態」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 (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。特に，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には，これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を	2. 重要な基本的注意 (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。特に，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤，GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には，これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」，「相互作用」，「重大な	2. 重要な基本的注意 (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。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，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」，「相互作用」，「副作用」及び「臨床成績」の項参照）	2. 重要な基本的注意 (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。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，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」，「相互作用」，「副作用」及び「臨床成績」の項参照）	2. 重要な基本的注意 (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。特に，インスリン製剤，スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤，スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には，これらの薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」，「相互作用」，「重大な副作用」の項参照）

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3 同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

一般的名称	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン
使用上の注意（続き）	検討すること。（「相互作用」，「副作用」及び「臨床成績」の項参照） (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (3) 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。 (4) 本剤投与中は，血糖値等を定期的に検査し，薬剤の効果を確かめ，3 カ月投与しても効果が不十分な場合には，より適切な治療法への変更を考慮すること。 (5) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合や，減量する必要がある場合があり，また患者の不養生，感染症の合併症等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，体重の推移，血糖値に留意の上，常に投与継続の可否，投与量，薬剤の選択等に注意すること。	副作用」及び「臨床成績」の項参照） (2) 本剤投与中に，血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので，腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者においては経過を十分に観察し，継続的に eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。（「慎重投与」，「その他の副作用」及び「臨床成績」の項参照） (3) 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，観察を十分に行うこと。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。体液量減少を起こしやすい患者（高齢者，腎機能障害のある患者，利尿剤併用患者等）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。（「慎重投与」，「相互作用」，「その他の副作用」及び「高齢者への投与」の項参照） (4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮す	(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (3) 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。 (4) 本剤投与中は，血糖値等を定期的に検査し，薬剤の効果を確かめ，3 ヵ月投与しても効果が不十分な場合には，より適切な治療法への変更を考慮すること。 (5) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合や，減量する必要がある場合があり，また，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，投与量，薬剤の選択等に注意すること。 (6) 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	(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (3) 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。 (4) 本剤投与中は，血糖値等を定期的に検査し，薬剤の効果を確かめ，3 ヵ月投与しても効果が不十分な場合には，より適切な治療法への変更を考慮すること。 (5) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合があり，また，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，薬剤の選択等に注意すること。 (6) 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	(2) 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。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。（「慎重投与」，「相互作用」，「その他の副作用」，「高齢者への投与」の項参照） (3) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので，症状及びその対処方法について患者に説明すること。また，腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので，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。（「重大な副作用」，「その他の副作用」の項参照） (4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3 同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

一般的名称	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン
使用上の注意（続き）	(6) 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こと。 (7) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので，症状及びその対処方法について患者に説明すること。また，腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので，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。（「副作用」の項参照） (8) 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，観察を十分に行うこと。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。体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）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	ること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法，運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (6) 本剤投与中は，血糖を定期的に検査するとともに，経過を十分に観察し，常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を 3 ヵ月投与しても効果が不十分な場合，より適切と考えられる治療を考慮すること。 (7) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合があり，また，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，薬剤の選択等に注意すること。 (8) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので，症状及びその対処方法について患者に説明すること。また，腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので，十分な観察を	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こと。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照） (7) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので，症状及びその対処方法について患者に説明すること。また，腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので，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。（「副作用」の項参照） (8) 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，観察を十分に行うこと。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。体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）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	分に観察すること。 (7) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので，症状及びその対処方法について患者に説明すること。また，腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので，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。 (8) 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，観察を十分に行うこと。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。体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）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。（「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照） (9) 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尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状，血糖値等の臨	異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法，運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (6) 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 ヵ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。 (7) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合があり，また，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，薬剤の選択等に注意すること。 (8) 高度肝機能障害を有する患者について，使用経験がなく安全性は確立していない。 (9) 本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。 (10) 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，

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3 同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

一般的名称	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン
使用上の注意（続き）	栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照） (9) 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尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状，血糖値等の臨床検査値を確認し，インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。 (10) インスリン分泌能が低下している患者では，糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。 (11) 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。 (12) 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。 (13) 低血糖症状を起こすことがあるので，高所作業，自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。 (14) 本剤とインスリン製剤，GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は	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。（「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照） (9) 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尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状，血糖値等の臨床検査値を確認し，インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。 (10) インスリン分泌能が低下している患者では，糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。 (11) 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，それら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。 (12) 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。 (13) 本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。 (14) 低血糖症状を起こすことがあるので，高所作業，自動車	ること。（「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照） (9) 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尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状，血糖値等の臨床検査値を確認し，インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。 (10) インスリン分泌能が低下している患者では，糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。 (11) 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。 (12) 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。 (13) 重度の肝機能障害のある患者について，使用経験がなく安全性が確立していない。 (14) 本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。 (15) 低血糖症状を起こすことがあるので，高所作業，自動	床検査を確認し，インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。 (10) インスリン分泌能が低下している患者では，糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。 (11) 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。 (12) 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。 (13) 本剤とインスリン製剤，GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。 (14) 低血糖症状を起こすことがあるので，高所作業，自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。	腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し，継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。（「慎重投与」，「その他の副作用」の項参照） (11) 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尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状，血糖値等の臨床検査値を確認し，インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。（「その他の副作用」の項参照） (12) インスリン分泌能が低下している患者では，糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。 (13) 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。 (14) 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。 (15) 低血糖症状を起こすことがあるので，高所作業，自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意するこ

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3　　同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>イプラグリフロジン</th><th>ダパグリフロジン</th><th>ルセオグリフロジン</th><th>トホグリフロジン</th><th>カナグリフロジン</th></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>検討されていない。</td><td>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。（「重大な副作用」の項参照）</td><td>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。</td><td></td><td>と。（「重大な副作用」の項参照）</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
本剤は主として UGT2B7 によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>糖尿病用薬
インスリン製剤，スルホニルウレア剤，チアゾリジン系薬剤，ビグアナイド系薬剤，α-グルコシダーゼ阻害剤，速効型インスリン分泌促進剤，GLP-1 受容体作動薬，DPP-4 阻害剤等</td><td>糖尿病用薬との併用時には，低血糖の発現に注意すること。特に，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には，糖質を含む食品を</td><td>糖尿病用薬（特に，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤）との併用時には，本剤の血糖コントロール改善により，低血糖のリスクが増加するおそれがある。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
本剤は主として，UGT1A9 によるグルクロン酸抱合により代謝される。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>糖尿病用薬
スルホニルウレア剤
チアゾリジン系薬剤
ビグアナイド系薬剤
α-グルコシダーゼ阻害剤
速効型インスリン分泌促進剤
DPP-4 阻害剤
GLP-1 受容体作動薬
インスリン製剤等</td><td>糖尿病用薬との併用時には，低血糖の発現に注意すること。特に，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤，GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合</td><td>糖尿病用薬（特に，インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には，低血糖のリスクが増加するおそれがある。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
本剤は主として CYP3A4/5, 4A11, 4F2, 4F3B 及び UGT1A1 により代謝される。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>糖尿病用薬
スルホニルウレア剤
ビグアナイド薬
チアゾリジン薬
DPP-4 阻害薬
α-グルコシダーゼ阻害薬
速効型インスリン分泌促進薬
GLP-1 受容体作動薬
インスリン製剤等</td><td>低血糖を起こすおそれがあるので，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。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は，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため，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。(「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「副作用」の項参照) 低血糖症状が認められた場合には，通常はショ糖を投与し，</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
本薬は主として CYP2C18, CYP4A11，CYP4F3B 及びアルコール脱水素酵素等により代謝される。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>糖尿病用薬
スルホニルウレア剤
速効型インスリン分泌促進薬
α-グルコシダーゼ阻害剤
ビグアナイド系薬剤
チアゾリジン系薬剤
DPP-4 阻害薬
インスリン製剤
GLP-1 受容体作動薬等</td><td>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。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，低血糖発現のリスクが増加するおそれがあることから，併用に注意すること。（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「副作用」及び「臨床成績」の項参照）</td><td>血糖降下作用の増強による。</td></tr><tr><td>血糖降下作用を増強する薬剤</td><td>更に血糖が低下するおそれがある。血糖値，</td><td>血糖降下作用の増強による。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
本剤は，主として UGT1A9 及び UGT2B4 により代謝され，未変化体の尿中排泄率は 1%未満であった。本剤は P-糖蛋白質，多剤耐性関連蛋白質 2 及び乳がん耐性蛋白質の基質であり，P-糖蛋白質及び多剤耐性関連蛋白質 2 に対して弱い阻害作用を有する。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>糖尿病用薬（スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進薬，α-グルコシダーゼ阻害薬，ビグアナイド系薬剤，チアゾリジン系薬剤，DPP-4 阻害薬，GLP-1 受容体作動薬，インスリン製剤</td><td>低血糖症状が起こるおそれがあるので，患者の状態を十分観察しながら投与すること。特に，インスリン製剤，スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr></table></td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3　　同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

一般的名称	イプラグリフロジン			ダパグリフロジン			ルセオグリフロジン			トホグリフロジン			カナグリフロジン		
使用上の注意（続き）		摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には，ブドウ糖を投与すること。			には通常はショ糖を投与し，α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重大な副作用」，「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）			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。						等）	するため，これらの薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には，通常はショ糖を投与し，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。	
	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，フィブラート系薬剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には，血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため，併用する場合には，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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。	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	血糖降下作用が増強されることがあるので，血糖値，その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。	血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸系薬剤 MAO 阻害薬 フィブラート系薬剤等	左記薬剤の血糖降下作用によりさらに血糖が低下するおそれがあるため，併用する場合には，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。	β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤等	その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。		血糖降下作用を増強する薬剤（β-遮断剤，サリチル酸剤，モノアミン酸化酵素阻害剤等）	更に血糖が低下する可能性があるため，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 副腎皮質ホルモン，甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には，血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため，併用する場合には，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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。	血糖降下作用を増強する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン等	血糖降下作用を減弱させ，血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖コントロールに注意し，血糖値，その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。	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	左記薬剤の血糖上昇作用により，血糖降下が減弱するおそれがあるため，併用する場合には，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。	利尿作用を有する薬剤 ループ利尿剤 チアジド系利尿剤等	利尿作用が増強されるおそれがあるので，血圧，脈拍数，尿量，血清ナトリウム濃度等を確認し，脱水症状の発現に注意すること。	本剤との併用により，利尿作用が増強されるおそれがあるため，必要に応じ利尿剤の用量を調整するなど注意すること。	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）	血糖が上昇する可能性があるため，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。
	利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬，サイアザイド系利尿薬等	左記薬剤と本剤の併用により，利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため，必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。	利尿薬 ループ 利尿薬	本剤との併用により，利尿作用が増強さ	利尿作用が増強される。	利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等	本剤との併用により，利尿作用が増強されるおそれがあるため，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。	プロベネシド	併用すると本剤の C_{max} が 1.22 倍，AUC が 2.33 倍に増加する。（「薬物動態」の項参照）	機序不明	ジゴキシン	本剤 300mg との併用によりジゴキシンの Cmax 及び AUC がそれぞれ 36%及び 20%上昇したとの報告があるため，適切な観察を行うこと。	本剤の P-糖蛋白質阻害作用による。
													リファン	リファンピシ	本剤の

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3　　同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

一般的名称	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン
使用上の注意（続き）		サイアザイド系利尿薬等 / れるおそれがあるため，必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。			ピシン，フェニトイン，フェノバルビタール，リトナビル等 / ンとの併用により本剤の Cmax 及び AUC がそれぞれ 28%及び 51%低下したとの報告があるため，適切な観察を行うこと。 / 代謝酵素である UGT1A9 及び UGT2B4 をこれらの薬剤が誘導することにより，本剤の代謝が促進される。 利尿作用を有する薬剤（ループ利尿薬，サイアザイド系利尿薬等） / 左記薬剤と本剤の併用により，利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため，必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。 / 左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。
	4. 副作用 承認時までの国内の臨床試験では，1669 例中 549 例（32.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻尿 149 例（8.9%），口渇 71 例（4.3%），便秘 53 例（3.2%），尿中 β2 ミクログロブリン増加 41 例（2.5%），体重減少 39 例（2.3%）であった。（承認時：2014 年 1 月） (1) 重大な副作用 1) 低血糖：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤）との併用で低血糖があらわれる	4. 副作用 国内の臨床試験において，1012 例中 172 例（17.0%）に副作用が認められた。主な副作用は，頻尿 36 例（3.6%），口渇 18 例（1.8%），性器感染 17 例（1.7%），尿路感染 17 例（1.7%）等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 低血糖：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤，GLP-1 受容体作動薬）との併用で低血糖があらわれることがある。また，他の糖尿病用薬と併用しない場合も，低血糖があらわれる	4. 副作用 国内臨床試験において，1262 例中 236 例（18.7 %）に副作用が認められた。主な副作用は，頻尿 35 例（2.8%），低血糖症 30 例（2.4%），尿中 β2 ミクログロブリン増加 26 例（2.1%）であった。 (1) 重大な副作用 1) 低血糖：他の糖尿病用薬（特に，スルホニルウレア剤（8.7%））との併用で低血糖があらわれることがある。また，他の糖尿病用薬を併用しない場合においても低血糖（1.0%）が報告されている。	4. 副作用 臨床試験において，1,060 例中 397 例（37.5%）に副作用が認められた。主な副作用は血中ケトン体増加 117 例（11.0%），口渇 80 例（7.5%），頻尿 80 例（7.5%）等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 低血糖：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤（14.7%））との併用で低血糖（初期症状：脱力感，高度の空腹感，発汗等）があらわれることがある。また，他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖（3.3%）が報告	4. 副作用 国内第 II 相用量設定試験及び第 III 相試験において，1629 例中 474 例（29.1%）953 件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は，無症候性低血糖，低血糖症，頻尿，血中ケトン体増加，便秘等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 低血糖 ：他の糖尿病用薬との併用で低血糖があらわれることがある。 また，海外の臨床試験において，インスリン製剤との併用で低血糖が報告されている。特

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3　　同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>イプラグリフロジン</th><th>ダパグリフロジン</th><th>ルセオグリフロジン</th><th>トホグリフロジン</th><th>カナグリフロジン</th></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>ことがある。また，他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には，糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし，α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「臨床成績」の項参照）
2) 腎盂腎炎（0.1 %）：腎盂腎炎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。
(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>糖尿病網膜症</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>便秘</td><td>下痢，胃炎，胃食道逆流性疾患，上腹部痛，腹部膨満</td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td></td><td>口渇
体重減少</td><td>空腹，倦怠感</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td></td><td>肝機能異常</td></tr>
<tr><td>感染症</td><td></td><td>膀胱炎，外</td><td>鼻咽頭炎</td></tr>
</table></td><td>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。（「臨床成績」の項参照）
2) 腎盂腎炎（頻度不明）：腎盂腎炎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は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意（8）」の項参照）
(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>感染症</td><td>性器感染（腟カンジダ症等），尿路感染（膀胱炎等）</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>ヘマトクリット増加</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘，口渇</td><td>下痢</td></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>背部痛</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>頻尿</td><td>腎機能障害，排尿困難，尿量増加</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛，振戦，めまい</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>眼乾燥</td></tr>
<tr><td>生殖器</td><td>陰部そう痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感，体重減少</td></tr>
</table></td><td>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。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ブドウ糖を投与すること。（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「相互作用」及び「臨床成績」の項参照）
2) 腎盂腎炎（0.1%）：腎盂腎炎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は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1～3%未満</th><th>0.3～1%未満</th></tr>
<tr><td>感染症</td><td>膀胱炎</td><td>外陰部膣カンジダ症</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>便秘</td><td>下痢，胃食道逆流性疾患</td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td>頻尿</td><td></td></tr>
<tr><td>生殖系及び乳房障害</td><td></td><td>陰部そう痒症</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害</td><td></td><td>口渇</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>血中ケトン体増加，尿中 β2 ミクログロブリン増加，尿中白血球陽性，尿中アルブミン陽</td><td>CRP 増加，白血球数増加，尿中ケトン体陽性，尿細菌検査陽性，尿中血陽性，尿中蛋</td></tr>
</table></td><td>されている。低血糖症状が認められた場合には，糖質を含む食品を摂取させるなど適切な処置を行うこと。ただし，α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「相互作用」及び「臨床成績」の項参照）
(2) その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>頻尿</td><td>尿路感染，尿量増加，尿中ケトン体陽性</td><td>尿路結石，夜間頻尿，尿中 β2 ミクログロブリン増加</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>便秘，空腹</td><td>下痢，腹痛</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>めまい</td><td>頭痛</td></tr>
<tr><td>生殖器</td><td></td><td>性器感染</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>血圧上昇，起立性低血圧</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>上気道炎</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>血中ケトン体増加，口渇</td><td></td><td>倦怠感，体重減少，脱水</td></tr>
</table></td><td>に，インスリン製剤，スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがあることから，これらの薬剤の減量を検討すること。また，他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には，糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「慎重投与」，「重要な基本的注意(1)」，「相互作用」，「臨床成績」の項参照）
2) 腎盂腎炎（0.1%）：腎盂腎炎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は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意(3)」の項参照）
(2) その他の副作用
以下の副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td></td><td>浮動性めまい，体位性めまい，頭痛</td><td>失神</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘，口渇</td><td>歯周炎，腹部膨満，上腹部痛，下痢，胃炎，胃食道逆流</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3 同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

一般的名称	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン
使用上の注意（続き）	<table><tr><td></td><td></td><td>陰部膣カンジダ症</td><td></td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td></td><td>糖尿病性ニューロパチー，浮動性めまい，体位性めまい，頭痛，感覚鈍麻</td></tr><tr><td>腎及び尿路障害</td><td>頻尿</td><td>多尿</td><td>尿管結石，腎結石症</td></tr><tr><td>生殖系及び乳房障害</td><td></td><td></td><td>陰部そう痒症</td></tr><tr><td>呼吸器，胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>上気道の炎症</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>湿疹，発疹，蕁麻疹</td></tr><tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>高血圧</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>尿中 β2 ミクログロブリン増加</td><td>尿中 β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加，尿潜血陽性，尿中アルブミン／クレアチニン比増加，尿中ケトン体陽性，血中ケトン体増加，尿中 α 1 ミクログロブリン増加</td></tr></table>		<table><tr><td></td><td>性</td><td>白陽性，尿中赤血球陽性，NAG 増加</td></tr></table>		<table><tr><td></td><td></td><td>性疾患，悪心</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>頻脈，心室性期外収縮，起立性低血圧</td><td>低血圧</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>白血球増加症，赤血球増加症</td><td></td></tr><tr><td>泌尿器</td><td>膀胱炎，頻尿</td><td>尿路感染，緊張性膀胱，夜間頻尿，多尿</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>接触性皮膚炎，湿疹，そう痒症，発疹，蕁麻疹，中毒性皮疹</td><td></td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td>結膜炎</td><td></td></tr><tr><td>耳</td><td></td><td>回転性めまい，突発難聴</td><td></td></tr><tr><td>生殖器</td><td>外陰部膣カンジダ症</td><td>性器カンジダ症，膣感染，外陰部炎，亀頭炎，亀頭包皮炎，良性前立腺肥大症，陰部そう痒症，外陰膣そう痒症</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>血中ケトン体増加</td><td>血中クレアチニン増加，血中カリウム増加，ヘマトクリット増加，尿中血陽性，赤血球数増加，尿中アルブミン／クレアチニン比増加，尿中ケトン体陽性，尿量増加</td><td></td></tr></table>

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3　　同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

一般的名称	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン
使用上の注意（続き）					<table><tr><td>全身症状</td><td></td><td>脱水，無力症，胸部不快感，空腹，倦怠感</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>背部痛</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>体重減少</td><td></td></tr></table>注）海外のみで報告された副作用は頻度不明とした
	5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので，注意すること。	5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では，生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「重要な基本的注意（3）」の項参照） (2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので，注意すること。	5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので，注意すること。	5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので，注意すること。	5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「重要な基本的注意(2)」の項参照） (2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので注意すること。
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦等： 妊婦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，インスリン製剤等を使用すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。類薬の動物実験（ラット）で，ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により，腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また，本剤の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦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，インスリン製剤等を使用すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（ラット）において，ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後 21 日～90 日の曝露により，出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また，本薬の動物実験（ラット）で胎児への移行が	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦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，インスリン製剤等を使用すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。本剤の動物実験（ラット）において，妊娠動物に 150 mg/kg/日（最大臨床推奨用量（1 日 1 回 5 mg）を投与した場合の曝露量（AUC）の約 47 倍）以上を経口投与した場合に，母動物の体重低下に起因した骨格変異，骨化遅延又	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦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，インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。類薬の動物実験（ラット）で，ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により，腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また，動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦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，インスリン製剤等を使用すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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期間の曝露により，幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また，動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3 同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

一般的名称	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン
使用上の注意（続き）	(2) 授乳婦： 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。］	報告されている。］ (2) 授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。［ラットで乳汁中への移行が報告されている。］	は心室中隔膜部欠損が報告されている。類薬の動物実験（ラット）で，ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により，腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また，本剤の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。］ (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］	中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕	中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	8. 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，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。	8. 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。	8. 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，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。	8. 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，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。	8. 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。
	9. 適用上の注意 薬剤交付時： 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，	9. 適用上の注意 薬剤交付時 : 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	9. 適用上の注意 薬剤交付時：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，	9. 適用上の注意 薬剤交付時 : 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	9. 適用上の注意 薬剤交付時 : 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

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 3 同種同効品一覧表（SGLT2 阻害剤）（続き）

一般的名称	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン
使用上の注意（続き）	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。］	部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をお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。］	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。）	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。〕	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。〕
	10. その他の注意 雌雄ラットに本剤 12.5，40，125，250mg/kg/日（250mg/kg/日群は雌のみで実施）を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において，40mg/kg/日以上の雄及び 125mg/kg/日以上の雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットに本剤 40mg/kg/日（雄）又は 125mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{24h}）は，最大臨床推奨用量（1 日 1 回 100mg）の約 10 倍又は約 60 倍であった。	10. その他の注意 国内外の臨床試験の併合解析において，全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが，膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら，投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから，いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されておらず，非臨床試験においても発癌性あるいは変異原性は認められていない。	10. その他の注意 雌雄ラットに本剤 4，20，100 mg/kg/ 日を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において，雄に 100 mg/kg/ 日（最大臨床推奨用量（1 日 1 回 5 mg）を投与した場合の曝露量（AUC）の約 18 倍）を投与したとき，副腎に褐色細胞腫，精巣に間細胞腫及び腸間膜リンパ節に血管腫瘍の発生頻度増加が認められた。	—	10. その他の注意 雌雄ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（10，30 及び 100mg/kg/日）において，10mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫，100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットに本剤 10mg/kg/日（雄）又は 100mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は，最大臨床推奨用量（1 日 1 回 100mg）の約 6 倍又は約 84 倍であった。
備考	2014 年 4 月改訂（第 3 版）	2014 年 5 月作成（第 2 版）	2014 年 3 月作成（第 1 版）	2014 年 5 月作成（第 1 版）	2014 年 9 月改訂（第 2 版）

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Proprietary confidential information
© 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1. 効能・効果の設定根拠 3
1.1 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）：評価資料 3
1.2 国際共同二重盲検試験（1245.20 試験）：評価資料 5
1.3 国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）：評価資料 7
1.4 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）：評価資料 8
2. 用法・用量の設定根拠 11
3. 使用上の注意の設定根拠 14
4. 添付文書（案） 21

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 効能・効果の設定根拠

【効能・効果】

2 型糖尿病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
(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。
(2) 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。［「重要な基本的注意（6）」，「薬物動態」の項参照］
(3) 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。［「重要な基本的注意（6）」，「薬物動態」，「臨床成績」の項参照］

設定根拠

本剤の開発に際しては，2 型糖尿病の適応取得を目的として，「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，以下「ガイドライン」）に沿って臨床試験を実施した。

下記に示す臨床試験において主要評価項目として HbA_{1c} のベースラインからの変化量を設定し，本剤の有効性を評価した。

- 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験：プラセボ対照である 12 週間の第 1 治療期）
- 日本人 2 型糖尿病患者を含む国際共同第 III 相 24 週単独投与試験（1245.20 試験）
- 国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）
- 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）

以下に，試験成績を示す。

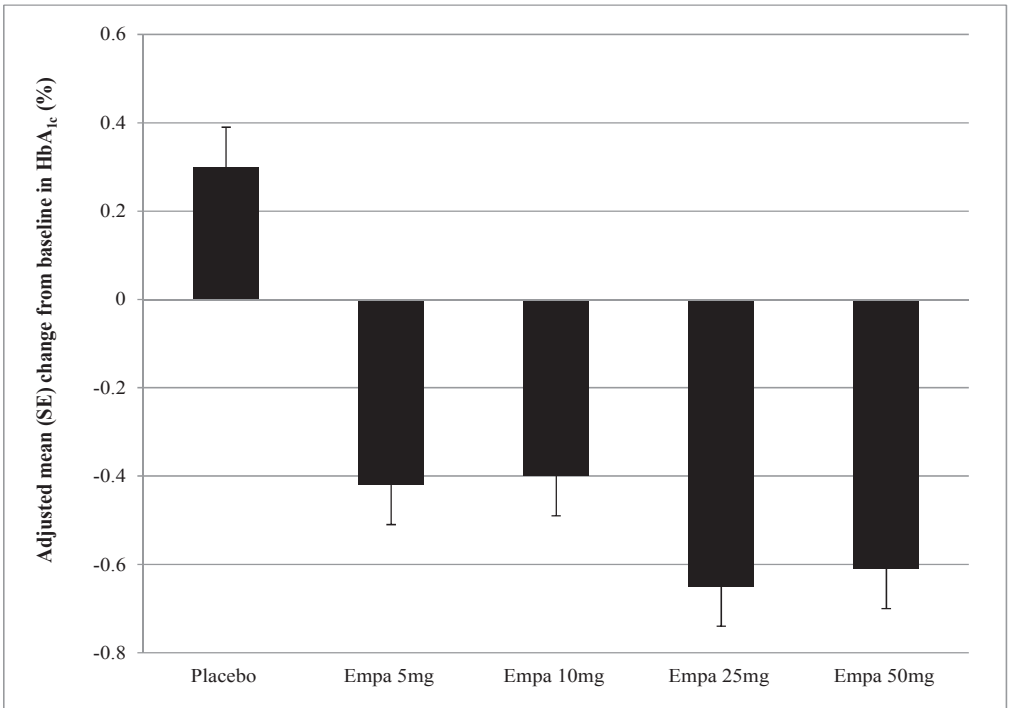
1.2 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）：評価資料

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 および 50 mg 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および安全性をプラセボと比較し検討した。

エンパグリフロジン 5 mg，10 mg，25 mg，50 mg およびプラセボ群の投与 12 週間後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量（LOCF）を図 1.2: 1 に示した。投与 12 週後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量のプラセボ群との差は，エンパグリフロジン 10 mg 群で-0.70%（95% CI：-0.85～-0.55）および 25 mg 群で-0.95%（95%CI：-1.10～-0.80）であり，エンパグリフロジン群で統計学的に有意な低下を示した［CTD 2.7.3_表 3.2.1.1.1: 1 参照］。

ベースライン時点の HbA_{1c} が 7.0%以上の患者で，投与 12 週後に HbA_{1c} が 7.0%未満に低下した患者の割合（FAS［NCF］）は，プラセボ群，エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群で，それぞれ 2.8%，19.0%および 32.1%であり，エンパグリフロジン群がプラセボ群に比べオッズ比は有意に高かった［CTD 2.7.3_表 3.2.1.1.2: 1 参照］。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



	Placebo	Empa 5 mg	Empa 10 mg	Empa 25 mg	Empa 50 mg
N	109	110	109	109	110
Baseline mean (SE)	7.94(0.07)	7.92(0.07)	7.93(0.07)	7.93(0.07)	8.02(0.06)
Change from baseline					
Adjusted [1] mean (SE)	0.30(0.09)	-0.42(0.09)	-0.40(0.09)	-0.65(0.09)	-0.61(0.09)
vs placebo					
Adjusted [1] mean (SE)		-0.72 (0.08)	-0.70 (0.08)	-0.95 (0.08)	-0.91 (0.08)
95.0% CI		(-0.87,-0.57)	(-0.85, -0.55)	(-1.10, -0.80)	(-1.06, -0.76)
p−value		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

SE：標準誤差
1) ANCOVA：薬剤，ベースライン HbA_{1c}，ベースラインの eGFR，糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む
引用元：［CTD 5.3.5.1-10_1245.38 試験_Table 11.4.1.1.1: 1］

図 1.2: 1　1245.38 試験での投与 12 週後の HbA_{1c}（%）のベースラインからの調整平均変化量 - FAS（LOCF）

また，反復測定混合モデル（MMRM）を用いた投与 52 週後までの HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量（FAS-OC）の経時推移を図 1.2: 2 に示した。エンパグリフロジン 10 mg 群の HbA_{1c} のベースラインからの低下は，投与 12 週後で-0.40%であった。その後 HbA_{1c} は投与 36 週後までさらに低下し，その効果は投与 52 週後でも維持されていた（-0.61%）。エンパグリフロジン 25 mg 群の HbA_{1c} ベースラインからの低下は，投与 12 週後で-0.66%であった。その後 HbA_{1c} は投与 36 週後までにさらに低下し，その効果は投与 52 週後でも維持されていた（-0.79%）［CTD 2.7.3_5.1.1 項参照］。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

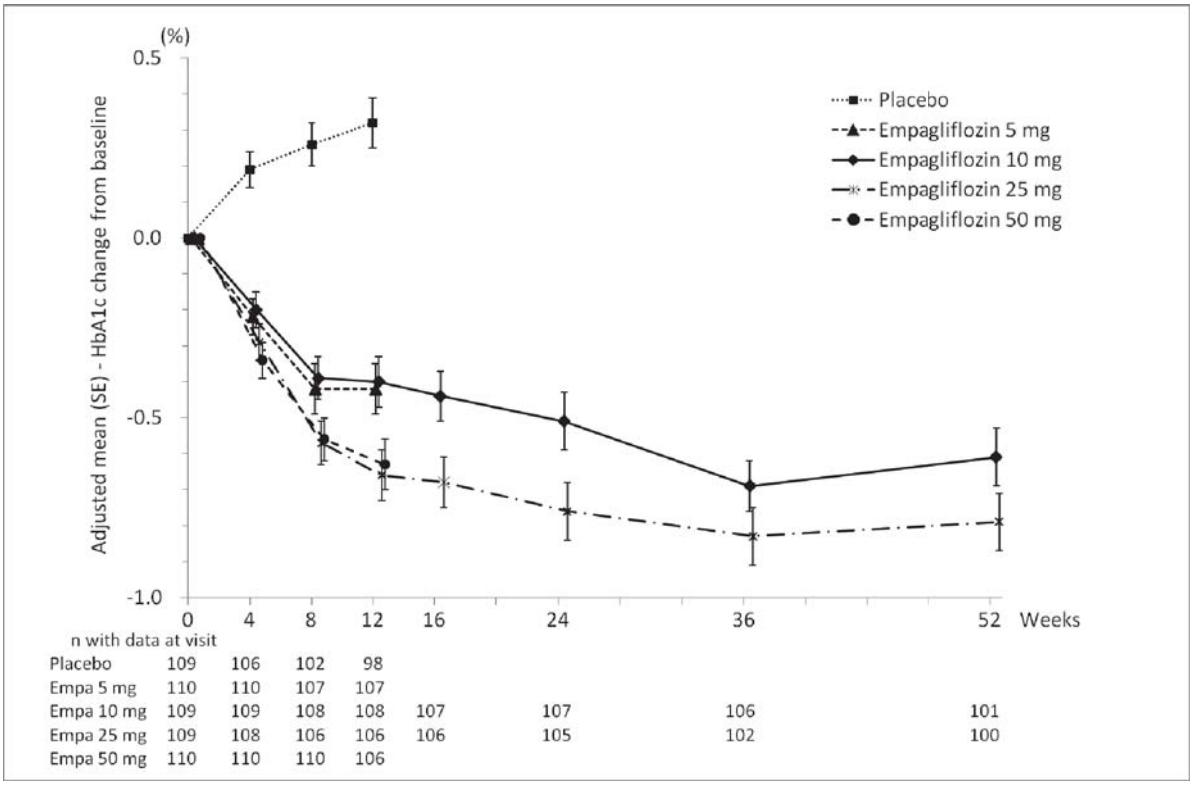


図 1.2: 2　　HbA_{1c}（%）のベースラインからの調整平均変化量の推移（1245.38 試験）– FAS（OC-MMRM）

さらに，主要評価項目である HbA_{1c}（投与 12 週後のベースラインからの調整平均変化量）について，腎機能障害の程度でサブグループ解析を実施した結果，正常腎機能患者（ベースライン時の eGFR が 90 mL/min/1.73m^2 以上）では，プラセボ群との調整平均変化量の差は，エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群それぞれで-0.86%および-1.06%（すべて p<0.0001）であった。軽度腎機能障害患者（ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）では，プラセボ群との調整平均変化量の差は，エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群それぞれで-0.63%および-0.90%（すべて p<0.0001）であった。

1.3　　国際共同二重盲検試験（1245.20 試験）：評価資料

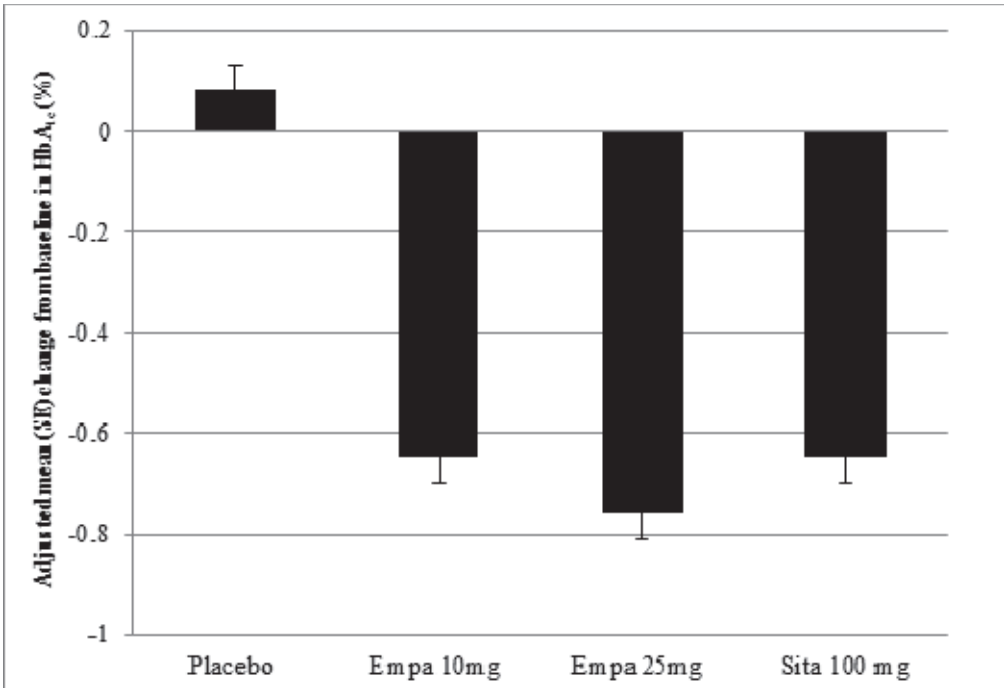
血糖コントロールが不十分な，薬物未治療の 2 型糖尿病患者を対象に単独療法としてエンパグリフロジン 10 mg および 25 mg を 1 日 1 回 24 週間投与したときの有効性, 安全性および忍容性をプラセボおよびシタグリプチンを対照とした二重盲検試験で検討した。

エンパグリフロジン 10 mg，25 mg，プラセボおよびシタグリプチンの投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量（LOCF）を図 1.3: 1 に示した。

投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量のプラセボ群に対する差は，エンパグリフロジン 10 mg 群では-0.74%（97.5% CI : -0.91～-0.57），25 mg 群では-0.85%（97.5% CI : -1.02～-0.68）であり，プラセボと比較して統計学的に有意な HbA_{1c} の低下が認められた。なお，オープンラベルのエンパグリフロジン 25 mg 群での投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの平均変

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

化量は-3.04%であった。HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量のシタグリプチン 100 mg 群に対する差は, エンパグリフロジン 10 mg 群では-0.01%（95% CI：-0.15～0.14）, 25 mg 群では-0.12%（95% CI：-0.26～0.03）であった［CTD 2.7.3_3.2.1.2.1 項参照］。



	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	Sita 100 mg
N	219	216	216	215
Baseline mean (SE)	7.92 (0.05)	7.89 (0.06)	7.86 (0.06)	7.87 (0.05)
Change from baseline				
Adjusted [1] mean (SE)	0.08 (0.05)	-0.65 (0.05)	-0.76 (0.05)	-0.65 (0.05)
vs placebo				
Adjusted [1] mean (SE)		-0.74 (0.07)	-0.85 (0.07)	-0.73 (0.07)
95.0% CI		(-0.88,-0.59)	(-0.99,-0.70)	(-0.88,-0.58)
97.5% CI		(-0.91,-0.57)	(-1.02,-0.68)	
p-value		<0.0001	<0.0001	<0.0001
vs stagliptin				
Adjusted [1] mean (SE)		-0.01 (0.07)	-0.12 (0.07)	
95.0% CI		(-0.15, 0.14)	(-0.26, 0.03)	
p-value		0.9133	0.1124	

1) ANCOVA：薬剤，ベースライン HbA_{1c}，ベースラインの eGFR，地域をモデルに含む
引用元：［CTD 5.3.5.1-4_1245.20 試験_Table 15.2.1.1: 1］

図 1.3: 1　1245.20 試験での投与 24 週後の HbA_{1c}（%）のベースラインからの調整平均変化量 – FAS（LOCF）

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ベースライン時点の HbA_{1c} が 7.0%以上の患者で，投与 24 週後に HbA_{1c} が 7.0%未満に低下した患者の割合（FAS［NCF］）は，プラセボ群，エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群で，それぞれ 11.5%，34.2%および 43.3%であり，エンパグリフロジンの各群はプラセボ群に比べオッズ比は有意に高かった。なお，オープンラベルのエンパグリフロジン 25 mg 群で投与 24 週後に HbA_{1c} が 7.0%未満に低下した患者の割合は 24.7%であった［CTD 2.7.3_3.2.1.2.2 項参照］。

1.4 国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）：評価資料

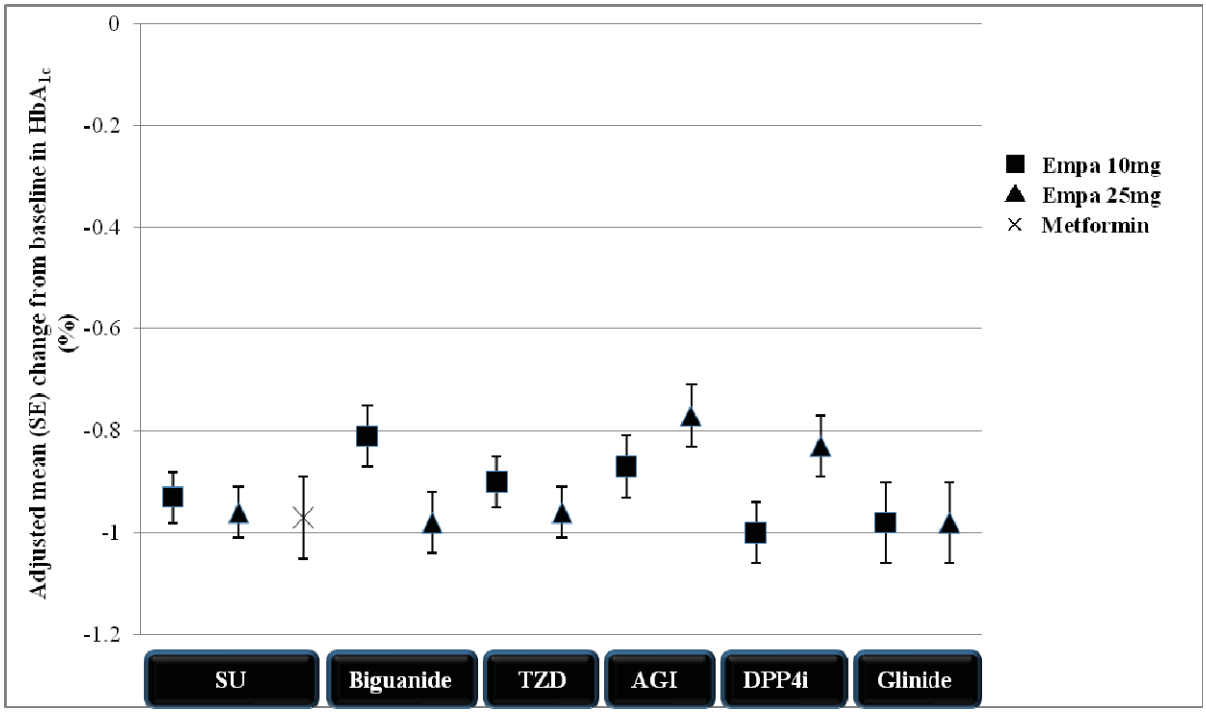
経口血糖降下薬単独による治療では血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象として，他の経口血糖降下薬（スルホニル尿素薬，ビグアナイド薬，チアゾリジン薬，α-グルコシダーゼ阻害薬，DPP-4 阻害薬，グリニド薬）による治療下で，エンパグリフロジン 10 mg または 25 mg を 1 日 1 回 52 週間併用投与した時の長期安全性および有効性を検討した。

これらの基礎治療薬による治療下で，エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg を 52 週間併用投与したときの HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量（LOCF）を図 1.4: 1 に示した。

投与 52 週後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量は，スルホニル尿素薬を基礎治療薬とする患者では，エンパグリフロジン 10 mg 群，25 mg 群およびメトホルミン群でそれぞれ-0.93%，-0.96%および-0.97%であった。また，ビグアナイド薬を基礎治療薬とする患者では，エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群でそれぞれ-0.81%および-0.98%，チアゾリジン薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ-0.90%および-0.96%，α-グルコシダーゼ阻害薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ-0.87%および-0.77%，DPP-4 阻害薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ-1.00%および-0.83%，グリニド薬を基礎治療薬とする患者ではいずれも-0.98%であった［CTD 2.7.3_表 3.2.1.3.1: 1］。

ベースライン時点の HbA_{1c} が 7.0%以上の患者で，投与 52 週後に HbA_{1c} が 7.0%未満に低下した患者の割合（FAS［NCF］）は，スルホニル尿素薬を基礎治療薬とする患者では，エンパグリフロジン 10 mg 群，25 mg 群およびメトホルミン群でそれぞれ 43.1%，41.8%および 51.7%であった。また，ビグアナイド薬を基礎治療薬とする患者では，エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群でそれぞれ 55.2%および 78.0%，チアゾリジン薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ 46.8%および 47.7%，α-グルコシダーゼ阻害薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ 54.1%および 59.7%，DPP-4 阻害薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ 54.0%および 50.0%，グリニド薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ 47.7%および 40.9%であった［CTD 2.7.3_表 3.2.1.3.2: 1 参照］。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



	SU			Biguanide		TZD		AGI		DPP4i		Glinide	
	E 10	E 25	Met	E 10	E 25	E 10	E 25	E 10	E 25	E 10	E 25	E 10	E 25
N	136	137	63	68	65	137	136	69	70	68	71	70	70
Baseline													
Mean	7.99	8.06	7.93	7.68	7.51	7.85	7.95	7.78	7.56	7.78	7.82	8.01	7.98
SE	0.06	0.07	0.10	0.09	0.09	0.06	0.07	0.10	0.07	0.08	0.09	0.10	0.10
Change from baseline													
Adjusted[1] mean	-0.93	-0.96	-0.97	-0.81	-0.98	-0.90	-0.96	-0.87	-0.77	-1.00	-0.83	-0.98	-0.98
SE	0.05	0.05	0.08	0.06	0.06	0.05	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08

SU：スルホニル尿素薬，Biguanide：ビグアナイド薬，TZD：チアゾリジン薬，AGI：α-グルコシダーゼ阻害薬，DPP4i：DPP-4 阻害薬，Glinide：グリニド薬，Empa：エンパグリフロジン，
1 ANCOVA：薬剤，ベースライン HbA_{1c}，ベースラインの eGFR をモデルに含む
引用元：［CTD 5.3.5.2-2_1245.52 試験_Table 15.2.2.1.1: 1］

図 1.4: 1　1245.52 試験での基礎治療薬別の投与 52 週後の HbA_{1c}（%）のベースラインからの調整平均変化量 – FAS（LOCF）

いずれの基礎治療群でもエンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群の HbA_{1c} は投与 12 週後まで大きく低下し（エンパグリフロジン 10 mg 群：-0.74～-0.54%，25 mg 群：-0.77～-0.58%），その後は投与 52 週後まで緩やかな低下またはその効果の維持を示した（10 mg 群：-1.05～-0.85%，25 mg 群：-1.00～-0.79%）［CTD 2.7.3_5.1.3 項参照］。

1.5　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）：評価資料

血糖コントロールが不十分で，スクリーニング時の eGFR に基づく腎機能障害の程度が異なる（軽度：eGFR 60～<90 mL/min/1.73 m^2，中等度：eGFR 30～<60 mL/min/1.73 m^2，高度：eGFR 15

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

～<30 mL/min/1.73 m^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）10 mg または 25 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの有効性，安全性，および忍容性を，プラセボを対照として検討した。

エンパグリフロジン 10 mg，25 mg およびプラセボ群の投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量（LOCF）を腎機能障害の程度別に表 1.5: 1 に示した。

投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量のプラセボ群との差は，軽度腎機能障害患者では，エンパグリフロジン 10 mg 群で-0.52%（95% CI：-0.72～-0.32），エンパグリフロジン 25 mg 群で-0.68%（95% CI：-0.88～-0.49），中等度腎機能障害患者では，エンパグリフロジン 25 mg 群で-0.42%（95% CI：-0.56～-0.28）であり，いずれも，プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。高度腎機能障害患者では，HbA_{1c} の経時的な記述統計量を算出したところ，エンパグリフロジン 25 mg 群とプラセボ群との間に HbA_{1c} の平均変化量に顕著な差はみられなかった［CTD 2.7.3_3.2.1.4.1 項参照］。

あらかじめ計画されていた探索的解析として，中等度腎機能障害患者を中等度腎機能障害患者 A（CKD ステージ G3a［eGFR 45～<60 mL/min/1.73 m^2］）および中等度腎機能障害患者 B（CKD ステージ G3b［eGFR 30～<45 mL/min/1.73 m^2］）に分け，同様の解析を行った。中等度腎機能障害患者 A では，投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量のエンパグリフロジン 25 mg 群のプラセボ群に対する差は-0.46%（95% CI：-0.66～-0.27）で，プラセボ群に比較して統計学的に有意で，臨床的に意味のある低下がみられた。中等度腎機能障害患者 B では，投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量のエンパグリフロジン 25 mg 群のプラセボ群に対する差は-0.39%（95% CI：-0.58～-0.19）であり，プラセボ群に比較して統計学的に有意な低下を示したが，HbA_{1c} に対する効果は中等度腎機能障害患者 A より低かった［CTD 2.7.3_3.2.1.4.1 項参照］。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.5: 1　表 1245.36 試験での投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量（腎機能障害の程度別）– FAS（LOCF）

Trial/ treatment group	N	Baseline HbA_{1c}, mean (SE)	Change from baseline		Difference from placebo		
			Mean (SE)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value
1245.36 mild renal impairment / [1]			**Endpoint assessed after 24 weeks**				
Placebo	95	8.09 (0.08)	0.04 (0.08)	0.06 (0.07)			
Empa 10 mg	98	8.02 (0.09)	-0.46 (0.07)	-0.46 (0.07)	-0.52 (0.10)	(-0.72, -0.32)	<0.0001
Empa 25 mg	97	7.96 (0.07)	-0.61 (0.07)	-0.63 (0.07)	-0.68 (0.10)	(-0.88, -0.49)	<0.0001
1245.36 moderate renal impairment / [1]			**Endpoint assessed after 24 weeks**				
Placebo	187	8.04 (0.06)	0.05 (0.05)	0.05 (0.05)			
Empa 25 mg	187	8.03 (0.06)	-0.37 (0.05)	-0.37 (0.05)	-0.42 (0.07)	(-0.56, -0.28)	<0.0001
1245.36 moderate renal impairment A/ [1]			**Endpoint assessed after 24 weeks**				
Placebo	89	8.08 (0.09)	-0.09 (0.07)	-0.08 (0.07)			
Empa 25 mg	91	8.12 (0.08)	-0.54 (0.07)	-0.54 (0.07)	-0.46 (0.10)	(-0.66, -0.27)	<0.0001
1245.36 moderate renal impairment B/ [1]			**Endpoint assessed after 24 weeks**				
Placebo	98	8.01 (0.08)	0.17 (0.08)	0.17 (0.07)			
Empa 25 mg	96	7.95 (0.08)	-0.21 (0.07)	-0.21 (0.07)	-0.39 (0.10)	(-0.58, -0.19)	0.0001

1)　ANCOVA：薬剤，ベースライン HbA_{1c}，基礎治療薬をモデルに含む
引用元：CTD 5.3.5.1-9_1245.36 試験_Table 15.2.1.1: 3，Table 15.2.1.2.1.2: 1

以上のとおり，ガイドラインに沿って臨床試験を実施した結果，単独療法および併用療法における本剤の有用性が確認されたことから，本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」と設定することは適切であると考えた。

なお，申請した効能・効果の範囲において，1 型糖尿病が本剤の投与対象とはならないことを明確にするため，「効能・効果に関連する使用上の注意」として 1 型糖尿病を記載した。さらに，高度の腎機能障害患者では，本剤の効果が期待できないことから投与しない旨，および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十分な有効性が得られない可能性があることから，中等度以上の腎機能低下患者での腎機能の低下に伴う有効性の減弱について注意喚起した。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 用法・用量の設定根拠

【用法・用量】

通常，成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 25mg 1 日 1 回に増量することができる。

設定根拠

(1) 用法

日本人 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン 1，5，10，25 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与したところ，Day 27 での 24 時間尿中グルコース排泄量のベースラインからの調整平均変化量は 40.8～93.0 g（エンパグリフロジン 10 mg では 80.9 g，25 mg では 93.0 g）であった（1245.15 試験）。さらに，投与後 24 時間の各時点までの累積尿中グルコース排泄量をみると，予定臨床用量の本剤 10 mg および 25 mg では，尿中へのグルコース排泄は投与 24 時間にわたって持続していた（1245.15 試験）。以上のことから，本剤の投与回数は 1 日 1 回が妥当であると考えられた［CTD 2.7.3_4.1.1 項参照］。

空腹時投与に比べて高脂肪高カロリー食摂取後投与時に，エンパグリフロジンの曝露は減少した。エンパグリフロジンの市販予定製剤を用いた試験（1245.79 試験）では，食後投与時に $AUC_{0-\infty}$ が約 16%，C_{max} が約 37%低下したが，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90% 信頼区間は生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であった。エンパグリフロジンのように長期投与する薬剤が十分な有効性を示すためには，ピーク濃度よりも投与間隔あたりの総曝露量が重要であると考えられる。第 II 相試験および第 III 相試験では，最初に実施した食事の影響試験（1245.3 試験）から得られた予備的データに基づき，投与時の食事条件を制限しなかった。このような条件下においても，エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg 投与は統計学的に有意で（1245.52 試験は対照群がないため除く）臨床的に意味のある血糖コントロールを示し，忍容性および安全性に大きな問題はみられなかった。よって，エンパグリフロジンの投与のタイミング（食前または食後）は問わないとした［CTD 2.7.3_4.1.2 項参照］。

(2) 用量

有効性の観点からの投与量に関する考察

用量設定を目的とした 1245.38 試験の HbA_{1c} および FPG の結果から，エンパグリフロジン 10 mg と 25 mg ではその効果に差があり，エンパグリフロジン 25 mg 以上の用量では効果は同程度であったことから，用量反応性が確認された。これは，日本人 2 型糖尿病患者を含む国際共同第 III 相 24 週単独投与試験（1245.20 試験）およびその延長試験である国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）でみられたエンパグリフロジン 10 mg と 25 mg の HbA_{1c} および FPG の低下量に関する効果の程度の位置関係（集団全体および日本人部分集団）からも裏付けられている。さらにこれらの試験では，HbA_{1c} 7.0%未満を達成した患者の割合は，エンパグリフロジン 25 mg 群の方がエンパグリフロジン 10 mg 群に比べて高かった。母集団 PK／PD 解析の結果によると，エンパグリフロ

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ジン 10 mg 1 日 1 回投与では HbA_{1c} および FPG に対する効果の最大反応の 80%が得られ，エンパグリフロジン 25 mg 1 日 1 回投与ではほぼ最大反応（90%）の効果が得られることが予測されており，これは 1245.38 試験，1245.20 試験および 1245.31 試験で認められたエンパグリフロジンの用量反応関係とも一致している。また上記に加え，エンパグリフロジン 25 mg 投与は，体重減少および血圧低下に関しても，おおむね 10 mg 投与よりも高い有効性が示された。国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）では，エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg のいずれも，他の経口血糖降下薬と併用したときに，投与 52 週後まで安定した効果を示した。

エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg 共に，持続的で臨床的に意味があり，統計学的に有意な有効性が一貫して示されているが，より低曝露であるエンパグリフロジン 10 mg 投与でも臨床的に意義があり統計学的に有意な有効性が示されていることから，エンパグリフロジン 10 mg を開始用量として推奨することとした。また，エンパグリフロジン 25 mg 投与の HbA_{1c} および FPG 低下作用に関する有効性は，一貫してエンパグリフロジン 10 mg 投与よりも優れていたことから，エンパグリフロジン 10 mg で目標とする血糖コントロールが達成できなかった場合，エンパグリフロジン 25 mg に増量することによって更なる効果が期待できると考えられる。

<u>安全性の観点からの投与量に関する考察</u>

- エンパグリフロジン 10 mg と 25 mg は共に忍容性が高く，全体的な安全性プロファイルに関して 2 用量間に大きな差は認められない。
- 欧米当局が，SGLT2 阻害剤による血行動態への影響（例：利尿作用に伴う血圧低下）および血液量減少関連への影響の可能性について一般的な懸念を示していることから，本剤における血液量減少関連の有害事象の発現割合に着目したところ，エンパグリフロジン 10 mg，25 mg および対照群全体を比べた場合，試験分類 5（国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした 1245.52 試験以外の全試験）では，失神や起立性低血圧のような血液量減少症（BIcMQ に基づく）の有害事象の発現割合にわずかな数値的不均衡がみられた。しかし，血液量減少症（BIcMQ に基づく）の発現頻度は全体的に低く，さらに治療群間の発現割合の差がわずかであるため，現時点ではこのわずかな不均衡が安全性に関するシグナルであるとは考えていない［CTD 2.7.4_表 2.2.5.7: 1 参照］。日本人のみを対象とした併合解析（試験分類 5J および試験分類 7）の結果でも，同様な数値的不均衡は確認されたものの，血液量減少症（BIcMQ に基づく）が報告された割合は全体的に低く，エンパグリフロジンの用量に依存した傾向はみられなかった［CTD 2.7.4_表 2.2.5.7: 3 および表 2.2.5.7: 4 参照］。
- 現在入手可能なデータからは，血液量減少関連有害事象の用量依存性に関して最終的な結論には至っていないものの，全体的な安全性プロファイルを考慮すると，エンパグリフロジンの 2 用量に関するベネフィット／リスク比は依然としてポジティブであると考える。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

結論

以上のことを総合的に判断し，より低い曝露量であるエンパグリフロジン 10 mg 投与でも，統計学的に有意で臨床的に意味のある有効性が示されていることから，エンパグリフロジン 10 mg を開始用量として推奨することとした。また，エンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与で効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながらエンパグリフロジン 25 mg 1 日 1 回投与への増量を可能とすることとした。

本投与方法は他の糖尿病治療薬と同様なシンプルなものであり，個々の患者での用量調整が可能となる。そのため，血液量減少関連有害事象の潜在的リスクを軽減しつつ，個々の患者の血糖コントロールに基づき治療を個別化し，必要に応じた増量を可能なものとする。

投与のタイミングは，国内臨床試験において有効性および安全性が検討された朝投与と規定した。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 使用上の注意の設定根拠

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(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。］

(3) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者
［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

設定根拠

(1) 本剤の成分に対する過敏症状が発現するおそれがあることを考慮し，企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。

(2) 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ことから，本剤と同様の作用機序を有する既存の経口血糖降下薬の記載を参考にして，本剤においても同様に設定した。

(3) インスリン注射による血糖管理が望まれるため，本剤と同様の作用機序を有する既存の経口血糖降下薬の記載を参考にして，本剤においても同様に設定した。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 次に掲げる患者又は状態
［低血糖を起こすおそれがある。］
1） 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
2） 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
3） 激しい筋肉運動
4） 過度のアルコール摂取者

(2) 他の糖尿病用薬（特に，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者
［併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」，「相互作用」，「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）］

(3) 高度肝機能障害患者
［使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）］

(4) 中等度腎機能障害患者
［「重要な基本的注意（6）及び（8）」，「薬物動態」の項参照］

設定根拠

(1), (2) 低血糖を起こすおそれがあることから注意喚起した。

(3) 海外の薬物動態試験（1245.13 試験）において，本剤 50 mg 単回投与時に肝機能障害群では正常肝機能群と比べて $AUC_{0-\infty}$および 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肝機能障害患者の検討はされておらず，安全性が確立していないことから注意喚起した。

(4) 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした薬物動態試験（1245.53 試験）において，本剤 25 mg 単回投与では，正常腎機能患者と軽度，中等度およ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 25 mg 単回投与時に腎機能障害群では

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

正常腎機能群と比べて $AUC_{0-\infty}$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，国内臨床試験において，中等度およ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十分な有効性が得られない可能性があることから，注意喚起した。

2. 重要な基本的注意

(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。特に，インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。
［「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照］

(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり，また，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，投与量，薬剤の選択等に注意すること。

(6) 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。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し，継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。
［「慎重投与」，「その他の副作用」の項参照］

(7) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので，症状及びその対処方法について患者に説明すること。また，腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので，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。
［「重大な副作用」，「その他の副作用」の項参照］

(8) 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。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。
［「慎重投与」，「相互作用」，「その他の副作用」，「高齢者への投与」の項参照］

(9) 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尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状，血糖値等の臨床検査値を確認し，インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。
［「その他の副作用」の項参照］

(10) インスリン分泌能が低下している患者では，糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。

(11) 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。

(12) 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。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(13) 低血糖症状を起こすことがあるので，高所作業，自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。
［「重大な副作用」の項参照］
(14) 本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

設定根拠

(1) 国内外の臨床試験結果から，本剤をスルホニルウレア剤またはインスリン製剤と併用する際には低血糖に留意すべきであると考えられたことから，CCDS に基づき設定した。
(2) 一般的な注意事項として，本剤と同様の作用機序を有する既存の経口血糖降下薬の記載を参考にして，本剤においても同様に設定した。
(3) 2 型糖尿病治療における原則として CCDS および本剤と同様の作用機序を有する既存の経口血糖降下薬の記載を参考に設定した。
(4), (5) 一般的な注意事項として，本剤と同様の作用機序を有する既存の経口血糖降下薬の記載を参考にして，本剤においても同様に設定した。
(6) CCDS および本剤と同様の作用機序を有する既存の経口血糖降下薬の記載を参考にして，本剤においても同様に設定した。
(7) 国内外の臨床試験では本剤群で重篤な尿路感染関係事象の有害事象が発現しており，適切な対応が行われない場合には尿路感染症が重篤化する可能性が否定できないこと，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群で高い傾向が認められていることから，これらの事象について注意喚起した。
(8) 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群で高い傾向が認められていること，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群で高い傾向が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もあること等から，体液量減少を起こしやすい患者に対して注意喚起した。
(9) 本剤と同様の作用機序を有する既存の経口血糖降下薬の記載を参考に設定した。
(10) インスリン分泌能が低下している 2 型糖尿病患者においては，本剤投与による体液量減少等により，ケトン体増加を伴った糖尿病急性合併症を誘発する懸念が否定できないことから注意喚起した。
(11) 本剤と同様の作用機序を有する既存の経口血糖降下薬の記載を参考に設定した。
(12) 国内外の臨床試験において，本剤投与群で体重減少が認められたことから，過度の体重減少について注意喚起した。
(13) 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，通知（平成 26 年 1 月 7 日付，薬食安発 0107 第 1 号）に準じて設定した。
(14) 本剤とインスリン製剤との併用に関する検討は，海外で実施された試験以外に国内では行われていないこと，および GLP-1 受容体作動薬との併用は国内外で検討されていないことから，本剤と同様の作用機序を有する既存の経口血糖降下薬の記載を参考に設定した。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 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（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）。また，本剤は P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である。［「薬物動態」の項参照］

［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	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。特に，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。 低血糖症状が認められた場合には，通常はショ糖を投与し，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。［「重要な基本的注意」の項参照］	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	更に血糖が低下するおそれがあるため，併用する場合には，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	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるため，併用する場合には，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	利尿作用が増強されるおそれがあるため，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。

設定根拠

併用に注意すべき薬剤として，スルホニルウレア剤およびインスリン製剤は「2. 重要な基本的注意」の記載と関連して本項においても同様に注意喚起する必要があると考えられたことから，他の作用機序の糖尿病用薬を含めて設定した。さらに，血糖降下作用を増強または減弱する薬剤についても，それぞれ本剤と同様の作用機序を有する既存の経口血糖降下薬の記載を参考に設定した。利尿薬は利尿作用が増強されるおそれがあるため，CCDS に基づき設定した。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 副作用

国内で実施された臨床試験では，1834 例中 277 例（15.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頻尿 70 例（3.8%），低血糖 43 例（2.3%），口渇 29 例（1.6%），便秘 25 例（1.4%）等であった。

(1) 重大な副作用

1） 低血糖（2.3%）：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤）との併用で低血糖が報告されている。また，他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には，糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。

［「慎重投与」，「重要な基本的注意（1）」，「相互作用」，「臨床成績」の項参照］

2） 腎盂腎炎（頻度不明[注)]）：腎盂腎炎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は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

［「重要な基本的注意（7）」の項参照］

(2) その他の副作用

	0.1～4%	0.1%未満	頻度不明[注)]
感染症	膀胱炎，尿路感染，無症候性細菌尿，外陰部腟カンジダ症	トリコモナス症，細菌性腟炎，外陰部腟炎	腟モニリア症
生殖系障害	亀頭炎，陰部そう痒症	亀頭包皮炎，外陰腟不快感，外陰腟そう痒症	
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	発疹		
腎及び尿路障害	頻尿，多尿，尿量増加		
一般・全身障害	口渇，空腹感		
臨床検査	体重減少，血中ケトン体陽性，尿中ケトン体陽性		

注）海外でのみ認められている副作用のため，頻度不明。

設定根拠

「1. 慎重投与」および「2. 重要な基本的注意」における注意喚起と一致して，低血糖および腎盂腎炎を重大な副作用として注意喚起した。

副作用の発現状況は，国内で実施した臨床試験（1245.15，1245.38，1245.52 および 1245.53 試験）および日本人が参加した国際共同試験（1245.20 および 1245.31 試験）における，本剤を服用した日本人患者の副作用集計および CCDS に基づき記載した。日本人患者において認められていない副作用を「頻度不明」として記載した。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 高齢者への投与

(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，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 25 mg 群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。
［「重要な基本的注意（8）」の項参照］

(2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので，注意すること。

設定根拠

高齢者に投与する際の一般的な留意事項として注意喚起するとともに，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 25 mg 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。また，高齢者では生理機能の低下および口渇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，注意喚起した。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦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，インスリン製剤等を使用すること。
［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。類薬の動物実験（ラット）で，ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び幼若動物への曝露により，出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また，動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。］

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
［動物実験（ラット）で，乳汁中への移行が報告されている。］

設定根拠

妊婦等に対する使用経験がなく安全性が確立していないことおよび非臨床試験成績を踏まえ設定した。また，動物実験（ラット）で，乳汁中への移行が報告されていることから，本剤投与中は授乳を避けるよう注意喚起した。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

設定根拠

小児等に対する使用経験がなく安全性が確立していないことから，CCDS に基づき設定した。

8. 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。

設定根拠

本剤と同様の作用機序を有する既存の経口血糖降下薬の記載を参考に設定した。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

9. 適用上の注意
薬剤交付時
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。］

設定根拠

「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，平成 8 年 4 月 18 日付日薬連発第 304 号）に基づき，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。

10. その他の注意
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。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。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（$AUC_{0\text{-}24h}$）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。

設定根拠

非臨床におけるがん原性試験の結果を記載した。なお，本薬に遺伝毒性は認められていない。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 添付文書（案）

次頁以降に添付文書案を示す。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本標準商品分類番号
873969

貯法	室温保存
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示
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）

	錠 10mg	錠 25mg
承認番号	（承認後記載）	（承認後記載）
薬価収載	201X 年 XX 月	
販売開始	201X 年 XX 月	
国際誕生	2014 年 4 月	

選択的 SGLT2 阻害剤
- 2 型糖尿病治療剤 -

ジャディアンス®錠 10mg
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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(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。］
(3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

【組成・性状】

販売名	ジャディアンス錠 10mg	ジャディアンス錠 25mg
成分・含量	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
添加物	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	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
剤形	淡黄色のフィルムコート錠	淡黄色のフィルムコート錠
外形		
直径	9.1 mm	11.1 x 5.6 mm
厚さ	3.65 mm	3.8 mm
重さ	257 mg	206 mg
識別コード	S10	S25

【効能・効果】
2 型糖尿病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
(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。
(2) 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。
［「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」の項参照］
(3) 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。
［「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」、「臨床成績」の項参照］

【用法・用量】
通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25mg 1 日 1 回に増量することができる。

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 次に掲げる患者又は状態
［低血糖を起こすおそれがある。］
1）脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
2）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
3）激しい筋肉運動
4）過度のアルコール摂取者
(2) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者
［併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）］

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(3) 高度肝機能障害患者
［使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）］

(4) 中等度腎機能障害患者
［「重要な基本的注意（6）及び（8）」、「薬物動態」の項参照］

2. 重要な基本的注意

(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。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。
［「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照］

(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

(6) 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。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。
［「慎重投与」、「その他の副作用」の項参照］

(7) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので、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。
［「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照］

(8) 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。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。
［「慎重投与」、「相互作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照］

(9) 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尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。
［「その他の副作用」の項参照］

(10) インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。

(11) 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。

(12) 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。

(13) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。
［「重大な副作用」の項参照］

(14) 本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

3. 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 [1] 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 [2]（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）[1]。また、本剤は P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である [3]。
［「薬物動態」の項参照］

［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	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。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、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。 ［「重要な基本的注意」の項参照］	血糖降下作用が増強される。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	更に血糖が低下するおそれがあるため、併用する場合には、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	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるため、併用する場合には、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	利尿作用が増強されるおそれがあるため、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。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験では、1834 例中 277 例（15.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頻尿 70 例（3.8%）、低血糖 43 例（2.3%）、口渇 29 例（1.6%）、便秘 25 例（1.4%）等であった。

(1) 重大な副作用

1) 低血糖（2.3%）：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤）との併用で低血糖が報告されている。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。
［「慎重投与」、「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照］

2) 腎盂腎炎（頻度不明[注)]）：腎盂腎炎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は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
［「重要な基本的注意（7）」の項参照］

(2) その他の副作用

	0.1～4%	0.1%未満	頻度不明[注)]
感染症	膀胱炎、尿路感染、無症候性細菌尿、外陰部腟カンジダ症	トリコモナス症、細菌性腟炎、外陰部腟炎	腟モニリア症
生殖系障害	亀頭炎、陰部そう痒症	亀頭包皮炎、外陰腟不快感、外陰腟そう痒症	
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	発疹		
腎及び尿路障害	頻尿、多尿、尿量増加		
一般・全身障害	口渇、空腹感		
臨床検査	体重減少、血中ケトン体陽性、尿中ケトン体陽性		

注）海外でのみ認められている副作用のため、頻度不明。

5. 高齢者への投与

(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、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 25 mg 群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。
［「重要な基本的注意（8）」の項参照］

(2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦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、インスリン製剤等を使用すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び幼若動物への曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。］

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている[4)]。］

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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。］

10. その他の注意

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。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

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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。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（$AUC_{0\text{-}24h}$）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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与 [5)]

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。

（本剤の承認用量は 10mg 及び 25mg である。）

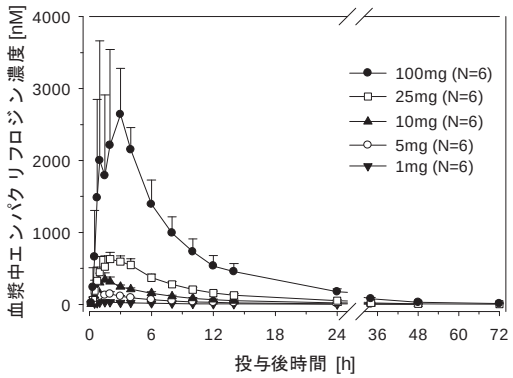


図 1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移（算術平均値 + 標準偏差）

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
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [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 (0.750-2.00)	1.50 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.50 (0.750-4.00)
$t_{1/2}$ [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_{τ} から算出した累積係数は 1.33 以下であった。[6)] 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 [7)]。

（本剤の承認用量は 10mg 及び 25mg である。）

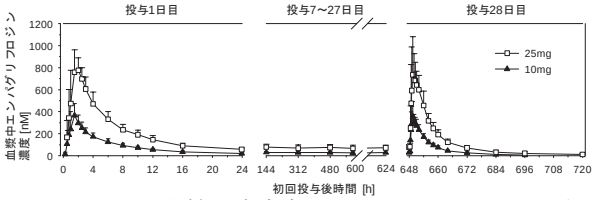


図 2 2 型糖尿病患者に 10mg 及び 25mg を空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移（算術平均値 + 標準偏差、投与 1 日目 n=20 及び 19、投与 28 日目 n=18 及び 17）

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} は中央値（最小値－最大値）

(3) 食事の影響 [8)]

（外国人データ）健康成人に、エンパグリフロジン 25mg を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 $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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
$AUC_{0\text{-}\infty}$	[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）

2. 吸収

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。

3. 分布

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 [9)]。外国人健康成人男性（8 例）に ^{14}C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を経口投与したときの血球／血漿の放射能濃度の分布比は 28.6～36.8%であった [10)]。

（本剤の承認用量は 10mg 及び 25mg である。）

4. 代謝

(1) （*in vitro* データ）ヒトの肝ミクロソーム及び単離肝細胞を用いてエンパグリフロジンの代謝を評価した結果、エンパグリフロジンはほとんど代謝を受けなかった [11)]。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 [2, 11)]。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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[12, 13]。酵素誘導試験において CYP1A2、2B6、3A4 の誘導はみられなかった[14]。

(2) （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%）[1]。

（本剤の承認用量は 10mg 及び 25mg である。）

5. 排泄

(1) 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%、腎クリアランスはそれぞれ 29.9mL/min 及び 34.8mL/min であった[5]。

(2) （外国人データ）健康成人男性（8 例）に ^{14}C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を単回経口投与したとき、投与放射能の約 54.4%が尿中に、約 41.2%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ 43.5%及び 82.9%であった[1]。

（本剤の承認用量は 10mg 及び 25mg である。）

(3) （*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（IC_{50} 値：各 114、295、71.8、58.6 μM）を示したが、P-gp に対して阻害作用を示さなかった。[3, 15, 16]

6. 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 4）。単回投与後の薬物動態パラメータの正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、軽度、中等度、高度腎機能障害患者でそれぞれ C_{max} について、93.5［72.2, 121］%、92.2［71.2, 119］%、94.0［72.6, 122］%であり、$AUC_{0-\infty}$について 129［106, 157］%、144［118, 175］%、152［125, 185］%であった。投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量（UGE_{0-24h}）のベースラインからの変化量は腎機能の低下とともに減少した[9]。

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 $AUC_{0-\infty}$の正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、104［81.2, 133］%及び 148［120, 183］%であった。UGE_{0-24h} のベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は 0.78（0.90）g であった[17]。

（本剤の承認用量は 10mg 及び 25mg である。）

表 4　正常腎機能患者及び腎機能障害患者に 25mg 単回経口投与後の薬物動態／薬力学パラメータ

パラメータ名 [単位]	正常腎機能[注 1)] n=8	軽度腎機能障害[注 1)] n=8	中等度腎機能障害[注 1)] n=8	高度腎機能障害[注 1)] n=8
$AUC_{0-\infty}$ [nM·h]	7560 (14.9)	9730 (14.7)	10800 (9.18)	12200 (40.1)
C_{max} [nM]	1070 (18.1)	1030 (34.4)	1000 (26.4)	1070 (42.3)
t_{max}[注 2)] [h]	2.50 (1.00-2.50)	2.50 (1.00-4.00)	2.50 (0.667-6.00)	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）≥90mL/min/1.73m^2
軽度腎機能障害：eGFR 60～<90mL/min/1.73m^2
中等度腎機能障害：eGFR 30～<60mL/min/1.73m^2
高度腎機能障害：eGFR 15～ <30mL/min/1.73m^2

注 2）中央値（最小値－最大値）

注 3）n=7

注 4）n=6

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

7. 肝機能障害者[18]

（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者でそれぞれ C_{max} について 104［82.3, 131］%、123［97.7, 156］%、148［118, 187］%であり、$AUC_{0-\infty}$について 123［98.9, 153］%、147［118, 183］%、175［140, 218］%であった。

（本剤の承認用量は 10mg 及び 25mg である。）

8. 高齢者[19]

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。

9. 薬物相互作用

薬物相互作用の *in vitro* における評価については 4. 代謝の項を参照。

(1) ゲムフィブロジルとの併用（外国人データ）[20]

健康成人（18 例）にゲムフィブロジル（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。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(2) リファンピシンとの併用（外国人データ） [21)]

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（外国人データ） [21)]

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) その他の薬剤との併用（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 [22)]、グリメピリド（CYP2C9 で代謝される）[7)]、ピオグリタゾン（CYP2C8 及び 3A4 で代謝される）[23, 24)]、シタグリプチン [25)]、リナグリプチン [26)]、ワルファリン（CYP2C9 の基質）[27)]、ベラパミル（P-糖蛋白阻害剤）[28)]、ラミプリル [28)]、シンバスタチン（CYP3A4 の基質）[29)]、利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）[30)] との併用による影響はみられなかった（表 5）。また、エンパグリフロジンの併用によるメトホルミン [22)]、グリメピリド [7)]、ピオグリタゾン [23, 24)]、シタグリプチン [25)]、リナグリプチン [26)]、ワルファリン [27)]、ジゴキシン [28)]、ラミプリル [28)]、シンバスタチン [29)]、利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）[30)]、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）[31)] 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 6）。

表 5　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	
			$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg[注1)] 1日1回	96.9 (92.3, 102)	100 (88.8, 114)
グリメピリド	1mg 単回	50mg[注1)] 1日1回	95.2 (92.0, 98.5)	95.6 (88.2, 103)
ピオグリタゾン	45mg 1日1回	50mg[注1)] 1日1回	100 (96.1, 105)	93.4 (85.1, 103)
シタグリプチン	100mg 1日1回	50mg[注1)] 1日1回	110 (104, 117)	108 (97.0, 119)
リナグリプチン	5mg 1日1回	50mg[注1)] 1日1回	102 (96.5, 107)	88.3 (78.8, 98.9)
ワルファリン	25mg 単回	25mg 1日1回	101 (96.9, 105)	101 (89.8, 113)
ベラパミル	120mg 単回	25mg 単回[注2)]	103 (98.9, 107)	92.4 (85.4, 100)
ラミプリル	5mg 1日1回	25mg 1日1回	96.6 (93.1, 100)	105 (97.7, 112)
シンバスタチン	40mg 単回	25mg 単回[注2)]	102 (98.9, 105)	109 (96.9, 124)
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	107 (97.1, 118)	103 (88.6, 119)
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	108 (100, 116)	108 (97.9, 118)

注 1）本剤の承認用量は 10mg 及び 25mg
注 2）単回投与での評価のため $AUC_{0-\infty}$, C_{max} から計算

表 6　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	
			$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg[注1)] 1日1回	101 (95.9, 106)	104 (96.5, 111)
グリメピリド	1mg 単回[注2)]	50mg[注1)] 1日1回	93.3 (86.1, 101)	104 (89.5, 121)
ピオグリタゾン	45mg 1日1回	10mg 1日1回	ピオグリタゾン	
			90.0 (77.9, 104)	87.7 (73.9, 104)
			ピオグリタゾン M-III	
			99.4 (87.4, 113)	95.7 (77.3, 119)
			ピオグリタゾン M-IV	
			95.0 (85.3, 106)	92.6 (77.3, 111)
		25mg 1日1回	ピオグリタゾン	
			89.0 (72.7, 109)	90.2 (66.8, 122)
			ピオグリタゾン M-III	
			99.5 (89.1, 111)	104 (80.8, 133)
			ピオグリタゾン M-IV	
			101 (91.6, 111)	113 (90.8, 139)
		50mg[注1)] 1日1回	ピオグリタゾン	
			91.1 (77.4, 107)	89.9 (71.0, 114)
			ピオグリタゾン M-III	
			98.9 (90.7, 108)	91.9 (77.1, 110)
			ピオグリタゾン M-IV	
			96.1 (91.9, 101)	89.0 (76.5, 103)
シタグリプチン	100mg 1日1回	50mg[注1)] 1日1回	103 (99.0, 107)	109 (101, 117)
リナグリプチン	5mg 1日1回	50mg[注1)] 1日1回	103 (96.1, 111)	102 (86.9, 119)
ワルファリン	25mg 単回[注2)]	25mg 1日1回	R-ワルファリン	
			98.5 (95.3, 102)	97.9 (91.1, 105)
			S-ワルファリン	
			95.9 (93.4, 98.4)	98.9 (91.8, 106)
ジゴキシン	0.5mg 単回[注2)]	25mg 1日1回	106 (96.7, 116)	114 (99.3, 131)
ラミプリル	5mg 1日1回	25mg 1日1回	ラミプリル	
			108 (101, 116)	104 (89.7, 120)
			ラミプリラート	
			98.7 (96.0, 101)	98.3 (92.7, 104)
シンバスタチン	40mg 単回[注2)]	25mg 単回	シンバスタチン	
			101 (80.1, 128)	97.2 (76.3, 124)
			シンバスタチン酸	
			105 (90.1, 122)	97.3 (84.9, 111)
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	96.3 (89.1, 104)	102 (88.6, 117)
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	トラセミド	
			101 (99.1, 104)	104 (93.8, 116)
			トラセミド-M1	
			104 (100, 109)	103 (94.1, 112)
			トラセミド-M3	
			103 (95.9, 111)	102 (97.7, 107)
エチニルエストラジオール	30μg 1日1回	25mg 1日1回	103 (97.6, 108)	99.2 (93.4, 105)
レボノルゲストレル	150μg 1日1回	25mg 1日1回	102 (98.5, 105)	106 (99.5, 113)

注 1）本剤の承認用量は 10mg 及び 25mg
注 2）単回投与での評価のため $AUC_{0-\infty}$, C_{max} から計算

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

【臨床成績】

1. 単独療法試験

(1) 用量反応試験 [32)]

食事，運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人の 2 型糖尿病患者を対象に、本剤及びプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した。HbA1c（主要評価項目：NGSP 値）及び空腹時血糖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 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。体重の投与前値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。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。

	HbA1c（NGSP 値）（%）			空腹時血糖（mg/dL）	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=109）	7.94	0.30 (0.09)		4.06 (2.88)	
10mg 群（n=109）	7.93	-0.40 (0.09)	-0.70 (0.08) [-0.85, -0.55]	-25.28 (2.77)	-29.34 (2.50) [-34.25, -24.42]
25mg 群（n=109）	7.93	-0.65 (0.09)	-0.95 (0.08) [-1.10, -0.80]	-33.70 (2.92)	-37.75 (2.50) [-42.66, -32.84]

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）

(2) プラセボ対照二重盲検試験（国際共同治験） [33)]

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な外国人及び日本人の 2 型糖尿病患者を対象に、本剤及びプラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与した。HbA1c（主要評価項目：NGSP 値）及び空腹時血糖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 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。体重の投与前値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。低血糖の副作用発現割合は、プラセボで 0.5%（1/221 例）、本剤 10mg で 0.5%（1/217 例）、本剤 25 mg で 0.5%（1/216 例）であった。

	HbA1c（NGSP 値）（%）			空腹時血糖（mg/dL）	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=219）	7.92	0.08 (0.05)		11.7 (2.0)	
10mg 群（n=216）	7.89	-0.65 (0.05)	-0.74 (0.07) [-0.88, -0.59]	-19.4 (2.0)	-31.1 (2.9) [-36.7, -25.5]
25mg 群（n=216）	7.86	-0.76 (0.05)	-0.85 (0.07) [-0.99, -0.70]	-24.3 (2.0)	-36.0 (2.9) [-41.6, -30.4]

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）

(3) 単剤での長期投与試験

上記（1）の試験で、本剤 10mg 又は 25mg を服用して 12 週間投与した患者は、同一用量及び用法で合計 52 週間の投与を行った。その結果、HbA1c 及び空腹時血糖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、いずれにおいてもその効果は持続していた。体重の投与前値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。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。[32)]

	HbA1c（NGSP）（%）		空腹時血糖（mg/dL）
	投与前値	投与前値からの変化量	投与前値からの変化量
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
投与前値からの変化量：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：OC）

上記（2）の試験で、本剤 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に移行した。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 及び空腹時血糖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、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。体重の投与前値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-1.42kg 及び-2.53kg 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。低血糖の副作用発現割合は、プラセボで 0.5%（1/221 例）、本剤 10mg で 0.5%（1/217 例）、本剤 25mg で 0.5%（1/216 例）であった。[34)]

	HbA1c（NGSP 値）（%）			空腹時血糖（mg/dL）	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=219）	7.92	0.10 (0.05)		11.8 (2.0)	
10mg 群（n=216）	7.89	-0.66 (0.05)	-0.76 (0.08) [-0.91,-0.61]	-18.2 (2.0)	-30.1 (2.9) [-35.7,-24.5]
25mg 群（n=216）	7.86	-0.81 (0.05)	-0.91 (0.08) [-1.06,-0.76]	-23.9 (2.0)	-35.7 (2.9) [-41.3,-30.1]

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）

2. 併用療法長期投与試験 [35)]

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時の安全性及び有効性を評価した。その結果、HbA1c 及び空腹時血糖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、いずれにおいてもその効果は持続していた。体重の投与前値からの調整平均変化量は、本剤 10mg 及び 25mg でそれぞれ-3.09～-2.29kg 及び-3.41～-2.77kg

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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。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。

併用薬剤	本剤の投与量(n)	HbA1c(NGSP 値)(%)		空腹時血糖(mg/dL)
		投与前値	投与前値からの変化量	
スルホニルウレア剤	10 mg (n=136)	7.99	-0.93 (0.05)	-26.35 (1.66)
	25 mg (n=137)	8.06	-0.96 (0.05)	-30.50 (1.66)
ビグアナイド系薬剤	10 mg (n=68)	7.68	-0.81 (0.06)	-16.43(1.78)
	25 mg (n=65)	7.51	-0.98 (0.06)	-23.61 (1.82)
チアゾリジン系薬剤	10 mg (n=137)	7.85	-0.90 (0.05)	-23.82 (1.41)
	25 mg (n=136)	7.95	-0.96 (0.05)	-26.76 (1.41)
DPP-4 阻害剤	10 mg (n=68)	7.78	-1.00 (0.06)	-25.21 (1.86)
	25 mg (n=71)	7.82	-0.83 (0.06)	-20.32 (1.82)
α-グルコシダーゼ阻害剤	10 mg (n=69)	7.78	-0.87 (0.06)	-24.03 (1.84)
	25 mg (n=70)	7.56	-0.77 (0.06)	-23.70 (1.83)
速効型インスリン分泌促進剤	10 mg (n=70)	8.01	-0.98 (0.08)	-31.00 (2.21)
	25 mg (n=70)	7.98	-0.98 (0.08)	-33.05 (2.21)

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）
（ANCOVA：LOCF）

3. 腎機能低下 2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人データ）[36)]

腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に、本剤及びプラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与した。HbA1c（主要評価項目：NGSP 値）及び空腹時血糖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 は軽度腎機能障害患者（eGFR 60mL/min/1.73m^2 以上 90mL/min/1.73m^2 未満）で、本剤 25mg は軽度腎機能障害患者及び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）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。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、軽度腎機能障害患者では本剤 10mg 及び 25mg でそれぞれ-1.43kg 及び-2.00kg であり、中等度腎機能障害患者では本剤 25mg で-0.74 kg であった。

軽度腎機能障害患者（eGFR 60mL/min/1.73m^2 以上 90mL/min/1.73m^2 未満）

	HbA1c（NGSP 値）（%）			空腹時血糖（mg/dL）	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=95）	8.09	0.06 (0.07)		5.67 (3.50)	
10mg 群（n=98）	8.02	-0.46 (0.07)	-0.52 (0.10) [-0.72,-0.32]	-13.88 (3.44)	-19.56 (4.91) [-29.23,-9.88]
25mg 群（n=97）	7.96	-0.63 (0.07)	-0.68 (0.10) [-0.88,-0.49]	-18.08 (3.47)	-23.75 (4.94) [-33.48,-14.03]

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）

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）

	HbA1c（NGSP 値）（%）			空腹時血糖（mg/dL）	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=89）	8.08	-0.08 (0.07)		6.68 (3.76)	
25mg 群（n=91）	8.12	-0.54 (0.07)	-0.46 (0.10) [-0.66,-0.27]	-14.71 (3.74)	-21.39 (5.34) [-31.94,-10.84]

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）

【薬効薬理】

1. 作用機序

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 [37)]。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 [38)]。

2. 薬理作用

(1) SGLT2 阻害作用

In vitro 試験で、エンパグリフロジンは SGLT2 を選択的に阻害し（IC_{50}：1.3 nM）、ヒト SGLT1（IC_{50}：6278 nM）と比較して約 5000 倍の選択性を示した [39)]。

(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 [38)]。

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 [6)]。

(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 [38)]。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

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（絶食下）の血中グルコース濃度並びに HbA1c を低下させた[40]。

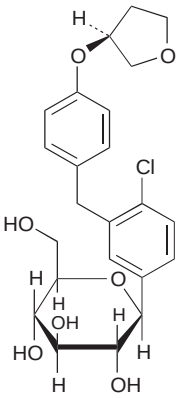
日本人 2 型糖尿病患者にプラセボ、エンパグリフロジン 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べ HbA1c を低下させた[33]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エンパグリフロジン（JAN）
Empagliflozin（JAN，INN）

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

化学構造式：



分子式：$C_{23}H_{27}ClO_7$

分子量：450.91

性状：白色から黄白色の粉末である。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。

融点：150°C±2°C

分配係数：log D(pH7.4) = log P = 1.7

【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。

【包装】

ジャディアンス錠 10mg：	100 錠（10 錠×10）PTP
	700 錠（14 錠×50）PTP
ジャディアンス錠 25mg：	100 錠（10 錠×10）PTP

【主要文献】

1） Mao Y. et al.： 社内資料　非臨床薬物動態試験（代謝）
2） Mathur A et al.：社内資料　非臨床薬物動態試験（代謝）
3） Podila L. et al.：社内資料　非臨床薬物動態試験（代謝）
4） Berge MA. et al.：社内資料　非臨床薬物動態試験（代謝）
5） Sarashina A. et al.：Drug Metab. Pharmacokinet. 2013；28 (3)：213–219
6） 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
7） Macha S. et al.：J Diabetes Res. Clin. Metab. 2012；1：14
8） Jungnik A. et al.：社内資料　食事の影響及び用量比例性試験
9） 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
10） Jungnik A. et al.：社内資料　ヒト ADME 試験
11） Ely D.et al.：社内資料　非臨床薬物動態試験（代謝）
12） Sane RS et al.：社内資料　非臨床薬物動態試験（代謝）
13） McCabe M. et al.：社内資料　非臨床薬物動態試験（代謝）
14） Jackson J. et al.：社内資料　非臨床薬物動態試験（代謝）
15） 石黒直樹：社内資料　非臨床薬物動態試験（トランスポーター）
16） Podila L. et al.：社内資料　非臨床薬物動態試験（トランスポーター）
17） Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2014；16 (3)：215–222
18） Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2014；16 (2)：118-123
19） Riggs M. et al.：社内資料　2 型糖尿病患者母集団薬物動態解析
20） Koenen R. et al.：社内資料　ゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験
21） Sennewald R. et al.：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
22） Macha S. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013；51 (2)：132–140
23） Hanrieder K. et al.：社内資料　ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
24） Port A. et al.：社内資料　ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
25） Brand T. et al.：Adv. Ther. 2012；29 (10)：889–899
26） Friedrich C. et al.：Clin. Ther. 2013；35 (1)：A33–A42
27） Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2013；15 (4)：316–323
28） Macha S. et al.：Clin. Ther. 2013；35 (3)：226–235
29） Giessmann T. et al.：社内資料　シンバスタチンとの薬物相互作用試験
30） 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
31） Macha S. et al.：Clin. Drug. Invest. 2013；33 (5)：351–357
32） 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
33） 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
34） Pinnetti S. et al.：社内資料　国際共同第 III 相延長試験
35） 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

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

36） 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
37） Gerich JE. Diabetic Med 2010；27：136-142
38） Thomas L.：社内資料　非臨床薬効薬理試験（*in vivo* 単回）
39） Eickelmann P.：社内資料　非臨床薬効薬理試験（*in vitro*）
40） Thomas L.：社内資料　非臨床薬効薬理試験（*in vivo* 反復）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DI センター
〒141-6017　東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号
ThinkPark Tower
フリーダイヤル：0120-189-779
（受付時間）9:00～18:00
（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して 1 年を経過するまで1回14日分を超える投薬は認められていません。

製造販売
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

エンパグリフロジン

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Proprietary confidential information
© 2013 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2013 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　国内の一般的名称（JAN） 3
2.　国際一般的名称（INN） 3

Proprietary confidential information © 2013 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 国内の一般的名称（JAN）

JAN（日本名）： エンパグリフロジン

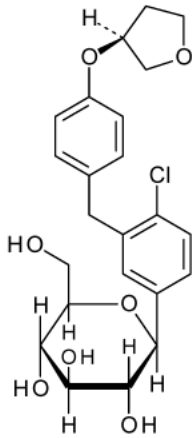
JAN（英名）： Empagliflozin

（平成 25 年 8 月 12 日付薬食審査発 0812 第 5 号）

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

化学名（英名）： (1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{4-chloro-3-[(4-{[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy}phenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol

化学構造式：



2. 国際一般的名称（INN）

empagliflozin（WHO Drug Information Vol. 25, No.3, 2011）

エンパグリフロジン

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Proprietary confidential information
© 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

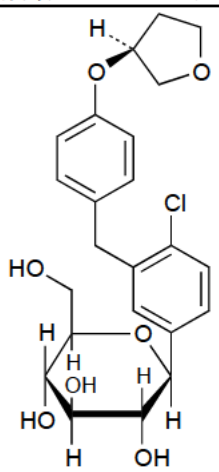
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(1*S*)-1,5-アンヒドロ-1-*C*-{4-クロロ-3-[(4-{[(3*S*)-オキソラン-3-イル]オキシ}フェニル)メチル]フェニル}-D-グルシトール 別名：エンパグリフロジン（Empagliflozin）
構造式	
効能・効果	2 型糖尿病
用法・用量	通常，成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 25mg 1 日 1 回に増量することができる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：エンパグリフロジン 製剤：ジャディアンス錠 10 mg（1 錠中，エンパグリフロジンとして 10 mg 含有） ジャディアンス錠 25 mg（1 錠中，エンパグリフロジンとして 25 mg 含有）
毒性	

急性	動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
	マウス♂♀	経口	>2000
	マウス♂♀	腹腔内	>300～2000
	ラット♂♀	経口	>2000
	ラット♂♀	腹腔内	>2000

亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	マウス	13 週間	経口	500，750，1000	750	**1000 mg/kg/日**： 尿細管単細胞壊死（雄），死亡 1 例（雄）
	ラット	4 週間	経口	30，100，1000	100	**1000 mg/kg/日**：軟便，トリグリセリド・BUN 増加（雌），ケトン尿，尿量増加（雌），副腎重量増加，雌 1 例 21 日目に死亡(腎盂腎炎・膀胱炎)
	ラット	13 週間	経口	30，100，700	100	**700 mg/kg/日**：軟便，白血球数減少，血中グルコース減少，BUN（雌）・トリグリセリド・無機リン増加，肝重量・副腎重量（雌）・腎重量増加（雌），腎盂腎炎（雄），雌 1 例 11 週目に死亡

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

毒性（つづき）

慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	ラット	26 週間	経口	30，100，700	100	**700 mg/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）
	イヌ	52 週間	経口	10，30，100	10	**≥30 mg/kg/日：**体重増加量減少，副腎球状帯空胞化 **100 mg/kg/日：**脱水，削痩，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

副作用

副作用の発現率：277 例/1834 例＝15.1%

副作用の種類	例数（%）
頻尿	70（3.8）
低血糖症	43（2.3）
口渇	29（1.6）
便秘	25（1.4）

等

臨床検査異常発現率：28 例/1834 例=1.5%

臨床検査異常の種類	例数（%）
体重減少	15（0.8）
尿量増加	6（0.3）

等

会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

第3部（モジュール3）品質に関する文書　添付資料一覧

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
3.2　データ又は報告書						
3.2.S　原薬（品名、製造業者）						
3.2.S.1 一般情報						
3.2.S.1.1 名称	3.2.S.1.1-1	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造	3.2.S.1.2-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性	3.2.S.1.3-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1 製造業者	3.2.S.2.1-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール	3.2.S.2.2-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理	3.2.S.2.3-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-2		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-3		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-4		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-5		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-6		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-7		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-8		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	3.2.S.2.3-9	[redacted]	—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-10		—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-11		—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-12		—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-13		—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-14		—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-15		—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-16		—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-17		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-18		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-19		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-20		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-21		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-22		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-23		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-24		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	3.2.S.2.3-25	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-26		—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-27		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-28		—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-29		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-30		—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-31		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-32		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-33		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-34		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-35		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-36		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-37		—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-38		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-39		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-40		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-41		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-42		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	3.2.S.2.3-43	[redacted]	—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-44		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-45		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-46		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-47		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.3-48		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理	3.2.S.2.4-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.4-2		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.4-3		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.4-4		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.4-5		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.4-6		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.4-7		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.4-8		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.4-9		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.4-10		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.4-11		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	3.2.S.2.4-12	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.4-13		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.2.4-14		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯	3.2.S.2.6-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.3 特性						
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明	3.2.S.3.1-1		Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.3.1-2		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.3.1-3		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.3.1-4		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Ridgefield, USA Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物	3.2.S.3.2-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.1 規格及び試験方法	3.2.S.4.1-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	3.2.S.4.2-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.4.2-2		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.4.2-3		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.4.2-4		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	3.2.S.4.2-5	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.4.2-6		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.4.2-7		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.4.2-8		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.4.2-9		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）の バリデーション	3.2.S.4.3-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.4.3-2		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.4.3-3		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.4.3-4		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.4.3-5		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析	3.2.S.4.4-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	3.2.S.4.5-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
	3.2.S.5-1	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.5-2		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.5-3		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.5-4		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	3.2.S.5-5	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系						
	3.2.S.6-1	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.6-2		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.6-3		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論	3.2.S.7.1-1	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.S.7.2-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ	3.2.S.7.3-1		Tests except light: Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Ridgefield, USA Light test: Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.S.7.3-2		Reported&tested by: Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany Stored by: [redacted] Germany Tested by: [redacted] Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P 製剤						
3.2.P.1 製剤及び処方						
	3.2.P.1-1	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.1-2		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
	3.2.P.2-1	[redacted]	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Ridgefield, USA Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.2-2		[redacted], 日本	国内	未公表社内資料	評価
	3.2.P.2-3		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.2-4		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1 製造者	3.2.P.3.1-1	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方	3.2.P.3.2-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.3.2-2		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.P.3.3-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.3.3-2		Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価
	3.2.P.3.3-3		Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価
	3.2.P.3.3-4		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	3.2.P.3.4-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション ／プロセス評価	3.2.P.3.5-1		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	3.2.P.3.5-2	[redacted]	BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4.1 規格及び試験方法	3.2.P.4.1-1	[redacted]	BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.4.1-2		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）	3.2.P.4.2-1		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.4.2-2		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤	3.2.P.4.5-1		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1 規格及び試験方法	3.2.P.5.1-1	[redacted]	BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.5.1-2		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	3.2.P.5.2-1		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.5.2-2		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.5.2-3		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）の バリデーション	3.2.P.5.3-1		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.5.3-2		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.5.3-3		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
3.2.P.5.4 ロット分析	3.2.P.5.4-1	[redacted]	Tested by: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Ingelheim, Germany Tested for microbiological quality by: [redacted] Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性	3.2.P.5.5-1		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-1		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.5.6-2		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
	3.2.P.6-1	[redacted]	—	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.6-2		—	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系						
	3.2.P.7-1	[redacted]	BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-2		Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-3		Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-4		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-5		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-6		Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-7		Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-8		Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	3.2.P.7-9	[redacted]	Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-10		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-11		Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-12		Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-13		Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-14		Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価
	3.2.P.7-15		Boehringer Ingelheim Seiyaku Yamagata, Japan	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	3.2.P.8.1-1	[redacted]	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.8.1-2		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の 作成及び実施	3.2.P.8.2-1		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.8.2-2		BI Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Ingelheim, Germany	海外	未公表社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ	3.2.P.8.3-1		Reported by: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany Stored by: [redacted] Germany Tested by: [redacted] Germany Tested for microbiological quality by [redacted] Germany or [redacted] Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	3.2.P.8.3-2	[redacted]	Reported by: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany Stored by: [redacted] Germany Tested by: [redacted] Germany Tested for microbiological quality by: [redacted] Germany or [redacted] Germany	海外	未公表社内資料	評価
	3.2.P.8.3-3		Reported by: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG B berach, Germany Stored by: [redacted] Germany Tested by: [redacted] Germany Tested for microbiological quality by: [redacted] Germany or [redacted] Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		著者/タイトル/掲載誌
3.3 参考文献	3.3-1	Donovan SF, Pescatore MC. Method for measuring the logarithm of the octanol-water partition coefficient by using short octadecyl-poly(vinyl alcohol) high-performance liquid chromatography columns. J Chromatogr (A) 2002; 952:47-61
	3.3-2	Vazques, Michael L.; Mueller, Richard A.; Talley, John J.; Getman, Daniel P.; Decrescenzo, Gary A.; Freskos, John N.; Bertenshaw, Deborah E.; Heintz, Robert M. (G. D. Searle and Co., USA). U.S. (1999); α- and β- Amino acid hydroxyethylamino sulfonamides useful as retroviral protease inhibitors; 130 pp; Patent Number: 5,968,942; Appl. No.:08/294,468; PCT/US93/07814 Aug.23, 1993.
	3.3-3	Matthias Eckardt, Frank Himmelsbach, Xiao-Jun Wang, Xiufeng Sun, Li Zhang, Wenjun Tang, Dhileepkumar Krishnamurthy, Chris H. Senanayake, Zhengxu Han, PCT; Int.Publ.No: WO 2006/120208 A1,16 Nov 2006; Int.Appl.No: PCT/EP2006/062191.
	3.3-4	Giovanni Sartori, Raimondo Maggi, Chemical Reviews, 2006, Vol. 106, No. 3; pages 1077-1104.
	3.3-5	László Kürti; Barbara Czakó: *Friedel-Crafts Acylation* in *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press, Boston 2005, pages 176-177.
	3.3-6	Zhenning Yu; Eric Fossum; David H. Wang; Loon-Seng Tan; Synthetic Communications®, 38: 419–427, 2008 *Alternative Approach to an AB2 Monomer for Hyperbranched Poly (Arylene Ether Ketone Imide)*
	3.3-7	Ak ko Okamoto; Kazuhiro Kumeda; Noriyuki Yonezawa; *Chem. Lett.* 2010, *39*, 124-125.
	3.3-8	Anna G. Posternak, Romute Yu. Garlyauskayte; Lev M. Yagupolskii; Tetrahedron Letters 50 (2009) 446–447.
	3.3-9	Paul Knochel, Arkady Krasovskiy, Ioannis Sapountzis: *Polyfunctional Magnesium Organometallics for Organic Synthesis* in *Handbook of Functionalized Organometallics* vol. 1 (ed. Paul Knochel). Whiley-VCH, Weinheim 2005, pages 109-172.
	3.3-10	Pflugrath JW.: The finer things in X-ray diffraction data collection. Acta Crystallogr (D) (1999);55:1718-1725
	3.3-11	SHELXTL reference manual, version 5.1. Madison: Bruker AXS (1997)
	3.3-12	Flack HD, Bernhardinelli G.: Absolute structure and absolute configuration. Acta Crystallogr (A) (1999);55:908-915
	3.3-13	Flack HD, Bernardinelli G.: Reporting and evaluating absolute-structure and absolute-configuration determinations. J Appl Crystallogr (2000);33:1143-1148

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
4.2　試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	4.2.1.1-1	[redacted]	[redacted]	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.1-2			海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.1-3		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.1-4		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.1-5		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.1-6		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.1-7		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.1-9		[redacted]	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.1-10	Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors.	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	Diabetes Obes Metab. 2012;14(1):83-90	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験	4.2.1.2-1	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.2-2		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.2-3		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.2-4		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.2-5		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	4.2.1.2-6	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.2-7		[redacted]	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.2-8		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験	4.2.1.3-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.1.3-2		[redacted]	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.3-3			海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.3-4			海外	未公表社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験	4.2.1.4-1		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.4-2		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.4-3		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.4-5		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.4-6		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.4-7		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.1.4-8		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及び バリデーション報告書	4.2.2.1-1	[redacted]	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.1-2		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	4.2.2.1-3	[redacted]	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.1-4		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
4.2.2.2 吸収	4.2.2.2-1		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.2-2		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.2-3		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.2-4		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.2-5		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.2-6		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
4.2.2.3 分布	4.2.2.3-1		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.3-2		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.3-3		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.3-4		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.3-5		Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., Kobe Pharma Research Institute	国内	未公表社内資料	評価
	4.2.2.3-6		Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., Kobe Pharma Research Institute	国内	未公表社内資料	評価
4.2.2.4 代謝	4.2.2.4-1		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.4-2		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.4-3		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	4.2.2.4-4	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.4-5		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.4-6		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.4-7		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.4-8		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.4-9		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.4-10		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
4.2.2.5 排泄	4.2.2.5-1		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.5-2		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.5-3		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.5-4		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.2.5-5		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験	4.2.3.1-1	[redacted]	[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.1-2		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.1-3		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.1-4		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	4.2.3.1-5	[redacted]	[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験	4.2.3.2-1		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.2-2		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.2-3		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.2-4		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.2-5		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.2-6		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.2-7		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.2-8		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.2-9		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.2-10		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.2-11		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.2-12		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.2-13		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.2-14		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.2-15		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.2-16		Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験	4.2.3.3.1-1		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.3.1-2		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.3.1-3		USA	海外	未公表社内資料	評価
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験	4.2.3.3.2-1		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.3.2-2		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験	4.2.3.4.1-1		USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.4.1-2		USA	海外	未公表社内資料	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの 初期胚発生に関する試験	4.2.3.5.1-1		USA	海外	未公表社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験	4.2.3.5.2-1		USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.5.2-2		USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.5.2-3		USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.5.2-4		USA	海外	未公表社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生 並びに母体の機能に関する試験	4.2.3.5.3-1		USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.5.3-2		USA	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.6 局所刺激性試験	4.2.3.6-1	[redacted]	[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.6-2		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.6-3		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験	4.2.3.7.3-1	[redacted]	—	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.7.3-2		[redacted]	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.3-3			海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.3-4			海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.3-5		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.3-6		[redacted]	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.3-7			海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.3-8		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.3-9		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.3-10		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.3-11		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.3-12		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.3-13		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.	海外	未公表社内資料	参考

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/海外の別	掲載誌	評価/参考の別
	4.2.3.7.3-14	[redacted]	—	海外	未公表社内資料	評価
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験	4.2.3.7.6-1		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.6-2		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.6-3		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.6-4		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	4.2.3.7.6-5		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.7.6-6		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.7.6-7		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.7.6-8		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.7.6-9		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価
	4.2.3.7.6-10		[redacted] USA	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		著者/タイトル/掲載誌
4.3 参考文献		
	4.3-1	So et al., Uric acid transport and disease, J Clin Invest. 2010;120(6):1791–1799
	4.3-2	Roe FJC, Lee PN, Conybeare G, Kelly D, Matter B, Prentice P, et al. The Biosure study: influence of composition of diet and food consumption on longevity, degenerative diseases and neoplasia in Wistar rats studied for up to 30 months post weaning. Food Chem Toxicol. 1995;33(Suppl 1):1S-100S.
	4.3-3	Cohen SM, Storer RD, Criswell KA, Doerrer NG, Dellarco VL, Pegg DG, et al. Hemangiosarcoma in rodents: mode-of-action evaluation and human relevance. Contemporary Concepts in Toxicology (CCT) Workshop 'Hemangiosarcoma in Rodents: Mode-of-Action Evaluation and Human Relevance' of the Society of Toxicology (SOT), Arlington, 4 - 5 Dec 2008. Toxicol Sci. 2009;111(1):4-18
	4.3-4	Okazaki S, Kobayashi J, Tamura K, Nagatani M, Hamasu Y, Sumi N. 52-week oral toxicity study of lactitol (NS-4) in rats followed by 9-week recovery test. J Toxicol Sci. 1994;19(Suppl 3):377-404
	4.3-5	Roe FJC. Perspectives in carbohydrate toxicology with special reference to carcinogenicity. Swed Dent J. 1984;8(3):99-111
	4.3-6	Schlueter G. Toxicology of acarbose, with special reference to long-term carcinogenicity studies. In: Creutzfeldt W, editor.Acarbose for the treatment of diabetes mellitus. New York: Springer; 1988:5-14
	4.3-7	Woutersen RA. Chronic toxicity and carcinogenicity of lactitol in rats: comparison with lactose. Proc of the TNO-CIVO Workshop 'Low Digestibility Carbohydrates', Zeist, 27 - 28 Nov 1986. In: Leegwater DC, Feron VJ, Hermus RJJ, editors. Low-digestibility carbohydrates. Proceedings of a workshop held at the TNO-CIVO Institutes, Zeist, the Netherlands, 27 - 28 November, 1986.Wageningen: Pudoc; 1987:51-60.
	4.3-8	G knis MLA, Clifford CB. Neoplastic and non-neoplastic lesions in the Charles River Wistar Hannover [Crl:WI(Han)] rat, March 2011. http://www.criver.com/sitecollectiondocuments/rm_rm_r_wistar_han_tox_data_2011.pdf (access date: 4 July 2012). Charles River Laboratories. 2011.
	4.3-9	Sabolic I, Vrhovac I, Eror DB, Gerasimova M, Rose M, Bre jak D, et al. Expression of Na+-D-glucose cotransporter SGLT2 in rodents is kidney-specific and exhibits sex and species differences. Am J Physiol. 2012;302:C1174-C1188
	4.3-10	Weber K, Razinger T, Hardisty JF, Mann P, Martel KC, Frische EA, et al. Differences in rat models used in routine toxicity studies. Int J Toxicol. 2011;30(2):162-173
	4.3-11	Cook JC, Klinefelter GR, Hardisty JF, Sharpe RM, Foster PMD. Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans. Crit Rev Toxicol. 1999;29(2):169-261
	4.3-12	Losco P, Harleman H. Normal development, growth, and aging of the lymph node. In: Mohr U, Dungworth DL, Capen CC, editors. Pathobiology of the aging rat.Washington: ILSI Press. 1992:49-73
	4.3-13	Deerberg F, Rapp K, Rehm S, Pittermann W. Genetic and environmental influences on lifespan and diseases in Han:Wistar rats. 6th Eur Symp on Basic Research in Gerontology, Munich, 4 - 7 Sep 1979. Mech Ageing Dev. 1980;14:333-343
	4.3-14	Elgoweini M, Chetty R. Primary nodal hemangioma. Arch Pathol Lab Med. 2012;136:110-112

CTD資料番号		著者/タイトル/掲載誌
	4.3-15	Nolte T, Rittinghausen S, Kellner R, Karbe E, Kittel B, Rinke M, et al. RITA - Registry of Industrial Toxicology Animal data: the application of historical control data for Leydig cell tumors in rats. Exp Toxicol Pathol. 2011;63:645-656
	4.3-16	Tennekes H, Kaufmann W, Dammann M, Ravenzwaay B van. The stability of historical control data for common neoplasms in laboratory rats and the implications for carcinogenic risk assessment. Regul Toxicol Pharmacol. 2004;40:293-304
	4.3-17	Radi ZA, Morton D. Human safety risk assessment of lymph node angiomas observed in 2-year carcinogenicity studies in rats. Regul Toxicol Pharmacol. 2012;64:435-441
	4.3-18	Chan JKC, Warnke RA, Dorfman R. Vascular transformation of sinuses in lymph nodes: a study of its morphological spectrum and distinction from Kaposi's sarcoma. Am J Surg Pathol 1991;15(8):732-743
	4.3-19	Carlus M, Elies L, Fouque MC, Maliver P, Schorsch F. Historical control data of neoplastic lesions in the Wistar Hannover rat among eight 2-year carcinogenicity studies. Experimental and Toxicologic Pathology, Article in Press, Corrected Proof, Available online 25 September 2011, doi:10.1016/j.etp.2011.08.013. Exp Toxicol Pathol. 2011
	4.3-20	Makovic M, Zimolo Z, Burckhardt G, Sabolid I. Isolation of renal brush-border membrane vesicles by a low-speed centrifugation; effect of sex hormones on Na+-H + exchange in rat and mouse kidney. Biochim Biophys Acta. 1986;862:141-152
	4.3-21	Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. J Am Soc Nephrol. 1999;10:2569-2576
	4.3-22	Fukahori M, Sakurai H, Akatsu S, Negishi M, Sato H, Goda T, et al. Enhanced absorption of calcium after oral administration of maltitol in the rat intestine. J Pharm Pharmacol. 1998;50:1227-1232
	4.3-23	Gerich J.E.. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabetic Medicine, 27: 136-142, 2010
	4.3-24	DeFronzo R.A., Davidson J.A., Del Prato. The role of the kidney in glucose homeostasis: anew path towards glycaemia. Diabetes, Obesity and Metabolism 14:5-14, 2012
	4.3-25	Luippold G., Klein T., Mark M., Grempler R. Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glyaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism 14:601-607, 2012
	4.3-26	Thomas L., Grempler R., Eckhardt M., Himmelsbach F., Sauer A., Klein T, Eickelmann P., Mark M. Long-term treatment with empagliflozin, a novel, potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control and features of metabolic syndrome in diabetic rats. Research letter: Diabetes, Obesity and Metabolism 14:94-96, 2012
	4.3-27	Boobis AR, Cohen SM, Dellarco V, McGregor D, Meek ME, Vickers C, Willcocks D, Farland W IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans. Crit Rev Toxicol 36, 781 - 792 (2006)
	4.3-28	Vallon V, Rose M, Gerasimova M, Satriano J, Platt KA, Koepsell H, Cunard R, Sharma K, Thomson SC, Rieg T Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. Am J Physiol 304 (2), F156 - F167 (2013)

CTD資料番号		著者/タイトル/掲載誌
	4.3-29	Chao EC, Henry RR SGLT2 inhibition - a novel strategy for diabetes treatment. Nat Rev Drug Discov 9 (7), 551 - 559 (2010)
	4.3-30	Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, Koepsell H, Rieg T SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. J Am Soc Nephrol 22, 104 - 112 (2011)
	4.3-31	Blotner H, Hyde RW Renal glycosuria in selectees and volunteers. JAMA 122 (7), 432 - 435 (1943)
	4.3-32	Santer R, Calado J Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. Clin J Am Soc Nephrol 5, 133 - 141 (2010)
	4.3-33	Reindel JF, Dominick MA, Gough AW. Mesenteric lymph node hemangiomas of Wistar rats. Toxicol Pathol. 1992;20(2):268-273
	4.3-34	Chan K, Poon R, O'Brien PJ Application of structure-activity relationships to investigate the molecular mechanisms of hepatocyte toxicity and electrophilic reactivity of alpha, beta-unsaturated aldehydes. J Appl Toxicol 28, 1027 - 1039 (2008)
	4.3-35	Bjornsson TD, et al. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective. Drug Metab Dispos 2003;31(7):815-832
	4.3-36	Clegg ED, et al. Leydig cell hyperplasia and adenoma formation: mechanisms and relevance to humans. Reprod Toxicol. 1997;11(1):107-21.
	4.3-37	Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May 2001 BP
	4.3-38	O'Brien PJ, et. Al. Aldehyde Sources, Metabolism, Molecular Toxicity Mechanisms, and Possible Effects on Human Health. Cri Rev Toxicol 35, 609–662 (2005)
	4.3-39	Stachulski AV, et. Al. The Generation, Detection, and Effects of Reactive Drug Metabolites. Med Res Rev 33, 985–1080 (2013)

第5部（モジュール5）臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/国外の別	公表雑誌名	評価/参考の別
5.2　全臨床試験一覧表						
5.3　臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	5.3.1.1-1	The effect of food on the bioavailability and pharmacokinetics of BI 10773 tablets, administered as a single dose of 50 mg with and without food to healthy male volunteers in an open-label, randomized intraindividual crossover comparison design.	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.1-2	Investigation of the effect of food on the bioavailability of a 25 mg empagliflozin tablet and assessment of dose proportionality between 10 mg and 25 mg empagliflozin tablets in an open, randomised, single dose, three-period cross-over study in healthy male and female subjects	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	5.3.1.2-1	Relative bioavailability of 25 mg BI 10773 (Final Formulation) compared to 25 mg BI 10773 XX (Trial Formulation 2) following oral administration in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover study)	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.1.2-2	Relative bioavailability investigations of a 25 mg BI 10773 / 5 mg linagliptin fixed dose combination (FDC) tablet (formulation A1) including the comparison with its mono-components, the comparison with a second FDC tablet (formulation A3), and the investigation of food (an open-label, randomised, single dose, crossover, Phase I trial in healthy male and female volunteers)	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.2-3	Relative bioavailability of a 12.5 mg BI 10773 / 1000 mg metformin fixed dose combination tablet compared with its monocomponents and administered with and without food (an open-label, randomised, single dose, three-way crossover, Phase I trial in healthy volunteers)	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.2-4	[redacted]	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	参考
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書	5.3.1.4-1		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-2		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-3		[redacted]	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-4			海外	未公表社内資料	参考

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/国外の別	公表雑誌名	評価/参考の別
	5.3.1.4-5	[redacted]	[redacted]	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-6			海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-7		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-8		[redacted] (Europe)	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-9		[redacted] (Europe)	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-10		[redacted] (Europe)	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-11		[redacted] (Europe)	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-12		[redacted] (Europe)	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-13		[redacted] (Europe)	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-14		[redacted] (Europe)	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-15		[redacted] (Europe)	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-16			海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-17			海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-18			海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-19			海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-20			海外	未公表社内資料	参考

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/国外の別	公表雑誌名	評価/参考の別
	5.3.1.4-21	[redacted]	[redacted]	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-22			海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-23			海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-24			海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-25			海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-26			海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-27			海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-28			海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-29		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-30		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.1.4-31		[redacted]	海外	未公表社内資料	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書	5.3.2.1-1	[redacted]	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.1-2		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/国外の別	公表雑誌名	評価/参考の別
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用 試験報告書	5.3.2.2-1	[redacted]	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.2-2		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.2-3		[redacted]USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.2-4		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.2-5		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.2-6		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.2-7		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.2-8		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.2-9		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.2-10		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.2-11		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.2-12		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた 試験報告書	5.3.2.3-1		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.3-2		Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.2.3-3		Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., Kobe Pharma Research Institute	国内	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/国外の別	公表雑誌名	評価/参考の別
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	5.3.3.1-1	Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising oral doses (0.5 mg to 800 mg) of BI 10773 as tablets dministered to healthy male subjects. A randomised, placebo-controlled (within dose groups) and double-blind trial	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.1-2	A phase I, open-label, single-dose trial to investigate the metabolism and pharmacokinetics of 50 mg [^{14}C]-BI 10773 when administered as oral solution to healthy male volunteers	[redacted]	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.1-3	A Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled (within dose groups) study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising oral doses (1 to 100 mg) of BI 10773 in healthy male volunteers		国内	未公表社内資料	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	5.3.3.2-1	Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of 4 multiple rising oral doses (2.5 mg to 100 mg) of BI 10773 tablets in male and female type 2 diabetic patients		海外	未公表社内資料	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書	5.3.3.3-1	Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of a single 50 mg dose of BI 10773 in patients with different degrees of renal impairment in comparison to subjects with type 2 diabetes and normal renal function in a monocentric, open-label, paralell-group, phase 1 trial		海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.3-2	Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 10773 50 mg single dose in male and female subjects with different degrees of liver impairment (Child-Pugh classification A, B and C) as compared to male and female healthy subjects (a non-blinded, parallel group study of Phase I)		海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.3-3	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 10773 after single and multiple oral dose of 10 mg and 25 mg BI 10773 in Chinese male and female type 2 diabetic patients		海外	未公表社内資料	参考
	5.3.3.3-4	A Phase I, open-label, parallel-group study to investigate pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of a single 25 mg dose of Empagliflozin in Japanese type 2 diabetes patients with different degrees of renal impairment in comparison to type 2 diabetes patients with normal renal function		国内	未公表社内資料	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書	5.3.3.4-1	Relative bioavailability of both BI 10773 and metformin after coadministration compared to multiple oral doses of BI 10773 (50 mg q.d.) alone and metformin (1000 mg b.i.d) alone to healthy male volunteers (an open-label, randomized, crossover, clinical phase 1 study)	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.4-2	Relative Bioavailability of Both BI 10773 and glimepiride after coadministration compared to multiple oral doses of BI 10773 (50 mg q.d.) alone and a single dose of glimepiride (1 mg) alone in healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase 1 study)	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/国外の別	公表雑誌名	評価/参考の別
	5.3.3.4-3	Relative bioavailability of both BI 10773 50 mg and pioglitazone 45 mg after co-administration compared to BI 10773 and pioglitazone alone in healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study)	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.4-4	Relative bioavailability of both BI 10773 and warfarin and pharmacodynamics of warfarin after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (25 mg once daily) and a single oral dose of warfarin (25 mg) alone in healthy male volunteers (an open-label, crossover, clinical phase 1 study)	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.4-5	Relative bioavailability of both BI 10773 and sitagliptin after coadministration compared to multiple oral doses of BI 10773 (50 mg q.d.) alone and sitagliptin (100 mg q.d.) alone in healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase 1 study)	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.4-6	Relative bioavailability of multiple doses BI 10773 50 mg and linagliptin 5 mg after concomitant administration compared to multiple doses of BI 10773 50 mg and linagliptin 5 mg administered alone to healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase 1 study)	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.4-7	Relative bioavailability of a single oral dose of digoxin (0.5 mg) when administered alone or in combination with multiple oral doses of BI 10773 (25 mg qd) in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, two-way crossover study)	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.4-8	An open-label, two-period, fixed-sequence trial to evaluate the effect of multiple doses of BI 10773 on the multiple-dose pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel in healthy premenopausal female volunteers	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.4-9	Investigation of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between 25 mg BI 10773 and 25 mg hydrochlorothiazide or 5 mg torasemide under steady state conditions in patients with type 2 diabetes mellitus in an open-label, randomised, cross-over trial	[redacted]	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.4-10	Relative bioavailability of BI 10773 given alone and together with verapamil - an open-label, randomised, crossover trial in healthy subjects	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.4-11	Relative bioavailability of multiple oral doses of BI 10773 (25 mg) and ramipril (5 mg) administered together compared to multiple oral doses of BI 10773 (25 mg) alone and ramipril (5 mg) alone in healthy male and female volunteers (an open label, randomized, three-way crossover, clinical phase I study)	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.4-12	Relative bioavailability of pioglitazone after co-administration with different doses of BI 10773 in healthy volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study)	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/国外の別	公表雑誌名	評価/参考の別
	5.3.3.4-13	Relative bioavailability of single dose BI 10773 co-administered with multiple doses of 600 mg gemfibrozil bid compared to single dose treatment of BI 10773 alone in healthy volunteers – a phase I, open-label, randomised, 2-way crossover trial	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.4-14	Relative bioavailability of BI 10773 and simvastatin after single and combined administration - an open-label, randomised, crossover trial in healthy subjects	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.4-15	A randomised, open-label, three-way crossover trial to investigate the effect of rifampicin and probenecid on empagliflozin pharmacokinetics in healthy male and female subjects	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価
5.3.3.5 ポピュレーション PK試験報告書	5.3.3.5-1	[redacted]	—	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.3.5-2		—	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.3.5-3		—	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.3.5-4		—	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.5-5		—	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.5-5-1		—	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.5-6		—	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.3.5-6-1		—	海外	未公表社内資料	参考
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	5.3.4.1-1	Assessment of the effect of 25 mg and 200 mg of BI 10773 as single dose on the QT interval in healthy female and male subjects. A randomised, placebo controlled, double-blind, five-period crossover Phase-I-study with moxifloxacin as positive control	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG B berach, Germany	海外	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/国外の別	公表雑誌名	評価/参考の別
5.3.4.2 患者におけるPD試験及び PK/PD試験報告書	5.3.4.2-1	Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of 4 weeks treatment with three oral doses of BI 10773 as tablets in female and male patients with type 2 diabetes	[redacted]	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.4.2-2	A Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple dose study to evaluate pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of once daily oral administration of BI 10773 (1 mg, 5 mg, 10 mg, and 25 mg) for 28 days in Japanese patients with type 2 diabetes melitus	Multicentre study	国内	未公表社内資料	評価
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する 比較対照試験報告書	5.3.5.1-1	A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5 mg, 10 mg and 25 mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label metformin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control	Multicenter study	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.5.1-2	A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, and 50 mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control despite metformin therapy	Multicenter study	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.5.1-3	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite a background therapy of pioglitazone alone or in combination with metformin	Multicenter study	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.5.1-4	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite diet and exercise	Multicenter study	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.5.1-4-1	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite diet and exercise	Multicenter study	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.5.1-5	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with sulfonylurea	Multicenter study	海外	未公表社内資料	参考

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/国外の別	公表雑誌名	評価/参考の別
	5.3.5.1-6	A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk	Multicenter study	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.5.1-7	A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25mg once daily) and sitagliptin (100mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23	Multicenter study	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.5.1-7-1	A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25mg once daily) and sitagliptin (100mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23	Multicenter study	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.5.1-8	A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control	Multicenter study	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.5.1-9	A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic therapy over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment and insufficient glycaemic control	Multicenter study	海外	未公表社内資料	評価
	5.3.5.1-10	A double-blind, randomised, parallel group efficacy and safety study of BI 10773 (5 mg, 10 mg, 25 mg, and 50 mg) compared to placebo when administered orally once daily over 12 weeks, as monotherapy, in patients with type 2 diabetes and insufficient glycaemic control despite diet and exercise, followed by a 40 week randomised extension study to assess long term safety of BI 10773 (10 mg and 25 mg)	Multicenter study	国内	未公表社内資料	評価
	5.3.5.1-11	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus	Multicenter study	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.5.1-12	A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks with a 104-week extension period in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment	Multicenter study	海外	未公表社内資料	参考

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/国外の別	公表雑誌名	評価/参考の別
	5.3.5.1-13	A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23	Multicenter study	海外	未公表社内資料	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書	5.3.5.2-1	A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with metformin in type 2 diabetic patients.	Multicenter study	海外	未公表社内資料	参考
	5.3.5.2-2	A 52-week, randomised, multi-centre, parallel group study to investigate the safety and efficacy of BI 10773 (10 mg or 25 mg administered orally once daily) as add-on therapy to an oral antidiabetic drug (sulfonylurea, biguanide, thiazolidinedione, alpha glucosidase inh bitor, DPP-IV inhibitor, or glinide) in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control	Multicenter study	国内	未公表社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書	5.3.5.3-1	[redacted]	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-1-1		—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-2	Integrated summary of efficacy (ISE)	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-2-1	Integrated summary of efficacy (ISE)	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-3	Integrated summary of safety (ISS)	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-3-1	Integrated summary of safety (ISS)	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-4	臨床的有効性・安全性	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-5	臨床的安全性（RMP）	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-5-1	臨床的安全性（RMP）	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-6	臨床的安全性（CCDS）	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-6-1	臨床的安全性（CCDS）	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-7	悪性腫瘍に関する併合解析	—	—	未公表社内資料	評価

CTD資料番号		タイトル	施設名	国内/国外の別	公表雑誌名	評価/参考の別
	5.3.5.3-7-1	悪性腫瘍に関する併合解析	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-8	悪性腫瘍に関する追加解析	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-8-1	悪性腫瘍に関する追加解析	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-9	Additional Efficacy and Safety Analysis	—	—	未公表社内資料	評価
	5.3.5.3-9-1	Additional Efficacy and Safety Analysis	—	—	未公表社内資料	評価
5.3.7 患者データー覧表及び 症例記録	5.3.7-1	主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	未公表社内資料	—
	5.3.7-2	副作用が観察された症例の一覧表	—	—	未公表社内資料	—
	5.3.7-3	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	未公表社内資料	—
	5.3.7-4	MedDRA用語の日英対比表	—	—	未公表社内資料	—

CTD資料番号		著者/タイトル/掲載誌
5.4 参考文献		
	5.4-1	Igel, M.; Sudhop, T.; von Bergmann, K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001, 57(5), 357–64.
	5.4-2	FDA. Guidance for industry: food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies. 2002.
	5.4-3	FDA. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function - study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Draft guidance, revision 1, 2010.
	5.4-4	FDA. Guidance for industry: drug interactionstudies - study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft guidance, 2012.
	5.4-5	[redacted] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG / 未公表社内資料
	5.4-6	Riggs M, Macha S, Seman L, Staab A, MacGregor TR, Woerle HJ et al. Evaluation of efficacy and tolerability using exposure-response modeling for BI 10773 (empagliflozin), a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, in patients with type 2 diabetes (T2DM). 71st Sci Sess of the American Diabetes Association (ADA), San Diego, 24 - 28 Jun 2011 (Poster)
	5.4-7	FDA. Guidance for industry: bioanalytical method validation. 2001.
	5.4-8	Radwan A, Amidon GL, Langguth P. Mechanistic investigation of food effect on disintegration and dissolution of BCS class III compound solid formulations: the importance of viscosity. Biopharm Drug Dispos. 2012 Jul 10. doi: 10.1002/bdd.1798.
	5.4-9	Ashiru-Oredope DA, Patel N, Forbes B, Patel R, Basit AW. The effect of polyoxyethylene polymers on the transport of ranitidine in Caco-2 cell monolayers. Int J Pharm. 2011 May 16;409(1-2):164-8. Epub 2011 Mar 4.
	5.4-10	Fleisher D, Li C, Zhou Y, Pao LH, Karim A. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clinical implications. Clin Pharmacokinet. 1999 Mar;36(3):233-54.
	5.4-11	Rege BD, Yu LX, Hussain AS, Polli JE. Effect of common excipients on Caco-2 transport of low-permeability drugs. J Pharm Sci. 2001 Nov;90(11):1776-86.
	5.4-12	Hugger ED, Novak BL, Burton PS, Audus KL, Borchardt RT. A comparison of commonly used polyethoxylated pharmaceutical excipients on their ability to inhibit P-glycoprotein activity in vitro. J Pharm Sci. 2002 Sep;91(9):1991-2002.
	5.4-13	Hugger, E.D., Audus, K.L., Borchardt, R.T., 2002. Effects of poly(ethylene glycol) on efflux transporter activity in Caco-2 cell monolayers. J. Pharm. Sci. 91, 1980–1990.
	5.4-14	Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2002;25(2):275-278

CTD資料番号		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-15	Shitara, Y.; Sugiyama, Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMGCoA) reductase inh bitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. Pharmacol. Ther. 2006, 112(1), 71–105.
	5.4-16	Jaakkola, T., Laitila, J., Neuvonen, P.J., Backman, J.T. Pioglitazone is metabolised by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: potential for interactions with CYP2C8 inhibitors. Basic Clin Pharmacol Toxicol 99, 44-51 (2006).
	5.4-17	Pao LH, Zhou SY, Cook C, Kararli T, Kirchhoff C, Truelove J, Karim A, Fleisher D. Reduced systemic availability of an antiarrhythmic drug, bidisomide, with meal co-administration: relationship with region-dependent intestinal absorption. Pharm Res. 1998 Feb;15(2):221-7.
	5.4-18	Buse JB, Freeman JLR, Edelman SV, Jovanovic L, McGill JB. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycemic marker. Diabetes Technol Ther 2003;5(3):355-363.
	5.4-19	Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Connolly S, Hanson S. Effects of sample storage conditions on glycated hemoglobin measurement: evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. Diabetes Technol Ther 2007;9(1):36-42.
	5.4-20	Ellis G, Diamandis EP, Giesbrecht EE, Daneman D, Allen LC. An automated 'high-pressure' liquid-chromatographic assay for hemoglobin A1C. Clin Chem 1984;30(11):1746-1752
	5.4-21	Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE, NGSP Steering Committee The National Glycohemoglobin Standardization Program: a five-year progress report. Clin Chem 2001;47(11):1985-1992.
	5.4-22	Metformin package insert
	5.4-23	Actos Prescribing information. website:actos.com. Access date: February . 2012.
	5.4-24	Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, Goldstein DE. Effects of whole blood storage on results for glycosylated hemoglobin as measured by ion-exchange chromatography, affinity chromatography, and colorimetry. Clin Chem 1983;29(6):1113-1115.
	5.4-25	Variant II Hemoglobin A1c program (instruction manual, August 2005). Hercules: Bio-Rad Laboratories 2005
	5.4-26	SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R, “SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genomewide study,” N Engl J Med.; 359:789-799, 2008.
	5.4-27	Variant II Hemoglobin A1c program, Variant II Hemoglobin A1c program reorder pack, 1000 tests (instruction manual, effective date: April 2008). Hercules: Bio-Rad Laboratories 2008
	5.4-28	Variant II Turbo Hemoglobin A1c program, Variant II Turbo Hemoglobin A1c program reorder pack, 2000 tests (instruction manual, effective date: February 2006). Hercules: Bio-Rad Laboratories 2006

CTD資料番号		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-29	Wahlby U, Jonsson EN, Karlsson MO. Assessment of actual significance levels of covariate effects in NONMEM. J Pharmacokin Pharmacodyn 2001; 28(3): 231-252
	5.4-30	Burnham KP, Anderson DR. Model selection and multimodel inference: a practical information-theoretic approach. 2nd ed. NewYork: Springer Science & Business Media 2002
	5.4-31	Seman L, Macha S, Nehmiz G, Simons G, Ren B, Pinnetti S, Woerle HJ, Dugi K. Empagliflozin (BI 10773), a potent and selective SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2013; 2(2); 152-161
	5.4-32	Heise T, Seman L, Macha, S, Jones P, Marquart A, Pinnetti S, Woerle JH, Dugi K. Safety, tolerability, pharmacokinetics of empagliflozin in Patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Ther. Epub ahead of print. Pulished online: 10 July 2013
	5.4-33	Seino Y. New concept of diabetes mellitus. Med Frontline 1995;50(4):7-13.
	5.4-34	Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. Lancet 2004;363:248-249.
	5.4-35	Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDC Study Group. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) study design, baseline analysis and three year-interim report. Horm Metab Res 2002;34:509-515.
	5.4-36	Eeley EA, Stratton IM, Hadden DR, Turner RC, Holman RR, UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 18: estimated dietary intake in type 2 diabetic patients randomly allocated to diet, sulphonylurea or insulin therapy. Diabetic Med 1996;13:656-662.
	5.4-37	Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 2004;291(3):335-342.
	5.4-38	Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. The National Health and Nutrition Survey in Japan, 2011. Cancer Control and Health Promotion Division, Health Service Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan; 2013.
	5.4-39	Japan Diabetes Society. Evidence-based practice guideline for the treatment of diabetes in Japan 2013. Website: www.jds.or.jp/uploads/fckeditor/uid000025_2013060313095605b3530c.jpg (access date: 19 August 2013) ; Japan Diabetes Society; 2013.
	5.4-40	Whiting D, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2011; 94:311-321.
	5.4-41	Ministry of Health, Labour and Welfare. Outline of the National Health and Nutrition Survey Japan, 2007. Ministry of Health, Labour and Welfare; 2008. 3-29.
	5.4-42	Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. Am J Physiol. 2001; 280(1): F10-F18.

CTD資料番号		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-43	Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. Pfluegers Arch. 2004; 447(5): 510-518.
	5.4-44	Rahmoune H, Thompson P, Ward J, Smith C, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 2005; 54(12):3427-3434.
	5.4-45	Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation (July 2009). Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2009.
	5.4-46	Japan Diabetes Society. Treatment guide for diabetes 2012 - 2013. Website: www.jds.or.jp/uploads/fckeditor/uid000025_20130604094211ff9e9076.jpg (access date: 19 August 2013) ; Japan Diabetes Society; 2013.
	5.4-47	The report of survey on diabetes mellitus 2002. Ministry of Health and Welfare; 2004.
	5.4-48	The report of survey on diabetes mellitus. In: The Ministry of Health and Welfare; 1997. 1-68.
	5.4-49	Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2004;66(Suppl 1):S37-S43.
	5.4-50	Kipnes M. Dapagliflozin: an emerging treatment option in type 2 diabetes. Expert Opin Invest Drugs 2009;18(3):327-334
	5.4-51	DeFronzo RA, Davidson JA, Prato S del. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes Metab 2012;14(1):5-14
	5.4-52	Meng W, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. J Med Chem 2008;51(5):1145-1149.
	5.4-53	Davis TME, Cull CA, Holman RR, U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). Diabetes Care 2001;24(7):1167-1174.
	5.4-54	Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system (August 2000). Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2000.
	5.4-55	Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes (December 2008). Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2008.
	5.4-56	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (14 May 2012, CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1). website: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/0 6/WC500129256.pdf (access date: 28 August 2012) ; London: European Medicines Agency (EMA); 2012.

CTD資料番号		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-57	Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med 2008;359(17):1811-1821.
	5.4-58	Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, Salonen JT. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med 2004;164:1546-1551.
	5.4-59	Wada T, et al, Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clinical and Experimental Nephrology, Published online: 17 October 2013, doi: 10.1007/s10157-013-0879-4; 2013.

提出しない資料一覧

CTD番号	タイトル
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス・評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.4.6	新規添加剤
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.7.1	光毒性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の試験
5.3.1.3	*In vitro*−*In vivo*の関連を検討した試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書