

エンパグリフロジン

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

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

目 次

目 次	2
略号一覧表	9
1. 製品開発の根拠	10
1.1 医学的背景	10
1.1.1 申請医薬品の薬理学的分類	10
1.1.2 2 型糖尿病の病態	10
1.1.3 2 型糖尿病の診断	10
1.1.4 2 型糖尿病の治療	11
1.1.5 現在の治療の問題点	11
1.1.6 SGLT2 阻害薬の臨床的意義	13
1.1.7 エンパグリフロジンの臨床的位置付け	13
1.2 開発の経緯	15
1.2.1 海外での開発の経緯	15
1.2.2 日本における開発の経緯	16
1.3 データパッケージと申請適応症	24
1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守	27
2. 生物薬剤学に関する概括評価	28
3. 臨床薬理に関する概括評価	29
3.1 薬物動態	29
3.1.1 内因性要因	29
3.1.2 外因性要因	30
3.2 薬力学	31
4. 有効性の概括評価	33
4.1 重要な試験の特徴に関する考察	33
4.1.1 試験デザインと治療対象	33
4.1.1.1 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	33
4.1.1.2 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）：評価資料	34
4.1.1.3 国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）：評価資料	34
4.1.1.4 国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）：評価資料	34
4.1.1.5 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	35
4.1.1.6 インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験（1245.33 試験）：参考資料	35
4.1.2 統計解析	35
4.1.3 人口統計学的特性および有効性変数のベースライン値の特性	36
4.1.3.1 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	36

4.1.3.2	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) : 評価資料	36
4.1.3.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験) : 評価資料	37
4.1.3.4	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	38
4.1.3.5	インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (1245.33 試験) : 参考資料	39
4.2	有効性に関する主要な分析	39
4.2.1	HbA _{1c}	40
4.2.1.1	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	40
4.2.1.2	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) : 評価資料	41
4.2.1.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験) : 評価資料	43
4.2.1.4	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	44
4.2.1.5	インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (1245.33 試験) : 参考資料	45
4.2.2	空腹時血糖 (FPG)	46
4.2.2.1	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	46
4.2.2.2	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) : 評価資料	46
4.2.2.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験) : 評価資料	46
4.2.2.4	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	47
4.2.2.5	インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (1245.33 試験) : 参考資料	47
4.2.3	体重	47
4.2.3.1	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	47
4.2.3.2	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) : 評価資料	48
4.2.3.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験) : 評価資料	48
4.2.3.4	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	49
4.2.3.5	インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (1245.33 試験) : 参考資料	49
4.2.4	血圧	49
4.2.4.1	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	49
4.2.4.2	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) : 評価資料	50
4.2.4.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験) : 評価資料	50
4.2.4.4	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	51
4.2.4.5	インスリン併用試験 (1245.33 試験) : 参考資料	52

4.3	サブグループにおける有効性.....	52
4.3.1	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）	53
4.3.2	国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）	53
4.3.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）	54
4.3.4	1245.19 試験, 1245.20 試験および 1245.23 試験の併合データ	54
4.4	効果の持続性, 耐薬性.....	55
4.4.1	国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）	55
4.4.2	国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験：先行する 1245.20 試験を含む）	56
4.4.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）	57
4.4.4	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）	57
4.5	特別な患者集団での有効性および投与量の調整.....	57
4.5.1	腎機能低下患者	57
4.5.2	肝機能障害患者	59
4.6	第 III 相国際共同試験のデータを日本での申請パッケージにおける評価資料として使用することの妥当性	59
4.6.1	民族的要因による影響の受けやすさ	59
4.6.2	薬物動態および薬力学的作用の類似性.....	60
4.6.3	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）および国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）の試験全体の結果と日本人部分集団の結果の比較.....	60
4.6.3.1	有効性（1245.20 試験）	61
4.6.3.2	民族的要因による HbA _{1c} の変化量に対する影響の検討	63
4.6.3.3	安全性（1245.31 試験：中間解析）	63
4.6.4	結論	63
5.	安全性の概括評価.....	64
5.1	安全性評価試験.....	64
5.2	長期投与時の安全性評価.....	65
5.3	解析対象集団	66
5.4	安全性評価方法.....	66
5.4.1	有害事象の評価	67
5.4.2	臨床検査値の評価.....	68
5.4.3	バイタルサイン, 身体所見および安全性に関する他の観察項目.....	68
5.5	患者の曝露状況.....	68
5.5.1	国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験：第 1 治療期）：評価資料.....	68
5.5.2	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）：評価資料.....	68
5.5.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）：評価資料.....	68
5.5.4	試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）	69

5.5.5	試験分類 7 (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団)	69
5.5.6	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)	69
5.6	治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性.....	69
5.6.1	国内第 II 相用量検討および長期安全性試験 (1245.38 試験 : 第 1 治療期)	69
5.6.2	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))	69
5.6.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験)	69
5.6.4	試験分類 5J (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団)	70
5.6.5	試験分類 7 (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団)	70
5.6.6	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)	70
5.7	有害事象.....	70
5.7.1	有害事象の概要	71
5.7.1.1	国内第 II 相用量検討および長期安全性試験 (1245.38 試験 : 第 1 治療期) 71	
5.7.1.2	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)	71
5.7.1.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験)	72
5.7.1.4	試験分類 5J (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団)	75
5.7.1.5	試験分類 7 (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団)	75
5.7.1.6	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)	76
5.7.2	比較的良好にみられる有害事象	76
5.7.2.1	国内第 II 相用量検討および長期安全性試験 (1245.38 試験 : 第 1 治療期) 76	
5.7.2.2	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)	77
5.7.2.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験)	77
5.7.2.4	試験分類 5J (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団)	77
5.7.2.5	試験分類 7 (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団)	78
5.7.2.6	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)	79
5.7.3	重症度別の有害事象.....	79
5.7.3.1	国内第 II 相用量検討および長期安全性試験 (1245.38 試験 : 第 1 治療期) 79	
5.7.3.2	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)	79
5.7.3.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験)	79
5.7.3.4	試験分類 5J (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団)	80
5.7.3.5	試験分類 7 (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団)	80
5.7.3.6	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)	80
5.7.4	治験中止に至った有害事象.....	80
5.7.4.1	国内第 II 相用量検討および長期安全性試験 (1245.38 試験 : 第 1 治療期) 80	
5.7.4.2	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)	81
5.7.4.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験)	81
5.7.4.4	試験分類 5J (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団)	81

5.7.4.5	試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）	81
5.7.4.6	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）	82
5.7.5	治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判定した有害事象	82
5.7.5.1	国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験：第 1 治療期）	82
5.7.5.2	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） ^注	83
5.7.5.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）	83
5.7.5.4	試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）	84
5.7.5.5	試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）	84
5.7.5.6	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）	85
5.7.6	死亡、重篤な有害事象	86
5.7.6.1	死亡	86
5.7.6.2	重篤な有害事象	87
5.7.6.2.1	国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験：第 1 治療期）	87
5.7.6.2.2	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）	87
5.7.6.2.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）	88
5.7.6.2.4	試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）	88
5.7.6.2.5	試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）	88
5.7.6.2.6	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）	89
5.7.7	特に注目すべき有害事象	89
5.7.7.1	低血糖事象	89
5.7.7.1.1	個々の試験	90
5.7.7.1.2	併合解析	92
5.7.7.2	尿路感染	93
5.7.7.2.1	個々の試験	93
5.7.7.2.2	併合試験	94
5.7.7.3	性器感染	96
5.7.7.3.1	個々の試験	96
5.7.7.3.2	併合解析	97
5.7.7.4	体液量減少	98
5.7.7.4.1	個々の試験	99
5.7.7.4.2	併合解析	99
5.7.7.5	肝障害	101
5.7.7.5.1	有害事象として報告された肝障害	101
5.7.7.5.2	肝機能に関連する臨床検査値の解析	102
5.7.7.6	腎機能低下	104
5.7.7.6.1	有害事象として報告された腎機能低下	104
5.7.7.6.2	腎機能に関連する臨床検査値の解析	104

5.7.7.7	骨折.....	105
5.7.7.8	悪性腫瘍	107
5.7.7.8.1	BICMQ に基づく悪性腫瘍.....	107
5.7.7.8.2	Cox 比例ハザードモデルを用いた解析	109
5.7.7.8.2.1	2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照臨床試験を併合した集団	109
5.7.7.8.2.2	2 型糖尿病患者を対象とした全試験を併合した集団	109
5.7.8	国際共同試験での全体の結果と日本人患者集団における有害事象の比較	110
5.8	臨床検査.....	111
5.8.1	血液学的検査.....	111
5.8.2	尿酸	111
5.8.3	血清脂質	112
5.9	心血管イベントに関するメタアナリシスの結果.....	112
5.10	特定された副作用の概要.....	113
5.10.1	基準 A により特定された副作用	114
5.10.2	基準 B により特定された副作用	115
5.10.3	基準 C により特定された副作用.....	118
5.10.4	日本人 2 型糖尿病患者の安全性の成績からの副作用の特定.....	118
5.11	バイタルサイン, 心電図	118
5.11.1	血圧, 脈拍数.....	118
5.11.2	QT 間隔	119
5.11.3	特別な患者集団および状況下における安全性.....	119
5.11.3.1	内因性要因.....	119
5.11.3.1.1	年齢.....	119
5.11.3.1.2	性別.....	120
5.11.3.1.3	BMI.....	120
5.11.3.1.4	腎機能	120
5.11.3.1.4.1	日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団（試験分類 7）	120
5.11.3.1.4.2	国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした全試験（試験分類 5）	120
5.11.3.1.4.3	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）	128
5.11.3.2	妊婦および授乳婦.....	128
5.11.4	安全性に関するその他の事項	129
5.11.4.1	過量投与	129
5.11.4.2	薬物乱用, 離脱症状および反跳現象.....	129
5.11.4.3	自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害.....	130
5.11.5	市販後データ	130
6.	ベネフィットとリスクに関する考察.....	131
6.1	エンパグリフロジンの推奨用量・用法の検討	131
6.1.1	用法の検討	131

6.1.2	投与量の検討	131
6.1.2.1	有効性	131
6.1.2.1.1	国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）	132
6.1.2.1.2	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）および国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験） ..	132
6.1.2.1.3	国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）	133
6.1.2.2	母集団 PK/PD 解析	134
6.1.2.3	有効性の観点からの投与量に関する考察	134
6.1.2.4	安全性の観点からの投与量に関する考察	134
6.1.2.5	結論	135
6.2	エンパグリフロジンの腎機能障害患者におけるベネフィットとリスク	136
6.3	その他の特筆すべきベネフィット	137
6.4	臨床上的リスク	141
6.5	結論	141
7.	参考文献	143

2.5 臨床に関する概括評価

エンパグリフロジン

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

略号一覧表

AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	時間曲線下面積
BI	Boehringer Ingelheim	ベーリンガーインゲルハイム社
BIcMQ	BI-customised MedDRA query	ベーリンガーインゲルハイム社 (BI) でカスタマイズした MedDRA 検索式
BMI	body mass index	肥満度指数
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
DPP-4	dipeptidyl-peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品審査庁
Empa	empagliflozin	エンパグリフロジン
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FPG	fasting plasma glucose	空腹時血糖
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA _{1c}	glycosylated haemoglobin	糖化ヘモグロビン
HDL	high-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HOMA-IR	Homeostasis model assessment index to assess insulin resistance	インスリン抵抗性指数
HOMA-IS	Homeostasis model assessment index to assess insulin secretion	インスリン分泌指数
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
iPTH	Intact parathyroid hormone	インタクト副甲状腺ホルモン
LDL	low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LOCF	last observation carried forward	—
MACE	major adverse cardiovascular events	主要な心血管イベント
MedDRA	Medical dictionary for drug regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
Met	metformin	メトホルミン
MMRM	mixed model repeated measures	反復測定混合モデル
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	—
NTx	crosslinked N-telopeptide of type I collagen	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OC	observed cases	—
OLS	Open-label Set	—
Pio	pioglitazone	ピオグリタゾン
SAF	safety trial pooling	試験分類
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SGLT	sodium-dependent glucose co-transporter	ナトリウム-グルコース共役輸送担体
SMQ	standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SU	sulphonylurea	スルホニル尿素剤
TF	trial formulation	臨床試験用製剤
TS	Treated Set	—

1. 製品開発の根拠

1.1 医学的背景

1.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

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（BI）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。

1.1.2 2 型糖尿病の病態

2 型糖尿病は、膵 β 細胞からのインスリン分泌不全と末梢組織（筋肉、肝、脂肪）でのインスリン抵抗性に伴うインスリンの相対的不足によって、インスリンの作用が不足し高血糖をきたす疾患である。インスリン作用不足は各種の原因によって生じる。すなわち、糖尿病はいくつかの遺伝素因と肥満、過食、高脂肪食、運動不足、ストレスおよび加齢などの、主に生活習慣に起因する環境要因が加わって発症する多因子疾患であり、1 つの原因によって生じる均質な疾患ではない。慢性的に続く高血糖や代謝異常によって、糖尿病に特有な細小血管障害（網膜、腎臓、神経）が生じ、各種の慢性合併症（視力障害、失明、腎不全、下肢の壊疽等）を引き起こす。また糖尿病は、全身の動脈硬化を促進する。これらは最終的には心筋梗塞、脳梗塞、あるいは下肢の末梢動脈性疾患などの重大な合併症を引き起こす可能性がある。糖尿病に伴う高血糖や代謝異常は、軽度であれば自覚症状を感じることは少ない。そのため、重篤な慢性合併症の発症によって初めて糖尿病の存在が認識されるケースもある。

1.1.3 2 型糖尿病の診断

糖尿病の診断は、高血糖が慢性的に持続していることを確認することによって行う。初回検査で以下の糖尿病型の基準のいずれかが確認され、別の日に行った検査でも糖尿病型の基準が再確認されれば、糖尿病と診断される。ただし、初回検査と再検査の少なくとも一方で、必ず血糖値の基準を超えていることが必要で、糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）のみの反復検査による診断は認められていない。

- 早朝空腹時血糖値 126 mg/dL 以上
- 75 g OGTT で 2 時間値 200 mg/dL 以上
- 随時血糖値 200 mg/dL 以上
- HbA_{1c}（National Glycohemoglobin Standardization Program [NGSP]）が 6.5%以上

血糖値と HbA_{1c} を同時に測定し、共に糖尿病型であることが確認されれば、初回検査のみだけでも糖尿病と診断できる。また、血糖値が糖尿病型を示し、かつ次のいずれかが認められる場合も、初回検査だけで糖尿病と診断できる。

- 口渇，多飲，多尿，体重減少などの糖尿病の典型的な症状
- 確実な糖尿病網膜症

1.1.4 2 型糖尿病の治療

糖尿病治療の目標は，糖尿病症状を除くことはもとより，糖尿病に特徴的な急性合併症と慢性合併症，および糖尿病に併発しやすい合併症の発症・増悪を防ぎ，健康者と同様な日常生活の質を保ち，健康者と変わらない寿命を全うすることである。十分な食事療法，運動療法を2～3カ月間行っても良好な血糖コントロールが得られない場合，経口血糖降下薬により2型糖尿病の治療を行う。速やかな糖毒性の是正が必要と判断された場合は，最初からインスリンや経口血糖降下薬などの薬物療法を，食事療法および運動療法に加えて開始する。治療薬の選択は，個々の薬剤の作用の特性や副作用を考慮に入れながら，個々の患者の病態に応じて行う。1種類の血糖降下薬だけでは良好な血糖コントロールが長期間維持できない場合は，食事療法，運動療法の徹底に加え，さらに必要であれば作用機序の異なる血糖降下薬の追加あるいはインスリン治療の併用，インスリン治療への変更によって血糖コントロールの改善を目指す。日本糖尿病学会が作成した「糖尿病治療ガイド2012-2013〔血糖コントロール目標改定版〕」（以下，糖尿病治療ガイド〔CTD 5.4-46_R13-3739〕）では，血糖コントロールの指標としてはHbA_{1c}を重視し，主要な判定はHbA_{1c}によって行うこととされている。HbA_{1c}値は患者の過去1，2カ月間の平均血糖値を反映する指標で，患者個体内での値のばらつきが小さく，血糖コントロール状態を把握する上で最も重要な指標である。

目 標	血糖正常化を目指す際の目標	合併症予防のための目標	治療強化が困難な際の目標
HbA _{1c} (NGSP) %	6.0 未満	7.0 未満	8.0 未満

図 1.1.4: 1 血糖コントロール目標（糖尿病治療ガイド2012-2013 から引用）

1.1.5 現在の治療の問題点

糖尿病の有病率は増加傾向にあり，国際糖尿病連合が発刊した Diabetes Atlas によると，世界の216の国と地域における20～79歳の糖尿病有病者数は，2011年で3億6600万人であり，2030年には5億5200万人になると推定されている〔CTD 5.4-40_R12-1019〕。日本国内では1997年と2002年に糖尿病実態調査〔CTD 5.4-48_R04-2167，CTD 5.4-47_R07-4863〕を，2007年には国民健康・栄養調査（厚生労働省「国民健康・栄養調査」平成19年〔CTD 5.4-41_R12-1808〕）を行っている。これらはいずれも同じ基準を用いて行った調査であるため，有所見率や有所見者数の変遷をみるのに有用である。これらの調査の結果から1997年と2007年の有所見者数を比較すると，「糖尿病が強く疑われる人」は約690万人から約890万人に，「糖尿病の可能性が否定できない人」は約680万人から1320万人に，両方の合計が約1370万人から約2210万人に増加している。日本

では成人糖尿病患者のほとんどが 2 型糖尿病患者であることから、この有所見者数は 2 型糖尿病が疑われる人数のほぼ全数と解釈できる。近年の肥満者の増加と超高齢化社会により、今後ますます糖尿病患者が増加することが予想される。

糖尿病の治療は食事療法および運動療法が基本であり、患者自身が、糖尿病の病態を十分理解し、適切な食事療法と運動療法を行うよう指導する。HbA_{1c} 値、血糖値やその他の代謝指標を観察し、食事療法、運動療法の実施状況とその成果（代謝改善）について患者と話し合い、必要に応じて食事療法および運動療法の強化を指示する。これらを 2, 3 カ月続けても、なお、目標の血糖コントロールを達成できない場合には、薬物療法を行うこととされている（以上、糖尿病治療ガイドからの抜粋 [CTD 5.4-46_R13-3739]）。

経口血糖降下薬は、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）、食後過高血糖改善系（ α -グルコシダーゼ阻害薬）の薬剤に大別される。チアゾリジン薬は肥満およびインスリン抵抗性のある患者で効果は大きいですが、食事療法が不十分のままだと肥満が助長される。また、浮腫および心不全に注意を要する。ビグアナイド薬は特に肥満の 2 型糖尿病患者に適しているが、消化器症状および乳酸アシドーシスには注意を要し、腎機能が低下している患者に対しては投与禁忌である。スルホニル尿素薬は、作用が非常に強力であるが、経口血糖降下薬の中では低血糖の頻度が最も高く、さらに食事および運動療法が不十分な症例では肥満を助長することがある。また、長期的に投薬を続けた場合、血糖は次第に上昇することがある（二次無効）。グリニド薬は、スルホニル尿素薬と同様の機序でインスリン分泌を促進し、効果がより速やかに起こり、また短時間で消失する。しかし、血糖改善効果はスルホニル尿素薬ほど小さくなく、副作用として低血糖が起こり得る。DPP-4 阻害薬は単独では低血糖を起こしにくく、軽症の糖尿病患者にも使用しやすい一方で、スルホニル尿素薬と併用することによる重症低血糖症の可能性が存在する。 α -グルコシダーゼ阻害剤は、比較的軽症の患者から各種経口薬およびインスリンとの併用など、適応の幅は広いが、腹部膨満感や放屁、肝機能障害に注意が必要である。

2 型糖尿病患者では慢性的な腎障害の有病率が高い。Research Group of Diabetic Nephropathy が 2 型糖尿病患者 4328 人を対象に行った調査結果では、約 25%の患者が中等度から高度腎機能障害を有していて、中等度腎機能障害の患者は約 22%との報告がある [CTD 5.4-59_R13-5102]。中等度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対して、経口血糖降下薬の多くは、禁忌（メトホルミン）ないし慎重投与とされていて、血糖コントロールのための治療選択肢は限られている。

以上、現在用いられている経口血糖降下薬は、それぞれ様々な特徴があるものの、長期にわたり血糖コントロールを維持できない、あるいは使用の制限につながる副作用を伴うことがある。このため、血糖コントロールの持続的な改善をもたらす、低血糖のリスクが低く、また過体重や

高血圧などの心血管リスク因子の低減に寄与し、中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対しても、有効で安全に使用できる新たな経口血糖降下薬が求められている。

1.1.6 SGLT2 阻害薬の臨床的意義

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性であるため、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]。

1.1.7 エンパグリフロジンの臨床的位置付け

糖尿病治療ガイド [CTD 5.4-46_R13-3739] によると、糖尿病治療薬の選択に際しては、代謝異常の程度のみならず、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能、ならびにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価して、経口血糖降下薬かインスリン製剤か GLP-1 受容体作動薬か、さらにはどの種類の経口血糖降下薬を使用するかを決定するとされている。また、1 種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合は、作用機序の異なった薬を併用することも推奨されている。

エンパグリフロジンの作用機序はインスリン非依存性であるため、インスリン分泌障害患者およびインスリン抵抗性を有する患者のいずれに対しても効果を発揮する。このような特徴から、2 型糖尿病患者に対する第 1 選択薬としての使用のみならず、第 2 選択薬としても使用しやすく最適なプロファイルを有すると考えられる。また、本剤は膵臓に対して直接的に作用しないため、スルホニル尿素薬でしばしば問題となる膵 β 細胞の疲弊を起こす可能性はない。

現在市販されている経口血糖降下薬は、腎機能障害患者および肝機能障害患者に対して投与禁忌、慎重投与または用量調節というような投与制限が設けられているものも多いが、本剤の腎機能障害患者および肝機能障害患者に対する PK/PD および臨床試験の結果から (4.5 項参照)、エンパグリフロジンは中等度までの腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者 (高度腎機能障害患者に対しては臨床的に意味のある薬効が期待できないため対象外) および肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者患者に対して投与量を調節することなく使用することが可能である。

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グルコース排泄量の増加に伴い体重を減少させるため、肥満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

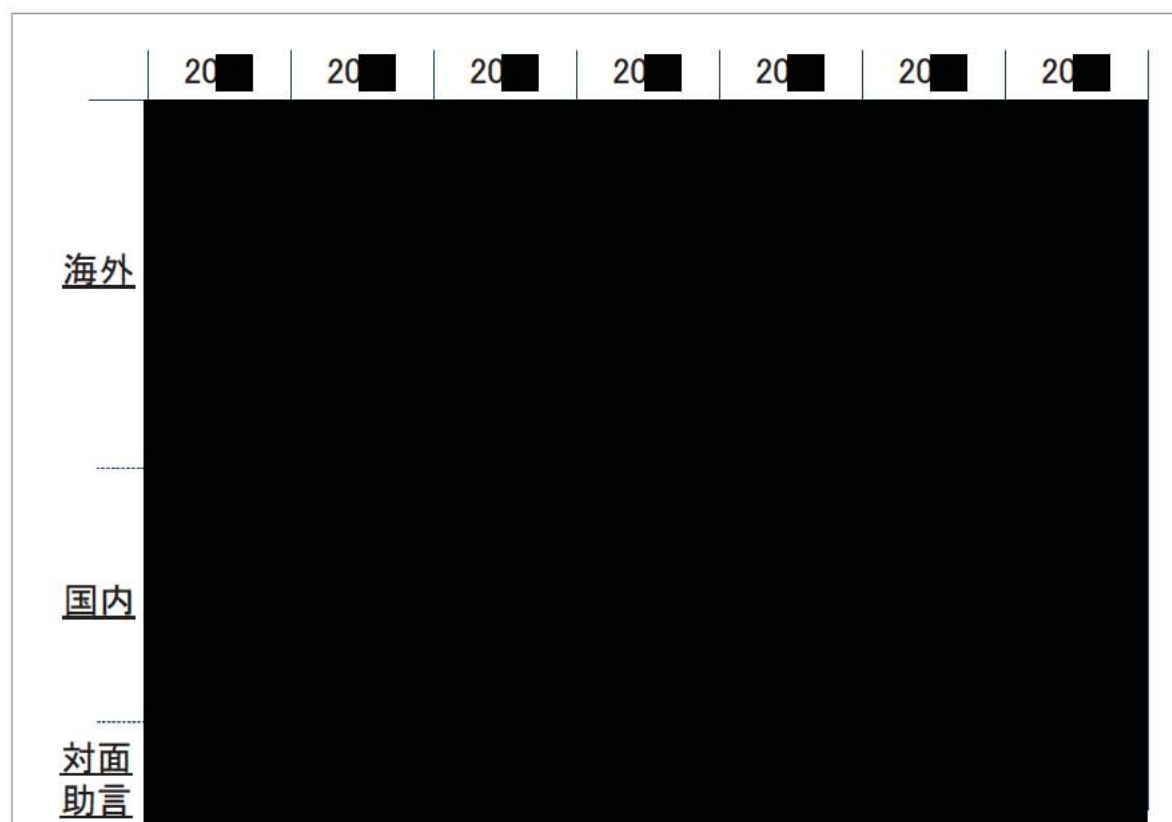
められていることから、糖尿病治療ガイド [CTD 5.4-46_R13-3739] で示されている 2 型糖尿病患者に対する治療方針に則した作用を有すると考えられる。

糖尿病治療薬全般的に、副作用として低血糖が懸念されるが、本剤の低血糖に関するリスクは低い。また、1 日複数回の投与が必要である経口血糖降下薬や、投与タイミングが細かく規定されている薬剤が多く存在する中、本剤は 1 日 1 回で効果を発揮し、食事のタイミングに関係なく服用できることから、服薬コンプライアンスに優れることが期待される。またエンパグリフロジンの臨床開発においては、これまでに国内外で 14500 人を超える被験者を登録してきたことから、大規模な安全性データベースを有している。

以上のことから、エンパグリフロジンは既存の経口血糖降下薬では満たされない多くの課題を解決することができる薬剤であり、2 型糖尿病の病態を問わず使用が可能となることから、2 型糖尿病患者に対する新たな選択肢として臨床的に意義があると考えられる。

1.2 開発の経緯

国内外の開発の経緯の概略を図 1.2: 1 に示した。



HV：健康被験者

T2DM：2 型糖尿病患者

図 1.2: 1 国内外の開発の経緯の概略

1.2.1 海外での開発の経緯

エンパグリフロジンの臨床開発は、最初に健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（1245.1 試験）を 20 年 月 から 月 に実施し、次に 2 型糖尿病患者を対象とした 8 日間の第 I 相反復投与試験（1245.2 試験）を実施した。その後、20 年 月 から 月 にかけて 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相 4 週間投与試験（1245.4 試験）を実施し、エンパグリフロジンの安全性、薬物動態および薬力学の検討を行った。薬物相互作用試験等を含めて実施した第 I 相試験は 31 試験（うち 2 試験は 2 型糖尿病患者を対象）である。

第 II 相試験としては、12 週間投与の後期第 II 相単独療法試験（1245.9 試験）および後期第 II 相メトホルミン併用試験（1245.10 試験）を、それぞれ 20 年 月 および 月 から 20 年 月 にかけて実施し、12 週間投与終了後は第 II 相延長長期試験（1245.24 試験）に移行した。また、インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験（1245.33 試験）を 20 年 月 から 20 年 月 に実施した。

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）を 20 年 月から 20 年 月にかけて実施した。これと並行して、1245.20 試験と同デザインで、ピオグリタゾンまたはピオグリタゾンとメトホルミンの併用による基礎治療、およびメトホルミンまたはメトホルミンとスルホニル尿素薬の併用による基礎治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（1245.19 試験および 1245.23 試験）を実施した。これらの 1245.19, 1245.20 および 1245.23 試験終了後は、国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）に移行して長期安全性および有効性を確認した。これらの試験に加え、メトホルミン併用グリメピリド対照比較試験（1245.28 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）および高血圧を有する 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1245.48 試験）を実施した。さらに、心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者での比較試験（1245.25 試験）を現在実施している（進行中）。

以上の試験および日本で実施した 3 つの臨床試験（1245.5 試験、1245.15 試験および 1245.38 試験）の結果を基に、2013 年 3 月 5 日に米国および EU で承認申請を行った。

1.2.2 日本における開発の経緯

日本では、最初に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。エンパグリフロジン 1～100 mg の用量範囲で、薬物動態は線形性を示した。また、曝露量（ C_{max} および AUC）は外国人健康成人での単回投与時（1245.1 試験）と比較して若干高い傾向を示したものの、薬力学的パラメータに大きな差はなかった。

欧米人 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジンを単回投与したとき（1245.2 試験）の薬物動態は、欧米人健康成人（1245.1 試験）への単回投与時の薬物動態と比べて大きな差はなく、さらに欧米人 2 型糖尿病患者に 8 日間反復投与（1245.2 試験）したときの曝露は用量に比例して上昇し、欧米人健康成人の単回投与後の薬物動態から予測される範囲であった。これらのことから、日本人健康成人および 2 型糖尿病患者の反復投与後の薬物動態も、日本人健康成人での単回投与から予測できる範囲と推測された。

20 年 月 日に 相談を、20 年 月 日に 相談を行った。
主な相談内容は、

であった。表 1.2.2: 1 に、機構からの意見および助言と、それに対する開発計画への反映結果を示す。

表 1.2.2: 1 機構からの意見／助言と、それに対する開発計画への反映（
相談および相談）

No	機関の意見／助言	開発計画への反映
1		
2		
3		
4		

表 1.2.2: 1 機構からの意見／助言と、それに対する開発計画への反映 (■■■■ ■■■■
■■■■相談および■■■■相談) (続き)

No	機構の意見／助言	開発計画への反映
5	■■■■	
6		
7		

引用元：[CTD 1.13.2-1, CTD 1.13.2-2]

これらの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、日本人健康被験者を対象とした単回漸増投与試験（1245.5 試験）に続き、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。また、1245.15 試験の結果と、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 4 週間反復投与試験（1245.4 試験：1245.15 試験と同デザイン）の結果を比べ、PK および PD において人種間に差がないと判断できた場合、国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）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）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）に参加することを計画した。

20■■年■■月から■■月に、日本人 2 型糖尿病患者を対象に 1245.15 試験を実施した。この結果と 1245.4 試験の結果を比較すると、日本人患者での曝露量が若干高い傾向がみられたが、24 時間尿

No	機構の意見／助言	開発計画への反映
1		
2		
3		

No	機構の意見／助言	開発計画への反映
4		
5		
6		
7		
8		

表 1.2.2: 2 機構からの意見／助言と、それに対する開発計画への反映 (██████████ ██████████
██████████ 相談および ██████████ 相談) (続き)

No	機構の意見／助言	開発計画への反映
9		
10		
11		
12		
13		
14		

20 年 月 日に、 相談を実施した。 に
 に
について、機構からの助言と共に、開発計画への反映を以下に示した。表 1.2.2: 3 に、機構からの意見および助言と、それに対する開発計画への反映結果を示す。

表 1.2.2: 3 機構からの意見／助言と、それに対する開発計画への反映 () 相談)

No	機構の意見／助言	開発計画への反映
1		
2		

引用元：[CTD 1.13.2-5]

20 年 月 から 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。

20 年 月 日に、 相談を行った [CTD 1.13.2-6]。相談内容は、 である。表 1.2.2: 4 に、機構からの意見および助言と、それに対する開発計画への反映結果を示す。

表 1.2.2: 4 機構からの意見／助言と、それに対する開発計画への反映 () 相談)

No	機構の意見／助言	開発計画への反映
1		

現在進行中の試験としては、20 年 月 から開始している第 III 相国際共同心血管イベント試験（1245.25 試験）に、20 年 月 から日本も参加している。さらに、今後は連続血糖測定器を用い血糖値のモニタリングを行う 4 週間投与試験を行う予定である。

1.3 データパッケージと申請適応症

2 型糖尿病の効能・効果取得を目指したエンパグリフロジンの臨床データパッケージを表 1.3: 1 に示した。また、参考として添付する試験の一覧を表 1.3: 2 に示した。

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」(平成 7 年 5 月 24 日, 薬審第 592 号), 「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) およびこれまでの機構相談での助言を踏まえ, 112 名の日本人 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン 25 mg (最大予定臨床用量) 1 日 1 回を 1 年間以上 (52 週間以上と定義した) 投与した。また, 同用量を 6 カ月以上 (24 週間以上と定義した) 投与した日本人 2 型糖尿病患者数は 296 名であり, ガイドラインでの規定を満たすものとする。

また, 「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」で求められている併用療法長期試験での患者数に関しては, 本剤の最大予定臨床用量 (25 mg) での 1 年間投与完了例数 (357 日以上と定義した) として, スルホニル尿素群で 129 名, ビグアナイド群で 63 名, チアゾリジン群で 125 名, α -グルコシダーゼ阻害薬群で 62 名, DPP-4 阻害薬群で 62 名, グリニド薬群で 63 名組入れていることから, ガイドラインでの規定を満たすものであると考える。

以上より, 本申請データパッケージは両ガイドラインに定められた要件を満たした臨床データパッケージであるとする。

2.5 臨床に関する概括評価

エンパグリフロジン

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

表 1.3: 1 日本国内外で実施したエンパグリフロジンの臨床試験（評価資料）

試験番号 添付資料番号	試験略名	実施 時期	対象	投与量（/日） 投与期間	実施 地域
生物薬剤学試験					
1245.51 [CTD 5.3.1.2-1_1245.51]	Trial formulation 2 (TF2) に対する市販予定製剤のエンパグリフロジンの相対バイオアベイラビリティ試験	2014-2015	健康男性/女性	25 mg 単回	海外
PK/PD 試験					
1245.1 [CTD 5.3.3.1-1_1245.1]	白人健康被験者を対象とした単回漸増投与試験	2014-2015	健康男性	0.5~800 mg 単回	海外
1245.5 [CTD 5.3.3.1-3_1245.5]	日本人健康被験者を対象とした単回漸増投与試験	2014-2015	健康男性	1~100 mg 単回	国内
1245.8 [CTD 5.3.3.1-2_1245.8]	ヒト ADME 試験	2014-2015	健康男性	[¹⁴ C] エンパグリフロジン 50 mg 単回	海外
1245.16 [CTD 5.3.4.1-1_1245.16]	QT/QTc 評価試験	2014-2015	健康男性/女性	25, 200 mg 単回 Moxi 400 mg 単回	海外
特定の集団を対象とした試験					
1245.12 [CTD 5.3.3.3-1_1245.12]	白人被験者を対象とした腎機能障害試験	2014-2015	腎機能正常/障害患者男女	50 mg 単回	海外
1245.13 [CTD 5.3.3.3-2_1245.13]	白人被験者を対象とした肝機能障害試験	2014-2015	肝機能正常/障害患者男女	50 mg 単回	海外
1245.53 [CTD 5.3.3.3-4_1245.53]	日本人 2 型糖尿病患者を対象とした腎機能障害試験	2014-2015	腎機能正常/障害患者男女	25 mg 単回	国内
食事の影響を検討する試験					
1245.79 [CTD 5.3.1.1-2_1245.79]	市販予定製剤（FF）を用いた食事の影響および用量比例性試験	2014-2015	健康男性/女性	10 mg, 25 mg 単回	海外
薬物相互作用試験					
1245.6 [CTD 5.3.3.4-1_1245.6]	メトホルミンとの薬物相互作用試験	2014-2015	健康男性	50 mg, Met:1000 mg bid 反復	海外
1245.7 [CTD 5.3.3.4-2_1245.7]	グリメピリドとの薬物相互作用試験	2014-2015	健康男性	50 mg 反復 Glim 1 mg 単回	海外
1245.17 [CTD 5.3.3.4-3_1245.17]	ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験	2014-2015	健康男性	50 mg 反復 Pio 45 mg 反復	海外
1245.18 [CTD 5.3.3.4-4_1245.18]	ワルファリンとの薬物相互作用試験	2014-2015	健康男性	25 mg 反復 War 25 mg 単回	海外
1245.27 [CTD 5.3.3.4-5_1245.27]	シタグリブチンとの薬物相互作用試験	2014-2015	健康男性	50 mg 反復 Sita 100 mg 反復	海外
1245.30 [CTD 5.3.3.4-6_1245.30]	リナグリブチンとの薬物相互作用試験	2014-2015	健康男性	50 mg 反復 Lina 5 mg 反復	海外
1245.40 [CTD 5.3.3.4-7_1245.40]	ジゴキシンとの薬物相互作用試験	2014-2015	健康男性/女性	25 mg 反復 Dig 0.5 mg 単回	海外
1245.41 [CTD 5.3.3.4-8_1245.41]	経口避妊薬（エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレル）との薬物相互作用試験	2014-2015	健康閉経前女性	25 mg 反復 EE 30 µg+Levo 150 µg 反復	海外
1245.42 [CTD 5.3.3.4-9_1245.42]	利尿薬（ヒドロクロロチアジドおよびトラセミド）との薬物相互作用試験	2014-2015	2 型糖尿病患者	25 mg 反復 HCT 25 mg 反復 TOR 5 mg 反復	海外
1245.43 [CTD 5.3.3.4-10_1245.43]	ベラパミルとの薬物相互作用試験	2014-2015	健康男性/女性	25 mg 単回 ベラパミル 120 mg 単回	海外
1245.45 [CTD 5.3.3.4-11_1245.45]	ラミプリルとの薬物相互作用試験	2014-2015	健康男性/女性	25 mg 反復 ラミプリル 5 mg 反復	海外
1245.50 [CTD 5.3.3.4-12_1245.50]	ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験	2014-2015	健康男性	10, 25, 50 mg 反復 Pio 45 mg 反復	海外

2.5 臨床に関する概括評価

エンバグリフロジン

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

表 1.3: 1 日本国内外で実施したエンバグリフロジンの臨床試験（評価資料）（続き）

試験番号 添付資料番号	試験略名	実施 時期	対象	投与量（/日） 投与期間	実施 地域
1245.58 [CTD 5.3.3.4-13_1245.58]	ゲムフィプロジルとの薬物 相互作用試験	2010- 2011	健康男性/女性	25 mg 単回 Gemf 600 mg bid 反復	海外
1245.63 [CTD 5.3.3.4-14_1245.63]	シンバスタチンとの薬物相 互作用試験	2010- 2011	健康男性/女性	25 mg 単回 Simva 40 mg 単回	海外
1245.83 [CTD 5.3.3.4-15_1245.83]	リファンピシンおよびプロ ベネシドとの薬物相互作用 試験	2010- 2011	健康男性/女性	10 mg 単回 Rif 600 mg 単回 Prob 500 mg bid 反復	海外
第 I 相試験, 第 II 相および第 III 相試験					
1245.4 [CTD 5.3.4.2-1_1245.4]	外国人 2 型糖尿病患者を対 象とした 4 週間反復投与試 験	2010- 2011	2 型糖尿病患者	10, 25, 100 mg 28 日間反復	海外
1245.15 [CTD 5.3.4.2-2_1245.15]	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	2010- 2011	2 型糖尿病患者	1, 5, 10, 25 mg 28 日間反復	国内
1245.20 [CTD 5.3.5.1-4_1245.20]	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	2010- 2011	2 型糖尿病患者	10, 25 mg, プラセボ Sita 100 mg 24 週間	海外 (日本 を含む)
1245.31 [CTD 5.3.5.1-7_1245.31]	国際共同第 III 相延長試験	2010- 2011 (中間解 析)	2 型糖尿病患者	10, 25 mg, プラセボ 76 週間 (先行試験を含 む)	海外 (日本 を含む)
1245.36 [CTD 5.3.5.1-9_1245.36]	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	2010- 2011	2 型糖尿病患者	10, 25 mg, プラセボ 52 週間	海外
1245.38 [CTD 5.3.5.1-10_1245.38]	国内第 II 相用量検討および 長期安全性試験	2010- 2011	2 型糖尿病患者	5, 10, 25, 50 mg, プ ラセボ, 12 週間+40 週 間	国内
1245.52 [CTD 5.3.5.2-2_1245.52]	国内第 III 相併用療法長期 投与試験	2010- 2011	2 型糖尿病患者	10, 25 mg, 52 週間	国内

表 1.3: 2 日本国外で実施したエンバグリフロジンの臨床試験（参考資料）

試験番号 添付資料番号	試験略名	実施 時期	対象	投与量（/日） 投与期間	実施 地域
第 I 相試験および臨床薬理試験等					
1245.3 [CTD 5.3.1.1-1_1245.3]	Trial formulation 1 (TF1) を 用いた食事の影響試験	2010- 2011	健康男性	50 mg 単回	海外
1245.2 [CTD 5.3.3.2-1_1245.2]	外国人 2 型糖尿病患者を対 象とした 8 日間反復漸増投 与試験	2010- 2011	2 型糖尿病患者男女	2.5~100 mg 8 日間反復	海外
1275.3 [CTD 5.3.1.2-2_1275.3]	エンバグリフロジンとリナ グリプチン配合錠の単剤併 用に対する相対バイオアペ イラビリティおよび食事の 影響試験	2010- 2011	健康男性/女性	25 mg/5 mg 単回	海外
1276.5 [CTD 5.3.1.2-3_1276.5]	エンバグリフロジンとメト ホルミン配合錠の単剤併用 に対する相対バイオアペイ ラビリティおよび食事の影 響試験	2010- 2011	健康男性/女性	12.5 mg/1000 mg 単回	海外
1276.9 [CTD 5.3.1.2-4_1276.9]	健康被験者を対象とした 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与 の比較	2010- 2011	健康男性/女性	10 mg 反復	海外

2.5 臨床に関する概括評価

エンパグリフロジン

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

表 1.3: 2 日本国外で実施したエンパグリフロジンの臨床試験（参考資料）（続き）

試験番号 添付資料番号	試験略名	実施 時期	対象	投与量（/日） 投与期間	実施 地域
1245.44 [CTD 5.3.3.3-3_1245.44]	中国人 2 型糖尿病患者を対象とした単回および 7 日間反復投与試験	2014 - 2015	2 型糖尿病患者男女	10 mg, 25 mg 単回, 反復	海外
第 II 相試験および第 III 相試験					
1245.9 [CTD 5.3.5.1-1_1245.9]	後期第 II 相単独療法試験	2014 - 2015	2 型糖尿病患者	5, 10, 25 mg 12 週間投与	海外
1245.10 [CTD 5.3.5.1-2_1245.10]	後期第 II 相メトホルミン併用療法試験	2014 - 2015	2 型糖尿病患者	1, 5, 10, 25, 50 mg 12 週間投与	海外
1245.19 [CTD 5.3.5.1-3_1245.19]	ビオグリタゾン [®] メトホルミン併用プラセボ対照試験	2014 - 2015	2 型糖尿病患者	10, 25 mg 24 週間投与	海外
1245.23 [CTD 5.3.5.1-5_1245.23]	メトホルミン [®] スルホニル尿素薬併用プラセボ対照試験	2014 - 2015	2 型糖尿病患者	10, 25 mg, プラセボ 24 週間	海外
1245.24 [CTD 5.3.5.2-1_1245.24]	1245.9 および 1245.10 試験からの延長長期試験	2014 - 2015	2 型糖尿病患者	10, 25 mg, メトホルミン, シタグリプチン, プラセボ 78 週間	海外
1245.25 [CTD 5.3.5.1-6_1245.25]	心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者での比較試験（中間解析）	2014 - 進行中	高リスクの 2 型糖尿病患者	10, 25 mg, 通常治療	海外
1245.33 [CTD 5.3.5.1-8_1245.33]	インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験	2014 - 2015	2 型糖尿病患者	10, 25 mg, プラセボ 78 週間	海外
1245.48 [CTD 5.3.5.1-11_1245.48]	高血圧を有する 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験	2014 - 2015	2 型糖尿病患者	10, 25 mg, プラセボ 12 週間	海外
1245.28 [CTD 5.3.5.1-12_1245.28]	メトホルミン併用グリメピリド対照比較試験（中間報告）	2014 - 2015 (進行中)	2 型糖尿病患者	25 mg, グリメピリド 104 週間	海外

以上の臨床試験成績に基づき、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンは、単独療法および他の経口糖尿病治療薬への追加療法として、「2 型糖尿病」の効能・効果にて承認申請を行うこととした。なお、エンパグリフロジン錠は、食前または食後に 1 日 1 回投与する。エンパグリフロジン 1 日 10 mg を開始用量とし、忍容性が示され、さらなる血糖コントロールを要する患者に対しては、最高 1 日 25 mg に増量することが可能である。ただし、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者には推奨されない。また、85 歳以上の患者での使用経験は少ないため、85 歳以上の患者への新たな投与は推奨されない。

1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

今回提出するすべての臨床試験は、治験実施計画書、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則、ICH の「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン」および各地域で適応される規制要件を遵守し実施した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

エンパグリフロジンは苛酷条件下でも極めて安定な化合物である。固体状態では、温度、湿度および光の影響を受けない。エンパグリフロジンは溶解性が高く、*in vitro*での膜透過性が低いいため、Biopharmaceutics Classification System (BCS [CTD 5.4.54_R09-2921]) クラス 3 に分類される。このクラスの薬剤では、製剤の溶出性ではなく薬物吸収（膜透過性）が吸収過程の律速である。したがって、製剤の違いはエンパグリフロジンのバイオアベイラビリティに大きな影響を与えないと考えられる。

長期間にわたる日々の治療には「経口投与」が最も適した投与経路であると考えられるので、エンパグリフロジンの製剤として錠剤を選択した。臨床試験用製剤 (TF) として 3 種類の錠剤、すなわち TF1, TF2, および市販予定製剤 (FF) を開発した。TF1 と TF2 は素錠であり、FF はヒプロメロースを基剤とする標準的なフィルムコートが施されたフィルムコート錠である。これら 3 種類の錠剤には同一の医薬品添加物を使用した（ただし、コーティング基剤は除く）。TF1 と TF2 は第 I 相および第 II 相試験で用いられた。FF は第 I 相試験の一部とすべての第 III 相試験で用いられた。基礎インスリンの投与を受けている患者を対象とした 1245.33 試験 [CTD 5.3.5.1-8_U-3817] では、TF2 が使用された。*in vitro*での溶出は速やかで、TF2 と FF で類似していた。1245.51 試験 [CTD 5.3.1.2-1_U-1756] の結果から、ヒトにおいて FF および TF2 は生物学的に同等であることが示され、*in vitro*での結果と一致していた。

エンパグリフロジン単剤のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響は、2 つの臨床試験で検討された。TF1 を用いた最初の試験 (1245.3 試験 [CTD 5.3.1.1-1_U-1977]) は探索的な試験であり、エンパグリフロジンの初期臨床開発を補助するために実施した。2 番目の試験は 1245.79 試験 [CTD 5.3.1.1-2_U-1744] であり、FF が用いられた。この試験では、高脂肪高カロリー食摂取後に 25 mg のエンパグリフロジンを投与した結果、空腹時と比較して AUC は 16%低下し、 C_{max} は 37%低下した。 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間 (CI) は、生物学的同等性の基準である 80~125%の範囲内であった。長期投与される薬剤では、望ましい有効性を示すために、投与間隔全体にわたる総曝露量の方が最高血漿中濃度より重要であると考えられる。したがって、エンパグリフロジンのバイオアベイラビリティに対して認められた食事の影響は臨床的に意味があるとは考えられず、エンパグリフロジンは食前、食後にかかわらず投与できると考えられる。詳細は、生物薬剤学に関する概括評価 [CTD 2.7.1] に記載した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

以下の項では、エンパグリフロジンの最も重要な薬物動態および薬力学的特徴の要約を示す。詳細は臨床薬理の概要 [CTD 2.7.2] に記す。

3.1 薬物動態

エンパグリフロジンの曝露量は、日本人で 1~100 mg の単回投与後および 1~25 mg 1 日 1 回反復投与後、ならびに外国人で 0.5~800 mg の単回投与後および 2.5~100 mg 1 日 1 回反復投与後に、用量に比例して増加した。エンパグリフロジンは経口投与後に速やかに吸収され、投与後約 1.5 時間で最高濃度に達した（日本人 2 型糖尿病患者、25 mg 反復経口投与後）。母集団 PK 解析から得られた定常状態での見かけの分布容積は 76.5 L であった。血漿中濃度-時間推移は、二相性の消失、すなわち、急速な分布相と緩やかな消失相を示した。エンパグリフロジンの終末相での見かけの消失半減期は 13.9 時間であり、母集団 PK 解析から得られた見かけの経口クリアランスは 11.0 L/h であった。エンパグリフロジンは投与 5 日目までに定常状態に達し、定常状態で最大 22% の累積が認められた。薬物動態に関して、健康被験者と 2 型糖尿病患者の間に臨床的に意味のある違いはみられなかった。

外国人健康被験者に [¹⁴C]-エンパグリフロジンの溶液を経口投与した後、放射能の 95% が糞中 (41%) または尿中 (54%) に排泄された。ヒト血漿中にエンパグリフロジン関連物質の総曝露の 10% 以上の曝露を示す「主要代謝物」に該当する代謝物は検出されなかった。血漿中で最も多く認められた代謝物は、3 種類のグルクロン酸抱合体 (2-O-, 3-O-, および 6-O-グルクロン酸抱合体) であった。糞中に回収された放射能の大半は未変化体であり、尿中に排泄された放射能の約半分は未変化体であった。

3.1.1 内因性要因

軽度、中等度、または高度の腎機能障害を有する日本人 2 型糖尿病患者 (1245.53 試験 [CTD 5.3.3.3-4_U-1584]) では、25 mg の単回投与後のエンパグリフロジンの AUC は正常腎機能患者と比べて、それぞれ約 29%, 44%, および 52% 増加した。第 II/III 相のデータを用いた母集団 PK 解析 [CTD 5.3.3.5-5] および外国人を対象とした腎機能障害試験 (1245.12 試験 [CTD 5.3.3.3-1_U-2920]) から同様の結果が得られた。曝露量の増加は 2 倍未満であること、また、種々の臨床試験 (1245.1 試験 [CTD 5.3.3.1-1_U-1237], 1245.2 試験 [CTD 5.3.3.2-1_U-1271], 1245.4 試験 [CTD 5.3.4.2-1_U-1970], 1245.5 試験 [CTD 5.3.3.1-3_U-3056], 1245.16 試験 [CTD 5.3.4.1-1_U-1908], 1245.38 試験 [CTD 5.3.5.1-10_U-1523]) に参加した被験者において最大予定臨床用量 (25 mg) よりも高い用量を投与した場合でも忍容性は良好であったことから、腎機能障害患者でみられた曝露量の増加は臨床的な安全性に影響を及ぼすとは考えられない。したがって、薬物動態の結果からは、腎機能障害患者においてエンパグリフロジンの用量調節は必要ないと考えられる。

Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度、または高度の肝機能障害を有する外国人被験者（1245.13 試験 [CTD 5.3.3.3-2_U-2121]）では、50 mg の単回投与後のエンパグリフロジンの AUC は正常肝機能被験者と比べて、それぞれ約 23%、47%および 75%増加した。腎機能障害被験者の場合と同様に、曝露量の増加は 2 倍未満であり、種々の臨床試験に参加した被験者において最大予定臨床用量（25 mg）よりも高い用量を投与した場合でも安全性および忍容性は良好であったことから、肝機能障害患者でみられた曝露量の増加は臨床的な安全性に影響を及ぼすとは考えられない。したがって、薬物動態の結果からは、肝機能障害患者において用量調節は必要ないと考えられる。

母集団 PK 解析 [CTD 5.3.3.5-5] に基づく、肥満度指数（BMI）の増加に伴うエンパグリフロジンの曝露量に臨床的に意味のある変化はみられず、BMI の値に基づく用量調節は必要ないと考えられる。エンパグリフロジンの曝露量に臨床的に意味のある男女差はみられず、性別に基づく用量調節は必要ないと考えられる。エンパグリフロジンの AUC は、白人と比べて日本人で 7.15% 高かった [CTD 5.3.3.5-5]。この差には臨床的に意味があるとは考えられず、したがって人種に基づく用量調節は不要である。50 歳の患者（正常腎機能と仮定）と比べ、65 歳および 75 歳の場合のエンパグリフロジンの AUC はそれぞれ 8.00%および 12.5%増加した。このエンパグリフロジンの AUC の変化は臨床的に意味があるとは考えられず、年齢に基づく用量調節は不要であると考えられる。

3.1.2 外因性要因

エンパグリフロジンの薬物相互作用の可能性を、外国人を対象とした複数の第 I 相試験で検討した。薬物相互作用試験に用いる薬剤として、エンパグリフロジンの薬物動態の特徴に基づき薬物相互作用の可能性があると予想される薬剤、または対象集団で重要かつ頻繁に処方される併用薬を選択した。

エンパグリフロジンの薬物動態は、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、ワルファリン、ベラパミル、ラミプリル、シンバスタチン、ヒドロクロロチアジド、およびトラセミドとの併用により影響を受けなかった。エンパグリフロジンの AUC は、ゲムフィブロジルとの併用時には 1.59 倍に（1245.58 試験 [CTD 5.3.3.4-13_U-2643]）、リファンピシンとの併用時には 1.35 倍に（1245.83 試験 [CTD 5.3.3.4-15_U-2462]）、プロベネシドとの併用時には 1.53 倍に（1245.83 試験 [CTD 5.3.3.4-15_U-2462]）上昇した。このエンパグリフロジンの曝露量に認められた増加の程度は臨床的に意味があるとは考えられず、ゲムフィブロジル、リファンピシン、またはプロベネシドとの併用時に用量調節は必要ないと考えられる。

一方、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、ジゴキシン、ラミプリル、シンバスタチン、ヒドロクロロチアジド、トラセミド、および経口避妊薬のいずれかと併用投与した場合、エンパグリフロジンは、これらの薬剤の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

3.2 薬力学

日本人 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジンを投与した結果、尿中グルコース排泄量は用量依存的に増加した（1245.15 試験 [CTD 5.3.4.2-2_U-2326]）。外国人 2 型糖尿病患者においても同様の結果が認められた（1245.2 試験 [CTD 5.3.3.2-1_U-1271] および 1245.4 試験 [CTD 5.3.4.2-1_U-1970]）。尿中グルコース排泄量はエンパグリフロジンの初回投与直後から増加し、24 時間の投与間隔にわたって持続し、4 週間の投与期間の終了時点でも維持されていた。24 時間累積尿中グルコース排泄量は、エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg 1 日 1 回 4 週間投与後で、それぞれ約 81 g/日および約 93 g/日（Day 27, 調整幾何平均値）であった（1245.15 試験 [CTD 5.3.4.2-2_U-2326]）。また、外国人（1245.4 試験 [CTD 5.3.4.2-1_U-1970]）、日本人（1245.15 試験 [CTD 5.3.4.2-2_U-2326]）および中国人（1245.44 試験 [CTD 5.3.3.3-3_U-1836]）のいずれの民族でも、10 mg 以上の投与量の尿中グルコース排泄量はほぼ同程度であり、尿中グルコース排泄量は 10 mg 以上でプラトーに達すると考えられた。日本人 2 型糖尿病患者において、尿中グルコース排泄量の増加の結果、FPG は初回投与直後から低下した（1245.15 試験 [CTD 5.3.4.2-2_U-2326]）。しかし、定常状態において尿量が著しく増加することはなかった（1245.15 試験 [CTD 5.3.4.2-2_U-2326]）。

エンパグリフロジンの曝露量-反応 (FPG および HbA_{1c}) 関係を、1245.2, 1245.4, 1245.9, 1245.10, 1245.15, 1245.19, 1245.20, 1245.23, 1245.33, 1245.36, 1245.38, 1245.53 試験のデータを用いて母集団 PK/PD 解析により検討した [CTD 5.3.3.5-5]。その結果、エンパグリフロジンの投与開始後 1~2 週間以内に FPG の低下量が最大に到達し、またエンパグリフロジンの投与開始から 12 週間後に HbA_{1c} の変化量はほぼ最大に達すると考えられた [CTD 2.7.2_1.4 項参照]。FPG および対応する HbA_{1c} の反応は、曝露量とベースラインの FPG および HbA_{1c} の影響を受けた。さらに、FPG と HbA_{1c} に対する最大効果は eGFR の低下により低下した。基準とするベースラインの HbA_{1c} を 8.0%とした場合に予想される HbA_{1c} のプラセボ群に対するエンパグリフロジン 25 mg 投与群での最大低下量は 0.7%であった。エンパグリフロジン 24 週間投与により、FPG および HbA_{1c} に対して、10 mg 投与で最大効果の 80%、25 mg 投与で 90%が得られることが示された。シミュレーションにより、HbA_{1c} の低下は、エンパグリフロジン 10 mg を 1 日 1 回投与した場合に比べ、25 mg の 1 日 1 回投与でより大きく低下することが示された。ベースラインの FPG および HbA_{1c} 値による、これらの用量間の HbA_{1c} 低下量の差への大きな影響はなかった。

さらに、選択した 3 つの忍容性評価項目に関して曝露量-反応関係を評価した。尿路感染、性器感染、および低血糖症を発現した患者の割合に、エンパグリフロジンの曝露量の増加に伴う有意な増加はみられなかった。しかし、性器感染については、曝露量と関係なく、プラセボを服用した患者と比べてエンパグリフロジンを服用した患者で発現割合が高かった（尿路感染および低血糖症についてはこのような傾向は認められなかった） [CTD 2.7.2_2.30 項参照]。

健康被験者を対象とした綿密な QT/QTc 評価試験の結果、25 mg（最大予定臨床用量）および 200 mg（最大予定臨床用量を上回る用量）のエンパグリフロジンの単回経口投与で QT（c）間隔の延長はみられなかった（1245.16 試験 [CTD 5.3.4.1-1_U■■-1908]）。

4. 有効性の概括評価

本項では、2 型糖尿病患者を対象にエンパグリフロジンの有効性を評価した、表 4: 1 に示す 6 つの試験のうち、単独療法としては国内第 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（1245.20 試験）および国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）を、併用療法としては国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）の成績を中心に記載する。さらに、本剤の腎機能障害患者に対する有効性を検討するため、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）を評価資料として含めた。なお、参考として海外で実施されたインスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験（1245.33 試験）の成績も記載する。

表 4: 1 有効性の評価に用いた臨床試験

試験番号 (資料番号)	試験略名	エンパグリフロジンの 1 日用量 (1 日 1 回)	投与期間	評価/ 参考
1245.38 [CTD 5.3.5.1-10]	国内第 II 相用量検討および長期安全性試験	5, 10, 25, 50 mg	12 週間+ 40 週間	評価
1245.20 [CTD 5.3.5.1-4]	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	10, 25 mg	24 週間	評価
1245.31 [CTD 5.3.5.1-7]	国際共同第 III 相延長試験（中間解析） （1245.20, 1245.19, 1245.23 試験からの延長）	10, 25 mg	52 週間 ¹⁾	評価
1245.52 [CTD 5.3.5.2-2]	国内第 III 相併用療法長期投与試験	10, 25 mg	52 週間	評価
1245.36 [CTD 5.3.5.1-9]	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	10, 25 mg	52 週間	評価
1245.33 [CTD 5.3.5.1-8]	インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験	10, 25 mg	78 週間	参考

1) 先行試験の投与期間 24 週間を含む。あらかじめ計画していた中間解析から得られた 52 週間の有効性データが、有効性の評価に含まれる。予定総投薬期間（先行試験+延長試験）は 76 週間である。

4.1 重要な試験の特徴に関する考察

4.1.1 試験デザインと治療対象

4.1.1.1 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

血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、プラセボを対照としてランダム化、二重盲検、並行群間比較法により、エンパグリフロジン（5 mg, 10 mg, 25 mg または 50 mg）を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性を検討した（第 1 治療期）。対象患者は、薬剤未治療患者（同意取得前 10 週間以内に糖尿病治療薬による治療を受けていない患者）および経口糖尿病治療薬 1 剤で治療を受けていた患者（同意取得前 10 週間以内に用法・用量の変更がない患者）とし、後者の場合は合計で 6 週間（プラセボ導入期を含む）のウォッシュアウト期を設けた。プラセボ導入期での HbA_{1c} が基準（HbA_{1c} : 7%以上, 10%以下 [NGSP]）を満たした患者が治療期に移行した。12 週間の投与終了後、エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群の患者はそのままの用

量で合計 52 週後まで投与を継続し、プラセボ群、エンパグリフロジン 5 mg 群および 50 mg 群の患者は、エンパグリフロジン 10 mg または 25 mg 投与に変更し、さらに 40 週間投与した（第 2 治療期）。なお、これらの投与薬剤の変更は、ランダム化割付け時点であらかじめ決められていた。

4.1.1.2 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）

：評価資料

日本人患者が参加した本試験では、血糖コントロールが不十分な薬剤未治療の 2 型糖尿病患者（HbA_{1c}：7.0%以上、10%以下 [NGSP]）を対象に、ランダム化、プラセボおよび実薬対照（シタグリプチン）、二重盲検、並行群間比較法により、2 用量のエンパグリフロジン（10 mg および 25 mg の 1 日 1 回）を 24 週間投与したときの有効性を検討した。また、スクリーニング時の HbA_{1c} が 10%より高い患者を、エンパグリフロジン 25 mg のオープンラベル群に含めた。なお、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。

4.1.1.3 国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）：評価資料

本試験は、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）、ピオグリタゾンまたはピオグリタゾンとメトホルミンの併用による基礎治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（1245.19 試験）、およびメトホルミンまたはメトホルミンとスルホニル尿素薬の併用による基礎治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（1245.23 試験）からの延長長期投与試験であり、それぞれ、先行した試験で割付けられた薬剤を、二重盲検下でさらに 52 週間継続投与した。本有効性の概括評価では、1245.31 試験で集積したデータのうち、1245.20 試験から移行した患者での解析結果のみを記載した。

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

既承認の経口糖尿病治療薬であるスルホニル尿素薬、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、またはグリニド薬による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者（スクリーニング時の HbA_{1c}：7.0%以上、10%以下 [NGSP]）を対象に、並行群間、ランダム化、二重盲検法（エンパグリフロジンの 2 用量内）によりエンパグリフロジン（10 mg および 25 mg の 1 日 1 回投与）を 52 週間投与したときの有効性を検討した。このうち、スルホニル尿素薬を基礎治療とする群ではメトホルミンの対照群を設けたが、スクリーニング時の推算糸球体濾過率（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者はすべてエンパグリフロジン群に割付けた。

4.1.1.5 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

軽度 (CKD 診療ガイドライン 2013 年度版で定義される CKD ステージ G2) , 中等度 (CKD ステージ G3a および G3b) または高度腎機能障害 (CKD ステージ G4) を有する 2 型糖尿病患者 (スクリーニング時 : HbA_{1c} : 7.0%以上, 10%以下 [NGSP]) を対象として, ランダム化, プラセボ対照, 二重盲検, 並行群間比較法により, エンパグリフロジン (10 mg および 25 mg の 1 日 1 回投与) を 52 週間投与したときの有効性を検討した。本試験では, 軽度腎機能障害患者以外でのエンパグリフロジン 10 mg 群の設定を行わなかったため, 母集団 PK/PD 解析 [CTD 5.3.3.5-3_U-2525] より得られたモデルを用いて, 中等度腎機能障害患者 A ($eGFR$: 45 ~ <60 mL/min/1.73 m²) にエンパグリフロジン 25 mg または 10 mg を投与したときの HbA_{1c} 推移を, シミュレーション (1000 回試行) により推定した [CTD 5.3.3.5-6] 。本試験には日本人患者は参加していない。

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

(1245.33 試験) : 参考資料

本試験は, 基礎インスリンで治療されている 2 型糖尿病患者を対象として, ランダム化, 二重盲検, 並行群間比較法によりエンパグリフロジン (10 mg および 25 mg の 1 日 1 回投与) を 18 週間投与したときの有効性を検討する国際共同第 II 相試験である。18 週間の投与終了後はさらに 60 週間延長し, 合計 78 週間の投与を行った。投与開始後 18 週までは, 基礎インスリンの投与量の変更は認めなかった。なお, 本試験には日本人患者は参加していない。

4.1.2 統計解析

患者の背景の分布を均一にするために, すべての試験において, スクリーニング時またはプラセボ導入期の HbA_{1c} の値 (8.5%未満, または 8.5%以上 ; ただし, 1245.52 試験のみ 8.0%未満, または 8.0%以上) により層別化してランダム化割付けを行った。さらに, インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (1245.33 試験) を除き, ベースラインの腎機能, また, 試験によりその他の割付け因子 (実施地域, 基礎治療薬等) を加えて層別化した。

有効性の主解析には intention-to-treat の原則に則った最大の解析対象集団 (FAS) を用いた。有効性の解析では, 欠測値は直前の値で補完する方法 (LOCF) を用いた。治験薬投与期間中, 救済治療薬を使用した後に測定した値は欠測値とし, これらの欠測値を LOCF により補完した。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, 降圧薬を新たに開始した, または用量を変更した後に測定した血圧値は欠測値とし, これらの欠測値を LOCF により補完した。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, 投与 12 週後の HbA_{1c} のベースラインからの変化量 (FAS [LOCF]) に関して, 薬剤, ベースライン $eGFR$, 糖尿病の前治療薬の数を固定効果, ベースラインの HbA_{1c} 値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を行った。1245.20 試験では, 投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの変化量 (FAS [LOCF])

に関して、薬剤、地域、ベースライン eGFR を固定効果、ベースラインの HbA_{1c} 値を共変量とした ANCOVA を行った。国際共同第 III 相延長試験 (1245.31 試験) では、1245.20 試験から 1245.31 試験に移行した患者に対して、1245.20 試験と同様のモデルを用いた解析を行った。また、国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験) では、投与 52 週後の HbA_{1c} のベースラインからの変化量 (FAS [LOCF]) に関して、薬剤、ベースライン eGFR を固定効果、ベースラインの HbA_{1c} 値を共変量とした ANCOVA を行った。腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (1245.36 試験) では、投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの変化量 (FAS [LOCF]) に関して、薬剤、ベースライン eGFR、糖尿病の前治療薬を固定効果、ベースラインの HbA_{1c} 値を共変量とした ANCOVA を行った。インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (1245.33 試験) では、投与 18 週後の HbA_{1c} のベースラインからの変化量 (FAS [LOCF-18]) に関して、薬剤、地域を固定効果、ベースラインの HbA_{1c} 値を共変量とした ANCOVA を行った。有効性のカテゴリカルデータに対する解析では、non-completers considered failure 法 (NCF, 途中中止例を未達成とみなす方法) を用いて欠測値の補完を行った。

4.1.3 人口統計学的特性および有効性変数のベースライン値の特性

4.1.3.1 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

対象患者の人口統計学的特性は投与群間 (プラセボ群, エンパグリフロジン 5 mg 群, 10 mg 群, 25 mg 群, 50 mg 群) でおおむねバランスがとれていた。547 名全員が日本人で、そのうち男性の割合は 75.0% であった。平均年齢は 57.5 歳, BMI の平均値は 25.5 kg/m² であった。eGFR (MDRD 式に基づく) で定義する腎機能分類では、腎機能正常患者が 33.6%, 軽度腎機能障害患者が 65.1%, 中等度腎機能障害患者が 1.3% であった。高血圧の合併症を有していた患者は 43.1% であった。糖尿病の診断から同意取得までの期間が 5 年超の患者の割合は 48.6% であった。

有効性変数のベースライン値の特性は、投与群間でおおむねバランスがとれていた。HbA_{1c}, 空腹時血糖, 体重, 収縮期血圧, および拡張期血圧のベースラインの全体の平均値は、それぞれ 7.95%, 156.2 mg/dL, 69.15 kg, 129.2 mmHg および 78.7 mmHg であった。ベースライン時点で血圧がコントロールされていた (収縮期血圧 < 130 mmHg かつ拡張期血圧 < 80 mmHg) 患者の割合は全体で 41.1% であった。

4.1.3.2 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) : 評価資料

本試験では、アジア、欧州および北米の 9 カ国の計 123 施設 (日本 12 施設) から計 1556 名 (日本人患者 195 名) を登録し、うち 866 名 (日本人患者 170 名) を二重盲検パートの 4 投与群 (プラセボ群 219 名 [日本人患者 41 名], エンパグリフロジン 10 mg 群 216 名 [43 名], エンパグリフロジン 25 mg 群 216 名 [45 名], シタグリブチン 100 mg 群 215 名 [41 名]) に割付け、81 名 (日本人患者 10 名) をオープンラベルのエンパグリフロジン 25 mg 群に組入れた。

二重盲検パートに割付けられた患者の人口統計学的特性は投与群間（プラセボ群，エンパグリフロジン 10 mg 群，25 mg 群，およびシタグリブチン群）でおおむねバランスがとれていた。全体での男性患者の割合は 61.9%，人種ではアジア人は 62.7%，白人は 34.9%であった。平均年齢は 55.0 歳，平均 BMI は 28.5 kg/m² であった。ほとんどの患者の腎機能（eGFR [MDRD 式] に基づく）は正常（42.3%）または軽度腎機能障害（53.2%）であり，中等度腎機能障害患者の割合は 4.5%であった。高血圧の合併症を有していた患者は 51.5%であった。糖尿病の診断から同意取得までの期間が 5 年超の患者の割合は 21.8%であった。

二重盲検パートの有効性変数のベースラインの平均値は，HbA_{1c} が 7.89%，FPG が 152.2 mg/dL，体重が 78.99 kg，収縮期血圧が 131.5 mmHg，拡張期血圧が 79.1 mmHg であった。血圧がコントロール（収縮期血圧 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg 未満）されている患者の割合は 38.2%であった。なお，オープンラベルのエンパグリフロジン 25 mg 群の HbA_{1c}，FPG，体重，収縮期血圧，および拡張期血圧のベースラインの平均値は，それぞれ 11.56%，234.3 mg/dL，81.36 kg，129.6 mmHg および 81.3 mmHg であった。

二重盲検パートに割付けられた日本人患者の人口統計学的特性は投与群間（プラセボ群，エンパグリフロジン 10 mg 群，25 mg 群，およびシタグリブチン群）でおおむねバランスがとれていた。男性患者の割合は 77.1%，平均年齢は 56.7 歳，平均 BMI は 25.7 kg/m² であった。ほとんどの患者の腎機能（eGFR [MDRD 式] に基づく）は，正常（49.4%）または軽度腎機能障害（50.0%）であり，中等度腎機能障害患者はプラセボ群の 1 名のみであった。高血圧の合併症を有していた患者は 45.3%であった。糖尿病の診断から同意取得までの期間が 5 年超の患者の割合は 38.2%であった。

二重盲検パートに割付けられた日本人患者のベースライン時の平均 HbA_{1c} は 7.89%，平均空腹時血糖は 152.2 mg/dL，平均体重は 70.49 kg，平均収縮期血圧は 129.9 mmHg，平均拡張期血圧は 79.1 mmHg であった。ベースライン時点で血圧がコントロールされていた患者の割合は 42.9%であった。

国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）は 1245.20 試験からの継続投与試験であり，解析対象の患者集団は 1245.20 試験の解析対象集団と同じであることから，1245.31 試験の人口統計学的特性および有効性変数のベースライン値の特性の記載は省略した。

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

基礎治療薬（スルホニル尿素薬，ビッグアナイド薬，チアゾリジン薬，α-グルコシダーゼ阻害薬，DPP-4 阻害薬，またはグリニド薬）ごとの人口統計学的特性は，各基礎治療薬群内でおおむねバランスがとれていた。各基礎治療薬群の平均年齢は 57.1～62.7 歳，平均 BMI は 24.9～26.8 kg/m²，男性の割合は 60.9～79.1%であった。また，高血圧の合併症を有していた患者は 51.4～64.7%で，

糖尿病の診断から同意取得までの期間が 5 年超の患者の割合は 48.9～71.1%であった。MDRD 式を用いて算定したベースライン eGFR の平均値は、83.4～88.1 mL/min/1.73 m²であった。

有効性変数のベースライン値の特性は、基礎治療群内の投与群間でおおむねバランスがとれていた。各基礎治療薬群／投与群の HbA_{1c} のベースラインの平均値は 7.67～8.01%, FPG のベースラインの平均値は 139.6～161.6 mg/dL, 体重のベースラインの平均値は 66.3～73.4 kg, 収縮期血圧のベースラインの平均値は 131.0～134.9 mmHg, 拡張期血圧のベースラインの平均値は 77.4～79.5 mmHg であった。

4.1.3.4 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

軽度腎機能障害（CKD 診療ガイドラインで定義される CKD ステージ G2）

eGFR で分類した軽度腎機能障害患者グループでの各投与群の男性の割合は 58.9～62.9%, 平均年齢は 62.0～63.2 歳, 平均 BMI は 30.8～32.4 kg/m²であり, 白人の割合は 66.0～70.4%であった。ベースラインの eGFR（MDRD 式に基づく）の平均値は、グループ全体で 71.6 mL/min/1.73 m²であった。ほとんどの患者が高血圧の合併症を有しており, 糖尿病の罹病期間は 5 年を超えていた。

有効性変数のベースライン値の特性は、投与群間でおおむねバランスがとれていた。HbA_{1c} のベースラインの平均値は 7.96～8.09%, FPG のベースラインの平均値は 144.8～148.4 mg/dL, 体重のベースラインの平均値は 86.0～92.1 kg, 収縮期血圧のベースラインの平均値は 133.7～137.4 mmHg, 拡張期血圧のベースラインの平均値は 76.5～77.5 mmHg であった。

中等度腎機能障害（CKD 診療ガイドラインで定義される CKD ステージ G3a および G3b）

eGFR で分類した中等度腎機能障害患者グループの各投与群の男性の割合は 56.7～57.2%, 平均年齢は 64.6～65.1 歳, 平均 BMI は 30.2～30.3 kg/m²であった。中等度腎機能障害患者のグループでは白人の割合は 54.5～57.8%であった。ベースラインの eGFR（MDRD 式に基づく）の平均値は、グループ全体で 44.9 mL/min/1.73 m²であった。ほとんどの患者が高血圧の合併症を有しており, 糖尿病の罹病期間は 5 年を超えていた。

有効性変数のベースライン値の特性は、投与群間でおおむねバランスがとれていた。HbA_{1c} のベースラインの平均値は 8.03～8.04%, FPG のベースラインの平均値は 142.8～143.8 mg/dL, 体重のベースラインの平均値は 82.5～83.2 kg, 収縮期血圧のベースラインの平均値は 136.4～136.6 mmHg, 拡張期血圧のベースラインの平均値は 74.6～75.2 mmHg であった。

高度腎機能障害（CKD 診療ガイドラインで定義される CKD ステージ G4）

eGFR で分類した高度腎機能障害患者グループの各投与群の男性の割合は 51.4～56.8%, 平均年齢は 62.9～65.4 歳, 平均 BMI は 29.0～31.8 kg/m²であった。高度腎機能障害患者のグループで

は白人の割合は 48.6～51.4%であった。ベースラインの eGFR（MDRD 式に基づく）の平均値は、グループ全体で 23.2 mL/min/1.73 m²であった。ほとんどの患者が高血圧の合併症を有しており、糖尿病の罹病期間は 5 年を超えていた。

有効性変数のベースライン値の特性は、投与群間でおおむねバランスがとれていた。HbA_{1c} のベースラインの平均値は 8.06～8.16%，FPG のベースラインの平均値は 147.3～157.1 mg/dL，体重のベースラインの平均値は 77.9～84.1 kg，収縮期血圧のベースラインの平均値は 145.0～146.2 mmHg，拡張期血圧のベースラインの平均値は 77.2～77.9 mmHg であった。

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

エンパグリフロジン 10 mg 群、25 mg およびプラセボ群の男性患者の割合は 54.4～59.0%，白人の割合は 68.9～70.9%であった。平均年齢は 58.7～59.3 歳，平均 BMI は 31.3～32.5 kg/m²であった。ベースラインの eGFR（MDRD 式に基づく）の平均値は、プラセボ群、エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群で 82.6，85.2，82.7 mL/min/1.73 m²であった。各投与群の腎機能正常患者は 31.6～37.9%，軽度腎機能障害患者が 48.5～50.4%，中等度腎機能障害患者が 12.1～17.9%の割合で、高度腎機能障害患者はエンパグリフロジン 10 mg 群の 2 名（1.5%）のみであった。ほとんどの患者で高血圧の合併症を有していた。HbA_{1c}，FPG，体重，収縮期血圧，および拡張期血圧のベースラインの全体の平均値は、それぞれ 8.23%，143.0 mg/dL，91.8 kg，133.5 mmHg および 78.4 mmHg であった。全体の 27.0%の患者はベースライン時点で血圧がコントロールされていた。

4.2 有効性に関する主要な分析

2 型糖尿病患者に対するエンパグリフロジンの有効性の評価試験では、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た。また、HbA_{1c} 以外の血糖コントロールの指標として FPG のベースラインからの変化量，血糖コントロール以外で本剤の効果が期待できる項目として体重および血圧のベースラインからの変化量を副次評価項目として設定した。本項では、以下の試験での HbA_{1c}，FPG，体重および血圧に対するエンパグリフロジンの効果について記載する。なお、国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）の結果については 6.1.2.1.2 項に示している。その他の有効性評価項目に関する成績は、「2.7.3 臨床的有効性」および「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示している。

- 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）

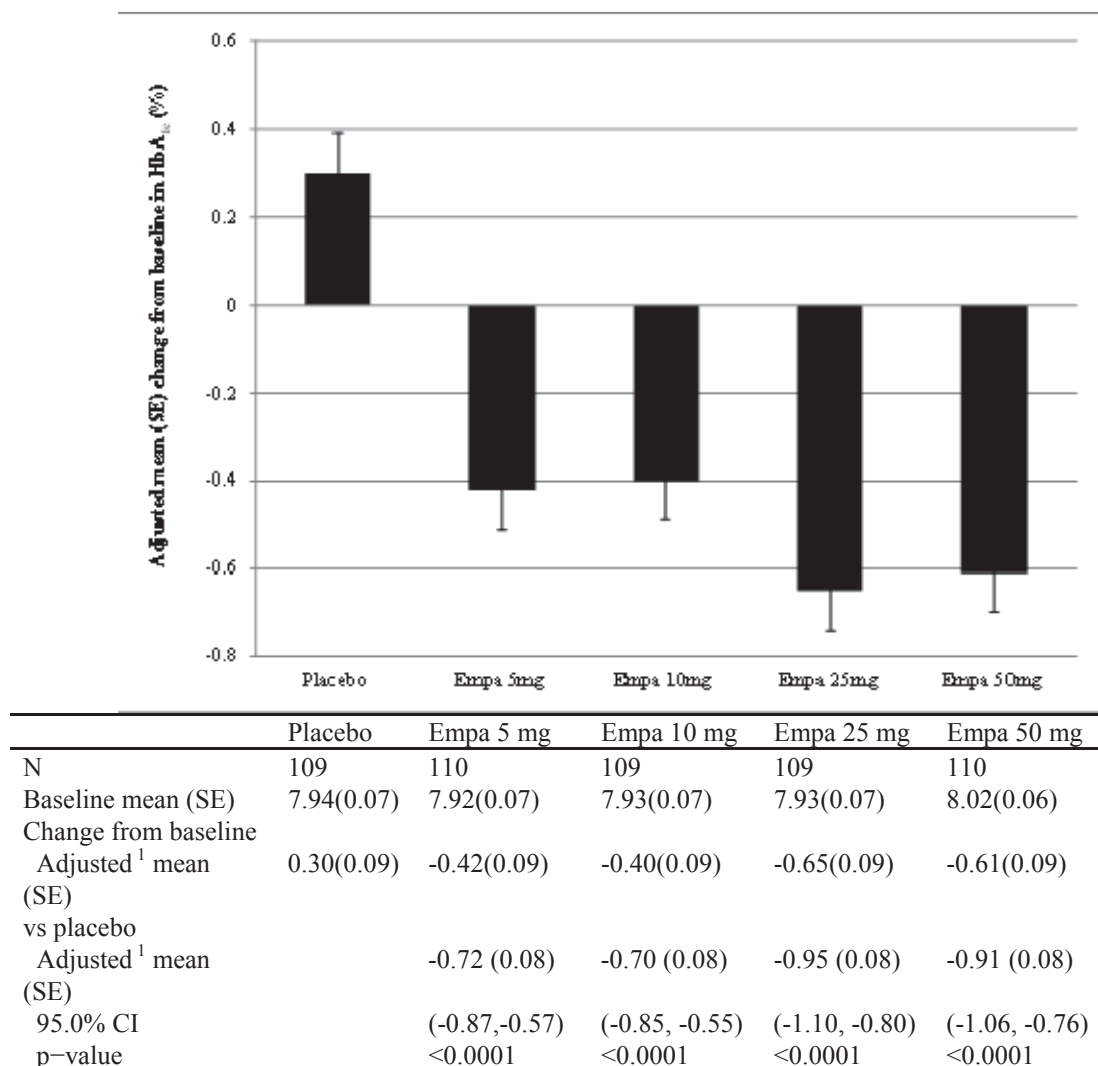
- インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (1245.33 試験)

4.2.1 HbA_{1c}

4.2.1.1 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

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 4.2.1.1: 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 5 mg 群で -0.72% (95% CI : -0.87 ~ -0.57) , 10 mg 群で -0.70% (95% CI : -0.85 ~ -0.55) , 25 mg 群で -0.95% (95% CI : -1.10 ~ -0.80) , および 50 mg 群で -0.91% (95% CI : -1.06 ~ -0.76) であり、すべての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 5 mg 群、10 mg 群、25 mg 群 および 50 mg 群で、それぞれ 2.8%, 26.2%, 19.0%, 32.1% および 32.7% であり、すべての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]。



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 4.2.1.1: 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)

4.2.1.2 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)：評価資料

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 4.2.1.2: 1 に示した。試験全体の結果と日本人部分集団の結果の比較に関しては、本稿 4.6.3 項に記載した。

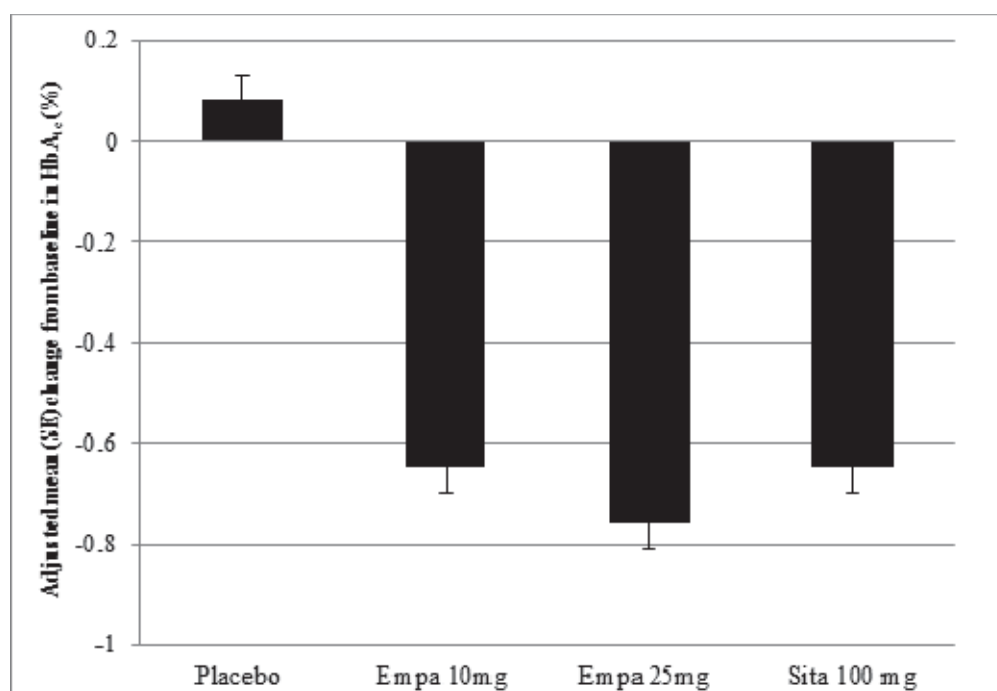
投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量のプラセボ群に対する差は、エンパグリフロジン 10 mg 群では -0.74% (97.5% CI: -0.91 ~ -0.57)，25 mg 群では -0.85% (97.5% CI: -1.02 ~ -0.68) であり、いずれの用量でもプラセボと比較して統計学的に有意な HbA_{1c} の低下が認めら

2.5 臨床に関する概括評価

エンパグリフロジン

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

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 4.2.1.2: 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)

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]。

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

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 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 4.2.1.3: 1 に示した。

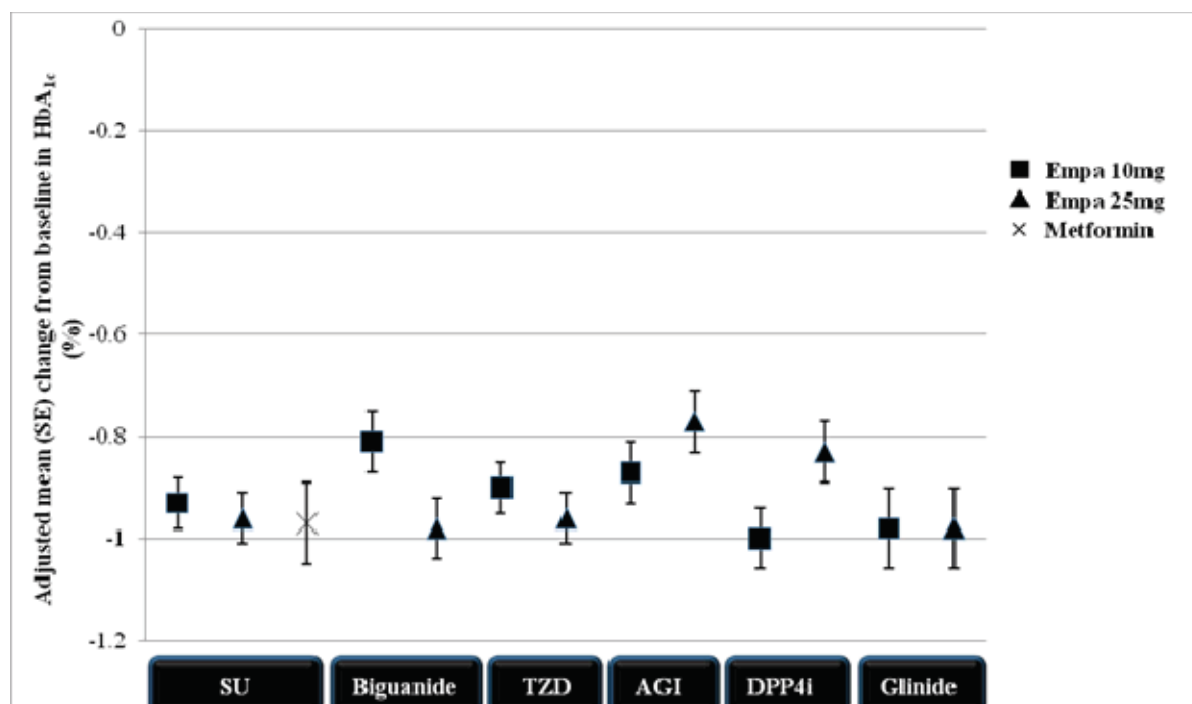
投与 52 週後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量は、スルホニル尿素薬を基礎治療薬とする患者では、エンパグリフロジン 10 mg 群, 25 mg 群およびメトホルミン群でそれぞれ -0.93%, -0.96%, および -0.97%であった。また、ビグアナイド薬を基礎治療薬とする患者では、エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群でそれぞれ -0.81%および -0.98%, チアゾリジン薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ -0.90%および -0.96%, α -グルコシダーゼ阻害薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ -0.87%および -0.77%,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

2.5 臨床に関する概括評価

エンパグリフロジン

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 4.2.1.3: 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)

4.2.1.4 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

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 4.2.1.4: 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 m²]) 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 m²]) 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]。

表 4.2.1.4: 1 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)

		Baseline		Change from baseline		Difference from placebo		
Trial/ treatment group	N	HbA _{1c} , 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

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

投与 18 週 (インスリンの用量一定とした期間) 後の HbA_{1c}のベースラインからの調整平均変化量 (FAS [LOCF-18]) のプラセボ群との差は、エンパグリフロジン 10 mg 群で-0.56% (95% CI :

-0.75~-0.36) , 25 mg 群で-0.70% (95% CI : -0.90~-0.50) であり, いずれの用量でも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 [CTD 2.7.3_表 3.2.1.5.1:1 参照] 。

また, ベースライン時点で HbA_{1c} が 7.0%以上の患者のうち, 投与 18 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 5.5%, 18.0%, および 19.5%であり, いずれの用量でも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 3.2.1.5.2: 1 参照] 。

4.2.2 空腹時血糖 (FPG)

4.2.2.1 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

投与 12 週後の FPG のベースラインからの調整平均変化量 (FAS [LOCF]) のプラセボ群との差は, エンパグリフロジン 5 mg 群で-26.70 mg/dL (95% CI: -31.61~-21.80), 10 mg 群で-29.34 mg/dL (95% CI : -34.25~-24.42) , 25 mg 群で-37.75 mg/dL (95% CI : -42.66~-32.84) および 50 mg 群で-36.60 mg/dL (95% CI : -41.51~-31.69) であり, すべてのエンパグリフロジン群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下を示した [CTD 2.7.3_表 3.2.2.1.1: 1 参照] 。

4.2.2.2 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) : 評価資料

投与 24 週後の FPG のベースラインからの調整平均変化量 (FAS [LOCF]) のプラセボ群との差は, エンパグリフロジン 10 mg 群で-31.1 mg/dL (95% CI : -36.7~-25.5) , 25 mg 群で-36.0 mg/dL (95% CI: -41.6~-30.4) であり, いずれもプラセボ群と比較して有意な FPG の低下が認められた。また, 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 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。FPG のベースラインからの調整平均変化量のシタグリブチン 100 mg 群に対する差は, エンパグリフロジン 10 mg 群では-12.4 mg/dL (95% CI: -18.0~-6.7), 25 mg 群では-17.3 mg/dL (95% CI : -22.9~-11.6) であった [CTD 2.7.3_3.2.2.2.1 項] 。

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

投与 52 週後の FPG のベースラインからの調整平均変化量 (FAS [LOCF]) 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-26.35 mg/dL, -30.50 mg/dL, および-20.72 mg/dL 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-16.43 mg/dL および-23.61 mg/dL, チアゾリジン薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ-23.82 mg/dL および-26.76 mg/dL, 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-24.03 mg/dL および-23.70 mg/dL, DPP-4 阻害薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ-25.21 mg/dL および-20.32 mg/dL, グリニド薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ-31.00 mg/dL および-33.05 mg/dL であった [CTD 2.7.3_表 3.2.2.3.1: 1 参照] 。

4.2.2.4 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

投与 24 週後の FPG 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-19.6 mg/dL（95% CI：-29.2～-9.9），エンパグリフロジン 25 mg 群で-23.8 mg/dL（95% CI：-33.5～-14.0），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-19.4 mg/dL（95% CI：-27.2～-11.6）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 FPG の低下が認められた。高度腎機能障害患者では、FPG 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の FPG の平均変化量に顕著な差はみられなかった [CTD 2.7.3_3.2.2.4.1 項参照]。

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 m²]）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 m²]）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 FPG 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 群のプラセボ群との差は、-21.39 mg/dL（95% CI：-31.94～-10.84）で、プラセボ群と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 FPG 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-18.15 mg/dL（95% CI：-29.89～-6.41）であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下を示したが、FPG 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_3.2.2.4.1 項参照]。

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

投与 18 週（インスリン用量を一定とした期間）後の FPG のベースラインからの調整平均変化量（FAS [LOCF-18]）のプラセボ群との差は、エンパグリフロジン 10 mg 群で-28.0 mg/dL（95% CI：-37.3～-18.8），エンパグリフロジン 25 mg 群で-29.9 mg/dL（95% CI：-39.4～-20.4）であり、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意であった [CTD 2.7.3_表 3.2.2.5.1: 1 参照]。

4.2.3 体重

4.2.3.1 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

投与 12 週後の体重のベースラインからの調整平均変化量（FAS [LOCF]）のプラセボ群との差は、エンパグリフロジン 5 mg 群で-1.60 kg（95% CI：-1.98～-1.22），10 mg 群で-1.70 kg（95% CI：-2.07～-1.32），25 mg 群で-1.97 kg（95% CI：-2.35～-1.60），および 50 mg 群で-2.20 kg（95% CI：-2.58～-1.82）であり、すべてのエンパグリフロジン群でプラセボ群と比較して有意な減少を示した [CTD 2.7.3_表 3.2.3.1.1: 1 参照]。

投与 12 週後に体重がベースラインに比べて 5%超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 5 mg 群，10 mg 群，25 mg 群および 50 mg 群で、それぞれ 2.8%，

14.5%, 19.3%, 31.2%および30.0%であり、いずれのエンパグリフロジン群の割合もプラセボ群と比較してオッズ比は有意に高かった [CTD 2.7.3_表 3.2.3.1.2: 1 参照]。

4.2.3.2 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): 評価資料

投与24週後の体重のベースラインからの調整平均変化量 (FAS [LOCF]) のプラセボ群との差は、エンパグリフロジン10 mg群では-1.92 kg (97.5% CI: -2.48~-1.36), 25 mg群では-2.15 kg (97.5% CI: -2.71~-1.59) で、いずれの用量でもプラセボ群と比較して有意な体重の減少が認められた。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週後の体重のベースラインからの平均変化量は-1.78 kgであった。体重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-2.45 kg (95% CI: -2.94~-1.96), 25 mg群では-2.68 kg (95% CI: -3.17~-2.19) であった [CTD 2.7.3_3.2.3.2.1 項]。

投与24週後に体重がベースラインに比べて5%超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3.7%, 21.8%および28.2%で、エンパグリフロジンの各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 3.2.3.2.2: 1 参照]。

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

投与52週後の体重のベースラインからの調整平均変化量 (FAS [LOCF]) 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-2.29 kg, -2.79 kg, および-0.09 kg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-3.89 kg および-3.41 kg, チアゾリジン薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ-2.62 kg および-2.77 kg, 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-3.84 kg および-3.39 kg, DPP-4阻害薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ-2.94 kg および-2.84 kg, グリニド薬を基礎治療とする患者ではそれぞれ-2.63 kg および-3.08 kg であった [CTD 2.7.3_表 3.2.3.3.1: 1 参照]。

投与52週後に体重がベースラインに比べて5%超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30.9%, 35.8%, および7.9%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42.6%および52.3%, チアゾリジン薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ30.7%および33.8%, 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47.8%および50.0%, DPP-4阻害薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ36.8%および29.6%, グリニド薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ31.4%および35.7%であった [CTD 2.7.3_表 3.2.3.3.2: 1 参照]。

4.2.3.4 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

投与 24 週後の体重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-1.43 kg (95% CI : -2.09~-0.77) , エンパグリフロジン 25 mg 群で-2.00 kg (95% CI : -2.66~-1.34) , 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-0.91 kg (95% CI : -1.41~-0.41) 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、体重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 群では平均体重に減少が認められたが、プラセボ群では顕著な変化はみられなかった [CTD 2.7.3_3.2.3.4.1 項参照]。

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 m²]) 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 m²]) に分け、同様の解析を行った。投与 24 週後の体重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 群のプラセボ群との差は、中等度腎機能障害患者 A で-0.74 kg (95% CI : -1.50~0.03) , 中等度腎機能障害患者 B で-1.12 kg (95% CI : -1.79~-0.46) であった [CTD 2.7.3_3.2.3.4.1 項参照]。

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

投与 18 週（インスリン用量を一定とした期間）後の体重のベースラインからの調整平均変化量 (FAS [LOCF-18]) のプラセボ群との差は、エンパグリフロジン 10 mg 群では-1.87 kg (95% CI : -2.48~-1.27) , 25 mg 群では-1.79 kg (95% CI : -2.41~-1.16) で、いずれの用量でもプラセボ群と比較して有意な体重の減少が認められた [CTD 2.7.3_表 3.2.3.5.1: 1 参照]。

4.2.4 血圧

4.2.4.1 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

投与 12 週後の収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量 (FAS [LOCF]) のプラセボ群との差は、エンパグリフロジン 5 mg 群で-1.47 mmHg (95% CI : -4.01~1.08) , 10 mg 群で-4.20 mmHg (95% CI : -6.75~-1.64) , 25 mg 群で-3.22 mmHg (95% CI : -5.78~-0.66) , および 50 mg 群で-3.83 mmHg (95% CI : -6.38~-1.28) であり、エンパグリフロジン 10 mg 群, 25 mg 群および 50 mg 群でプラセボ群と比較して有意な低下を示した [CTD 2.7.3_表 3.2.4.1.1: 1 参照]。

投与 12 週後の拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量 (FAS [LOCF]) は、プラセボ群に対してすべてのエンパグリフロジン群で低下したが (-1.56~-0.20 mmHg) , 統計学的に有意な低下を示したのはエンパグリフロジン 10 mg 群のみであった [CTD 2.7.3_表 3.2.4.2.1: 1 参照]。

ベースラインの収縮期血圧が 130 mmHg 以上または拡張期血圧が 80 mmHg 以上の患者のうち、投与 12 週後に収縮期血圧が 130 mmHg 未満、かつ拡張期血圧が 80 mmHg 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 5 mg 群、10 mg 群、25 mg 群および 50 mg 群で、それぞれ 24.6%、31.3%、37.3%、43.3%、および 37.3%であり、25 mg 群のみがプラセボ群に対してオッズ比は有意に高かった [CTD 2.7.3_表 3.2.4.3.1: 1 参照]。

4.2.4.2 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) : 評価資料

投与 24 週後の収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量（FAS [LOCF]）のプラセボ群との差は、エンパグリフロジン 10 mg 群では -2.6 mmHg (97.5% CI : -5.2~0.0) , 25 mg 群では -3.6 mmHg (97.5% CI : -6.2~-1.0) であり、エンパグリフロジン 25 mg 群では有意な減少を示したが、10 mg 群では示されなかった (10 mg 群 $p=0.0272$, 25 mg 群 $p=0.0018$)。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 であった。収縮期血圧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 (95% CI) は、エンパグリフロジン 10 mg 群では -3.5 mmHg (95% CI : -5.8~-1.2) , 25 mg 群では -4.6 (95% CI : -6.9~-2.3) であった [CTD 2.7.3_3.2.4.2.1 項参照]。

投与 24 週後の拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量（FAS [LOCF]）のプラセボ群との差は、エンパグリフロジン 25 mg 群では -1.7 mmHg (97.5% CI : -3.2~-0.1) であり、エンパグリフロジン 25 mg 群では有意な減少を示した ($p=0.0142$)。また、エンパグリフロジン 10 mg 群では -0.6 mmHg (95% CI : -1.9~0.8 [収縮期血圧で効果が検証されなかったため、解析計画に従い探索的に解析した]) であった。なお、オープンラベルのエンパグリフロジン 25 mg 群での投与 24 週後の拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は -1.4 mmHg であった。拡張期血圧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 -1.6 mmHg (95% CI : -3.0~-0.3) , 25 mg 群では -2.7 mmHg (95% CI : -4.1~-1.4) であった [CTD 2.7.3_3.2.4.2.2 項参照]。

ベースラインの収縮期血圧が 130 mmHg 以上または拡張期血圧が 80 mmHg 以上の患者のうち、投与 24 週後に収縮期血圧が 130 mmHg 未満、かつ拡張期血圧が 80 mmHg 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 14.4%、27.9%および 34.1%であり、プラセボ群に対してエンパグリフロジンの両投与群でオッズ比は有意に高かった [CTD 2.7.3_表 3.2.4.3.2: 1 参照]。

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

投与 52 週後の収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量（FAS [LOCF]）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、-6.46 mmHg, -7.43 mmHg, および -0.23 mmHg であった。また、他の基礎治

療薬を受けている患者に対するエンパグリフロジン 10 mg および 25 mg の併用群においても、投与 52 週後の収縮期血圧はベースラインに比較して低下した（調整平均変化量、ビグアナイド薬：-6.05 mmHg および -6.23 mmHg，チアゾリジン薬：-4.97 mmHg および -6.14 mmHg， α -グルコシダーゼ阻害薬：-5.72 mmHg および -6.21 mmHg，DPP-4 阻害薬：-5.28 mmHg および -4.52 mmHg，グリニド薬：-5.95 mmHg および -5.21 mmHg）[CTD 2.7.3_表 3.2.4.1.3:1 参照]。

投与 52 週後の拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量（FAS [LOCF]）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 -3.09 mmHg，-3.48 mmHg，および 0.11 mmHg であった。また、他の基礎治療薬を受けている患者に対するエンパグリフロジン 10 mg および 25 mg の併用群においても、投与 52 週後の拡張期血圧はベースラインに比較して低下した（調整平均変化量、ビグアナイド薬：-2.34 mmHg および -3.57 mmHg，チアゾリジン薬：-3.31 mmHg および -2.87 mmHg， α -グルコシダーゼ阻害薬：-3.44 mmHg および -3.33 mmHg，DPP-4 阻害薬：-3.07 mmHg および -2.34 mmHg，グリニド薬：-2.43 mmHg および -3.30 mmHg）[CTD 2.7.3_表 3.2.4.2.3: 1 参照]。

スルホニル尿素薬を基礎治療薬とする患者では、ベースライン時点で収縮期血圧が 130 mmHg 以上、または拡張期血圧が 80 mmHg 以上の患者のうち、投与 52 週後に収縮期血圧が 130 mmHg 未満、かつ拡張期血圧が 80 mmHg 未満に低下した患者の割合（FAS [NCF]）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、37.9%，31.1%，および 17.1% 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 36.4% および 43.8%，チアゾリジン薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ 27.4% および 25.0%， 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 33.3% および 43.5%，DPP-4 阻害薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ 18.9% および 27.1%，グリニド薬を基礎治療薬とする患者ではそれぞれ 34.9% および 28.6% であった [CTD 2.7.3_表 3.2.4.3.3: 1 参照]。

4.2.4.4 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

投与 24 週後の収縮期血圧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 -3.6 mmHg（95% CI：-6.9～-0.3），エンパグリフロジン 25 mg 群で -5.1 mmHg（95% CI：-8.4～-1.8），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 -4.3 mmHg（95% CI：-6.9～-1.7）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、収縮期血圧の経時的な記述統計量を算出したところ、投与 24 週後の収縮期血圧の平均変化量は、エンパグリフロジン 25 mg 群で -7.4 mmHg，プラセボ群で 1.2 mmHg であった [CTD 2.7.3_3.2.4.1.4 項参照]。

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 m²]）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 m²〕) 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 週後の収縮期血圧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 群のプラセボ群との差は-6.07 mmHg (95% CI : -9.79~-2.34) で、プラセボ群に比較して統計学的に有意な低下を示した。中等度腎機能障害患者 B では、投与 24 週後の収縮期血圧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、-2.72 mmHg (95% CI : -6.43~0.99) であった [CTD 2.7.3_3.2.4.1.4 項参照]。

投与 24 週後の拡張期血圧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-2.5 mmHg (95% CI : -4.3~-0.7) , エンパグリフロジン 25 mg 群で-3.3 mmHg (95% CI : -5.1~-1.5) , 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-1.9 mmHg (95% CI : -3.5~-0.3) 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、拡張期血圧の経時的な記述統計量を算出したところ、投与 24 週後の拡張期血圧の平均変化量は、エンパグリフロジン 25 mg 群で-2.4 mmHg、プラセボ群で 0.7 mmHg であった [CTD 2.7.3_3.2.4.2.4 項参照]。

中等度腎機能障害患者を中等度腎機能障害患者 A および中等度腎機能障害患者 B 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 週後の拡張期血圧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 群のプラセボ群との差は-2.16 mmHg (95% CI : -4.41~0.09) , 中等度腎機能障害患者 B では、投与 24 週後の拡張期血圧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-1.46 mmHg (95% CI : -3.72~0.81) であった [CTD 2.7.3_3.2.4.2.4 項参照]。

4.2.4.5 インスリン併用試験 (1245.33 試験) : 参考資料

投与 18 週 (インスリンの用量一定とした期間) 後の収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量 (FAS [LOCF-18]) のプラセボ群との差は、エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群で低下が認められ、10 mg 群では統計学的に有意であった [CTD 2.7.3_表 3.2.4.1.5: 1 参照]。

投与 18 週 (インスリンの用量一定とした期間) 後の拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量 (FAS [LOCF-18]) は、プラセボ群と比較してエンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群で低下が認められ、10 mg 群では統計学的に有意であった [CTD 2.7.3_表 3.2.4.2.5: 1 参照]。

4.3 サブグループにおける有効性

エンパグリフロジンの有効性が被験者背景によって影響を受けるかどうかを検討するために、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) と国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験) の成績を用いて、HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量について患者背景ごとのサブグループ解析を実施した。腎機能別のサブグループ解析については、国内第 II 相用量検討および長期安全性試験 (1245.38 試験) の第 1 治療期 (投与 12 週後)

の HbA_{1c} のベースラインからの変化量の結果も示した。また、75 歳以上の高齢者のデータは日本人部分集団のみ、もしくは 1245.20 試験のみでは十分ではなかったため、1245.20 試験、ピオグリタゾンまたはピオグリタゾンとメトホルミンの併用による基礎治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（1245.19 試験）、およびメトホルミンまたはメトホルミンとスルホニル尿素薬の併用による基礎治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（1245.23 試験）の 3 試験の併合データを参考として記載した。

4.3.1 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）

主要評価項目である HbA_{1c}（投与 24 週後のベースラインからの調整平均変化量）について、患者背景（年齢、性別、ベースラインの BMI、ベースラインの HbA_{1c}、糖尿病と診断されてからの期間、腎機能）ごとのサブグループ解析を実施した。

HbA_{1c} で層別した場合、ベースラインの HbA_{1c} が 8.0%未満の患者での調整平均変化量は、プラセボに対して、エンパグリフロジン 10 mg 群で-0.45%、25 mg 群で-0.60%であった。一方、ベースラインの HbA_{1c} が 8.0%以上の患者での調整平均変化量は、プラセボに対して、10 mg 群で-1.19%、25 mg 群で-1.21%であった。また、薬剤とベースラインの HbA_{1c} の交互作用項の p 値は<0.0001 であった。これらのことから、エンパグリフロジンはベースラインの HbA_{1c} が高い患者で、HbA_{1c} の大きな低下効果があることが示された [CTD 2.7.3_3.3.1.4 項参照]。

1245.20 試験に組入れられた患者の多くは、正常腎機能患者（eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上 [MDRD 式]）か、軽度腎機能障害患者（eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上 [MDRD 式]）であった。腎機能障害別で層別した場合、正常腎機能、軽度、中等度腎機能障害の患者での HbA_{1c} の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 群ではそれぞれ-0.83%、-0.66% および-0.78%、25 mg 群ではそれぞれ-0.92%、-0.80%および-0.73%であった。また、薬剤と腎機能障害の程度の交互作用項の p 値は試験全体で 0.1485 であった。これらのことから、中等度までの腎機能障害の程度は、エンパグリフロジンの効果に大きな影響を与えないことが示された [CTD 2.7.3_3.3.1.6 項]。

年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別、BMI（25 kg/m² 未満、25 kg/m² 以上）、糖尿病と診断されてからの期間で層別した場合（1 年以下、1 年超 5 年以下、5 年超 10 年以下、10 年超）では、これらの患者背景因子はエンパグリフロジンの効果に大きな影響を与えないと判断した [CTD 2.7.3_3.3.1 項]。

4.3.2 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）

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。

1245.38 試験に参加した患者のほとんどは、正常腎機能患者（ベースライン時の eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上）か、軽度腎障害患者（ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満）であった。正常腎機能患者では、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 5 mg 群, 10 mg 群, 25 mg 群および 50 mg 群それぞれで -0.80%, -0.86%, -1.06% および -1.10%（すべて $p < 0.0001$ ）であった。軽度腎機能障害患者では、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 5 mg 群, 10 mg 群, 25 mg 群および 50 mg 群それぞれで -0.69%, -0.63%, -0.90% および -0.82%（すべて $p < 0.0001$ ）であった。また、薬剤と腎機能障害の程度の交互作用項の p 値は 0.4903 であった。これらのことから、正常腎機能または軽度腎機能障害の日本人患者では、腎機能はエンパグリフロジンの効果に大きな影響を与えないことが示された [CTD 2.7.3_3.3.1.6 項]。

4.3.3 国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験)

投与 52 週後の HbA_{1c} ベースラインからの調整平均変化量について、患者背景（年齢、性別、ベースラインの BMI、ベースラインの HbA_{1c}、糖尿病と診断されてからの期間、腎機能）ごとのサブグループ解析を、基礎治療薬ごとに実施した [CTD 2.7.3_3.3.2 項]。

年齢（65 歳未満, 65 歳以上）、性別、BMI（25 kg/m² 未満, 25 kg/m² 以上）、糖尿病と診断されてからの期間（1 年以下, 1 年超 5 年以下, 5 年超 10 年以下, 10 年超）および腎機能障害の程度でサブグループ解析を行ったところ、いずれの基礎治療薬を投与された患者でも、エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群での HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量は、被験者背景項目のいくつかの層別因子間で多少の違いがみられたものの、その傾向に特に一貫性は認められず、特定の集団で著しく効果が減弱する、もしくは増強することはなかった。

ベースラインの HbA_{1c}（8% 未満, 8% 以上）でサブグループ解析した場合、基礎治療薬の種類に関係なく、ベースラインの HbA_{1c} が 8.0% 以上の患者での効果は、ベースラインの HbA_{1c} が 8.0% 未満の患者での効果に比べて常に高かった。

4.3.4 1245.19 試験, 1245.20 試験および 1245.23 試験の併合データ

年齢を 4 つの区分（50 歳未満 [675 名], 50 歳以上 65 歳未満 [1324 名], 65 歳以上 75 歳未満 [387 名], 75 歳以上 [66 名]）に分けてサブグループ解析を実施したところ、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、エンパグリフロジン 10 mg 群ではそれぞれの区分で -0.75%, -0.58%, -0.61%, -0.21%, 25 mg 群では -0.86%, -0.63%, -0.56%, -0.33% であり、75 歳未満のすべての患者層ではプラセボ群に対し有意に低下したが、75 歳以上の患者では有意ではなかった。これは、75 歳以上の年齢区分の被験者数が少ないことに加え、プラセボ群でのベースラインからの調整平均変化量が、他の年齢区分よりも大きく低下したことが主な原因であると考えられた（75 歳以上は -0.35%, それ以外の年齢区分は -0.12 ~ -0.03%） [CTD 2.7.3_表 3.3.1.1: 2 参照]。

4.4 効果の持続性、耐薬性

エンパグリフロジンを長期投与したときの HbA_{1c} 低下作用に関する持続性について、単独療法として国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）および国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験：先行する 1245.20 試験を含む）、併用療法として国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）、さらに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）の 52 週間投与の成績に基づき検討した。

4.4.1 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）

反復測定混合モデル（MMRM）を用いた国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）の投与 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 4.4.1: 1 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]。

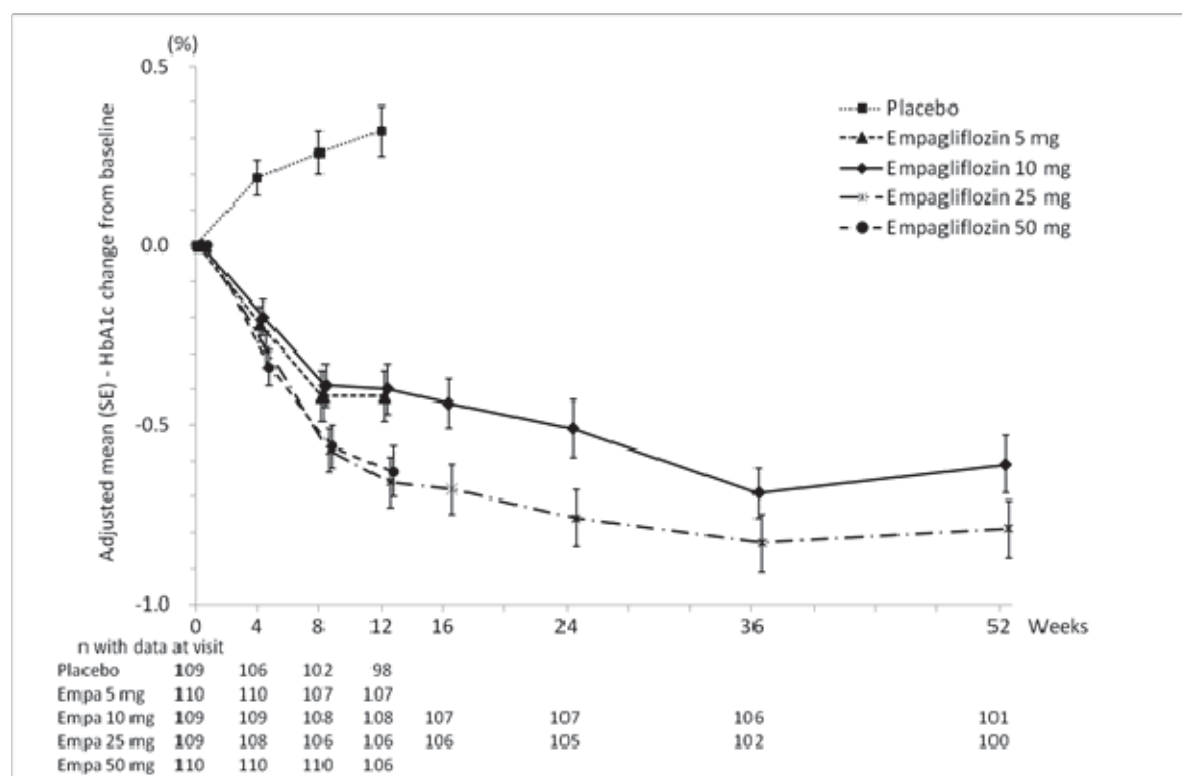


図 4.4.1: 1 HbA_{1c} (%) のベースラインからの調整平均変化量の推移 (1245.38 試験) – FAS (OC-MMRM)

4.4.2 国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験：先行する 1245.20 試験を含む）

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）から国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）に移行した患者の、HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量（FAS-OC）の投与 52 週後までの経時推移を図 4.4.2: 1 に示した。

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（それぞれ -0.66%, -0.75%），その後は 10 mg 群では投与 52 週時までほとんど変動はなく、25 mg 群ではさらに低下した（それぞれ -0.69%, -0.89%）。シタグリプチン群では HbA_{1c} は投与 12 週後まで大きく低下し（-0.61%），投与 24 週後までその効果を維持したが、その後 52 週時までやや上昇を示した（-0.47%）。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のプラセボとの差は、エンパグリフロジン 10 mg 群で -0.75%（95% CI：-0.96～-0.54），エンパグリフロジン 25 mg 群で -0.94%（95% CI：-1.15～-0.74）であった。一方、シタグリプチン群との差は、エンパグリフロジン 10 mg 群で -0.22%（95% CI：-0.42～-0.02），エンパグリフロジン 25 mg 群で -0.41%（95% CI：-0.61～-0.22）であった〔CTD 2.7.3_5.1.2 項参照〕。

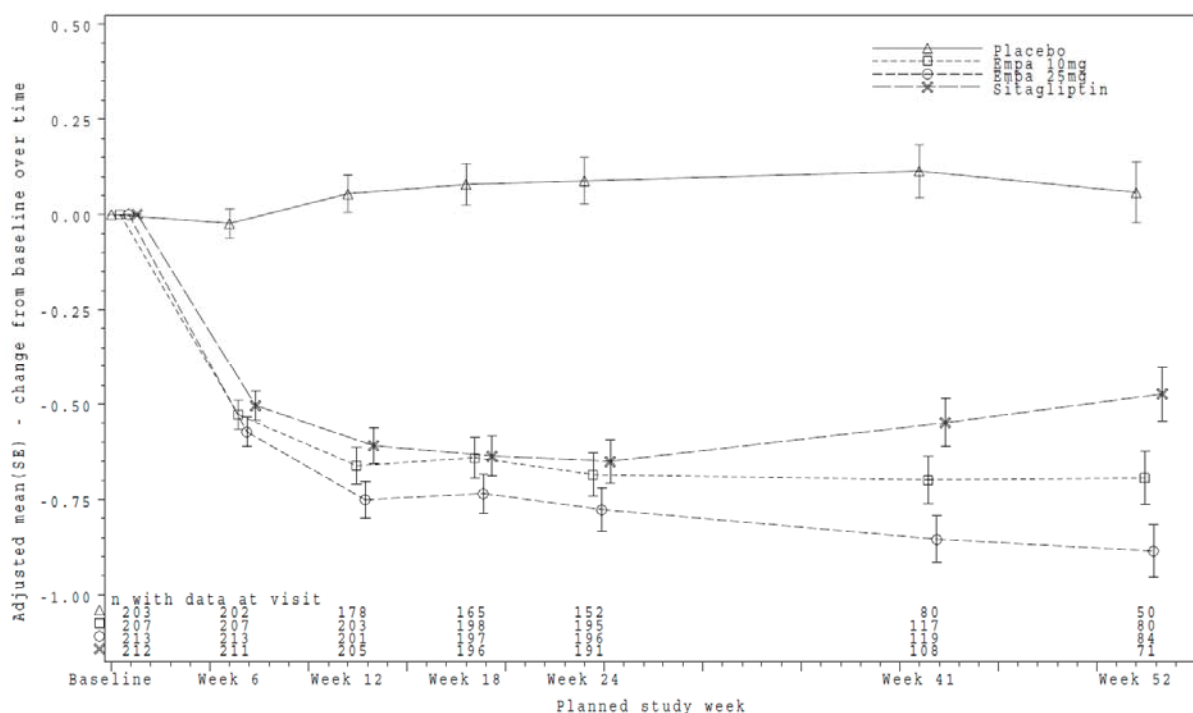


図 4.4.2: 1 HbA_{1c} (%) のベースラインからの調整平均変化量の推移（1245.31 試験：先行試験の 1245.20 試験を含む）－FAS（OC-MMRM）

4.4.3 国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験)

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 および 25 mg を 52 週間併用投与したところ，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]。

4.4.4 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)

軽度腎機能障害患者では，エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群の HbA_{1c} のベースラインからの低下は，投与 12 週後でそれぞれ-0.67%および-0.66%であった。その後 HbA_{1c} は投与 52 週後までその効果を維持した（投与 52 週後：それぞれ-0.65%および-0.63%）。中等度腎機能障害患者では，エンパグリフロジン 25 mg 群の HbA_{1c} のベースラインからの低下は，投与 12 週後で-0.47%であった。その後 HbA_{1c} は投与 42 週後までその効果を維持し（-0.41%），投与 52 週後にやや上昇した（ベースラインからの変化量：-0.28%，調整平均変化量のプラセボ群との差：-0.41% [95% CI：-0.61～-0.22]） [CTD 2.7.3_5.1.4 項参照]。

4.5 特別な患者集団での有効性および投与量の調整

4.5.1 腎機能低下患者

腎機能障害を有する日本人 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン 25 mg を単回経口投与した結果（1245.53 試験），エンパグリフロジンの曝露量は腎機能障害の程度が重くなるにつれ増加し，AUC_{0-∞}の平均値は正常腎機能患者に比べ，軽度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者，高度腎機能障害患者でそれぞれ約 29%，44%，52%高かった。一方で，累積尿中グルコース排泄量は，腎機能障害の程度が重くなるにつれ減少し，投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量（投与前からの変化量）は，正常腎機能，軽度，中等度，および高度腎機能障害患者群でそれぞれ 75.0 g，62.6 g，57.9 g，および 23.7 g であった。尿中グルコース排泄量の減少は，エンパグリフロジンの尿中排泄量の減少および eGFR の減少と相関していた。正常腎機能患者に対する高度腎機能障害患者でのエンパグリフロジンの AUC_{0-∞}の幾何平均値の比が 2 倍未満であることに加え，曝露量の増加に伴う効果（尿中グルコース排泄量）の増強はみられないことから，安全性の観点からは，いずれの程度の腎機能障害患者でも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。しかし，尿中グルコース排泄量は腎機能障害の程度が悪くなるにつれて減少することから，腎機能障害の程度の有効性に対する影響に関しては，臨床試験の結果を併せて判断する必要がある。

血糖コントロールが不十分で腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象に，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，プラセボを対照に検討した（1245.36 試験）。

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は、プラセボ群に対して、軽度腎機能障害患者ではエンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群で統計学的に有意に低下し、その低下量は臨床的に意味があると考えられた。中等度腎機能障害患者では、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は、エンパグリフロジン 25 mg 群（10 mg 群は実施せず）でもプラセボ群に対して有意に低下したが、その低下量は軽度腎機能障害患者の場合と比較して小さかった。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 m²]）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 m²]）に分け、同様の解析を行ったところ、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は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 HbA_{1c} の低下を示した。中等度腎機能障害患者 B においても、エンパグリフロジン 25 mg 群は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（表 4.2.1.4: 1 参照）。

エンパグリフロジンの作用機序から、2 型糖尿病患者に対するエンパグリフロジンの臨床的ベネフィットは血糖コントロール以外にも及ぶ。そのうちの 1 つは血圧低下作用であり、特に腎機能障害患者では血圧の低下作用は臨床的に重要である。中等度腎機能障害患者 A では、24 週間投与後の血糖コントロールに加えて、エンパグリフロジン 25 mg 群はプラセボ群に比較して統計的に有意で臨床的に意味のある収縮期血圧の低下を示した。またエンパグリフロジン 10 mg では、統計学的に有意ではなかったものの、臨床的に意味のある拡張期血圧の低下がみられた（4.2.4.4 項参照）。これに加え、中等度腎機能障害患者 A のエンパグリフロジン 25 mg 群では体重の減少もみられている（4.2.3.4 項参照）。

1245.36 試験では、軽度腎機能障害患者以外でのエンパグリフロジン 10 mg 群の設定を行わなかったため、母集団 PK/PD 解析 [CTD 5.3.3.5-5] より得られたモデルを用いて、中等度腎機能障害患者 A（eGFR : 45～<60 mL/min/1.73 m²）にエンパグリフロジン 25 mg または 10 mg を投与したときの HbA_{1c} 推移を、シミュレーション（1000 回試行）により推定した [CTD 5.3.3.5-6]。1245.36 試験でエンパグリフロジンを投与したすべての患者の背景因子および個々の PK パラメータを用いて、エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg 投与時の HbA_{1c} 変化量を推定し、比較した。シミュレーション結果から得られた投与 24 週後の HbA_{1c} のベースラインからの変化量の分布から中央値を算出した。1245.36 試験での各腎機能障害分類別の患者での HbA_{1c} のベースラインからの変化量を評価する際は、投与開始時の eGFR 値に基づいて患者を分類した。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変化量のシミュレーション値（中央値）は、エンパグリフロジン 10 mg 投与時および 25 mg 投与時でそれぞれ -0.39%（95% CI : -0.18～-0.60）および -0.44%（95% CI : -0.22～-0.65）であった。中等度腎機能障害患者 A での 25 mg 投与時の HbA_{1c} のシミュレーション結果は、1245.36 試験で得られた当該患者集団での実測値と一致していたことから、10 mg 投与時のシミュレーション結果についても同様に信頼性があるものと考えられる。

以上のように、エンパグリフロジンの有効性は腎機能の低下に伴い低下するが、腎機能障害を持つ 2 型糖尿病患者での第 III 相臨床試験（1245.36 試験）の結果では、エンパグリフロジン 25 mg 群とプラセボ群を比較すると、中等度腎機能障害患者 A において、統計学的に有意で臨床的に意味のある HbA_{1c} のベースラインからの低下が認められた。この 1245.36 試験では中等度腎機能障害患者へのエンパグリフロジン 10 mg 投与は行わなかったが、母集団 PK/PD モデリングの結果から、中等度腎機能障害患者 A でも投与 24 週間後に確実な効果が得られると予測されている。

これらの有効性の結果に加え、安全性を考慮したリスク・ベネフィットに関する考察は 6.2 項に記載している。

4.5.2 肝機能障害患者

Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度、高度肝機能障害の患者では、肝機能が正常な被験者と比較して、エンパグリフロジンの AUC がそれぞれ 23%, 47%, 75%, C_{max} がそれぞれ 4%, 23%, 48% 上昇した。母集団 PK 解析から、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST] 以外の肝酵素値（アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT] , アルカリホスファターゼ [AP] , および乳酸脱水素酵素 [LDH] ）の上昇はエンパグリフロジンの見かけの経口クリアランスに対して統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された。AST および総蛋白はエンパグリフロジンの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼしたが、その影響の程度は軽微であり（それぞれ最大 6.65% および 8.54% の AUC の上昇）、臨床的に問題となるとは考えられなかった。肝機能障害患者でみられたエンパグリフロジンの曝露の上昇は、臨床的には問題とならないと考えられるため、肝機能障害を有する患者に対して本剤の用量調節は不要であると考えられた [CTD5.3.3.3-2_U-2121]。

4.6 第 III 相国際共同試験のデータを日本での申請パッケージにおける評価資料として使用することの妥当性

国際共同治験の中で、日本からは日本人 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）に参加した。これらの試験から得られたデータを、日本での申請パッケージにおける評価資料として使用することの妥当性を [CTD 2.7.3_3.2.7 項] に示した。

4.6.1 民族的要因による影響の受けやすさ

「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（医薬審 672 号、1998 年 8 月 11 日）に従い、エンパグリフロジンの民族的要因による影響の受けやすさを検討したところ、本剤は民族的要因による影響を受けにくい化合物であると考えられた [CTD 2.7.3_3.2.7.1 項参照]。欧米人および日本人の 2 型糖尿病患者で、本剤を取り巻く外因性民族的要因は類似していたが [CTD 2.7.3_3.2.7.3 項参照]、内因性民族的要因（糖尿病の病態および BMI）には違いが認められた [CTD 2.7.3_3.2.7.2 項参照]。しかし、エンパグリフロジンのインスリンに非依存的な作用

機序と、主要評価項目である HbA_{1c} の変化量をインスリン抵抗性指数 (HOMA-IR) 、インスリン分泌指数 (HOMA-IS) および BMI で層別した解析の結果 [CTD 2.7.3_3.2.7.5.2 項参照] から、これらの内因性民族的要因の人種間の違いは、本剤の糖尿病患者に対する有効性に対して大きな影響を及ぼさないものと考えられた。

4.6.2 薬物動態および薬力学的作用の類似性

エンパグリフロジンの健康被験者への単回投与時、および 2 型糖尿病患者への 4 週間反復投与時のエンパグリフロジンの曝露量は、日本人の方が白人に比べてやや高かった (健康被験者への単回投与時: 1.2~1.7 倍, 2 型糖尿病患者への反復投与時: 1.3~1.6 倍)。この違いは主に日本人と白人の体重の違いによると考えられた。母集団 PK 解析で BMI の違いを考慮に入れて検討したところ、人種はエンパグリフロジンの PK に対し、軽微だが統計学的に有意な影響を及ぼすことが示唆された。この母集団 PK 解析用データセットの日本人と白人の BMI の中央値はそれぞれ 24.8 kg/m² と 31.5 kg/m² であった。日本人と白人で BMI を 25 kg/m² と同一に仮定した場合、白人患者と比較した日本人患者の AUC_{τ,ss} の変化は 7.15% (95% CI: 2.40~11.8%) と小さかった。したがって、このような人種の影響は、臨床的に問題となるとは考えられなかった [CTD 2.7.3_3.2.7.4 項参照]。

健康被験者へのエンパグリフロジンの単回経口投与 (100 mg まで) の 24 時間尿中グルコース排泄量には、日本人と白人との間に大きな違いはみられなかった。また、2 型糖尿病患者へのエンパグリフロジン 4 週間反復投与時 (25 mg まで) の 24 時間尿中グルコース排泄量は、日本人と白人でほぼ同程度であった。母集団 PK/PD 解析から、エンパグリフロジン投与後の曝露量と尿中グルコース排泄量の関係には、白人と日本人の間で違いがないことが示されている [CTD 2.7.3_3.2.7.4 項参照]。

以上のことから、本剤の薬物動態および薬力学的作用は日本人と白人で臨床的に問題となる違いはないと判断した。

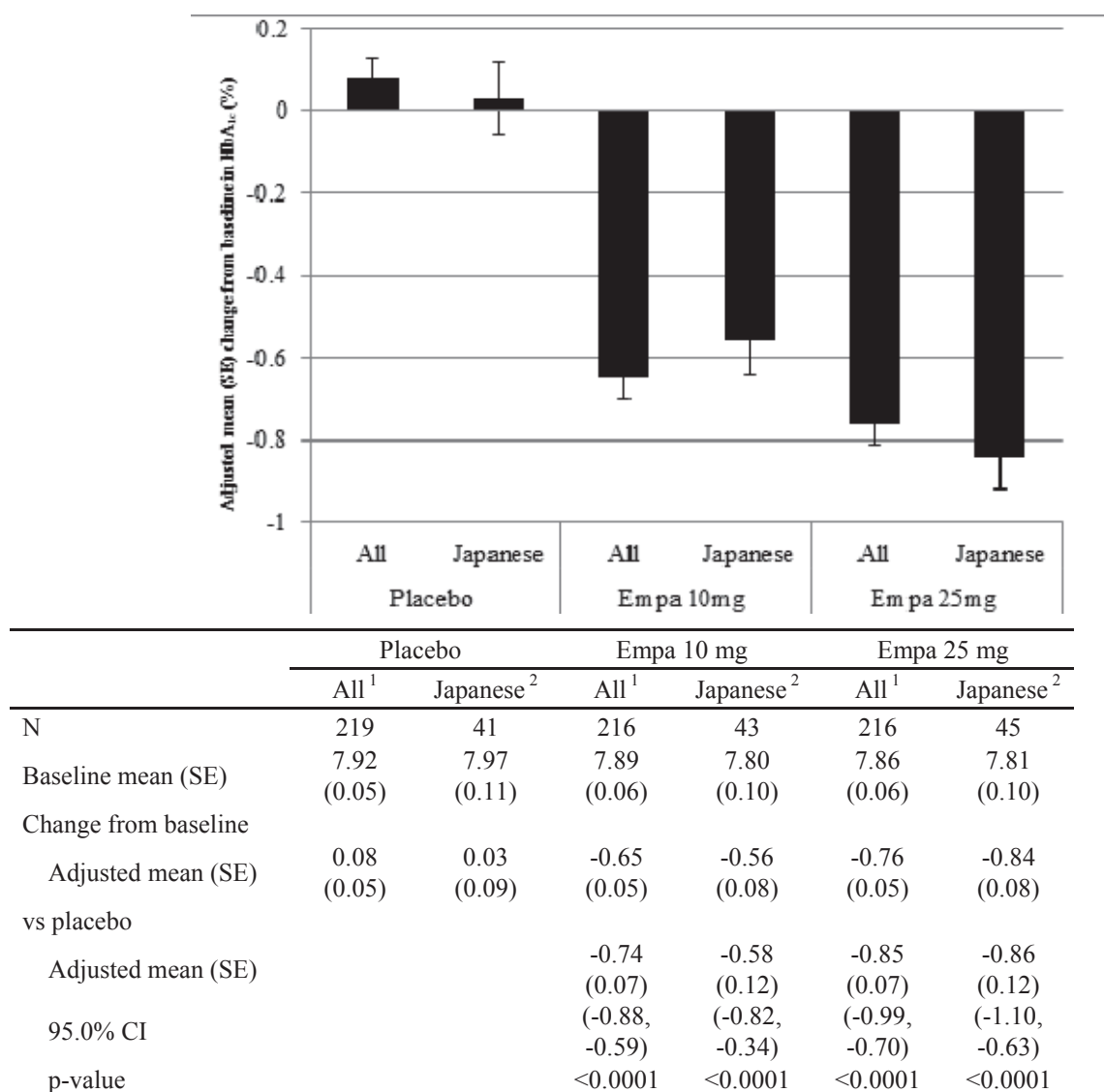
4.6.3 日本人 2 型糖尿病患者を含む国際共同第 III 相 24 週単独投与試験 (1245.20 試験) および国際共同第 III 相延長試験 (1245.31 試験) の試験全体の結果と日本人部分集団の結果の比較

「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について (事務連絡: 2012 年 9 月 5 日付) に記載されている、「2. 国際共同治験に関する一般的留意事項」の「6) 国際共同治験の結果を評価する際に留意すべき点は何か」に基づき、全集団の結果と日本人部分集団の結果の一貫性について検討した。有効性の比較に関しては、プラセボ対照試験である日本人 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) の結果に基づいて行い、安全性の比較に関しては、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: 先行試験である 1245.20 試験の結果を含む) の結果に基づき行った。

4.6.3.1 有効性（1245.20 試験）

1) HbA_{1c} [CTD 2.7.3_3.2.7.5.1 項参照]

試験全体および日本人患者における投与 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に対する差は、いずれのエンパグリフロジンの投与量でも統計学的に有意であった。試験全体および日本人患者での HbA_{1c} に対する効果（ベースラインからの調整平均変化量のプラセボに対する差）を比較すると、エンパグリフロジン 10 mg 群では試験全体に比べ日本人患者でやや小さかったが（全体 [n=216] vs 日本人 [n=43] : -0.74% [95% CI : -0.88~-0.59] vs. -0.58% [95% CI : -0.82~-0.34] ），エンパグリフロジン 25 mg 群では試験全体と日本人で同程度であった（全体 [n=216] vs. 日本人 [n=45] : -0.85% [95% CI : -0.99~-0.70] vs. -0.86% [95% CI : -1.10~-0.63] ）。



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

2) 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 5.3.5.1-4_1245.20 試験_Table 15.2.1.1: 1, Appendix 16.1.9.2, Table 10.2.2.1.1]

図 4.6.3.1: 1 1245.20 試験の試験全体と日本人患者の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量 (投与 24 週後)

2) 空腹時血糖 [CTD 2.7.3_3.2.7.5.1 項参照]

試験全体および日本人患者における投与 24 週後の空腹時血糖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、いずれのエンパグリフロジンの投与量でも統計学的に有意であった。試験全体と日本人患者の空腹時血糖 (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) を比較すると、エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群共に日本人患者が試験全体に比べて小さかった。これは主に、エンパグリフロジン両群のベースラインからの変化量は試験

全体と日本人で同程度であったのに対し、プラセボ群の変化量が試験全体と日本人で異なっていたことに起因すると考えられる。

3) 体重 [CTD 2.7.3_3.2.7.5.1 項参照]

試験全体および日本人患者における投与 24 週後の体重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、いずれのエンパグリフロジンの投与量でも統計学的に有意であった。試験全体と日本人患者の体重（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）を比較すると、エンパグリフロジン 10 mg 群では試験全体と日本人でほぼ同じであったが、エンパグリフロジン 25 mg 群では日本人患者の方が試験全体に比べて大きかった。

4) 収縮期血圧 [CTD 2.7.3_3.2.7.5.1 項参照]

試験全体および日本人患者における投与 24 週後の収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量のプラセボに対する差は、いずれのエンパグリフロジンの投与量でも統計学的に有意であった。試験全体と日本人患者の収縮期血圧（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）を比較すると、エンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群共に日本人患者の方が試験全体に比べて大きかった。

4.6.3.2 民族的要因による HbA_{1c} の変化量に対する影響の検討

2 型糖尿病患者に関する民族差が、本剤の有効性に影響及ぼすかどうかを検討するため、インスリン抵抗性を表す指数として HOMA-IR、インスリン分泌を表す指数として HOMA-IS、そして体格指数である BMI を指標としたサブグループ解析の結果を検討したところ、試験全体と日本人患者の結果の間に大きな違いはみられなかった [CTD 2.7.3_3.2.7.5.2 項参照]。

4.6.3.3 安全性（1245.31 試験：中間解析）

日本人患者が参加した国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）における対象患者全体と日本人患者集団の安全性を比較検討した（中間解析）。詳細は 5.7.8 項参照。

4.6.4 結論

2 型糖尿病患者の内因性および外因性民族的要因の観点、エンパグリフロジンの薬物動態および薬力学的作用の人種間の類似性、および日本人が参加した第 III 相国際共同試験での日本人患者と試験全体の成績の比較結果から、日本人が参加した第 III 相国際共同試験のデータを日本での申請パッケージにおける評価資料として使用することは妥当であると考えられた。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価試験

安全性の評価に関しては、以下に示す 5 試験を評価資料として位置付け、検討を行った（[図 5.1: 1](#) の破線部分）。

- 1245.38 試験（国内第 II 相用量検討 [第 1 治療期：12 週間] および長期安全性試験 [第 2 治療期 40 週間]）
- 1245.20 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 [24 週間]）
- 1245.31 試験（国際共同第 III 相延長試験 [中間解析データ]）
- 1245.52 試験（国内第 III 相併用療法長期投与試験 [52 週間]）
- 1245.36 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 [52 週間]）

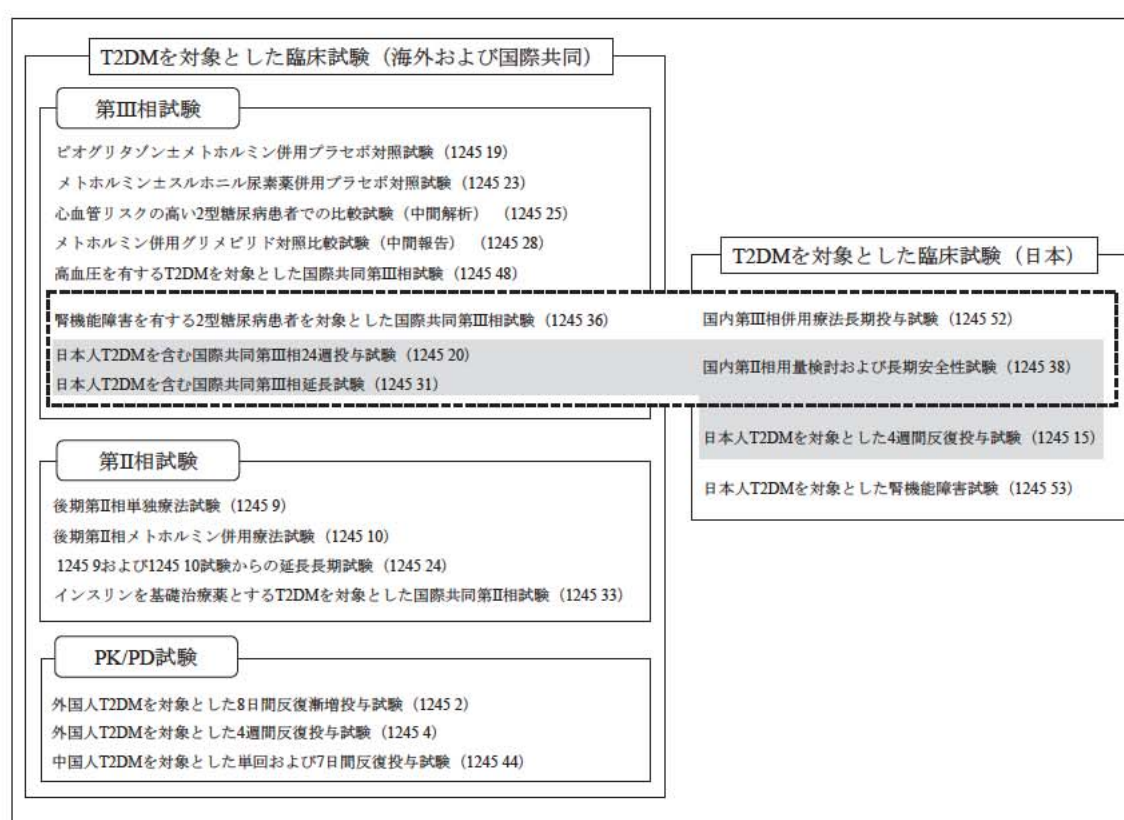
日本人 2 型糖尿病患者に対するエンパグリフロジン単独療法の安全性の評価は、1245.38 試験の第 1 治療期（投与 12 週まで）の成績、および 1245.20 試験の成績を用いて、プラセボとの比較を行った結果を示した。また、エンパグリフロジンと他の経口血糖降下薬との長期併用での安全性の評価は、1245.52 試験を用いて行った。1245.38 試験の第 2 治療期（40 週間の長期延長試験部分）および 1245.31 試験での安全性のデータは、以下に示す併合解析に含めて検討した。さらに、腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者での本剤の安全性を評価するため、海外で行われた 1245.36 試験（この試験に日本人は含まれていない）の結果を示した。1245.36 試験の結果は [5.11.3.1.4.3](#) 項に記載した。

また、試験デザインが類似する試験を併合して評価患者数を増やすことによって、有害事象、特に発現割合が比較的低い注目すべき有害事象についてより包括的な評価ができると考え、以下の分類により併合解析を行った。

- 試験分類 5J：日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団
単回投与試験以外で、エンパグリフロジンまたは対照薬が単独療法として投与されたすべての患者を含む集団（[図 5.1: 1](#) の網掛部分）。1245.15 試験、1245.20 試験、1245.31 試験および 1245.38 試験に参加した日本人患者が含まれる。第 III 相国際共同試験である 1245.20 試験および 1245.31 試験からは、日本人患者の安全性成績のみを含めた。
- 試験分類 7：日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団
単回投与試験以外で、単独療法および併用療法を問わず、エンパグリフロジンまたは対照薬が投与されたすべての患者を含む集団。試験分類 5J に 1245.52 試験の成績を加えたものが試験分類 7 である。1245.15 試験、1245.20 試験、1245.31 試験、1245.38 試験および 1245.52

試験に参加した日本人患者が含まれる。第 III 相国際共同試験である 1245.20 試験および 1245.31 試験からは、日本人患者の安全性成績のみを含めた。

- 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
単回投与試験以外で、国内外問わず、2 型糖尿病患者を対象とした全試験（1245.52 試験以外）に参加した患者で構成される集団における解析結果も、参考として本稿に記載した。本試験分類は、欧米での承認申請時に解析されたものであるため、欧米での承認申請後に終了した 1245.52 試験のデータはこの試験分類には含まれていない。図 5.1:1 に示されている試験のうち、1245.52 試験および 1245.53 試験以外のすべての試験が、試験分類 5 に含まれる。



T2DM：2 型糖尿病患者

破線部分：評価資料として安全性を検討する試験

網掛部分：試験分類 5Jに含まれる試験

表中の試験名は一部省略している

図 5.1: 1 国内外で行った 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験

5.2 長期投与時の安全性評価

ICH E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日，薬審

第 592 号)、「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)およびこれまでの機構相談での助言を踏まえ、日本人 2 型糖尿病患者に対してエンパグリフロジンの最大予定臨床用量 (25 mg) を 1 年間以上投与 (52 週間以上と定義した) した症例数として 112 名を組入れた。また、同用量を 6 カ月以上 (24 週間以上と定義した) 投与した日本人 2 型糖尿病患者数は 296 名であり、これも上記ガイドラインでの規定を満たすものである。

また、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」で求められている併用療法長期試験での患者数に関しては、本剤の最大予定臨床用量 (25 mg) 群での 1 年間投与完了例数 (357 日以上と定義した) として、スルホニル尿素群で 129 名、ビグアナイド群で 63 名、チアゾリジン群で 125 名、 α -グルコシダーゼ阻害薬群で 62 名、DPP-4 阻害薬群で 62 名、グリニド薬群で 63 名組入れていることから、ガイドラインでの規定を満たすものであると考える。

日本人 2 型糖尿病患者に対してエンパグリフロジンの単独療法を行ったときの、長期投与時の安全性評価は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団 (試験分類 5J) で行った。また、他の経口血糖降下薬とエンパグリフロジンを併用したときの長期投与時の安全性評価は、国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験) の成績で行った。

5.3 解析対象集団

Treated Set は、ランダム化割付けされた治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者で構成された。被験者が最初に投与された治験薬によって、投与群を定義した。試験中に誤って割付けとは異なる治験薬が投与されても、投与群は変更しなかった。治験計画に従って治験薬が変更された場合、治験薬変更後に最初に投与された治験薬によって 2 つ目の投与群を定義した。したがって、試験分類 5、試験分類 5J および試験分類 7 では、有害事象および曝露状況の表では同一の被験者が 2 つ以上の投与群に含まれる。しかし、患者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン時の特性および臨床検査値の解析では、ランダム化割付けされた投与群のみを使用した [CTD 2.7.4_1.1.2.3 項]。また、本稿で示す併合解析での被験者数には、オープンラベルでエンパグリフロジン 25 mg を投与した患者は含んでいない。

Open-label Set は、スクリーニング時に HbA_{1c} が 10.0%を超えたためにランダム化割付けに不適格となった患者で構成され、すべて、オープンラベルのエンパグリフロジン 25 mg 群に組入れられた。

5.4 安全性評価方法

安全性評価は、国内外のいずれの臨床試験においても、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査等により行った。

5.4.1 有害事象の評価

有害事象は治験薬の投与期間中（初回投与から最終投与の 7 日後まで）に認められた好ましくない事象とし、1245.38 試験、1245.36 試験および 1245.31 試験それぞれの試験単独での結果の記載は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version ■■■ を用いて、1245.20 試験は MedDRA Version ■■■ を用いて、また 1245.52 試験および併合解析では MedDRA Version ■■■ を用いて解析を行った。有害事象の併合解析では、曝露量で調整しない発現割合と曝露量で調整（100 人・年 [リスク期間]）した発現率を示した。

有害事象について、すべての有害事象、重症度別有害事象、治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判定した有害事象、治験中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象の発現頻度を検討し、また心血管イベントについても評価した。

特に注目すべき有害事象は、治験薬または臨床開発プログラムに特異的な科学的および医学的懸念を伴う有害事象と定義した。特に注目すべき有害事象には、治験実施計画書で定義した重要な有害事象も含まれる。エンパグリフロジンの臨床開発プログラムにおける特に注目すべき有害事象として、安全性を評価する個々の主要な試験では 4 つのカテゴリー（低血糖事象、尿路感染、性器感染および体液量減少）についての解析結果を示した。併合解析では、これらの項目に加え、肝障害、腎機能低下、骨折および悪性腫瘍の解析結果も示した。低血糖事象では、他の糖尿病治療薬との併用時の安全性をさらに詳しく総合的に検討するため、個々の主要な試験に加え、海外で行われた臨床試験のうち、基礎治療薬が特定されていた試験の結果も併せて参考データとして記載した。これらの有害事象は、MedDRA 標準検索式（SMQ）、ベーリンガーインゲルハイム社（BI）でカスタマイズした MedDRA 検索式（BICMQ、適切な SMQ がいない場合にのみ使用）、および臨床検査結果に基づいて特定した。BICMQ に含まれる基本語は Integrated summary of safety (ISS) [CTD 5.3.5.3-3_Listing 5.18.1] に記載した。

エンパグリフロジンをマウスに 2 年間経口投与したところ、1000 mg/kg/日の用量で雄に腎尿細管腺腫が 50 例中 3 例、腎尿細管癌が 50 例中 2 例に発生した。このような背景から、上記解析に加え、すべての悪性腫瘍および腎癌について、Cox 比例ハザードモデルを用いた併合解析を行った。

また、エンパグリフロジンの心血管イベントリスクを評価するために、心血管イベントに関するメタアナリシス（中間解析）を行った。主要評価項目は、4 つの複合項目からなる主要な心血管イベント（MACE：major adverse cardiovascular events）、すなわち心血管死（致死性の脳卒中および致死性の心筋梗塞を含む）、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中および不安定狭心症による入院であった。投与期間が 12 週超のすべての二重盲検および比較対照試験をメタアナリシスに含め、解析を行った。

5.4.2 臨床検査値の評価

安全性に関するすべての臨床検査（血液学的検査，生化学検査，尿検査）は，すべて中央臨床検査機関（第 III 相試験：[REDACTED] 社，1245.38 試験以外の第 II 相試験：[REDACTED] 社，1245.38 試験：バイオマーカーの測定は [REDACTED] 社，その他は [REDACTED]）で実施した。臨床検査値は治験薬最終投与の 3 日後までの測定値を治験薬投与中の値とした。

5.4.3 バイタルサイン，身体所見および安全性に関する他の観察項目

スクリーニング時と比較して，その後発現した臨床的に問題となるバイタルサイン，12 誘導心電図および身体所見は有害事象とした。バイタルサインは治験薬の最終投与の 1 日後までの測定値を治験薬投与中の値とした。なお，血圧は有効性評価項目として記述した。

5.5 患者の曝露状況

5.5.1 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験：第 1 治療期） ：評価資料

治験薬の平均曝露期間（標準偏差 [SD]）は，プラセボ群（n=109）で 79.8（15.6）日，エンパグリフロジン 5 mg 群（n=110）で 82.0（12.1）日，10 mg 群（n=109）で 83.8（5.6）日，25 mg 群（n=109）で 82.6（8.8）日および 50 mg 群（n=110）で 83.0（4.8）日であった [CTD 2.7.4_2.1.1 項参照]。

5.5.2 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） ：評価資料

治験薬の平均曝露期間（SD）は，プラセボ群（n=220 名^注 [日本人患者 41 名]）で 153.6（42.7）日，エンパグリフロジン 10 mg 群（n=216 名 [43 名]）で 162.9（30.7）日，25 mg 群（n=215 名^注 [45 名]）で 164.1（28.7）日およびシタグリブチン 100 mg 群（n=215 名 [41 名]）で 164.1（28.5）日であった。オープンラベルのエンパグリフロジン 25 mg 群では 81 名が治験薬の投与を受け，平均曝露期間は 164.3（30.0）日であった（注：エンパグリフロジン 25 mg 群に割付けられたが誤ってプラセボで投与開始され，投与 6 週後からエンパグリフロジン 25 mg に切り替えられた患者が 1 名あったが，安全性の解析では当該患者はプラセボ群として集計したため，プラセボ群の患者数は割付け時点での患者数より 1 名多く，エンパグリフロジン 25 mg 群の患者数は 1 名少ない。） [CTD 2.7.4_2.1.2 項参照]。

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

エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg 投与患者は，スルホニル尿素薬基礎治療群で 136 名および 137 名，ビッグアナイド薬基礎治療群で 68 名および 65 名，チアゾリジン薬基礎治療群で 137 名および 136 名， α -グルコシダーゼ阻害薬基礎治療群で 69 名および 70 名，DPP-4 阻害薬基礎治療群で 68 名および 71 名，およびグリニド薬基礎治療群で 70 名および 70 名であった。また，スルホニル尿素薬基礎治療群でのメトホルミン投与患者は 63 名であった。平均曝露期間はすべての

基礎治療薬群／エンパグリフロジン群で同程度（338.1～360.0 日）であり、中央値はすべての投与群と同じ（364 日）であった〔CTD 2.7.4_2.1.3 項参照〕。

5.5.4 試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）

エンパグリフロジン（1 日 1～50 mg）の投与患者は 705 名であり、プラセボ投与患者は 171 名であった。エンパグリフロジン 1 日 1 回 10 mg および 25 mg 投与患者はそれぞれ 330 名および 329 名で、平均曝露期間はそれぞれ 310.6 日および 307.2 日であり、プラセボ投与患者の平均曝露期間（153.4 日）のおよそ 2 倍の長さであった。エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg 投与患者で曝露期間が 52 週以上の患者は、それぞれ 120 名および 112 名であった〔CTD 2.7.4_表 1.2.2: 2 参照〕。

5.5.5 試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

エンパグリフロジン（1 日 1～50 mg）の投与患者は 1802 名であり、プラセボ投与患者は 171 名であった。エンパグリフロジン 1 日 1 回 10 mg および 25 mg 投与患者はいずれも 878 名で、平均曝露期間はそれぞれ 334.9 日および 332.7 日であり、プラセボの平均曝露期間（153.4 日）のおよそ 2 倍の長さであった。エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg 投与患者で曝露期間が 52 週以上の患者は、それぞれ 509 名および 500 名であった〔CTD 2.7.4_表 1.2.2: 3 参照〕。

5.5.6 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）

国内外で 2 型糖尿病患者を対象とした全 17 試験でのエンパグリフロジン（1 日 1～100 mg）の投与患者は 8365 名であり、プラセボ投与患者は 3498 名であった。エンパグリフロジン 1 日 1 回 10 mg および 25 mg 投与患者は、それぞれ 3612 名および 4585 名であった。平均曝露期間はそれぞれ 328.0 日および 353.4 日であり、プラセボの平均曝露期間（286.4 日）と比べて長かった。エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg 投与患者で曝露期間が 52 週以上の患者は、それぞれ 1715 名および 2536 名、そのうち 76 週以上の患者はそれぞれ 601 名および 880 名であった〔CTD 2.7.4_表 1.2.2: 1 参照〕。

5.6 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

5.6.1 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験：第 1 治療期）

4.1.3.1 項に記載。

5.6.2 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）

4.1.3.2 項に記載。

5.6.3 国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）

4.1.3.3 項に記載。

5.6.4 試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）

エンパグリフロジン投与患者 605 名のうち、男性が 77.2%を占め、65 歳以上の患者の割合は 26.1%であった。BMI の平均値は 25.30 kg/m²であった。大多数の患者は 2 型糖尿病の診断を受けてから 1 年超が経過していた。ベースライン時の腎機能は正常または軽度の腎機能障害を伴う患者がほとんどであった [CTD 2.7.4_表 1.3.1: 2 参照]。糖尿病に関連する合併症および既往歴（同意取得前 6 カ月以内に存在していたもの）は高血圧が最も多く（37.0%）、次いで糖尿病性腎症（22.6%）であった [CTD 2.7.4_表 1.3.2.2: 2 参照]。これらの特性はエンパグリフロジン 10 mg 群、25 mg 群およびプラセボ群で大きな違いはなかった。

5.6.5 試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

エンパグリフロジン投与患者 1702 名のうち、男性が 73.7%を占め、65 歳以上の患者の割合は 33.5%であった。BMI の平均値は 25.58 kg/m²であった。大多数の患者は 2 型糖尿病の診断を受けてから 1 年超が経過していた。ベースライン時の腎機能は正常または軽度の腎機能障害を伴う患者がほとんどであった [CTD 2.7.4_表 1.3.1: 3 参照]。糖尿病に関連する合併症および既往歴（同意取得前 6 カ月以内に存在していたもの）は高血圧が最も多く（50.3%）、次いで糖尿病性腎症（21.7%）であった [CTD 2.7.4_表 1.3.2.2: 3 参照]。これらの特性はエンパグリフロジン 10 mg 群、25 mg 群およびプラセボ群で大きな違いはなかった。

5.6.6 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）

エンパグリフロジン投与患者 8162 名のうち、男性が 63.9%を占め、平均年齢は 59.7 歳であり、患者のほとんどは白人（62.1%）またはアジア人（33.6%）であった。主な試験実施地域は欧州（37.0%）、アジア（31.2%）および北米（19.5%）であった。平均 BMI は 29.99 kg/m²で、過体重の患者集団であることが示唆された。大多数の患者は 2 型糖尿病の診断を受けてから 1 年超が経過していた。ベースライン時の腎機能は正常（30.8%）または軽度（52.6%）の腎機能障害を伴う患者が大多数であったが、中等度および高度腎機能障害の患者も、それぞれ 1280 名（15.7%）および 63 名（0.8%）みられた [CTD 2.7.4_表 1.3.1: 1 参照]。糖尿病に関連する合併症および既往歴（同意取得前 6 カ月以内に存在していたもの）は高血圧が最も多く（74.6%）、次いで冠動脈疾患（37.3%）であった [CTD 2.7.4_表 1.3.2.2: 1 参照]。これらの特性はエンパグリフロジン 10 mg 群、25 mg 群およびプラセボ群で大きな違いはなかった。

5.7 有害事象

本項では発現頻度が高かった有害事象、重症度別有害事象、治験中止に至った有害事象、および治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象について検討した。

5.7.1 有害事象の概要

5.7.1.1 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験：第 1 治療期）

各投与群の有害事象発現割合は同程度であった（プラセボ群：42.2%，エンパグリフロジン 5 mg 群：32.7%，10 mg 群：37.6%，25 mg 群：36.7%，50 mg 群：38.2%）。高度の有害事象はプラセボ群の 1 名のみに発現した。治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判定した有害事象の発現割合は、プラセボ群で 7.3%，エンパグリフロジン 5 mg 群で 9.1%，10 mg 群で 7.3%，25 mg 群で 11.0% および 50 mg 群で 11.8% であった。治験中止に至った有害事象を発現した患者は、プラセボ群で 6 名（5.5%），エンパグリフロジン 5 mg 群で 1 名（0.9%），10 mg 群で 0 名，25 mg 群で 3 名（2.8%） および 50 mg 群で 4 名（3.6%）であった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 3 名（2.8%），エンパグリフロジン 5 mg 群で 0 名，10 mg 群で 0 名，25 mg 群で 3 名（2.8%） および 50 mg 群で 1 名（0.9%）に発現した。なお、死亡例はなかった。治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 25 mg 群および 50 mg 群が他の投与群に比べてやや高かったが、高度の有害事象、治験中止に至った有害事象、および重篤な有害事象の発現割合は、いずれも各投与群で大きな差はなかった。これらの詳細は表 5.7.1.1: 1 に記載した。

表 5.7.1.1: 1 1245.38 試験の有害事象の概要（第 1 治療期 [12 週間]） – TS

	Placebo N (%)		Empa 5 mg N (%)		Empa 10 mg N (%)		Empa 25 mg N (%)		Empa 50 mg N (%)	
Number of patients	109	(100.0)	110	(100.0)	109	(100.0)	109	(100.0)	110	(100.0)
Patients with any AE	46	(42.2)	36	(32.7)	41	(37.6)	40	(36.7)	42	(38.2)
Patients with severe AEs	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with investigator-defined drug-related AEs	8	(7.3)	10	(9.1)	8	(7.3)	12	(11.0)	13	(11.8)
Patients with significant AEs ¹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	4	(3.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	4	(3.6)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication	6	(5.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.8)	4	(3.6)
Patients with serious AEs	3	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.8)	1	(0.9)

Empa：エンパグリフロジン

¹ 腎機能低下（クレアチニンがベースラインの 2 倍以上かつ基準値上限超），および肝障害（AST および／または ALT が基準値上限 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限 2 倍以上）

引用元：[CTD 2.7.4_表 2.1.1: 1]

5.7.1.2 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）

各投与群の有害事象発現割合は同程度であった（プラセボ群：59.5%，エンパグリフロジン 10 mg 群：53.2%，25 mg 群：59.5%，シタグリプチン群：51.6%）。高度の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.8%，エンパグリフロジン 10 mg 群で 3.7%，25 mg 群で 3.3% およびシタグリプチン群で 2.3% であった。治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判定した有害事象の発現割合は、プラセボ群で 6.4%，エンパグリフロジン 10 mg 群で 10.2%，25 mg 群で 17.7% およびシタグリプチン群で 8.4% であった。治験中止に至った有害事象を発現した患者は、プラセボ群で 8 名（3.6%），エンパグリフロジン 10 mg 群で 2 名（0.9%），25 mg 群で 4 名（1.9%） およびシタグリプチン群

で5名（2.3%）であった。重篤な有害事象は、プラセボ群で5名（2.3%）、エンパグリフロジン 10 mg 群で8名（3.7%）、25 mg 群で5名（2.3%）およびシタグリプチン群で5名（2.3%）に発現した。治験薬投与期間中に1名（プラセボ群）の死亡例があった。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週後の有害事象、および治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は、それぞれ61.7%および13.6%であった。治験中止に至った有害事象および重篤な有害事象は、いずれも3.7%に発現した。

二重盲検パートで、全有害事象の発現割合はプラセボ群とエンパグリフロジンの両投与群で同程度であった。高度の有害事象の発現割合はすべての投与群で低く同程度であった。治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は、エンパグリフロジン 25 mg 群が他の投与群に比べて高かった。治験中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群がエンパグリフロジンの両投与群に比べてやや高かった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群とエンパグリフロジンの両投与群で同程度であった。これらの詳細は表 5.7.1.2: 1 に記載した。

表 5.7.1.2: 1 1245.20 試験の有害事象の概要 – TS・OLS

	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg		Sitagliptin 100 mg		OL Empa 25 mg	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	220	(100.0)	216	(100.0)	215	(100.0)	215	(100.0)	81	(100.0)
Patients with any adverse event	131	(59.5)	115	(53.2)	128	(59.5)	111	(51.6)	50	(61.7)
Patients with severe adverse events	4	(1.8)	8	(3.7)	7	(3.3)	5	(2.3)	1	(1.2)
Patients with investigator-defined drug-related adverse events	14	(6.4)	22	(10.2)	38	(17.7)	18	(8.4)	11	(13.6)
Patients with significant adverse events ¹	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with other significant adverse events (according to ICH E3)	6	(2.7)	0	(0.0)	4	(1.9)	4	(1.9)	1	(1.2)
Patients with adverse events leading to discontinuation	8	(3.6)	2	(0.9)	4	(1.9)	5	(2.3)	3	(3.7)
Patients with serious adverse events	5	(2.3)	8	(3.7)	5	(2.3)	5	(2.3)	3	(3.7)

Empa：エンパグリフロジン

1 腎機能低下（クレアチニンがベースラインの2倍以上かつ基準値上限超）、および肝障害（AST および／または ALT が基準値上限3倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限2倍以上）

引用元：[CTD 2.7.4_表 2.1.2: 1]

5.7.1.3 国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）

全有害事象の発現割合は 67.6～85.7%であり、スルホニル尿素薬+メトホルミン群（85.7%）で最も高く、次いでビグアナイド薬+エンパグリフロジン 25 mg 群（84.6%）、DPP-4 阻害薬+エンパグリフロジン 10 mg 群（82.4%）、DPP-4 阻害薬+エンパグリフロジン 25 mg 群（80.3%）であっ

た。高度の有害事象の発現割合は 0～4.4%と、いずれの基礎治療薬の投与群でも低かった。治験中止に至った有害事象の発現割合は全体的に低く、最も高い DPP-4 阻害薬+エンパグリフロジン 10 mg 群で 7.4%であった。重篤な有害事象の発現割合も全体的に低く、最も高かったのはビグアナイド薬+エンパグリフロジン 10 mg 群 (10.3%) および DPP-4 阻害薬+エンパグリフロジン 10 mg 群 (10.3%) であった。死亡例はチアゾリジン薬+エンパグリフロジン 25 mg 群に 1 名 (0.7%) あった。これらの詳細は表 5.7.1.3: 1 に記載した。

表 5.7.1.3: 1 1245.52 試験の有害事象の概要 – TS

	Sulfonylurea			Biguanide		Thiazolidine-dione		α -glucosidase inhibitor		DPP-IV inhibitor		Glinide	
	Empa 10 mg	Empa 25 mg	Met- formin	Empa 10 mg	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Empa 25 mg
Number of patients	136 (100.0)	137 (100.0)	63 (100.0)	68 (100.0)	65 (100.0)	137 (100.0)	136 (100.0)	69 (100.0)	70 (100.0)	68 (100.0)	71 (100.0)	70 (100.0)	70 (100.0)
Patients with any adverse event	105 (77.2)	106 (77.4)	54 (85.7)	46 (67.6)	55 (84.6)	106 (77.4)	101 (74.3)	52 (75.4)	49 (70.0)	56 (82.4)	57 (80.3)	49 (70.0)	50 (71.4)
Patients with severe adverse events	3 (2.2)	2 (1.5)	2 (3.2)	3 (4.4)	0	2 (1.5)	4 (2.9)	0	1 (1.4)	3 (4.4)	2 (2.8)	0	2 (2.9)
Patients with investigator-defined drug-related adverse events	19 (14.0)	25 (18.2)	13 (20.6)	13 (19.1)	9 (13.8)	20 (14.6)	19 (14.0)	7 (10.1)	5 (7.1)	9 (13.2)	18 (25.4)	9 (12.9)	9 (12.9)
Patients with significant adverse events ¹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with other significant adverse events (according to ICH E3)	0	3(2.2)	3 (4.8)	1 (1.5)	2 (3.1)	2 (1.5)	4 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (4.3)
Patients with AEs leading to discontinuation of study medication	4 (2.9)	5 (3.6)	3 (4.8)	2 (2.9)	2 (3.1)	5 (3.6)	6 (4.4)	1 (1.4)	3 (4.3)	5 (7.4)	5 (7.0)	1 (1.4)	3 (4.3)
Patients with serious adverse events	10 (7.4)	7 (5.1)	3 (4.8)	7 (10.3)	2 (3.1)	12 (8.8)	12 (8.8)	2 (2.9)	5 (7.1)	7 (10.3)	5 (7.0)	1 (1.4)	4 (5.7)

Empa : エンパグリフロジン

1 腎機能低下（クレアチニンがベースラインの2倍以上かつ基準値上限超），および肝障害（AST および／または ALT が基準値上限3倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限2倍以上）

引用元：[CTD 2.7.4_表 2.1.3: 1]

5.7.1.4 試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）

エンパグリフロジン群は対照群（プラセボ群，対照群全体）と比較して，有害事象の発現割合（エンパグリフロジン 10 mg 群：69.7%，エンパグリフロジン 25 mg 群：65.7%，エンパグリフロジン群全体：68.8%，プラセボ群：46.2%，対照群全体：49.5%，以下同順）および重篤な有害事象の発現割合（3.6%，5.5%，4.4%，2.3%，1.9%）が高かった。この発現割合の違いは，主には曝露期間の違いから生じたものと考えられる。曝露量で調整した 100 人・年あたりの有害事象の発現率（154.96，141.39，154.04，192.42，146.04）は，エンパグリフロジン群がプラセボ群と比較して低く，重篤な有害事象の発現率（4.23，6.52，5.06，5.58，3.24）は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。治験中止に至った有害事象の発現割合（2.7%，3.6%，3.7%，4.7%，4.2%）は，エンパグリフロジン群が対照群に比べてやや低かった（表 5.7.1.4: 1）[CTD 5.3.5.3-3_Table 5.2.5.11，5.6.5.9]。

表 5.7.1.4: 1 試験分類 5J の有害事象の概要 – TS

	Placebo	Empa 10	Empa 25	All random. empa ¹	All compar- ators ²
Number of patients, N (%)	171 (100.0)	330 (100.0)	329 (100.0)	705 (100.0)	212 (100.0)
Exposure, mean (SD) [days]	153.4 (172.3)	310.6 (117.4)	307.2 (117.6)	316.1 (134.5)	212.4 (207.2)
Patients with any adverse event, N (%)	79 (46.2)	230 (69.7)	216 (65.7)	485 (68.8)	105 (49.5)
Patients with AEs leading to discontinuation of study medication, N (%)	8 (4.7)	9 (2.7)	12 (3.6)	26 (3.7)	9 (4.2)
Patients with serious adverse events, N (%)	4 (2.3)	12 (3.6)	18 (5.5)	31 (4.4)	4 (1.9)

1 エンパグリフロジンの用量 1～50 mg を含む

2 プラセボおよびシタグリプチン

引用元：[CTD 2.7.4_表 2.2: 2]

5.7.1.5 試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

エンパグリフロジン群は対照群（プラセボ群，対照群全体）と比較して，有害事象の発現割合（エンパグリフロジン 10 mg 群：73.3%，エンパグリフロジン 25 mg 群：72.2%，エンパグリフロジン群全体：73.1%，プラセボ群：46.2%，対照群全体：57.8%，以下同順）および重篤な有害事象の発現割合（5.8%，6.0%，5.8%，2.3%，2.5%）が高かった。この発現割合の違いは，主には曝露期間の違いから生じたものと考えられる。曝露量で調整した 100 人・年あたりの有害事象の発現率（162.01，157.45，161.83，192.42，164.62）は，エンパグリフロジン群がプラセボ群と比較して低かった。また，重篤な有害事象の発現率（6.34，6.64，6.34，5.58，3.78）は，エンパグリフロジン群は対照群全体と比べるとやや高いものの，プラセボ群とは同程度であった。治験中止に至った有害事象の発現割合（3.1%，4.1%，3.8%，4.7%，4.4%）はいずれも同程度であった（表 5.7.1.5: 1）[CTD 5.3.5.3-3_Table 5.2.8.2，5.6.8.1]。

表 5.7.1.5: 1 試験分類 7 の有害事象の概要 – TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All random. Empa ¹	All comparators ²
Number of patients, N (%)	171 (100.0)	878 (100.0)	878 (100.0)	1802 (100.0)	275 (100.0)
Exposure, mean (SD) [days]	153.4 (172.3)	334.9 (88.2)	332.7 (89.7)	336.0 (98.2)	244.9 (192.7)
Patients with any adverse event, N (%)	79 (46.2)	644 (73.3)	634 (72.2)	1317 (73.1)	159 (57.8)
Patients with AEs leading to discontinuation of study medication, N (%)	8 (4.7)	27 (3.1)	36 (4.1)	68 (3.8)	12 (4.4)
Patients with serious adverse events, N (%)	4 (2.3)	51 (5.8)	53 (6.0)	105 (5.8)	7 (2.5)

1 エンパグリフロジンの用量 1～50 mg を含む

2 プラセボ, シタグリプチン, メトホルミン

引用元: [CTD 2.7.4_表 2.2: 3]

5.7.1.6 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)

有害事象の発現割合(エンパグリフロジン 10 mg 群:68.1%, エンパグリフロジン 25 mg 群:69.6%, エンパグリフロジン群全体:68.9%, プラセボ群:68.6%, 対照群全体:70.4%, 以下同順)および治験中止に至った有害事象の発現割合(4.8%, 4.9%, 4.9%, 5.3%, 4.7%)は, エンパグリフロジン群とプラセボ群は同程度であり, 重篤な有害事象(9.6%, 10.3%, 9.9%, 12.6%, 11.3%)の発現割合は, エンパグリフロジン群がプラセボ群と比べてやや低かった(表 5.7.1.6: 1)。

表 5.7.1.6: 1 試験分類 5 の有害事象の概要 – TS

	Placebo	Empa 10	Empa 25	All random. empa ¹	All compara- tors ²
Number of patients, N (%)	3498 (100.0)	3612 (100.0)	4585 (100.0)	8365 (100.0)	4644 (100.0)
Exposure, mean (SD) [days]	286.4 (170.0)	328.0 (173.9)	353.4 (176.1)	340.6 (181.3)	327.4 (183.5)
Patients with any adverse event, N (%)	2400 (68.6)	2459 (68.1)	3189 (69.6)	5762 (68.9)	3268 (70.4)
Patients with AEs leading to discontinuation of study medication, N (%)	186 (5.3)	173 (4.8)	226 (4.9)	411 (4.9)	220 (4.7)
Patients with serious adverse events, N (%)	442 (12.6)	346 (9.6)	472 (10.3)	827 (9.9)	524 (11.3)

1 エンパグリフロジンの用量 1～100 mg を含む

2 プラセボ, シタグリプチン, メトホルミン, グリメピリド

引用元: [CTD 2.7.4_表 2.2: 1]

5.7.2 比較的良好にみられる有害事象

5.7.2.1 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験 (1245.38 試験: 第 1 治療期)

最もよくみられた有害事象は, 器官別大分類で「感染症および寄生虫症」(各投与群 8.2～18.2%)であった。基本語で最もよくみられた有害事象は, 鼻咽頭炎(プラセボ群 9.2%, エンパグリフロ

ジン 5 mg 群 7.3%, 10 mg 群 8.3%, 25 mg 群 10.1%および 50 mg 群 10.0%, 以下同順) であり, 次いで頻尿 (0.9%, 3.6%, 0.9%, 6.4%, 5.5%), 便秘 (2.8%, 1.8%, 0.0%, 3.7%, 1.8%), 咽頭炎 (0.9%, 0.0%, 3.7%, 2.8%, 1.8%), および口渇 (0.9%, 1.8%, 0.0%, 2.8%, 2.7%) であった。器官別大分類の「感染症および寄生虫症」ならびに基本語の鼻咽頭炎および咽頭炎の発現割合は, エンパグリフロジン 5 mg 群が他の投与群に比べてやや低かったが, 全体的にみるとエンパグリフロジンの各投与群はプラセボ群と同程度であった。頻尿および口渇は, エンパグリフロジンの各投与群の発現割合がプラセボ群と同程度もしくは高かった [CTD 2.7.4_表 2.1.1: 3]。

5.7.2.2 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)

最もよくみられた有害事象は, 器官別大分類で「感染症および寄生虫症」(プラセボ群 23.2%, エンパグリフロジン 10 mg 群 26.4%, 25 mg 群 23.7%, シタグリプチン群 20.9%, 以下同順) であり, 各投与群の発現割合は同程度であった。基本語で比較的良好にみられた有害事象は鼻咽頭炎 (7.7%, 7.4%, 5.1%, 7.0%), 尿路感染 (4.1%, 5.6%, 3.7%, 5.1%), 高血糖 (15.9%, 2.3%, 1.9%, 6.0%) および脂質異常症 (4.5%, 5.1%, 3.3%, 1.9%) であった。オープンラベルのエンパグリフロジン 25 mg 群の有害事象の発現割合は, 器官別大分類では「代謝および栄養障害」(25.9%), 基本語では高血糖 (17.3%) が最も高かった。二重盲検パートで, 器官別大分類の「感染症および寄生虫症」の発現割合はプラセボ群とエンパグリフロジンの両投与群で大きな差はなかった。基本語の鼻咽頭炎の発現割合はエンパグリフロジン 25 mg 群がプラセボ群に比べて低く, 尿路感染はエンパグリフロジン 10 mg 群がプラセボ群に比べてやや高かった。また, 高血糖はプラセボ群がエンパグリフロジンの両投与群に比べて高く, 脂質異常症はプラセボ群とエンパグリフロジンの両投与群で同程度であった [CTD 2.7.4_表 2.1.2: 2]。

5.7.2.3 国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験)

最もよくみられた有害事象は, いずれの基礎治療薬の投与群も器官別大分類で「感染症および寄生虫症」であった。基本語では, 最もよくみられた有害事象はいずれの基礎治療薬の投与群も鼻咽頭炎であり, スルホニル尿素薬+メトホルミン群 (41.3%) で他の投与群より発現割合が高かった。低血糖症はスルホニル尿素薬を基礎治療薬とした患者 (スルホニル尿素薬+エンパグリフロジン 10 mg 群 8.1%, スルホニル尿素薬+エンパグリフロジン 25 mg 群 8.8%, スルホニル尿素薬+メトホルミン群 9.5%) で発現割合が高かった。高脂血症はビグアナイド薬を基礎治療とした患者 (ビグアナイド薬+エンパグリフロジン 10 mg 群 1.5%, ビグアナイド薬+エンパグリフロジン 25 mg 群 4.6%) およびチアゾリジン薬を基礎治療とした患者 (チアゾリジン薬+エンパグリフロジン 10 mg 群 0.7%, チアゾリジン薬+エンパグリフロジン 25 mg 群 2.2%) のみで発現した [CTD 2.7.4_表 2.1.3: 2]。

5.7.2.4 試験分類 5J (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団)

最もよくみられた有害事象は, 器官別大分類で「感染症および寄生虫症」であり, エンパグリフロジン群 (エンパグリフロジン 10 mg 群 : 35.5%, エンパグリフロジン 25 mg 群 : 34.7%, エン

パグリフロジン群全体：35.9%）が、対照群（プラセボ群：20.5%，対照群全体：21.7%）と比較して高かったが、曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率ではプラセボ群より低かった（エンパグリフロジン 10 mg 群：53.62，エンパグリフロジン 25 mg 群：50.66，エンパグリフロジン群全体：53.12，プラセボ群 62.94，対照群全体：45.92）。基本語では、最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎であり、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群：22.4%，エンパグリフロジン 25 mg 群：22.8%，エンパグリフロジン群全体：23.7%）が対照群（プラセボ群：14.0%，対照群全体：14.6%）より発現割合は高かったが、曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率はプラセボ群の方が高かった（エンパグリフロジン 10 mg 群：30.08，エンパグリフロジン 25 mg 群：30.41，エンパグリフロジン群全体：31.47，プラセボ群：40.10，対照群全体：28.83）。高血糖の発現割合は対照群（プラセボ群：6.4%，対照群全体：7.1%）がエンパグリフロジン群（10 mg 群：1.5%，25 mg 群：1.5%，エンパグリフロジン全体：1.4%）より高かった。その他、低血糖症、齲歯、湿疹、背部痛、頻尿および口渇は、対照群（プラセボ群および対照群全体）よりエンパグリフロジン群で発現割合が高く、これは曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率でもほぼ同様であった [CTD 2.7.4_表 2.2.1.1: 2, CTD 5.3.5.3-3_Table 5.2.5.11, 5.6.5.9]。

5.7.2.5 試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

最もよくみられた有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」であり、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群：40.7%，エンパグリフロジン 25 mg 群：40.1%，エンパグリフロジン群全体：40.6%）が対照群（プラセボ群：20.5%，対照群全体：29.8%）に比べて高かったが、曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群がエンパグリフロジン群および対照群全体より高かった（エンパグリフロジン 10 mg 群：59.16，エンパグリフロジン 25 mg 群：56.88，エンパグリフロジン群全体：58.23，プラセボ群：62.94，対照群全体：58.39）。基本語では、最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎であり、エンパグリフロジン群の発現割合（エンパグリフロジン 10 mg 群：26.9%，エンパグリフロジン 25 mg 群：25.7%，エンパグリフロジン群全体：26.6%）が対照群（プラセボ群：14.0%，対照群全体：20.7%）よりやや高かったが、曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率はプラセボ群の方が高かった（エンパグリフロジン 10 mg 群：34.29，エンパグリフロジン 25 mg 群：32.57，エンパグリフロジン群全体：33.80，プラセボ群：40.10，対照群全体：36.99）。高血糖は対照群（プラセボ群 6.4%，対照群全体 5.8%）がエンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群：0.7%，エンパグリフロジン 25 mg 群：0.8%，エンパグリフロジン群全体：0.7%）に比べ発現割合が高かった。低血糖症の発現割合は、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群：2.7%，エンパグリフロジン 25 mg 群：3.1%，エンパグリフロジン群全体：3.0%）は対照群全体（2.9%）とは同程度であったが、プラセボ群（0.6%）よりやや高く、これは曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率でも同様であった（プラセボ群：1.38，エンパグリフロジン 10 mg 群：2.97，エンパグリフロジン 25 mg 群：3.38，エンパグリフロジン群全体：3.26，対照群全体：4.41）。その他、湿疹、背部痛、頻尿および転倒は、対照群（プラセボ群および対照群全体）よりエンパグリフロジン群で発現割合が高く、これは 100 人・年あたりの発現率でも同様であった [CTD 2.7.4_表 2.2.1.1: 3, CTD 5.3.5.3-3_Table 5.2.8.1]。

5.7.2.6 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）

最もよくみられた有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」であり、エンパグリフロジン 25 mg 群（34.4%）が、エンパグリフロジン 10 mg 群（32.0%）、エンパグリフロジン群全体（33.2%）、プラセボ群（30.4%）および対照群全体（32.3%）と比較してやや高かったが、曝露量で調整した発現率では、いずれも同程度であった（エンパグリフロジン 10 mg 群：46.49, エンパグリフロジン 25 mg 群：47.25, エンパグリフロジン群全体：47.04, プラセボ群：50.11, 対照群全体：47.61）。基本語で最もよくみられた有害事象は低血糖症で、その発現割合はエンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群：13.5%, エンパグリフロジン 25 mg 群：11.9%, エンパグリフロジン群全体：12.4%）と対照群（プラセボ群：13.6%, 対照群全体：14.3%）で同程度であった。高血糖は、発現割合および曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率のいずれも対照群（プラセボ群, 対照群全体）がエンパグリフロジン群より高かった（曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群：14.21, エンパグリフロジン 10 mg 群：4.89, エンパグリフロジン 25 mg 群：4.96, エンパグリフロジン群全体：4.88, 対照群全体：13.53）。いずれかの投与群で発現割合が 5%超であったその他の有害事象は鼻咽頭炎および尿路感染のみであり、いずれの発現割合もすべての投与群で同程度であった [CTD 2.7.4_表 2.2.1.1: 1, CTD 5.3.5.3-3_Table 5.2.5.2]。

5.7.3 重症度別の有害事象

5.7.3.1 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験：第 1 治療期）

ほとんどの有害事象の程度は軽度であった。中等度の有害事象は、プラセボ群で 8 名（7.3%）、エンパグリフロジン 5 mg 群で 4 名（3.6%）、エンパグリフロジン 10 mg 群で 4 名（3.7%）、エンパグリフロジン 25 mg 群で 4 名（3.7%）、エンパグリフロジン 50 mg 群で 9 名（8.2%）に発現した。高度の有害事象はプラセボ群の 1 名に発現した急性心筋梗塞のみであった [CTD 2.7.4_2.1.1 項]。

5.7.3.2 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）

ほとんどの有害事象の程度は軽度または中等度であった。二重盲検パートでは、高度の有害事象が認められた患者の割合はすべての投与群で低く、プラセボ群で 1.8%, エンパグリフロジン 10 mg 群で 3.7%, 25 mg で 3.3%, シタグリブチン群で 2.3%であった。また、オープンラベルのエンパグリフロジン 25 mg 群では 1.2%であった。基本語ではいずれの高度の有害事象も、1 投与群あたり 1 名ずつの発現であった [CTD 2.7.4_表 2.1.2: 3]。

5.7.3.3 国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）

ほとんどの有害事象の程度は軽度または中等度であった。高度の有害事象の発現割合は、いずれの基礎治療薬群の投与群でも低く、5%未満であった。基本語でも、いずれの高度の有害事

象も多くても 1 投与群あたり 1 名のみの発現であり、基礎治療薬による違いは認められなかった [CTD 2.7.4_表 2.1.3: 3]。

5.7.3.4 試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）

いずれの投与群でも、有害事象の多くは軽度または中等度であった。軽度の有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 58.2%，エンパグリフロジン 25 mg 群 58.1%，エンパグリフロジン群全体 58.4%）が対照群（プラセボ群 38.6%，対照群全体 39.2%）より高かった。中等度の有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群（11.2%）が他の投与群（6.1～9.9%）よりわずかに高かった。高度の有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 25 mg 群（1.5%）がエンパグリフロジンの他の投与群（エンパグリフロジン 10 mg 群 0.3%，エンパグリフロジン群全体 0.9%）および対照群（プラセボ群 0.6%，対照群全体 0.5%）よりやや高かった [CTD 2.7.4_表 2.2.1.3: 2]。

5.7.3.5 試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

いずれの投与群でも、有害事象の多くは軽度または中等度であった。軽度の有害事象の発現割合はエンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 59.2%，エンパグリフロジン 25 mg 群 61.8%，エンパグリフロジン群全体 60.6%）が対照群（プラセボ群 38.6%，対照群全体 47.6%）より高かった。中等度の有害事象の発現割合はエンパグリフロジン 10 mg 群（12.8%）が他の投与群（7.0～10.9%）よりわずかに高かった。高度の有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 1.4%，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.8%，エンパグリフロジン群全体 1.6%）が対照群（プラセボ群 0.6%，対照群全体 1.1%）よりやや高かった [CTD 2.7.4_表 2.2.1.3: 3]。

5.7.3.6 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）

いずれの投与群でも、有害事象の多くは軽度または中等度であった。軽度の有害事象の発現割合はエンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 37.3%，エンパグリフロジン 25 mg 群 38.0%，エンパグリフロジン群全体 37.7%）が対照群（プラセボ群 34.4%，対照群全体 35.5%）よりわずかに高かった。中等度の有害事象の発現割合は対照群全体（27.0%）が他の投与群（24.6～25.9%）よりわずかに高かった。高度の有害事象の発現割合は対照群（プラセボ群 8.3%，対照群全体 7.8%）がエンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 6.1%，エンパグリフロジン 25 mg 群 6.5%，エンパグリフロジン群全体 6.2%）よりやや高かった [CTD 2.7.4_表 2.2.1.3: 1]。

5.7.4 治験中止に至った有害事象

5.7.4.1 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験：第 1 治療期）

治験中止に至った有害事象を発現した患者の割合は、プラセボ群で 5.5%（6 名 6 件，肺炎，急性心筋梗塞，心筋梗塞，グリコヘモグロビン増加，糖尿病 [悪化] [2 名]），エンパグリフロジン 5 mg 群で 0.9%（1 名 1 件，発疹），10 mg 群では発現なし，25 mg 群で 2.8%（3 名 3 件，胃

癌，脳梗塞，体重減少）および 50 mg 群で 3.6%（4 名 4 件，貧血，糖尿病 [悪化]，心房細動，亀頭炎）であった。基本語レベルの有害事象の発現はいずれも 1 名または 2 名であった[CTD 2.7.4_表 2.1.1: 5]。

5.7.4.2 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)

治験中止に至った有害事象を発現した患者の割合は，二重盲検パートでは，プラセボ群で 3.6%（8 名 9 件，甲状腺の良性新生物，貧血，低血糖症，心筋梗塞，腹部膨満，下痢，急性胆嚢炎，筋力低下および疼痛），エンパグリフロジン 10 mg 群で 0.9%（2 名 2 件，肝障害，急性腎不全），25 mg 群で 1.9%（4 名 5 件，膀胱炎，真菌性性器感染，小脳梗塞，第 6 脳神経麻痺および突発難聴），シタグリプチン群で 2.3%（5 名 6 件，うつ病，浮動性めまい，一過性脳虚血発作，動悸，良性前立腺肥大症およびヘルニア）であった。また，オープンラベルパートのエンパグリフロジン 25 mg 群では 3.7%（3 名 3 件，糖尿病性ニューロパチー，不安定狭心症および亀頭包皮炎症）であった。基本語レベルの有害事象の発現はいずれも 1 名であった [CTD 2.7.4_表 2.1.2: 4]。

5.7.4.3 国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験)

治験中止に至った有害事象の発現割合は全体的に低く，最も高かったのは DPP-4 阻害薬を基礎治療とする患者（DPP-4 阻害薬+エンパグリフロジン 10 mg 群 5 名 [7.4%]，DPP-4 阻害薬+エンパグリフロジン 25 mg 群 5 名 [7.0%]）であり，次いでスルホニル尿素薬+メトホルミン群（3 名 [4.8%]）であった。基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上にみられた治験中止に至った有害事象は，糖尿病性腎症（スルホニル尿素薬+メトホルミン群 2 名 [3.2%]）および体重減少（チアゾリジン薬+エンパグリフロジン 25 mg 群 2 名 [1.5%]）のみであった。その他の治験中止に至った有害事象は，多くても 1 投与群あたり 1 名のみの発現であり，基礎治療薬による違いは認められなかった [CTD 2.7.4_表 2.1.3: 4]。

5.7.4.4 試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）

治験中止に至った有害事象の発現割合は他の投与群と比べてプラセボ群でやや高く（プラセボ群 4.7%，エンパグリフロジン 10 mg 群 2.7%，エンパグリフロジン 25 mg 群 3.6%，エンパグリフロジン群全体 3.7%，対照群全体 4.2%），曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率でもプラセボ群で高かった（プラセボ群 11.06，エンパグリフロジン 10 mg 群 3.15，エンパグリフロジン 25 mg 群 4.27，エンパグリフロジン群全体 4.20，対照群全体 7.26）。基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上にみられた治験中止に至った有害事象は，糖尿病，突発難聴および心房細動のみであり，突発難聴および心房細動はエンパグリフロジン群のみでみられたが，いずれも多くても 1 投与群あたり 2 名までの発現であった [CTD 2.7.4_表 2.2.1.2: 2]。

5.7.4.5 試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

治験中止に至った有害事象の発現割合は各投与群間で大きな違いはなかった（プラセボ群 4.7%，エンパグリフロジン 10 mg 群 3.1%，エンパグリフロジン 25 mg 群 4.1%，エンパグリフロジン群

全体 3.8%, 対照群全体 4.4%) が、曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群で高かった (プラセボ群 11.06, エンパグリフロジン 10 mg 群 3.30, エンパグリフロジン 25 mg 群 4.43, エンパグリフロジン群全体 4.04, 対照群全体 6.48)。基本語でいずれかの投与群の発現割合が 0.2% 超であった有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 名以上にみられた治験中止に至った有害事象は、胃癌, 糖尿病, 高血糖, 急性心筋梗塞, 糖尿病性腎症および体重減少であり、いずれも多くても 1 投与群あたり 3 名までの発現であった。体重減少はエンパグリフロジン 25 mg 群のみでみられた (3 名 [0.3%])。[CTD 2.7.4_表 2.2.1.2: 3]。

5.7.4.6 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)

治験中止に至った有害事象の発現割合は、すべての投与群で同程度であった (プラセボ群 5.3%, エンパグリフロジン 10 mg 群 4.8%, エンパグリフロジン 25 mg 群 4.9%, エンパグリフロジン群全体 4.9%, 対照群全体 4.7%)。曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 (6.80) が他の投与群 (エンパグリフロジン 10 mg 群 5.35, エンパグリフロジン 25 mg 群 5.11, エンパグリフロジン群全体 5.28, 対照群全体 5.29) よりやや高かった。基本語でみると、尿路感染, 浮動性めまい, および体重減少により治験中止に至った有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン群が対照群より高く、これは曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率でも同様であった [CTD 2.7.4_表 2.2.1.2: 1]。

5.7.5 治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判定した有害事象

5.7.5.1 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験 (1245.38 試験: 第 1 治療期)

治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された有害事象はエンパグリフロジン 25 mg 群とエンパグリフロジン 50 mg 群でわずかに高く、プラセボ群で 8 名 (7.3%) に 9 件 (便秘 [2 名], 尿路感染, 低血糖症, 糖尿病 [悪化], 下痢, 頻尿, 口渇, 疲労 [各 1 名]), エンパグリフロジン 5 mg 群で 10 名 (9.1%) に 15 件 (頻尿 [4 名], 便秘 [2 名], 多尿 [2 名], 口渇 [2 名], 空腹 [2 名], 低血糖症, 発疹, 精巣上体炎 [各 1 名]), エンパグリフロジン 10 mg 群で 8 名 (7.3%) に 9 件 (低血糖症 [2 名], 膀胱炎, 脱水, 頻尿, 多尿, 腎結石症, 亀頭炎, 尿中ケトン体陽性 [各 1 名]), エンパグリフロジン 25 mg 群で 12 名 (11.0%) に 19 件 (頻尿 [6 名], 口渇 [3 名], 低血糖症 [2 名], 便秘 [2 名], 体重減少 [2 名], 憩室炎, 腹部膨満, 痔核, 多尿 [各 1 名]), エンパグリフロジン 50 mg 群で 13 名 (11.8%) に 19 件 (頻尿 [6 名], 口渇 [3 名], 便秘 [2 名], 尿路感染, 低血糖症, 心房細動, 硬便, 湿疹, 多尿, 亀頭炎, 尿量増加 [各 1 名]) 発現した。基本語で最も多く報告されたのは頻尿であり、次いで口渇, 便秘および低血糖症であった。頻尿および口渇はエンパグリフロジンの各投与群がプラセボ群に比べてやや発現割合が高かったが、便秘および低血糖症はすべての投与群で大きな差はなかった [CTD 2.7.4_表 2.1.1: 7]。

5.7.5.2 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) ^注

治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は、二重盲検パートでは、エンパグリフロジン 25 mg 群が他の投与群に比べてやや高く、プラセボ群で 6.8%，エンパグリフロジン 10 mg 群で 10.1%，エンパグリフロジン 25 mg 群で 17.6%，シタグリブチン群で 7.9% の患者にみられた。器官別大分類で比較的良好にみられたのは「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 発現なし，エンパグリフロジン 10 mg 群 2.8%，25 mg 群 4.6%，シタグリブチン群 1.4%，以下同順）および「代謝および栄養障害」（2.7%，1.8%，1.9%，3.3%）であり，基本語で比較的良好にみられたのは尿路感染（0.0%，0.9%，1.4%，1.4%），高血糖（2.3%，0.9%，0.0%，1.9%），頻尿（0.0%，1.4%，1.9%，0.0%），多尿（0.0%，1.4%，1.4%，0.5%）および口渇（0.0%，1.4%，2.8%，0.0%）であった。オープンラベルのエンパグリフロジン 25 mg 群で最もよくみられたのは，器官別大分類では「代謝および栄養障害」（4.9%），基本語では尿路感染および高血糖（いずれも 2.5%）であった。

二重盲検パートで，器官別大分類の「感染症および寄生虫症」の治験薬との因果関係ありと判定された有害事象（基本語の尿路感染を含む）は，プラセボ群では発現はなく，エンパグリフロジンの両投与群では発現がみられた。「代謝および栄養障害」の治験薬との因果関係ありと判定された有害事象（基本語の高血糖を含む）は，プラセボ群の発現割合がエンパグリフロジンの両投与群より高かった。基本語では，尿路感染および高血糖以外には，頻尿，多尿および口渇はいずれもエンパグリフロジンの両投与群の発現割合がプラセボ群より高かったが，いずれの有害事象もすべての投与群で発現割合は低かった [CTD 2.7.4_表 2.1.2: 5]。

（注：治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判定した有害事象に関しては，有害事象の発現時に実際に投与していた治験薬の投与群で集計した。そのため，治験薬の処方間違い等により誤って他の群の治験薬が投与されたことがある患者は，2 つ以上の投与群に含まれる。）

5.7.5.3 国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験)

治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は，DPP-4 阻害薬+エンパグリフロジン 25 mg 群（18 名 [25.4%]）が最も高く，次いでスルホニル尿素薬+メトホルミン群（13 名 [20.6%]），ビグアナイド薬+エンパグリフロジン 10 mg 群（13 名 [19.1%]），スルホニル尿素薬+エンパグリフロジン 25 mg 群（25 名 [18.2%]）であった。器官別大分類別にみると，「腎および尿路障害」が最も多く（全体で 63 名 [5.4%]），次いで「代謝および栄養障害」（全体で 43 名 [3.7%]）であった。「腎および尿路障害」はすべての基礎治療薬の投与群で発現したが，その発現割合はチアゾリジン薬+エンパグリフロジン 10 mg 群（14 名 [10.2%]）および DPP-4 阻害薬+エンパグリフロジン 25 mg 群（10 名 [14.1%]）が他の投与群に比べてやや高かった。「代謝および栄養障害」はスルホニル尿素薬を基礎治療薬とする患者で全体的に高かった（スルホニル尿素薬+エンパグリフロジン 10 mg 群 9 名 [6.6%]，スルホニル尿素薬+エンパグリフロジン 25 mg 群 10 名 [7.3%]，スルホニル尿素薬+メトホルミン群 6 名 [9.5%]）。基本語

別にみると、「腎および尿路障害」では頻尿が最も多く、全体で44名（3.8%）に発現しており、発現割合はDPP-4阻害薬+エンパグリフロジン25 mg群（7名 [9.9%]）が最も高かった。「代謝および栄養障害」では低血糖症が最も多く、全体で37名（3.2%）に発現したが、スルホニル尿素薬を基礎治療薬とする患者で全体的に高かった（スルホニル尿素薬+エンパグリフロジン10 mg群9名 [6.6%]，スルホニル尿素薬+エンパグリフロジン25 mg群10名 [7.3%]，スルホニル尿素薬+メトホルミン群6名 [9.5%]） [CTD 2.7.4_表 2.1.3: 5]。

5.7.5.4 試験分類 5J（日本人2型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）

治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判定した有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン10 mg群13.9%，エンパグリフロジン25 mg群14.9%，エンパグリフロジン群全体16.2%）が対照群（プラセボ群5.8%，対照群全体6.6%）より高かった。曝露量で調整した100人・年あたりの発現率も同様であった（プラセボ群13.99，エンパグリフロジン10 mg群17.77，エンパグリフロジン25 mg群19.51，エンパグリフロジン群全体20.84，対照群全体11.63） [CTD 2.7.4_表 2.2.1.4: 2]。

器官別大分類別にみると、治験薬と因果関係のある有害事象が最も多かったものは「腎および尿路障害」であり、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン10 mg群3.9%，エンパグリフロジン25 mg群4.3%，エンパグリフロジン群全体群5.5%）が対照群（プラセボ群0.6%，対照群全体0.5%）に比べ高かった。曝露量で調整した100人・年あたりの発現率も同様であった。「胃腸障害」の発現割合はすべての投与群で同程度であったが、「感染症および寄生虫症」，「血液およびリンパ系障害」，「代謝および栄養障害」，「腎および尿路障害」，「生殖系および乳房障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」および「臨床検査」では、治験薬と因果関係のある有害事象の発現割合はエンパグリフロジン群が対照群より高く、曝露量で調整した100人・年あたりの発現率も全体的にエンパグリフロジン群が対照群と同程度もしくはやや高かった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.4.5.3]。

基本語では、尿路感染および膀胱炎の発現割合は各投与群間で同程度であったが、性器感染関連有害事象のBICMQに含まれる基本語（外陰部腔カンジダ症，龟头炎），血液濃縮，脱水，腹部膨満，多尿，夜間頻尿，空腹，体重減少および尿中ケトン体陽性は、エンパグリフロジン群のみで発現がみられた [CTD 2.7.4_表 2.2.1.4: 2]。

5.7.5.5 試験分類 7（日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判定した有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン10 mg群14.0%，エンパグリフロジン25 mg群15.3%，エンパグリフロジン群全体15.3%）が対照群（プラセボ群5.8%，対照群全体9.8%）より高かった。曝露量で調整した100人・年あたりの発現率も同様であった（プラセボ群13.99，エンパグリフロジン10 mg

群 16.76, エンパグリフロジン 25 mg 群 18.54, エンパグリフロジン群全体 18.47, 対照群全体 15.54) [CTD 2.7.4_表 2.2.1.4: 3]。

器官別大分類別にみると、治験薬と因果関係のある有害事象が最も多かったものは「腎および尿路障害」であり、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 5.0%, エンパグリフロジン 25 mg 群 5.1%, エンパグリフロジン群全体群 5.6%）が対照群（プラセボ群 0.6%, 対照群全体 0.7%）に比べ高かった。曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率も同様であった。「感染症および寄生虫症」, 「神経系障害」および「一般・全身障害および投与部位の状態」についても、治験薬と因果関係のある有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン群が対照群より高く、これは曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率でも同様であった。「血管障害」, 「生殖系および乳房障害」および「臨床検査」の治験薬と因果関係のある有害事象は、エンパグリフロジン群のみで発現がみられた [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.4.8.1]。

基本語では、尿路感染および膀胱炎の発現割合は各投与群間で同程度であったが、性器感染関連有害事象の BICMQ に含まれる基本語（外陰部腭カンジダ症, 亀頭炎）, 高脂血症, 低血圧, 夜間頻尿, 多尿, 空腹は、エンパグリフロジン群のみで発現がみられた [CTD 2.7.4_表 2.2.1.4: 3]。

5.7.5.6 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）

治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判定した有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 20.5%, エンパグリフロジン 25 mg 群 19.9%, エンパグリフロジン群全体 20.4%）が対照群（プラセボ群 15.2%, 対照群全体 17.2%）より高かった。曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率も同様であった（プラセボ群 21.86, エンパグリフロジン 10 mg 群 27.02, エンパグリフロジン 25 mg 群 24.19, エンパグリフロジン群全体 25.93, 対照群全体 22.15） [CTD 2.7.4_表 2.2.1.4: 1]。

器官別大分類別にみると、治験薬と因果関係のある有害事象が最も多かったものは「代謝および栄養障害」であった。器官別大分類の「代謝および栄養障害」, 「臨床検査」および「神経系障害」の発現割合はすべての投与群で同程度であった。「感染症および寄生虫症」, 「腎および尿路障害」, 「胃腸障害」, 「一般・全身障害および投与部位の状態」, 「生殖系および乳房障害」および「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は、エンパグリフロジン群が対照群より高く、曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率も同様であった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.4.5.1]。

基本語では、頻尿, 多尿, 夜間頻尿, 排尿困難, 腎機能障害, 口内乾燥, 口渇, 体重減少, ならびに性器感染関連有害事象の BICMQ に含まれる基本語（外陰部真菌感染, 真菌性性器感染など）で、エンパグリフロジン群の発現割合が対照群より高く、これは曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率でも同様であった。高血糖の発現割合はエンパグリフロジン群が対照群より低かつ

た。その他の治験薬と因果関係のある有害事象の発現割合は、各投与群間で同程度であった [CTD 2.7.4_表 2.2.1.4: 1, CTD 5.3.5.3-3_Table 5.4.5.1]。

5.7.6 死亡、重篤な有害事象

5.7.6.1 死亡

日本人被験者では、国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）で基礎治療薬のチアゾリジン薬とエンパグリフロジン 25 mg との併用患者 1 名が、治験薬の最終投与 36 日後に癌（結腸直腸癌、肺癌）で死亡した。本患者以外に日本人被験者に死亡例はなかった。

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）では、投与期間中に発現した有害事象により 74 名の患者が死亡した。死亡例の割合および曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、エンパグリフロジン群が対照群より低かった（表 5.7.6.1: 1）。

表 5.7.6.1: 1 試験分類 5 における死亡例の概要 – Treated Set

	Placebo	Empa 10	Empa 25	All random. empa ¹	All compar- ators ²
Number of patients, N (%)	3498 (100.0)	3612 (100.0)	4585 (100.0)	8365 (100.0)	4644 (100.0)
Total exposure [years]	2743.3	3244.0	4435.7	7801.3	4162.6
Deaths, N (%)	29 (0.8)	18 (0.5)	23 (0.5)	41 (0.5)	33 (0.7)
Time at risk [years]	2766.89	3273.12	4469.10	7867.02	4192.29
Rate per 100 patient-years	1.05	0.55	0.51	0.52	0.79

最終投与から 7 日後までの死亡を含む

1 エンパグリフロジンの用量 1~100 mg を含む

2 プラセボ、シタグリプチン、メトホルミン、グリメピリド

引用元： [CTD 5.3.5.3-3_Table 4.5.1, 5.8.5.1]

オープンラベルのエンパグリフロジン 25 mg 群では死亡例は報告されなかった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.8.3.1]。スクリーニングまたはプラセボ導入期中に計 9 名の患者が有害事象により死亡した。また、治験薬投与期間終了後（エンパグリフロジン最終投与後に設定したウォッシュアウト期間を含む）から患者の試験終了時点までの期間では、計 14 名の患者が有害事象により死亡した（プラセボ群 3 名、エンパグリフロジン 10 mg 群 4 名、エンパグリフロジン 25 mg 群 7 名）。試験終了後（各試験での患者の最終来院時または患者との最終コンタクト時 [追跡不能の場合] もしくはデータカットオフ日 [中間解析の場合] 後）では有害事象により死亡した患者は 5 名あった（プラセボ群 3 名、エンパグリフロジン 10 mg 群 1 名、エンパグリフロジン 25 mg 群 1 名） [CTD 5.3.5.3-3_Listing 5.8.5.10]。なお、試験分類 5 以外では、第 I 相試験（1245.16 試験）で健康被験者 1 名が交通事故で死亡した。投与期間の定義に関しては、 [CTD 2.7.4_1.1.2.2 項] 参照。

死因について、エンパグリフロジン群、プラセボ群および対照群全体で検討したが、不均衡を示す特定の有害事象は認められなかった。器官別大分類別にみると、死亡に至った有害事象が比

較的よくみられたのは「一般・全身障害および投与部位の状態」，「心臓障害」および「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」の死亡に至った有害事象の発現割合（曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率）は，プラセボ群 0.2% (0.25)，エンパグリフロジン 10 mg 群 0.2% (0.24)，エンパグリフロジン 25 mg 群 0.1% (0.13)，エンパグリフロジン群全体 0.2% (0.18)，対照群全体 0.2% (0.19) であり，すべての投与群で同程度であった。「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の死亡に至った有害事象の発現割合（曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率）も，プラセボ群 0.1%未満 (0.04)，エンパグリフロジン 10 mg 群 0.1% (0.09)，エンパグリフロジン 25 mg 群 0.1% (0.09)，エンパグリフロジン群全体 0.1% (0.09)，対照群全体 0.1%未満 (0.05) と，すべての投与群で同程度であった。「心臓障害」の死亡に至った有害事象の発現割合（曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率）は，エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 0.1% [0.09]，エンパグリフロジン 25 mg 群 0.1% [0.13]，エンパグリフロジン群全体 0.1% [0.11]）が対照群（プラセボ群 0.3% [0.36]，対照群全体 0.3% [0.29]）よりやや低かった。基本語では，比較的よくみられた，死亡に至った有害事象は突然死，死亡および急性心筋梗塞であった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.8.5.1]。

死亡に至った有害事象の解析に加えて，心血管メタアナリシスの三次エンドポイントとして，あらゆる原因による死亡率を評価した。その結果は，上記の死亡に至った有害事象の解析結果と一致しており，あらゆる原因による死亡に関してエンパグリフロジンはリスクとならないことが示された [CTD 5.3.5.3-1]。

5.7.6.2 重篤な有害事象

5.7.6.2.1 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験 (1245.38 試験：第 1 治療期)

重篤な有害事象は，プラセボ群 3 名 (2.8%)，エンパグリフロジン 5 mg 群 発現なし，エンパグリフロジン 10 mg 群 発現なし，エンパグリフロジン 25 mg 群 3 名 (2.8%) およびエンパグリフロジン 50 mg 群 1 名 (0.9%) に発現した。重篤な有害事象はいずれも発現割合が低く，投与群間で大きな差はなかった。基本語では，いずれの重篤な有害事象も，1 名ずつの発現であった [CTD 2.7.4_表 2.1.1: 9]。

5.7.6.2.2 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)

重篤な有害事象は，二重盲検パートでは，プラセボ群で 5 名 (2.3%)，エンパグリフロジン 10 mg 群で 8 名 (3.7%)，エンパグリフロジン 25 mg 群で 5 名 (2.3%)，シタグリプチン群で 5 名 (2.3%) に発現した。重篤な有害事象（基本語）の各投与群間の発現割合は同程度であった。また，オープンラベルのエンパグリフロジン 25 mg 群では 3 名 (3.7%) に重篤な有害事象が発現した。基本語では，いずれの重篤な有害事象も，1 投与群あたり 1 名ずつの発現であった [CTD 2.7.4_表 2.1.2: 1, 2.1.2: 6]。

5.7.6.2.3 国内第 III 相併用療法長期投与試験 (1245.52 試験)

最も発現割合が高かったのは、DPP-4 阻害薬+エンパグリフロジン 10 mg 群 (7 名 [10.3%]) およびビグアナイド薬+エンパグリフロジン 10 mg 群 (7 名 [10.3%]) であった。いずれかの投与群で 2 名以上にみられた重篤な有害事象は、白内障 (スルホニル尿素薬+エンパグリフロジン 25 mg 群 2 名 [1.5%]) のみであった。その他の重篤な有害事象は、多くても 1 投与群あたり 1 名のみの発現であり、特定の重篤な有害事象がいずれかの基礎治療群で多く発現することはなかった [CTD 2.7.4_表 2.1.3: 6]。

5.7.6.2.4 試験分類 5J (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団)

重篤な有害事象 (死亡に至った事象を含む) の発現割合は、エンパグリフロジン群 (エンパグリフロジン 10 mg 群 3.6%, エンパグリフロジン 25 mg 群 5.5%, エンパグリフロジン群全体 4.4%) が対照群 (プラセボ群 2.3%, 対照群全体 1.9%) よりやや高かった。しかし、曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、エンパグリフロジン群 (エンパグリフロジン 10 mg 群 4.23, エンパグリフロジン 25 mg 群 6.52, エンパグリフロジン群全体 5.06) は対照群全体 (3.24) に比べるとやや高いものの、プラセボ群 (5.58) とは大きな違いはなかった。器官別大分類別にみると、重篤な有害事象で最も発現割合が高かったのは「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」であり、エンパグリフロジン群のみで発現した (エンパグリフロジン 10 mg 群 1.2%, エンパグリフロジン 25 mg 群 1.5%, エンパグリフロジン群全体 1.3%)。その他に、エンパグリフロジン群のみでみられた器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「肝胆道系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。「心臓障害」の発現割合は、エンパグリフロジン群 (エンパグリフロジン 10 mg 群 0.3%, エンパグリフロジン 25 mg 群 発現なし, エンパグリフロジン群全体 0.3%) が対照群 (プラセボ群 1.2%, 対照群全体 0.9%) より低かった。基本語では、いずれかの投与群で 2 名以上にみられた重篤な有害事象は、結腸癌および前立腺特異性抗原増加 (いずれもエンパグリフロジン群全体で 2 名 [0.3%]) のみであり、それ以外の重篤な有害事象は 1 投与群あたり 1 名 (エンパグリフロジン群全体で 0.1%) までの発現であった [CTD 2.7.4_表 2.2.3: 2]。

5.7.6.2.5 試験分類 7 (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団)

重篤な有害事象 (死亡に至った事象を含む) の発現割合は、エンパグリフロジン群 (エンパグリフロジン 10 mg 群 5.8%, エンパグリフロジン 25 mg 群 6.0%, エンパグリフロジン群全体 5.8%) が対照群 (プラセボ群 2.3%, 対照群全体 2.5%) よりやや高かった。曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、エンパグリフロジン群 (エンパグリフロジン 10 mg 群 6.34, エンパグリフロジン 25 mg 群 6.64, エンパグリフロジン群全体 6.34) は対照群全体 (3.78) に比べるとやや高いものの、プラセボ群 (5.58) とは大きな違いはなかった。器官別大分類別にみると、重篤な有害事象で最も発現割合が高かったのは「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」であり、プラセボ群ではみられなかった (エンパグリフロジン 10 mg 群 0.9%, エンパグリフロジン 25 mg 群 1.9%, エンパグリフロジン群全体 1.4%, 対照群全体 1.1%)。「心臓障害」

の発現割合は、プラセボ群（1.2%）が最も高かった。基本語では、いずれかの群で2名以上にみられたのは、蜂巣炎、肺炎、前立腺癌、結腸癌、胃癌、肺の悪性新生物、脳梗塞、白内障、急性心筋梗塞、狭心症、冠動脈狭窄、睡眠時無呼吸症候群、結腸ポリープ、足関節部骨折、腰部脊柱管狭窄症、大腿部骨折、硬膜下血腫および骨盤骨折であった。なお、エンパグリフロジン群で、基本語での発現割合が0.5%を超える重篤な有害事象はなかった [CTD 2.7.4_表 2.2.3: 3, CTD 5.3.5.3-3_ Table 5.6.8.1]。

5.7.6.2.6 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）

重篤な有害事象（死亡に至った事象を含む）の発現割合は、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 9.6%, エンパグリフロジン 25 mg 群 10.3%, エンパグリフロジン群全体 9.9%）が対照群（プラセボ群 12.6%, 対照群全体 11.3%）より低かった。曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率も同様にエンパグリフロジン群が低かった（プラセボ群 17.40, エンパグリフロジン 10 mg 群 11.17, エンパグリフロジン 25 mg 群 11.20, エンパグリフロジン群全体 11.13, 対照群全体 13.39）。器官別大分類別にみると、重篤な有害事象で最も発現割合が高かったのは「心臓障害」であったが、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 2.2%, エンパグリフロジン 25 mg 群 2.3%, エンパグリフロジン群全体 2.2%）が対照群（プラセボ群 4.1%, 対照群全体 3.4%）より低かった。基本語では、急性心筋梗塞、心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞および虚血性脳卒中の発現割合はエンパグリフロジン群が対照群より低かったが、脳血管発作の発現割合はエンパグリフロジン群（3 投与群共に 0.4%）が対照群（2 投与群共に 0.2%）よりわずかに高かった。その他の重篤な有害事象（急性腎不全を含む）の発現割合は、すべての投与群で同程度であった。なお、エンパグリフロジン群で、基本語での発現割合が0.6%を超える重篤な有害事象はなかった [CTD 2.7.4_表 2.2.3: 1]。

5.7.7 特に注目すべき有害事象

5.7.7.1 低血糖事象

SGLT2 阻害薬のインスリン非依存的な作用機序を考えると、エンパグリフロジンの投与が低血糖リスクの上昇につながるとは予想されなかったが、すべての臨床試験で低血糖症を綿密にモニタリングした。低血糖有害事象（低血糖事象に関連する、または低血糖事象の結果である可能性のある有害事象）について、治験担当医師等に対し症例報告書で追加情報を提供するように求めた。さらに、患者の血糖値が 54~70 mg/dL ではあるものの、患者が低血糖事象の典型的な症状を呈しておらず、治験担当医師が有害事象ではないと判定した場合は、有害事象としてではなく無症候性の低血糖事象として報告するものとした。治験担当医師が低血糖の有害事象と判定したものについて、血糖値が ≤70 mg/dL であるか、または患者が他者による介助を必要とする場合に、低血糖事象が「confirmed（確認された）」とみなした。ここに示す解析は、confirmed hypoglycaemic AE（確認された低血糖有害事象）に基づく。併合解析（試験分類 5J, 試験分類 7 および試験分類 5）のすべての低血糖有害事象および無症候性事象の詳細は ISS [CTD 5.3.5.3-3_Section 2.5.14] に示す。

5.7.7.1.1 個々の試験

本項では、日本人 2 型糖尿病患者に対する安全性を示す主要な試験に加え、海外で行われたエンパグリフロジンの臨床試験のうち、基礎治療薬が特定されていた試験の結果も参考データとして併せて記載し、総合的な検討を行った。

表 5.7.7.1.1: 1 に、基礎治療薬別の confirmed hypoglycaemic AE を発現した患者の割合（海外参考データを含む）を示した。解析の結果、ほとんどの試験ではエンパグリフロジンの投与は confirmed hypoglycaemic AE を増加させなかったが、1245.52 試験のスルホニル尿素薬基礎治療群での発現割合が、同試験内での他の基礎治療群と比べて高かった。エンパグリフロジンをスルホニル尿素薬と併用したときに confirmed hypoglycaemic AE が増加する傾向は、メトホルミンまたはメトホルミンとスルホニル尿素薬の併用による基礎治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（1245.23 試験）のうち、メトホルミンとスルホニル尿素薬のを基礎治療とした集団（1245.23_(met+SU)）での結果でも同様であった。

スルホニル尿素薬基礎治療以外の試験および群に注目すると、経口血糖降下薬の基礎治療にエンパグリフロジンを併用した場合（1245.52 試験）、エンパグリフロジンの単独療法に比べて confirmed hypoglycaemic AE の発現割合はやや増加する傾向にあった。この傾向は参考データとして記載した海外での試験でも同様であったが、国内および国外で発現したいずれの事象もその程度はほとんどが軽度であり、他者の介助を必要とするものは存在しなかった。

基礎インスリンで治療されている 2 型糖尿病患者を対象とした試験（1245.33 試験: 参考データ）では、血糖コントロールに対するエンパグリフロジンの効果を正確に評価するため、投与開始後最初の 18 週間は基礎インスリンの投与量を一定に保つものとした。投与 18 週後での主要評価項目の評価後は、HbA_{1c} 値に基づき必要に応じてインスリン投与量を調節できるものとした。投与 18 週後の HbA_{1c} のベースラインからの調整平均変化量は、プラセボに対して、エンパグリフロジン 10 mg 群で -0.56%、25 mg 群で -0.70% であり、25 mg 群の方が低下は大きかったものの [CTD 5.3.5.3-2_1.4.1.4.3 項]、confirmed hypoglycaemic AE を発現する患者はエンパグリフロジン 25 mg 群の方がプラセボ群またはエンパグリフロジン 10 mg 群より多かった（表 5.7.7.1.1: 1）。18 週間の固定用量期間後の 60 週間の用量調節の期間には、通常の臨床現場と同様に、インスリンの投与量を調整することができた。この合計 78 週間投与後の confirmed hypoglycaemic AE の発現割合は、全投与群でほぼ同じであった（表 5.7.7.1.1: 1）。一方、インスリンの投与量はプラセボ群では増加し、エンパグリフロジン群では減少したが [CTD 5.3.5.1-8_1245.33 試験_Section 11.4.1.2.1]、HbA_{1c} に対する持続的な効果が示された [CTD 5.3.5.1-8_1245.33 試験_Section 11.4.1.2.3]。以上のことから、基礎インスリンとエンパグリフロジンの併用投与に関しては、インスリン投与量の調整が可能な臨床現場では、低血糖症のリスクは上昇しないと考えられる。

日本人 2 型糖尿病患者が組入れられた試験 (1245.15, 1245.38, 1245.20, 1245.31, 1245.52 試験) では、高度の confirmed hypoglycaemic AE は発現せず、他者の介助を必要とする事象も認められなかった。その他の海外で行われた試験でも、高度の confirmed hypoglycaemic AE は極めてまれであり、エンパグリフロジン群では、上記の 1245.33 試験 (基礎治療薬：基礎インスリン ± メトホルミン ± スルホニル尿素剤) でエンパグリフロジン 25 mg 群に 2 名 (1.3%) が報告された。それ以外の試験でも高度の confirmed hypoglycaemic AE は認められたが、エンパグリフロジン群とプラセボ群で発現割合は同程度であった。

表 5.7.7.1.1: 1 基礎治療薬別の confirmed hypoglycaemic AE を発現した患者の割合 (海外参考データを含む) – TS

Background antidiabetic medication	Trial no.	(Planned) treatment duration	Placebo n/N (%)	Empa 10 mg n/N (%)	Empa 25 mg n/N (%)
Mono	1245.20	24 weeks	1/220 (0.5)	1/216 (0.5)	1/215 (0.5)
	1245.31¹	287 to 335 days *	2/220 (0.9)	1/216 (0.5)	1/215 (0.5)
	1245.38^(12weeks)	12 weeks	0/109	0/109	1/109 (0.9)
	1245.38^(52weeks)	52 weeks	-	0/109	1/109 (0.9)
Metformin	1245.52^(met)	52 weeks	-	0/68	1/65 (1.5)
	[1245.23 ^(met)]	24 weeks	1/206 (0.5)	4/217 (1.8)	3/214 (1.4)
	[1245.31 ¹ _(met)]	372.5 to 394 days *	3/206 (1.5)	6/217 (2.8)	4/214 (1.9)
SU ± metformin	1245.52^(SU)	52 weeks	-	6/136 (4.4)	9/137 (6.6)
	[1245.23 _(met+SU)]	24 weeks	19/225 (8.4)	36/224 (16.1)	25/217 (11.5)
	[1245.31 ¹ _(met+SU)]	384 to 426 days *	27/225 (12.0)	45/224 (20.1)	33/217 (15.2)
Pioglitazone ± metformin	1245.52^(pio)	52 weeks	-	2/137 (1.5)	1/136 (0.7)
	[1245.19 _(pio±met)]	24 weeks	3/165 (1.8)	2/165 (1.2)	4/168 (2.4)
	[1245.31 ¹ _(pio±met)]	247 to 274 days *	4/165 (2.4)	3/165 (1.8)	5/168 (3.0)
DPP4 inhibitor	1245.52^(DPP4 inhibitor)	52 weeks	-	0/68	1/71 (1.4)
α-GI	1245.52^(α-GI)	52 weeks	-	0/69	0/70
Glinide	1245.52^(Glinide)	52 weeks	-	0/70	2/70 (2.9)
Basal insulin ± metformin ± SU	[1245.33 _(18 weeks)]	18 weeks	35/170 (20.6)	33/169 (19.5)	44/155 (28.4)
	[1245.33 _(78 weeks)]	78 weeks	60/170 (35.3)	61/169 (36.1)	56/155 (36.1)

Confirmed hypoglycaemic AE : 治験担当医師が低血糖の有害事象と判定し、血漿グルコースが 70 mg/dL 以下または他者による介助を必要とすることを確認したあらゆる有害事象 (基本語の低血糖症に限定されない)

n/N=事象を発現した患者数/投与群の総患者数。

Trial No. が鍵括弧内の試験は参考資料

1245.52 試験のスルホニル尿素薬基礎治療群には、メトホルミン併用群が設けられており、この群での confirmed hypoglycaemic AE の発現割合は、5/63 (7.9%) であった。

1 : 1245.31 試験のデータには先行する試験 (1245.19 試験, 1245.20 試験, 1245.23_(met) 試験および 1245.23_(met+SU) 試験) のデータが含まれる。表中では 1245.31 試験の先行試験ごとのデータを表示し、それぞれ、1245.31_(pio±met), 1245.31, 1245.31_(met), 1245.31_(met+SU) と表記して記載した。

2 : エンパグリフロジン 10 mg 群または 25 mg 群に割付けられた患者のデータ

* : 中間解析時のすべての投与群での曝露期間の中央値の範囲

引用元 : [CTD 2.7.4_表 2.2.5.5: 1, 2.2.5.5: 2, 2.2.5.5: 3, CTD 5.3.5.1-8_1245.33 試験_Table 15.4.5: 6]

5.7.7.1.2 併合解析

1) 試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）

Confirmed hypoglycaemic AE の発現割合はエンパグリフロジン 10 mg 群で 0.3%（1 名），25 mg 群で 0.6%（2 名），エンパグリフロジン群全体で 0.7%（5 名）であり，いずれも低かった。なお，プラセボ群では発現例はなく，対照薬全体では 1 名（0.5% [シタグリプチン投与患者]）に発現した。エンパグリフロジン群の 5 名の事象はいずれも症候性であったが，エンパグリフロジン群全体の 1 名（中等度）を除きすべて軽度であり，他者による介助および入院または入院の延長を必要とする事象ではなかった。また，治験中止に至った事象はなかった。エンパグリフロジン群の 1 名（1245.38 試験のエンパグリフロジン 50 mg 群の患者）で血漿グルコース濃度の最低値が 54 mg/dL 未満を示したことが 1 回あったが，他者による介助を必要としなかった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.5: 5]。

2) 試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

Confirmed hypoglycaemic AE の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 1.0%（9 名），25 mg 群で 1.8%（16 名）であり，対照群全体（2.2% [6 名]）より低かった。プラセボ群では発現はなかった。低血糖の程度はほとんどが軽度であった。また，他者による介助を必要とする事象，入院または入院の延長を必要とする事象はなかった。治験中止に至った事象は，エンパグリフロジン 25 mg 群で 1 名（0.1%）みられた。血漿グルコース濃度の最低値が 54 mg/dL 未満となった事象は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 1 名（0.1%），エンパグリフロジン 25 mg 群で 1 名（0.1%），エンパグリフロジン群全体で 3 名（0.2%，3 名の内訳は既述のエンパグリフロジン 10 mg 群およびエンパグリフロジン 25 mg 群の各 1 名と 50 mg 群の 1 名）および対照群全体で 1 名（0.4%）にみられたが，いずれも他者による介助を必要としなかった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.5: 6]。

3) 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）

Confirmed hypoglycaemic AE の発現割合は，エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 12.6%，エンパグリフロジン 25 mg 群 10.9%，エンパグリフロジン群全体 11.5%）が，対照群全体（13.2%）より低かった。プラセボ群（12.7%）はエンパグリフロジン 10 mg 群と同程度の発現割合であった。ほとんどの事象は症候性であった。また，多くの事象が軽度であった。他者による介助を必要とする事象は少なく，投与群間で同程度であった。入院または入院の延長を必要とする事象はいずれの投与群も低く（いずれも 0.1%），治験中止に至った事象は対照群全体で 0.5%，それ以外の投与群では 0.1%と低かった。血漿グルコース濃度の最低値が 54 mg/dL 未満を示した患者の割合は，エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 6.9%，エンパグリフロジン 25 mg 群 6.2%，エンパグリフロジン群全体（6.4%）が，対照群（プラセボ群 7.6%，対照群全体 7.1%）より低かった。多くの事象が投与 28 日後以降に発現した。Confirmed hypoglycaemic AE を 10 回以上発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群（3 投与群共に 1.3%）が，対照群（プラセボ群 1.8%，対照群全体 1.6%）より低かった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.5: 4]。

Kaplan-Meier 法, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) および負の二項回帰モデルを用いた解析を行うため、プラセボ対照試験のみ、もしくはプラセボ対照期間のみを含めた解析を行った。そのため、本解析からは 1245.24 試験, 1245.38 試験の長期延長部分および 1245.28 試験を除いた。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 [CTD 5.3.5.3-3_Figure 5.14.5.1]。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 [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.14.5.33]。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] ） [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.14.5.34]。

低血糖事象に関しては、「特定された副作用の概要」の「副作用：低血糖症」の項（5.10.2 項 1)) にも他の解析結果を示している。

5.7.7.2 尿路感染

エンパグリフロジンの SGLT2 阻害作用により感染リスクが上昇する可能性が考えられるため、尿路感染を特に注目すべき有害事象とした。各試験では、感染が疑われる場合には尿培養のため尿を採取するよう規定していたが、これは尿路感染の有害事象を報告する上での必要条件とはしなかった。ほとんどの感染は来院から来院までの間に起こるため、尿培養は実施されないこともあり、また尿路感染の発現から遅れて実施された場合は意味のある結果が得られないと考えられることから、尿培養の結果は解析しなかった。尿路感染の SMQ は存在しないため、BI でカスタマイズした MedDRA 検索式 (B1cMQ) により尿路感染に関連する有害事象を幅広く基本語で事前に定義し、それに基づいて解析した。そのため、細菌尿、無症候性細菌尿など尿路感染の診断に特異度の低い有害事象も含まれる。

5.7.7.2.1 個々の試験

1245.20 試験, 1245.31 試験および 1245.38 試験（12 週間の二重盲検期）では、尿路感染関連有害事象 (B1cMQ に基づく) の発現割合はプラセボ群または対照群と同程度であった。また、1245.52 試験でも一定の割合で尿路感染関連有害事象 (B1cMQ に基づく) は発現しており、その発現割合は単独療法の試験である 1245.38 試験, 1245.20 試験および 1245.31 試験と大きな違いはなかった。全般的に、用量依存的な尿路感染関連有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

程度が高度の尿路感染関連有害事象（BicMQ に基づく）は、1245.52 試験のビグアナイド基礎治療群でのエンパグリフロジン 10 mg 群に 1 名発現したのみで、その他はすべて軽度または中等度であった。また、尿路感染関連有害事象（BicMQ に基づく）により治験を中止した患者もわずかであった（1245.20/1245.31 試験のエンパグリフロジン 25 mg 群で 1 名、1245.52 試験の 10 mg で 1 名）。

表 5.7.7.2.1: 1 個々の試験で発現した尿路感染関連有害事象（BicMQ に基づく）の発現割合 – TS

	Trial no.	(Planned) treatment duration	Placebo n/N (%)	Empa 10 mg n/N (%)	Empa 25 mg n/N (%)	Active Comparator ³ n/N (%)
Mono	1245.20	24 weeks	12/220 (5.5)	13/216 (6.0)	12/215 (5.6)	11/215 (5.1)
	1245.31 ¹	287 to 335 days *	18/220 (8.2)	18/216 (8.3)	16/215 (7.4)	16/215 (7.4)
	1245.38 ^(12weeks)	12 weeks	1/109 (0.9)	1/109 (0.9)	1/109 (0.9)	-
	1245.38 ^(52weeks)	52 weeks	-	5/109 (4.6)	3/109 (2.8)	-
Add-on (1245.52)	Sulfonylurea	52 weeks	-	6/136 (4.4)	6/137 (4.4)	2/63 (3.2)
	Metformin	52 weeks	-	4/68 (5.9)	3/65 (4.6)	-
	Thiazolidine	52 weeks	-	6/137 (4.4)	6/136 (4.4)	-
	α-glucosidase inhibitor	52 weeks	-	3/96 (4.3)	3/70 (4.3)	-
	DPP-4 inhibitor	52 weeks	-	5/68 (7.4)	1/71 (1.4)	-
	Glinide	52 weeks	-	3/70 (4.3)	2/70 (2.9)	-

1 : 1245.31 試験のデータには先行する試験（1245.20 試験）の期間が含まれる。

2 : エンパグリフロジン 10 mg 群または 25 mg 群に割付けられた患者のデータ

3 : 1245.20 試験および 1245.31 試験はシタグリプチン群、1245.52 試験はスルホニル尿素基礎治療薬にメトホルミンを併用投与した群

* : 中間解析時のすべての投与群での曝露期間の中央値の範囲

引用元 : [CTD 5.3.5.1-4_1245.20 試験_Table 12.3.3.3: 1, CTD 5.3.5.1-7_1245.31 試験_Table 12.A.3.3.3: 1, CTD 2.7.4_表 2.1.1: 15, 2.1.1: 16 (1245.38 試験), CTD 2.7.4_表 2.1.3: 11 (1245.52 試験)]

5.7.7.2.2 併合試験

1) 試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）

尿路感染関連有害事象（BicMQ に基づく）の発現割合は、すべての投与群で低かった（プラセボ群 1.2%, エンパグリフロジン 10 mg 群 2.1%, エンパグリフロジン 25 mg 群 1.5%, エンパグリフロジン群全体 1.8%, 対照群全体 1.9%）。曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 2.48, エンパグリフロジン 25 mg 群 1.79, エンパグリフロジン群全体 2.11）が対照群（プラセボ群 2.76, 対照群全体 3.27）よりやや低かった。発現した有害事象の基本語は尿路感染および膀胱炎であり、腎盂腎炎、急性腎盂炎または尿路性敗血症の発現はなかった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.3: 5]。

いずれの尿路感染関連有害事象（BicMQ に基づく）の程度も軽度または中等度であり、高度の事象が発現した患者はなく、治験中止に至った、または入院を必要とした事象もなかった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.12.5.18]。エンパグリフロジン群全体で尿路感染関連有害事象（BicMQ に基づく）を発現した患者の割合は女性（7.3%）が男性（0.2%）より高かった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.12.5.19]。

2) 試験分類 7 (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団)

尿路感染関連有害事象 (BICMQ に基づく) の発現割合は、エンパグリフロジン群 (エンパグリフロジン 10 mg 群 3.9%, エンパグリフロジン 25 mg 群 3.0%, エンパグリフロジン群全体 3.4%) が対照群 (プラセボ群 1.2%, 対照群全体 2.2%) よりやや高かった。曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率はプラセボ群で最も低く (2.76), エンパグリフロジン 10 mg 群で最も高かった (4.25) が、エンパグリフロジン群全体 (3.69) は対照群全体 (3.27) と同程度であった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.3: 6]。発現した有害事象は、基本語で膀胱炎、尿路感染、無症候性細菌尿および腎盂腎炎であった。腎盂腎炎はエンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群の各 1 名 (0.1%) に発現したが、治験担当医師によりいずれも治験薬との因果関係はなしと判定された [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.4.8.2]。

発現した尿路感染関連有害事象 (BICMQ に基づく) の程度はほとんどが軽度または中等度であり、高度の事象を発現したのは、エンパグリフロジン 10 mg 群の 1 名 (0.1%) のみだった。入院または入院の延長を必要とした事象は、エンパグリフロジン 10 mg 群の 1 名 (0.1%) および 25 mg 群 1 名 (0.1%) の計 2 名 (0.1%) に報告された。尿路感染関連有害事象 (BICMQ に基づく) により治験を中止した患者は、エンパグリフロジン 10 mg 群の 1 名 (0.1%) にみられた [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.12.8.6]。エンパグリフロジン群全体で尿路感染関連有害事象 (BICMQ に基づく) を発現した患者の割合は、女性 (10.3%) が男性 (0.9%) より高かった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.12.8.3]。

3) 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)

尿路感染関連有害事象 (BICMQ に基づく) の発現割合は、すべての投与群で同程度であった (プラセボ群 8.1%, エンパグリフロジン 10 mg 群 8.9%, エンパグリフロジン 25 mg 群 8.9%, エンパグリフロジン群全体 8.8%, 対照群全体 8.2%)。曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率も同様であった (プラセボ群 10.91, エンパグリフロジン 10 mg 群 10.48, エンパグリフロジン 25 mg 群 9.65, エンパグリフロジン群全体 9.94, 対照群全体 9.63)。

腎盂腎炎、急性腎盂腎炎および尿路性敗血症の発現は、エンパグリフロジン 10 mg 群で、それぞれ 0 名, 1 名 (0.03%) および 2 名 (0.06%), エンパグリフロジン 25 mg 群で、それぞれ 4 名 (0.09%), 2 名 (0.04%) および 1 名 (0.02%), プラセボ群でそれぞれ 3 名 (0.09%), 3 名 (0.09%) および 2 名 (0.06%) であり、エンパグリフロジン群での発現割合はプラセボ群での発現割合と同程度であった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.3: 1]。

認められた尿路感染関連有害事象 (BICMQ に基づく) のほとんどの事象は軽度または中等度であった。入院または入院の延長を必要とする事象を発現した患者はごく少数 (1 投与群あたり 0.4% 以下) であり、尿路感染関連有害事象 (BICMQ に基づく) により治験中止した患者の割合も小さかった (1 投与群あたり 0.4% 以下) [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.12.5.10]。エンパグリフロジン群全

体で尿路感染関連有害事象（BICMQ に基づく）を発現した患者の割合は、女性（17.5%）が男性（3.8%）より高かった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.12.5.11]。

尿路感染に関しては、「特定された副作用の概要」の「副作用：尿路感染」の項（5.10.2 項 2)) にも他の解析結果を示している。

5.7.7.3 性器感染

エンパグリフロジンの SGLT2 阻害作用により感染リスクが上昇する可能性が考えられたため、性器感染を特に注目すべき有害事象とした。性器感染の可能性は、治験実施計画書や同意説明文には明記したが、特別に性器感染を調査したり、症例報告書を用いた特別な調査等を行わなかった。性器感染の SMQ は存在しないため、BI でカスタマイズした MedDRA 検索式（BICMQ）により性器感染に関連する有害事象を幅広く基本語で事前に定義し、それに基づいて解析した。

5.7.7.3.1 個々の試験

1245.38, 1245.20 および 1245.31 試験では、性器感染関連有害事象（BICMQ に基づく）の発現割合は、対照群と比べてエンパグリフロジン群が一貫して高かった。1245.52 試験でも一定の割合で性器感染関連有害事象（BICMQ に基づく）は発現しており、その発現割合は単独療法の試験である 1245.38 試験, 1245.20 試験および 1245.31 試験と大きな違いはなかった。全般的に、用量依存的な性器感染関連有害事象（BICMQ に基づく）の発現割合の増加は認められなかった。

程度が高度の性器感染関連有害事象（BICMQ に基づく）は発現せず、いずれも軽度または中等度であった。また、性器感染関連有害事象（BICMQ に基づく）により治験を中止した患者もわずかであった。

表 5.7.7.3.1: 1 個々の試験で発現した性器感染関連有害事象 (BicMQ に基づく) の発現割合 – TS

	Trial no.	(Planned) treatment duration	Placebo n/N (%)	Empa 10 mg n/N (%)	Empa 25 mg n/N (%)	Active Comparator ³ n/N (%)
Mono	1245.20	24 weeks	0/220	7/216 (3.2)	9/215 (4.2)	2/215 (0.9)
	1245.31 ¹	287 to 335 days *	2/220 (0.9)	10/216 (4.6)	11/215 (5.1)	2/215 (0.9)
	1245.38 ^(12weeks)	12 weeks	0/109	1/109 (0.9)	0/109	-
	1245.38 ^{2(52weeks)}	52 weeks	-	6/109 (5.5)	0/109	-
Add-on (1245.52)	Sulfonylurea	52 weeks	-	2/136 (1.5)	0/137	1/63 (1.6)
	Metformin	52 weeks	-	4/68 (5.9)	2/65 (3.1)	-
	Thiazolidine	52 weeks	-	2/137 (1.5)	1/136 (0.7)	-
	α-glucosidase inhibitor	52 weeks	-	2/69 (2.9)	4/70 (5.7)	-
	DPP-4 inhibitor	52 weeks	-	1/68 (1.5)	1/71 (1.4)	-
	Glinide	52 weeks	-	0/70	0/70	-

1: 1245.31 試験のデータには先行する試験 (1245.20 試験) の期間が含まれる。

2: エンパグリフロジン 10 mg 群または 25 mg 群に割付けられた患者のデータ

3: 1245.20 試験および 1245.31 試験はシタグリプチン群, 1245.52 試験はスルホニル尿素基礎治療薬にメトホルミンを併用投与した群

*: 中間解析時のすべての投与群での曝露期間の中央値の範囲

引用元: [CTD 5.3.5.1-4_1245.20 試験_Table 12.3.3.4: 1, CTD 5.3.5.1-7_1245.31 試験_Table 12.A.3.3.4: 1, CTD 2.7.4_表 2.1.1: 17, 2.1.1: 18 (1245.38 試験), CTD 2.7.4_表 2.1.3: 13 (1245.52 試験)]

5.7.7.3.2 併合解析

1) 試験分類 5J (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団)

性器感染関連有害事象 (BicMQ に基づく) はエンパグリフロジン群 (10 mg 群: 2.7% [曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率: 3.20], 25 mg 群: 0.9% [1.07]) のみに発現し, プラセボ群および対照群全体には認められなかった。エンパグリフロジン 10 mg 群で, 基本語で 2 名以上に発現した有害事象は, 外陰部腔カンジダ症 (4 名 [1.2%]) および亀頭炎 (3 名 [0.9%]) であり, エンパグリフロジン 25 mg 群では 2 名以上で発現した有害事象はなかった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.4: 2]。

すべての事象は軽度で, 入院または入院の延長を必要とする事象もなかった。性器感染により治験を中止した患者は, エンパグリフロジン 10 mg 群で 1 名 (0.3%) およびエンパグリフロジン全体で 2 名 (0.3%, エンパグリフロジン群全体の 2 名の内訳は既述の 10 mg 群の 1 名と 50 mg 群の 1 名) であった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.13.5.18, CTD 2.7.4_2.2.5.4 項の試験分類 5J 参照]。エンパグリフロジン群全体で性器感染関連有害事象 (BicMQ に基づく) を発現した患者の割合は, 男性 (1.3%) に比べて女性 (4.2%) で高かった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.13.5.19]。

2) 試験分類 7 (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団)

性器感染関連有害事象 (BicMQ に基づく) は, プラセボ群では発現はなく, エンパグリフロジン群の発現割合 (エンパグリフロジン 10 mg 群 2.3%, エンパグリフロジン 25 mg 群 1.3%, エンパグリフロジン群全体 1.8%) は対照群全体 (0.4%) より高かった。曝露量で調整した 100 人・年

あたりの発現率も同様であった。基本語で報告された有害事象は、外陰部腔カンジダ症、精巣上体炎、亀頭炎、前立腺炎、亀頭包皮炎、腔感染、細菌性腔炎、外陰腔真菌感染および外陰部腔炎であり、精巣上体炎以外の有害事象はエンパグリフロジン群のみで報告された。しかし、外陰部腔カンジダ症を除き、発現割合は0.3%以下と低かった〔CTD 2.7.4_表 2.2.5.4: 3〕。

性器感染関連有害事象（BICMQに基づく）の程度はいずれも軽度または中等度であり、入院または入院の延長を必要とする事象はなかった。性器感染関連有害事象（BICMQに基づく）により治験を中止した患者の割合は低く、エンパグリフロジン 10 mg 群で1名（0.1%）およびエンパグリフロジン全体で2名（0.1%、エンパグリフロジン群全体の2名の内訳は既述の10 mg 群の1名と50 mg 群の1名）であった〔CTD 5.3.5.3-3_Table 5.13.8.6, CTD 2.7.4_2.2.5.4 項の試験分類 7 参照〕。エンパグリフロジン群全体で性器感染関連有害事象（BICMQに基づく）を発現した患者の割合は、男性（0.9%）より女性（4.4%）で高かった〔CTD 5.3.5.3-3_Table 5.13.8.3〕。

3) 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）

性器感染関連有害事象（BICMQに基づく）の発現割合は、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 4.4%、エンパグリフロジン 25 mg 群 4.8%、エンパグリフロジン群全体 4.6%）が対照群（プラセボ群 1.0%、対照群全体 1.1%）より高かった。曝露量で調整した100人・年あたりの発現率も同様であった（プラセボ群 1.27、エンパグリフロジン 10 mg 群 5.01、エンパグリフロジン 25 mg 群 5.07、エンパグリフロジン群全体 5.07、対照群全体 1.25）。基本語で比較的良好とみられた事象は、亀頭炎、外陰腔真菌感染および外陰部腔カンジダ症で、いずれもエンパグリフロジン群の発現割合がプラセボ群に比べて高かった〔CTD 2.7.4_表 2.2.5.4: 1〕。

ほとんどは軽度から中等度での事象で、高度の性器感染関連有害事象（BICMQに基づく）がみられた患者はごく少数であり（エンパグリフロジン 10 mg 群：1名、25 mg 群：2名、プラセボ群：1名）、入院または入院の延長を要した患者もごくわずかであった（エンパグリフロジン 10 mg 群：4名、25 mg 群：0名、プラセボ群：2名）。また、性器感染関連有害事象（BICMQに基づく）により治験が中止となった患者の割合も低かった（エンパグリフロジン 10 mg 群：14名〔0.4%〕、25 mg 群：15名〔0.3%〕、プラセボ群：1名〔<0.1%〕）〔CTD 5.3.5.3-3_Table 5.13.5.10〕。エンパグリフロジン群全体で性器感染関連有害事象（BICMQに基づく）を発現した患者の割合は、女性（7.0%）が男性（3.3%）の約2倍であった。〔CTD 5.3.5.3-3_Table 5.13.5.11〕。

性器感染に関しては、「特定された副作用の概要」の「副作用：腔モニリア症、外陰部腔炎、亀頭炎およびその他の性器感染」の項（5.10.1 項 1)）にも他の解析結果を示している。

5.7.7.4 体液量減少

エンパグリフロジンは血圧を低下させる。これは主にナトリウム利尿および体液減少により引き起こされた可能性があると考えられる。これらのことから、体液量減少を特に注目すべき有害

事象とした。体液量減少の SMQ は存在しないため、BI でカスタマイズした MedDRA 検索式 (BicMQ) により体液量減少を幅広く基本語で事前に定義し、それに基づいて解析した。

5.7.7.4.1 個々の試験

いずれの試験においても体液量減少 (BicMQ に基づく) の発現割合はおおむね低かった。全般的に、用量依存的な有害事象の発現割合の増加は認められなかった。1245.20 試験, 1245.31 試験および 1245.38 試験 (12 週間の二重盲検期) では、エンパグリフロジン群での体液量減少 (BicMQ に基づく) の発現割合はプラセボ群または対照群と比べ大きな違いはなかった。また、1245.52 試験でも一定の割合で体液量減少 (BicMQ に基づく) は発現しており、その発現割合は単独療法の試験である 1245.38 試験, 1245.20 試験および 1245.31 試験と大きな違いはなかった。

表 5.7.7.4.1: 1 個々の試験で発現した体液量減少 (BicMQ に基づく) の発現割合 – TS

	Trial no.	(Planned) treatment duration	Placebo n/N (%)	Empa 10 mg n/N (%)	Empa 25 mg n/N (%)	Active Comparator ³ n/N (%)
Mono	1245.20	24 weeks	1/220 (0.5)	1/216 (0.5)	0/215	1/215 (0.5)
	1245.31 ¹	287 to 335 days *	1/220 (0.5)	5/216 (2.3)	1/215 (0.5)	1/215 (0.5)
	1245.38 (12weeks)	12 weeks	1/109 (0.9)	1/109 (0.9)	1/109 (0.9)	-
	1245.38 ² (52weeks)	52 weeks	-	2/109 (1.8)	2/109 (1.8)	-
Add-on (1245.52)	Sulfonylurea	52 weeks	-	4/136 (2.9)	2/137 (1.5)	0/63
	Metformin	52 weeks	-	3/68 (4.4)	0/65	-
	Thiazolidine	52 weeks	-	1/137 (0.7)	3/136 (2.2)	-
	α-glucosidase inhibitor	52 weeks	-	2/69 (2.9)	2/70 (2.9)	-
	DPP-4 inhibitor	52 weeks	-	1/68 (1.5)	0/71	-
	Glinide	52 weeks	-	0/70	0/70	-

1 : 1245.31 試験のデータには先行する試験 (1245.20 試験) の期間が含まれる。

2 : エンパグリフロジン 10 mg 群または 25 mg 群に割付けられた患者のデータ

3 : 1245.20 試験および 1245.31 試験はシタグリプチン群, 1245.52 試験はスルホニル尿素基礎治療薬にメトホルミンを併用投与した群

* : 中間解析時のすべての投与群での曝露期間の中央値の範囲

引用元 : [CTD 2.7.4_2.1.2: 15 (1245.20 試験), CTD 5.3.5.1-7_1245.31 試験_Table 15.1.3.2.7: 1, CTD 2.7.4_表 2.1.1: 21, 2.1.1: 22 (1245.38 試験), CTD 2.7.4_表 2.1.3: 16 (1245.52 試験)]

5.7.7.4.2 併合解析

1) 試験分類 5J (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団)

体液量減少 (BicMQ に基づく) が報告された割合はプラセボ群 0.6%, エンパグリフロジン 10 mg 群 1.5%, エンパグリフロジン 25 mg 群 0.9%, エンパグリフロジン群全体 1.1%, 対照群全体 0.5% (曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、それぞれ 1.38, 1.76, 1.07, 1.29, 0.81) であった。本有害事象の発現割合では、エンパグリフロジン群と対照薬群の間にわずかな数値的不均衡がみられたが、いずれも発現割合は低く、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。基本語で発現割合が最も高かった有害事象は脱水 (エンパグリフロジン 10 mg 群: 1.2%, 25 mg 群: 0.0%, プラセボ群: 0.6%) であり、その他の事象 (起立性低血圧, 低血圧および失神) はいずれもエンパグリフロジン群のみにみられたが、いずれも各投与群あたり 1 名ないし 2 名で

の発現であった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.7: 3]。利尿薬の使用有無別に体液量減少の発現割合の違いを解析したが、利尿薬を使用していた患者数がエンパグリフロジン群全体で 18 名 (2.6%) しかおらず、意味のある結果が得られなかった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.16.5.17]。

2) 試験分類 7 (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団)

体液量減少 (BICMQ に基づく) が報告された割合はプラセボ群 0.6%, エンパグリフロジン 10 mg 群 1.8%, エンパグリフロジン 25 mg 群 1.1%, エンパグリフロジン群全体 1.4%, 対照群全体 0.4% (曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、それぞれ 1.38, 1.97, 1.23, 1.55, 0.54) であった。本有害事象の発現割合では、エンパグリフロジン群と対照薬群の間にわずかな数値的不均衡がみられたが、いずれも発現割合は低く、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。体液量減少 (BICMQ に基づく) として認められた有害事象の基本語は、低血圧、起立性低血圧、脱水、失神および血圧低下であり、脱水を除いてはいずれもエンパグリフロジン群でのみ発現した [CTD 2.7.4_表 2.2.5.7: 4]。利尿薬の使用有無別に体液量減少の発現割合の違いを解析したが、利尿薬を使用していた患者数がエンパグリフロジン群全体で 1802 名中 107 名 (5.9%) しかおらず、意味のある結果が得られなかった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.16.8.6]。

3) 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)

体液量減少 (BICMQ に基づく) の発現割合は、プラセボ群 1.4%, エンパグリフロジン 10 mg 群 1.4%, エンパグリフロジン 25 mg 群 1.4%, エンパグリフロジン群全体 1.4%, 対照群全体 1.2% (曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、それぞれ 1.79, 1.60, 1.49, 1.52, 1.37) といずれの投与群も低かったが、エンパグリフロジン群と対照群全体の間にわずかな数値的不均衡がみられた。これは失神 (基本語) の発現割合が、対照群全体 (0.3%) に比較してエンパグリフロジン群 (10 mg 群 : 0.4%, 25 mg 群 : 0.5%) でわずかに高かったこと、および起立性低血圧 (基本語) の発現割合が対照群全体 (0.1%) に比較してエンパグリフロジン群 (10 mg 群 : 0.2%, 25 mg 群 : 0.2%) でわずかに高かったことが一因と考えられた [CTD 2.7.4_表 2.2.5.7: 1]。

すべての投与群において、ベースライン時に利尿薬 (ループ系利尿薬を含む) を使用していた患者での体液量減少 (BICMQ に基づく) の発現割合は、使用していなかった患者の約 2~3 倍であったが、いずれの場合も曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率はエンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。またこの傾向は、ベースライン時にループ利尿薬を使用していた患者の場合でも同様であった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.7: 2]。

体液量減少に関しては、「特定された副作用の概要」の「副作用：体液量減少」の項 (5.10.2 項 3)) にも他の解析結果を示している。

5.7.7.5 肝障害

5.7.7.5.1 有害事象として報告された肝障害

本剤の作用機序および非臨床データから、エンパグリフロジンが肝障害と関連するとは想定されないが、新薬開発における薬物性肝障害の一般的懸念に基づき、肝障害を特に注目すべき有害事象とした。肝障害に関連する有害事象の検索で、SMQの「薬剤に関連する可能性のある肝障害」の選択的サブカテゴリーである「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「非感染性肝炎」および「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」を対象として解析を行った。

1) 試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）

全体的に肝障害（SMQ に基づく）の発現は少なく、発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.6%、エンパグリフロジン 25 mg 群 1.2%、エンパグリフロジン群全体 0.9%、対照群全体 0.5%であった。曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、エンパグリフロジン 25 mg 群で最も高かった（1.42）が、エンパグリフロジン 10 mg 群（0.70）およびエンパグリフロジン群全体（0.97）は対照群全体（0.81）と同程度であった。プラセボ群での肝障害（SMQ に基づく）はなかった。有害事象の基本語で発現割合が最も高かったのは肝機能異常であり、エンパグリフロジン 25 mg 群の 3 名（0.9%）のみに発現した [CTD 2.7.4_表 2.2.5.2.1: 2]。

2) 試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

全体的に肝障害（SMQ に基づく）の発現は少なく、発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 1.1%、エンパグリフロジン 25 mg 群 0.9%、エンパグリフロジン群全体 1.0%、対照群全体 0.7%であった。プラセボ群での肝障害（SMQ に基づく）はなかった。曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群を除くいずれの群でも同程度であった（エンパグリフロジン 10 mg 群：1.22、エンパグリフロジン 25 mg 群：0.98、エンパグリフロジン群全体：1.07 および対照群全体：1.07）。有害事象の基本語で発現割合が最も高かったのは肝機能異常であり、発現割合はプラセボ群を除くすべての投与群で同程度であった（エンパグリフロジン 10 mg 群 0.5%、エンパグリフロジン 25 mg 群 0.5%、エンパグリフロジン群全体 0.4%、対照群全体 0.4%） [CTD 2.7.4_表 2.2.5.2.1: 3]。

3) 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）

全体的に肝障害（SMQ に基づく）の発現は少なく、いずれの投与群も発現割合は 2%未満であった（プラセボ群 1.5%、エンパグリフロジン 10 mg 群 1.2%、エンパグリフロジン 25 mg 群 1.4%、エンパグリフロジン群全体 1.3%、対照群全体 1.9%）。曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg 群 1.32、エンパグリフロジン 25 mg 群 1.47、エンパグリフロジン群全体 1.42）が対照群（プラセボ群 1.97、対照群全体 2.10）よりやや低かった。基本語で比較的良好とみられた有害事象は、脂肪肝、ALT 増加、および AST 増加であり、すべての投与群で発現割合は同程度であった。高ビリルビン血症、肝腫大および肝線維症はエン

パグリフロジン群のみで発現したが、エンパグリフロジン 25 mg 群の高ビリルビン血症（0.2%）以外は、発現割合は 0.1%未満と低かった。その他の有害事象は、全体的に投与群間で同程度であった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.2.1: 1]。

5.7.7.5.2 肝機能に関連する臨床検査値の解析

有害事象の解析に加えて、肝酵素値の上昇についてもすべての臨床検査データを調査した。この調査には、中央臨床検査機関による測定結果に基づく臨床試験データベース内の検査値のみならず、たとえば、重篤な有害事象の報告等で治験依頼者に報告されるような、中央臨床検査機関以外で測定された検査値も含めた。臨床検査値に基づく薬物性肝障害の評価は、米国食品医薬品局（FDA）から 2009 年 7 月に発出されている「Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation」 [CTD 5.4-45_P09-12413] に従って行った。

1) 試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）

臨床検査値が Hy's law case の基準に合致した患者がエンパグリフロジン 25 mg 群の 1 名でみられたが、この患者には検査値異常を示し得る他の原因（胆管癌）が存在したため、Hy's law case として判定されなかった。また、ALT および／または AST が基準値上限の 10 倍以上（総ビリルビンの上昇を伴わない）を示した患者がエンパグリフロジン 25 mg 群の 1 名にみられたが、この患者にも検査値異常を示し得る他の原因（ロキソプロフェンおよび青汁の服用）が存在していた [CTD 2.7.4_表 2.2.5.2.2: 3]。

2) 試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

合計で 2 名の患者の臨床検査値が Hy's law case の基準に合致した。このうちの 1 名に関しては試験分類 5J で記載した。他の 1 名の症例は、エンパグリフロジン 25 mg 群で発現したものであり、肝損傷として報告された。この肝損傷はエンパグリフロジンの最終投与から約 40 日後に発現したものであり、臨床検査値異常を示す他の要因として、飲酒習慣があったこと、および肝損傷が発現する前に飲酒を行ったことが考えられたが、評価するための十分な情報が得られなかったことから、独立した外部評価委員会は本症例について薬剤性肝障害の可能性が否定できないと判断した。治験担当医師は、肝損傷の原因は特定できなかったものの、肝損傷はエンパグリフロジンの最終投与から約 40 日後に発現していること、CT 検査により脂肪肝が確認されていること、および臨床検査結果に基づき、肝損傷と治験薬との因果関係はないと判断した [CTD 2.7.4_2.2.5.2.2 項の試験分類 7 参照]。

ALT および／または AST が基準値上限の 10 倍以上（ビリルビンの上昇を伴わない）を示した患者がエンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群でそれぞれ 1 名にみられた。このうち 25 mg 群の 1 名に関しては試験分類 5J で記載した。他の 1 名の症例は、エンパグリフロジン 10 mg の最終投与 37 日後に発現したものである。1 年以上にわたって治験薬投与期間中の肝酵素値は正常であったことから、この患者の肝酵素値の上昇がエンパグリフロジンに関連した薬剤性肝障害によ

るものであるとは考え難く、肝酵素値の上昇は腹痛を伴って一時的に高度に上昇した後速やかに正常に復していることから、総胆管結石のような一過性の胆管の病変の可能性を強く示唆していると考えられた。また、肝酵素値上昇がみられる約 4 週間前に服用した薬草抽出物が肝酵素値上昇の原因となった可能性も考えられた。さらに、肝酵素値上昇がみられる 2 週間前に変形性股関節症のために服用を開始したプレガバリンによって肝酵素値が上昇した可能性も否定できないと考えられた。しかし、評価するための十分な情報が得られなかったことから、独立した外部評価委員会は本症例について薬剤性肝障害の可能性が否定できないと判断した。肝酵素値の上昇は腹痛を伴う一過性のものであったことから、治験担当医師は、これらの所見は小さな総胆管結石によるものであると考え、総胆管結石は腹部超音波検査実施前に消退し、これに伴い肝酵素値も正常に復した可能性が考えられると判断した。肝酵素値の上昇は治験薬を 1 年以上投与した後に発現したものであることも踏まえ、治験担当医師は肝酵素上昇と治験薬との因果関係はないと判定した。[CTD 2.7.4_2.2.5.2.2 項の試験分類 7 参照]。

3) 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)

計 7 名の患者の臨床検査値が Hy's law case の基準に合致した。内訳は、エンパグリフロジン 10 mg 群の 2 名、25 mg 群の 3 名、25 mg 群の投与終了後の 1 名、およびスクリーニング期間中の 1 名であった。しかし、いずれも検査値異常を示し得る他の原因が存在したため、これらはいずれも、Hy's law case とは判定されなかった。

ALT および／または AST の上昇（基準値上限の 3 倍以上）と同時に総ビリルビンが上昇（基準値上限の 2 倍以上）していたものの、ALT および／または AST の上昇から 30 日以内のアルカリホスファターゼの最大値が基準値上限の 2 倍以上であったため、Hy's law case として判定されなかった患者が 4 名あった（エンパグリフロジン 10 mg 群：1 名、25 mg 群：2 名 [うち 1 名は治験薬投与期間終了後]、グリメピリド群：1 名）。これらに関しても検査値異常を示し得る既往歴・合併症（胆管癌、肝癌など）が存在した。

ALT および／または AST が基準値上限の 10 倍以上（ビリルビンの上昇を伴わない）を示した患者が 7 名あった。内訳は、エンパグリフロジン 25 mg 群に 4 名、エンパグリフロジン 100 mg 群の治験薬投与期間終了後に 1 名、プラセボ群の治験薬投与期間終了後に 1 名、およびスクリーニング期間中に 1 名であった。プラセボ群以外のこれらの症例は、いずれも検査値異常を示し得る既往歴・合併症が存在していた [CTD 2.7.4_表 2.2.5.2.2: 1]。

試験分類 7 では、著しい肝酵素値の上昇を示した症例が 2 名確認された。肝酵素値異常を示す他の要因について評価するための十分な情報が得られなかったことから、独立した外部評価委員会はこれらの事象が薬剤性肝障害によるものである可能性は否定できないと判定したが、いずれの事象も治験薬最終投与から 1 カ月以上経過した後に発生したものであり、患者の状態および関連する臨床検査値を考慮した結果、治験担当医師はいずれの事象も本剤との因果関係を否定して

いる。これらのことから、エンパグリフロジンが肝障害のリスクを増加させることはないと考えた。

5.7.7.6 腎機能低下

5.7.7.6.1 有害事象として報告された腎機能低下

エンパグリフロジンの SGLT2 阻害作用により腎臓に持続的な負荷をかける可能性があるため、腎機能低下を特に注目すべき有害事象とした。狭域 SMQ で検索した「急性腎不全」および臨床検査データに基づき、エンパグリフロジン投与中に腎機能が低下した患者について解析した。

1) 試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）

いずれの投与群でも、腎機能低下（SMQ に基づく）の報告はなかった。

2) 試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

いずれの投与群でも、腎機能低下（SMQ に基づく）の報告はなかった。

3) 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）

腎機能低下（SMQ に基づく）の発現割合は、5 投与群のすべてで低かった（プラセボ群 1.0%, エンパグリフロジン 10 mg 群 1.1%, エンパグリフロジン 25 mg 群 1.2%, エンパグリフロジン群全体 1.1%, 対照群全体 0.9%）。曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率もすべての投与群で同程度であった（プラセボ群 1.31, エンパグリフロジン 10 mg 群 1.20, エンパグリフロジン 25 mg 群 1.28, エンパグリフロジン群全体 1.23, 対照群全体 0.96） [CTD 2.7.4_表 2.2.5.1.1: 1]。

5.7.7.6.2 腎機能に関連する臨床検査値の解析

1) 試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）

治験薬投与期間最終の血清クレアチニンおよび eGFR（MDRD 式）のベースラインからの変動は小さく、すべての投与群で同程度であった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.1.2: 2, 2.2.5.1.2: 7]。投与期間最終時の尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）が、ベースラインの微量アルブミン尿（30 ~ <300 mg/g）から正常（<30 mg/g）に変動した患者の割合は、エンパグリフロジン群（10 mg 群 43.2%, 25 mg 群 41.2%, エンパグリフロジン群全体 38.2%）が、プラセボ群（19.0%）および対照群全体（21.4%）より高かった [CTD 5.3.5.3-3_Table 6.5.5.39]。ベースラインの微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿にシフトした患者は、エンパグリフロジン群およびプラセボ群共にほとんどいなかった。なお、ベースラインで顕性アルブミン尿の患者は少なく、群別で比較することは困難であった [CTD 5.3.5.3-3_Table 6.5.5.48]。

2) 試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

投与期間最終時の血清クレアチニンおよび eGFR（MDRD 式）のベースラインからの変動は小さく、すべての投与群で同程度であった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.1.2: 3, 2.2.5.1.2: 10]。投与期間最終

時の尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）が、ベースラインの微量アルブミン尿（30～<300 mg/g）から正常（<30 mg/g）にシフトした患者の割合は、エンパグリフロジン群（10 mg 群 41.6%, 25 mg 群 34.9%, エンパグリフロジン群全体 37.5%）が、プラセボ群（19.0%）および対照群全体（19.1%）より高かった。ベースラインの微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿にシフトした患者は、いずれの投与群も少なかった（1.1～2.9%）。ベースラインの顕性アルブミン尿から微量アルブミン尿にシフトした患者は、投与群でばらつきがあった（21.9～50.0%）[CTD 5.3.5.3-3_Table 6.5.8.9]。

3) 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）

投与期間最終時の血清クレアチニンのベースラインからの変動は小さく、エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった[CTD 2.7.4_表 2.2.5.1.2: 1]。また、eGFR（MDRD 式）のベースラインからの変動はすべての投与群でわずかであった[CTD 2.7.4_表 2.2.5.1.2: 4]。治験薬投与期間中の eGFR のわずかな減少が治験薬の投与中止後に回復するかどうかを検討するために、インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験（1245.33 試験：参考資料）、腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1245.36 試験：参考資料）および高血圧を有する 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1245.48 試験：参考資料）では、eGFR 値の追跡を行った（1245.33 試験：4 週間追跡データ、1245.36 試験：3 週間追跡データ、1245.48 試験：2 週間追跡データ）。全体的に、これらの試験ではプラセボ群では追跡期間終了時の eGFR の平均値は治験薬投与期間最終値からわずかな低下が続いたが、エンパグリフロジン群ではベースライン値のレベルまでほぼ回復した[CTD 5.3.5.1-8_1245.33 試験_Table 15.3.3.1: 6, CTD 5.3.5.1-9_1245.36 試験_Table 15.3.3.3.2: 4, CTD 5.3.5.1-11_1245.48 試験_Table 15.3.3.3: 8]。投与終了時の尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）が、微量アルブミン尿（30～<300 mg/g）から顕性アルブミン尿（≥300 mg/g）にシフトした患者の割合は、エンパグリフロジン群（10 mg 群 3.5%, 25 mg 群 3.2%, エンパグリフロジン群全体 3.3%）がプラセボ群（9.3%）および対照群全体（8.3%）より低かった。顕性アルブミン尿から微量アルブミン尿にシフトした患者の割合は、エンパグリフロジン群（10 mg 群 35.5%, 25 mg 群 36.8%, エンパグリフロジン群全体 35.6%）が、プラセボ群（23.5%）および対照群全体（24.1%）より高かった。微量アルブミン尿から正常にシフトした患者の割合も、エンパグリフロジン群（10 mg 群 36.1%, 25 mg 群 33.8%, エンパグリフロジン群全体 34.7%）が、プラセボ群（28.4%）および対照群全体（30.0%）よりやや高かった。その他の区分へのシフトがみられた患者の割合は、すべての投与群で同程度であった[CTD 5.3.5.3-3_Table 6.5.5.9]。

以上の結果から、エンパグリフロジンは腎機能低下のリスクを増加させることはないと考えた。

5.7.7.7 骨折

他の SGLT2 阻害薬の腎機能障害患者でみられた骨折に海外の規制当局が懸念を示していたため、骨折を特に注目すべき有害事象とした。骨折の SMQ は存在しないため、BI でカスタマイズ

した MedDRA 検索式 (BICMQ に基づく) により骨折を事前に定義し、骨折に関連した有害事象の保守的な評価のために基本語を幅広く特定した。またこれらに加え、骨代謝マーカーについても評価した。

1) 試験分類 5J (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団)

骨折 (BICMQ に基づく) の発現割合は、プラセボ群, エンパグリフロジン 10 mg 群, エンパグリフロジン 25 mg 群, エンパグリフロジン群全体および対照群全体で、それぞれ 0.6%, 2.1%, 0.9%, 1.4% および 0.9%, 曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、それぞれ 1.39, 2.46, 1.07, 1.62 および 1.62 であり、いずれも低かった。エンパグリフロジン群で最も発現割合が高かった有害事象 (基本語) は歯牙破折 (10 mg 群 : 3 名, 25 mg 群 : 1 名) であり、エンパグリフロジン群でのみ認められた。その他の有害事象はいずれも 1 投与群あたり 1 名のみの発現であった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.6: 3]。

骨代謝マーカーについては、25-OH ビタミン D のベースラインからの変化量の中央値は、すべての投与群で同程度であった。インタクト副甲状腺ホルモン (iPTH) および I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) の変化量の中央値は、エンパグリフロジン群でわずかにプラス方向にシフトしたが、対照群ではわずかにマイナス方向にシフトした。カルシウムおよびリン酸塩の変化量の中央値は、いずれの群も変動がみられず、アルカリホスファターゼの変化量の中央値はいずれの群もわずかにマイナス方向にシフトした [CTD 2.7.4_表 2.2.5.6: 4]。

2) 試験分類 7 (日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団)

骨折 (BICMQ に基づく) の発現割合は、プラセボ群, エンパグリフロジン 10 mg 群, エンパグリフロジン 25 mg 群, エンパグリフロジン群全体および対照群全体で、それぞれ 0.6%, 3.0%, 1.8%, 2.3% および 1.5%, 曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は、それぞれ 1.39, 3.22, 1.98, 2.51 および 2.17 であり、いずれも低かった。比較的によくみられた有害事象 (基本語) は足関節部骨折, 足骨折, 歯牙破折, 肋骨骨折であった。歯牙破折, 手骨折, 肋骨骨折, 大腿骨骨折, 脊椎圧迫骨折, 剥離骨折, 骨盤骨折および手首関節骨折はエンパグリフロジン群のみでみられたが、発現割合はエンパグリフロジン群全体で 0.3% 以下と低かった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.6: 5]。

骨代謝マーカーについては、25-OH ビタミン D, iPTH およびアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量の中央値はいずれもごくわずかであった。カルシウムおよびリン酸塩の変化量の中央値は、いずれの群も変動がみられなかった。NTx の変化量の中央値は、エンパグリフロジン群でわずかにプラス方向にシフトしたが、対照群ではわずかにマイナス方向にシフトした [CTD 2.7.4_表 2.2.5.6: 6]。

3) 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）

骨折（BicMQ に基づく）の発現割合は、プラセボ群、エンパグリフロジン 10 mg 群、エンパグリフロジン 25 mg 群、エンパグリフロジン群全体、対照群全体でそれぞれ 1.6%、1.6%、1.1%、1.3%、1.6%、曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率はそれぞれ 2.01、1.82、1.13、1.40、1.74 と、いずれも低く、同程度であった。基本語で最もよくみられた有害事象は外傷性骨折であり、この発現割合もエンパグリフロジン群が対照群（プラセボ群 0.6%、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.6%、エンパグリフロジン 25 mg 群 0.3%、エンパグリフロジン群全体 0.4%、対照群全体 0.5%）と同程度であった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.6: 1]。

すべての投与群で、25-OH ビタミン D および iPTH のベースラインからの変化量の中央値の変動はごくわずかであった。カルシウム、リン酸塩およびアルカリホスファターゼの変化量の中央値に変動はみられなかった。NTx の変化量の中央値はエンパグリフロジン群でわずかにプラス方向にシフトしたが、対照群ではわずかにマイナス方向にシフトした [CTD 2.7.4_表 2.2.5.6: 2]。

以上の結果から、エンパグリフロジンは骨折のリスクを増加させることはないと考えた。

5.7.7.8 悪性腫瘍

エンパグリフロジンの作用機序からは、悪性腫瘍を発生させる危険性はないと考えるが、他の SGLT2 阻害薬で悪性腫瘍の懸念があったことから、悪性腫瘍を注目すべき有害事象とした。本項では、試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）および試験分類 5（国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした全試験）の解析結果を示す。基本語の「Acanthosis nigricans（黒色表皮腫）」を除き、SMQ「Malignant or unspecified tumours（悪性および詳細不明の腫瘍）」（20000091）および SMQ「Malignancy related conditions（悪性疾患関連状態）」（20000092）により悪性腫瘍を特定し解析した。さらに、悪性腫瘍の増殖期間を考慮して、6 カ月超にわたって治験薬の投与を受けた患者で、投与 6 カ月後以降に報告された悪性腫瘍についても解析を行った。

また、エンパグリフロジンをマウスに 2 年間経口投与したところ、1000 mg/kg/日の用量で雄に腎尿細管腺腫が 50 例中 3 例、腎尿細管癌が 50 例中 2 例に発現した [CTD 4.2.3.4.1-1_U-3581]。そのため、ヒトでの悪性腫瘍全体および腎癌の発現リスクをより詳細に検討することを目的として、外国人 2 型糖尿病患者および日本人 2 型糖尿病患者を併合して、Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を行った。

5.7.7.8.1 BicMQ に基づく悪性腫瘍

1) 試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）

悪性腫瘍（BicMQ に基づく）の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群、25 mg 群、エンパグリフロジン群全体、プラセボ群および対照群全体でそれぞれ 6 名（0.7%）、16 名（1.8%）、22 名（1.2%）、0 名および 3 名（1.1%）、曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率はそれぞれ

0.73, 1.97, 1.30, 0 および 1.61 であり、いずれも発現割合は低かった。プラセボ群では悪性腫瘍の発現はなかったが、これは、少ない症例数と短い曝露期間（平均曝露期間：プラセボ群 [153.4 日]，エンパグリフロジン群全体 [336.0 日]）のため、発現割合の低い悪性腫瘍を検出できなかった可能性が考えられる [CTD 2.7.4_表 1.2.2: 3, CTD 5.3.5.3-3_Table 5.17.8.1]。

6 カ月超にわたって治験薬の投与を受けた患者で、投与 6 カ月以降に悪性腫瘍が発現した患者 (BICMQ に基づく) は、エンパグリフロジン 10 mg 群, 25 mg 群, エンパグリフロジン群全体, プラセボ群および対照群全体でそれぞれ 3 名 (0.4%), 8 名 (1.0%), 13 名 (0.8%), 0 名および 2 名 (1.6%), 曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率はそれぞれ 0.75, 2.03, 1.54, 0 および 2.24 であり、いずれも発現割合は低かった。MedDRA 高位用語でみると、対照群全体では発現せず、エンパグリフロジン群のみで発現がみられた事象は、悪性胆管新生物, 悪性膀胱新生物, びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫, 悪性胃新生物, 特定部位への転移, 悪性食道新生物, 悪性前立腺新生物, 悪性直腸新生物, 悪性子宮新生物 NEC であった。このうち、悪性前立腺新生物はエンパグリフロジン群全体で 2 名 (曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率は 0.24) 発現したが、それ以外の高位用語は 1 名 (0.12) の発現であった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.8.1: 7]。

2) 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)

悪性腫瘍 (BICMQ に基づく) の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群, 25 mg 群, エンパグリフロジン群全体, プラセボ群および対照群全体でそれぞれ 37 名 (1.0%), 51 名 (1.1%), 89 名 (1.1%), 32 名 (0.9%) および 42 名 (0.9%), 曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率はそれぞれ 1.13, 1.15, 1.14, 1.16 および 1.01 であり、いずれも悪性腫瘍の発現割合は低く、その頻度はいずれの群でも同程度であった。 [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.17.5.1]。

6 カ月超にわたって治験薬の投与を受けた患者で、投与 6 カ月以降に悪性腫瘍が発現した患者 (BICMQ に基づく) は、エンパグリフロジン 10 mg 群, 25 mg 群, エンパグリフロジン群全体, プラセボ群および対照群全体でそれぞれ 22 名 (0.8%), 25 名 (0.7%), 49 名 (0.8%), 16 名 (0.7%) および 25 名 (0.8%), 曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率はそれぞれ 1.31, 1.04, 1.17, 1.22 および 1.14 であり、いずれも発現割合は低かった [CTD 2.7.4_表 2.2.5.8.1: 1 参照]。

投与 6 カ月以降に発現した悪性腫瘍に関して、各症例を個別に評価して種類ごとにまとめた [CTD 2.7.4_表 2.2.5.8.1: 2 参照]。黒色腫がエンパグリフロジン群のみに 6 名に発現したが、エンパグリフロジンと黒色腫の因果関係を示唆するような作用機序は存在しないことから、投与群間の不均衡は偶発的なものであると考えられた [CTD 2.7.4_表 2.2.5.8.1: 3 参照]。また、肺癌もエンパグリフロジン群のみに 6 名に発現したが、これらの肺癌には共通した発生母地が必ずしもみられておらず、単一の腫瘍増殖の機序に基づいていないことが示唆されている。さらに、エンパグリフロジンと肺癌の因果関係を示唆するような作用機序は存在しないことから、投与群間の不均衡は偶発的なものであると考えられた [CTD 2.7.4_表 2.2.5.8.1: 4 参照]。

5.7.7.8.2 Cox 比例ハザードモデルを用いた解析

Cox 比例ハザードモデルを用いて悪性腫瘍の初回発現までの時間を解析した。これらの解析では、エンパグリフロジン 10 mg, 25 mg およびプラセボに割付けられた患者のみを対象とした。

5.7.7.8.2.1 2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照臨床試験を併合した集団

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）のうち、プラセボを対照とした試験または期間のみを対象に解析を行った。この併合には、国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）の第 2 治療期（プラセボを含まない 40 週間の長期延長パート）は含まず、第 1 治療期（投与 12 週までのプラセボ対照パート）のみを使用した。また、海外で行われたグリメピリドを用いた実薬対照試験（1245.28 試験）および 2 つの後期第 II 相試験（1245.9 試験および 1245.10 試験）からの延長試験（1245.24 試験）に関しても、上記理由から併合解析に含めなかった。

1) すべての悪性腫瘍

すべての悪性腫瘍に関するエンパグリフロジン 10 mg 群のプラセボ群に対するハザード比は 1.05 (95% CI : 0.64~1.71) , エンパグリフロジン 25 mg 群のプラセボ群に対するハザード比は 1.21 (95% CI : 0.76~1.92) であり、エンパグリフロジン 10 mg 群または 25 mg 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な悪性腫瘍のリスクの増加は認められなかった [CTD 5.3.5.3-7_Table 30.1.1] 。 Kaplan-Meier 曲線によると、3 群間（プラセボ群、エンパグリフロジン 10 mg 群およびエンパグリフロジン 25 mg 群）に明確な違いがみられず、これはハザード比の解析結果を裏付けるものであった [CTD 5.3.5.3-7_Figure 30.1.2] 。

2) 腎癌

腎癌に関するエンパグリフロジン 10 mg 群のプラセボ群に対するハザード比は 0.50 (95% CI : 0.04~5.46) , エンパグリフロジン 25 mg 群のプラセボ群に対するハザード比は 0.50 (95% CI : 0.05~5.48) であり、エンパグリフロジン 10 mg 群または 25 mg 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な腎癌のリスクの増加は認められなかった [CTD 5.3.5.3-7_Table 30.2.1] 。 腎癌を発現した患者数が少なすぎたため（プラセボ群 : 2/3498 名、エンパグリフロジン 10 mg 群 : 1/3293 名、エンパグリフロジン 25 mg 群 : 1/3503 名）, Kaplan-Meier 曲線では意義のある結果を示すことはできなかった [CTD 5.3.5.3-7_Figure 30.2.2] 。

5.7.7.8.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした全試験を併合した集団

この併合解析では試験分類 5 に加え、■年■月に終了した 1245.52 試験（国内第 III 相併用療法長期投与試験）を加えた。ただし、1245.38 試験（国内用量設定）でプラセボに割付けられた患者は、第 2 治療期では治療内容が変更になるため、これらの患者では第 1 治療期のみを解析に含め、第 2 治療期は含めなかった。さらに、1245.24 試験（海外第 II 相試験からの延長試験）では、先行

する海外第 II 相試験 (1245.9 試験および 1245.10 試験) でプラセボに割付けられた患者は、1245.24 試験に移行後は治療内容が変更になるため、これらの患者の 1245.24 試験でのデータは本解析からは除外した。

1) すべての悪性腫瘍

すべての悪性腫瘍に関するエンパグリフロジン 10 mg 群のプラセボ群に対するハザード比は 0.92 (95% CI : 0.56~1.50) , エンパグリフロジン 25 mg 群のプラセボ群に対するハザード比は 1.33 (95% CI : 0.85~2.09) であり、エンパグリフロジン 10 mg 群または 25 mg 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な悪性腫瘍のリスクの増加は認められなかった [CTD 5.3.5.3-7_Table 30.1.3]。この結果は、プラセボ対照試験または期間のみを対象とした解析の結果とも一致している。 Kaplan-Meier 曲線によると、3 群間 (プラセボ群、エンパグリフロジン 10 mg 群およびエンパグリフロジン 25 mg 群) で明確な違いがみられず、ハザード比の解析結果を裏付けるものであった [CTD 5.3.5.3-7_Figure 30.1.4]。

2) 腎癌

腎癌に関するエンパグリフロジン 10 mg 群のプラセボ群に対するハザード比は 0.50 (95% CI : 0.04~5.46) , エンパグリフロジン 25 mg 群のプラセボ群に対するハザード比は 0.50 (95% CI : 0.05~5.48) であり、エンパグリフロジン 10 mg 群または 25 mg 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な腎癌のリスクの増加は認められなかった [CTD 5.3.5.3-7_Table 30.2.3]。腎癌を発現した患者数が少なすぎたため (プラセボ群 : 2/3498 名, エンパグリフロジン 10 mg 群 : 1/3841 名, 25 mg 群 : 1/4817 名), Kaplan-Meier 曲線では意義のある結果を示すことはできなかった [CTD 5.3.5.3-7_Figure 30.2.4]。

以上のことから、エンパグリフロジンは悪性腫瘍のリスクを増加させることはないと考えた。

5.7.8 国際共同試験での全体の結果と日本人患者集団における有害事象の比較

本項では、日本人患者が参加した国際共同第 III 相延長試験 (1245.31 試験) における対象患者全体と日本人患者集団の安全性を比較検討した (中間解析)。

全有害事象の発現割合を患者全体と日本人患者で比べた場合、エンパグリフロジン 10 mg 群では日本人患者でやや高かったものの (患者全体 65.7%, 日本人患者 81.4%, 以下同順), 25 mg 群では大きな違いはなかった (69.3%, 73.3%)。重篤な有害事象の発現割合はいずれの用量でも患者全体と日本人患者で大きな違いはなかった。一方、治験中止に至った有害事象の発現割合は、患者全体に比べて日本人患者でやや高かった (10 mg 群 3.2%, 7.0%; 25 mg 群 3.3%, 8.9%)。これは、日本人患者は他国の患者に比べて早期に 1245.31 試験に組み込まれた患者が多かったため、中間データロック時点での平均曝露期間は日本人患者が患者全体に比べて長かったことが主な理由として考えられる (10 mg 群 334.2 日, 474.7 日; 25 mg 群 333.3 日, 441.2 日)。また、中間デ

一タロック時点では日本人患者のみでみられた治験中止に至った有害事象や重篤な有害事象もあったが、基本語ではいずれも発現は1名ずつであり、日本人2型糖尿病患者で特に多く発現する有害事象は確認されなかった。以上のことから、試験全体の安全性の結果と日本人患者集団での結果に大きな違いはないと考えられた [CTD 2.7.4_2.1.5 項参照]。

5.8 臨床検査

臨床検査に関しては、併合解析（試験分類 5J, 試験分類 7, 試験分類 5）を用いて検討した。解析の結果、ほとんどの安全性臨床検査項目に関しては、臨床的に意味があると考えられる明確な傾向は認められなかった。以下の項では、注目すべき結果が得られた臨床検査項目についてその概要を示す。腎機能に関する臨床検査項目に関しては 5.7.7.6.2 項に、肝機能に関する臨床検査項目は 5.7.7.5.2 項に、骨代謝に関する臨床検査項目は 5.7.7.7 項で述べた。その他のすべての臨床検査項目の詳細は、[CTD 2.7.4_3 項, CTD 5.3.5.3-3] に記載した。

5.8.1 血液学的検査

すべての試験分類において、ヘマトクリットおよびヘモグロビンのベースラインからの変化量の中央値は、すべてのエンパグリフロジン群でわずかにプラス方向にシフトしたが（各試験分類のヘマトクリットの中央値の変動の範囲：エンパグリフロジン 10 mg 群：2.8～4.3%，25 mg 群：2.4～3.9% [CTD 2.7.4_表 3.1: 1, 3.1: 3, 3.1: 4]，ヘモグロビンの中央値の変動の範囲：10 mg 群：6～8 g/L, 25 mg 群：5～8 g/L [CTD 5.3.5.3-3_Table 6.2.5.1, 6.2.5.2, 6.2.8.1]），プラセボ群または対照群全体ではこのような上昇はみられなかった。この結果と一致して、ヘマトクリットが基準値範囲内（ベースライン値）から基準値上限超（治験薬投与期間最終値）に変動した患者の割合は、エンパグリフロジン群が対照群に比べ高く、臨床的に重要なヘマトクリット値の上昇（バーリンガーインゲルハイム社の標準的な定義）がみられた患者の割合も、エンパグリフロジン群の方が多かった。また、この傾向はヘモグロビンでも同様であった。これらの検査値の上昇は、治験薬投与終了後に2～4週間の追跡調査を実施した試験では、ほぼベースライン値まで回復していた。また、血栓塞栓性の有害事象（血栓症および塞栓症に関連した5つの基本語の MedDRA 検索に基づく）は日本人2型糖尿病患者では発現しておらず、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）での曝露量で調整した100人・年あたりの発現率も全体的に低く、エンパグリフロジン群がプラセボ群および対照群全体よりも低かった [CTD 2.7.4_3.1 項]。

その他の血液学的検査項目については、中央値の変化はわずかであり、投与群間での差は小さく、臨床的に意味があるとは考えられなかった。詳細は[CTD 5.3.5.3-3_Table 6.1.5.1, 6.2.5.1, 6.3.5.1] に記載している。

5.8.2 尿酸

すべての試験分類において、尿酸値のベースラインからの変化量の中央値は、すべてのエンパグリフロジン群でマイナス方向にシフトしたが（エンパグリフロジン 10 mg 群：-38～-31 μmol/L,

25 mg 群：-43～-35 $\mu\text{mol/L}$ ），プラセボ群または対照群全体ではこのような低下は認められなかったか、認められたとしてもわずかであった。尿酸が基準値範囲（ベースライン値）から基準値下限未満（治験薬投与期間最終値）に変動した患者の割合は、エンパグリフロジン群がプラセボ群に比べてやや高く、基準値上限超（ベースライン値）から基準値範囲（治験薬投与期間最終値）に変動した患者の割合も、エンパグリフロジン群がプラセボ群に比べて高かった。これらの変化の臨床的な意味は不明であるが、一部の疫学的研究では、尿酸は心血管リスクのマーカーとして報告されており、尿酸値が低いと心血管系イベントの罹患率および死亡率が低下するとされている [CTD 5.4-57_R13-0029, CTD 5.4-58_R13-0033]。尿酸値の詳細は [CTD 2.7.4_3.4 項] に記載している。

5.8.3 血清脂質

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）において、脂質パラメータのわずかな上昇がエンパグリフロジン群に認められた。総コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールおよび低比重リポ蛋白（LDL）コレステロールの上昇については、プラセボ群と比べてより大きかった。エンパグリフロジン 24 週間投与後の各パラメータのプラセボ群との差は、総コレステロールではエンパグリフロジン 10 mg 群で 0.06, 25 mg 群で 0.12, HDL コレステロールでは両群とも 0.05, LDL コレステロールでは 10 mg で 0.05, 25 mg 群で 0.10 であった（単位はいずれも mmol/L ）。これらのパラメータでは、基準値範囲（ベースライン値）から基準値上限超（治験薬投与期間最終値）に変動した患者の割合もプラセボ群および対照群全体と比較して高かった。LDL/HDL 比およびトリグリセリドには臨床的に意味のある差は認められなかった [CTD 2.7.4_3.5 項]。

試験分類 7（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団）における脂質パラメータの変動の傾向は、エンパグリフロジン群ではおおむね上述の試験分類 5 と大きな違いはなかったが、試験分類 7 ではトリグリセリドがやや低下する傾向にあった。試験分類 5J（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団）では、試験分類 5 および試験分類 7 でみられたほどの明らかな傾向はなかったが、全体的に HDL コレステロール値は増加傾向、LDL/HDL 比およびトリグリセリドは低下傾向にあった [CTD 2.7.4_3.5 項]。

5.9 心血管イベントに関するメタアナリシスの結果

エンパグリフロジン投与時の心血管に対する安全性を検討するため、事前に規定したメタアナリシスを行った。この解析の主要評価項目は、心血管死（致死的心脳卒中および致死的心筋梗塞を含む）、非致死的心筋梗塞、非致死的心脳卒中、および不安定狭心症による入院の 4 項目からなる複合評価項目 MACE（主要な心血管イベント）とした。投与期間が 12 週間を超えるすべての二重盲検試験と対照試験をこのメタアナリシスの対象とした（1245.19 試験, 1245.20 試験, 1245.23 試験, 1245.25 試験, 1245.28 試験, 1245.31 試験, 1245.33 試験および 1245.36 試験）。患者に割り当てられた治験薬に対して盲検化された独立判定委員会がすべての事象を中央で判定した。解析

方法（特に非劣性マージン）は、FDA および欧州医薬品審査庁（EMA）のガイドライン [CTD 5.4-55_R09-2151, CTD 5.4-56_R12-3960] に基づいている。

メタアナリシスは投与を受けた患者合計 9971 名を対象とした（プラセボ群：2804 名；エンパグリフロジン 10 mg 群：2601 名；エンパグリフロジン 25 mg 群：3571 名；実薬対照群：995 名）。この総患者数のうち 4527 名 (45.4%) は、心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者での比較試験 (1245.25 試験：現在進行中) に登録された患者からであった。中間解析の結果、ガイドラインの要求事項が満たされていたことから、エンパグリフロジンの投与は心血管イベントリスクを上昇させないことが示された。本中間解析の結果はメタアナリシスの報告書 [CTD 5.3.5.3-1] に示す。

5.10 特定された副作用の概要

副作用の特定には、試験期間が 18 週から 24 週までのプラセボ対照二重盲検試験を用いた最大のデータセットを使用した（試験分類 30：企業中核データシート [CCDS] 用の解析，試験分類 10：リスクマネジメントプラン用の解析）。この特別な併合解析は、添付文書に記載するための有害事象を特定するための精度を上げるために行われており、エンパグリフロジンに関する臨床的に有用な副作用プロファイルを提示できると考えられる。この併合解析の対象となったのは、1245.19 試験（ピオグリタゾンまたはピオグリタゾンとメトホルミンの併用による基礎治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験），1245.20 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），1245.23 試験（メトホルミンまたはメトホルミンとスルホニル尿素薬の併用による基礎治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験）および 1245.33 試験（インスリンを基礎治療薬とする 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 II 相試験：基礎インスリンの用量が一定である投与後 18 週間までのデータ）である。治験薬とプラセボの曝露期間を同一にするために、延長投与期間は除外した。この併合解析には、プラセボの投与を受けた患者 986 名と、エンパグリフロジン 25 mg の投与を受けた患者 969 名を組入れた [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.1.1]。これらの全試験に対する横断的な解析、または基礎治療薬ごとの解析を行い、特定の有害事象を探索した。ここでは、最大予定臨床用量であるエンパグリフロジン 25 mg とプラセボを比較している。

以下の規定に従い、エンパグリフロジンの副作用（治験担当医師による因果関係の判定によらない）を特定した。

- A. エンパグリフロジン 25 mg での発現割合が 2%以上であり、プラセボ群での発現割合の 2 倍を超えるかプラセボ群では発現しなかった有害事象
- B. 上記のアルゴリズムを満たさないが、医学的な妥当性に基づき、エンパグリフロジン 25 mg との因果関係の可能性があると考えられる有害事象
- C. 基礎治療薬ごとに一貫したパターン：基礎治療の種類（単独療法，メトホルミン ± スルホニル尿素剤，ピオグリタゾン ± メトホルミン，インスリン ± 他の経口血糖降下薬）ごと

で、エンパグリフロジン 25 mg での発現割合が 2%以上であり、プラセボ群での発現割合の 2 倍を超えるかプラセボ群では発現しなかった有害事象

5.10.1 基準 A により特定された副作用

基準 A を満たす個々の有害事象（基本語）はなかった。事前に定義された MedDRA 検索式を用いて、基準 A に基づき、副作用「腔モニリア症、外陰部炎症、亀頭炎およびその他の性器感染」および「排尿増加」が特定された。

1) 副作用「腔モニリア症、外陰部炎症、亀頭炎およびその他の性器感染」

この副作用は、“特に注目すべき有害事象”としての性器感染関連有害事象を特定する際に使用したのと同じ BICMQ（BI でカスタマイズした MedDRA 検索式）に基づいて特定された。腔モニリア症、外陰部炎症、亀頭炎およびその他の性器感染（いずれも基本語）は、エンパグリフロジン 25 mg 群（36 名 [3.7%]）でプラセボ群（9 名 [0.9%]）より高頻度に報告され [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.6.2]，さらに女性においてエンパグリフロジン 25 mg 群でプラセボ群より高頻度に報告された（プラセボ群：7 名 [1.5%]，エンパグリフロジン 25 mg 群：27 名 [6.5%]） [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.6.7]。これらの有害事象の男性での発現割合は女性ほど明白ではなかった（プラセボ群：2 名 [0.4%]，エンパグリフロジン 25 mg 群：9 名 [1.6%]） [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.6.7]。すべての性器感染は軽度または中等度であり、高度の事象はなかった [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.6.3]。また、重篤な性器感染も発現しなかった [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.6.4]。

プラセボ群と比べてエンパグリフロジン 25 mg 群での発現割合が高かったことから、「腔モニリア症、外陰部炎症、亀頭炎およびその他の性器感染」を副作用として添付文書（案）に記載した。程度または重篤度に関しては、プラセボとの差はみられなかった。

2) 副作用「排尿増加」

副作用「排尿増加」は、頻尿、多尿、および夜間頻尿を含む MedDRA の基本語による検索に基づいて特定された（CCDS 統計解析計画書参照 [CTD 5.3.5.3-6]）。エンパグリフロジンの作用機序から予想されるとおり、「排尿増加」の発現割合は、エンパグリフロジン 25 mg 群の投与を受けた患者（30 名 [3.1%]）の方がプラセボ群（8 名 [0.8%]）よりも高かった [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.10.2]。「排尿増加」として報告された事象のほとんどは軽度または中等度であり、1 件のみが高度であった（プラセボ群：0 名，エンパグリフロジン 25 mg：1 名 [0.1%]） [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.10.3]。夜間頻尿の発現割合は両投与群とも 1%未満であり、プラセボ群（4 名 [0.4%]）とエンパグリフロジン 25 mg（7 名 [0.7%]）の間で同程度であった [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.10.2]。「排尿増加」として報告された事象で重篤なものはなかった [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.10.4]。

プラセボ群と比べてエンパグリフロジン 25 mg 群での「排尿増加」の発現割合が高かったことから、「頻尿（夜間頻尿を含む）および多尿」を副作用として添付文書（案）に記載した。重症度または重篤度に関しては、プラセボとの差はみられなかった。

5.10.2 基準 B により特定された副作用

基準 B「医学的な妥当性」に基づき、以下に示す副作用が特定された。

1) 副作用「低血糖症」

副作用「低血糖症」は、MedDRA 高位用語「低血糖状態 NEC」で定義されるすべての基本語および基本語の「血中ブドウ糖減少」を含む BICMQ（BI でカスタマイズした MedDRA 検索式）に基づいて特定された。低血糖症（BICMQ に基づく）に基づく解析に加えて、軽症の低血糖事象および重症の低血糖事象（以下で定義）に関しても解析した。

低血糖全体

単独療法：低血糖症（BICMQ に基づく）の発現頻度は、プラセボ群（2 名 [0.9%]）とエンパグリフロジン 25 mg 群（1 名 [0.5%]）で同程度であった[CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.2.2.7.1.2 の 1245.20 試験]。

他の経口血糖降下薬との併用療法：低血糖症（BICMQ に基づく）の発現頻度は、メトホルミンとの併用療法時（プラセボ：1 名 [0.5%]，エンパグリフロジン 25 mg：5 名 [2.3%]），メトホルミンおよびスルホニル尿素薬との併用時（プラセボ群：22 名 [9.8%]，エンパグリフロジン 25 mg 群：28 名 [12.9%]），およびピオグリタゾン ± メトホルミンとの併用時（プラセボ：4 名 [2.4%]，エンパグリフロジン 25 mg：6 名 [3.6%]）では、エンパグリフロジン 25 mg 投与群はプラセボ群と比べてわずかに高かった[CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.2.2.7.1.2 の 1245.23 試験および 1245.19 試験]。

基礎インスリンとの併用療法：低血糖症（BICMQ に基づく）の発現頻度は、インスリン ± メトホルミン ± スルホニル尿素薬との併用時では、エンパグリフロジン 25 mg 投与群はプラセボ群と比べて高かった（プラセボ群：32 名 [18.8%]，エンパグリフロジン 25 mg：41 名 [26.5%]）[CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.2.2.7.1.2 の 1245.33 試験]。

いずれの低血糖事象も高度ではなく、またいずれも重篤ではなかった [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.7.1.3, 5.1.1.2.7.1.4]。

軽症の低血糖症（血糖値 54～70 mg/dL）

軽症の低血糖症を発現した患者の割合は、単独療法の場合（プラセボ群：1 名 [0.5%]，エンパグリフロジン 25 mg：1 名 [0.5%]）[CTD 5.3.5.1-4_1245.20 試験_Table 15.3.2.3: 2]，メトホルミンへの追加投与の場合（プラセボ：0 名，エンパグリフロジン 25 mg：2 名 [0.9%]）[CTD

5.3.5.1-5_1245.23 試験_Table 15.1.3.2.3: 3] , およびピオグリタゾン ± メトホルミンへの追加投与の場合 (プラセボ: 2 名 [1.2%], エンパグリフロジン 25 mg: 3 名 [1.8%]) [CTD 5.3.5.1-3_1245.19 試験_Table 15.3.2.3: 3] では, エンパグリフロジン 25 mg 群とプラセボ群で違いはみられなかった。また, メトホルミンとスルホニル尿素薬の併用に追加した場合 (プラセボ: 12 名 [5.3%], エンパグリフロジン 25 mg: 16 名 [7.4%]) [CTD 5.3.5.1-5_1245.23 試験_Table 15.2.3.2.3: 3] , またはインスリン ± メトホルミン ± スルホニル尿素薬の併用に追加した場合 (プラセボ: 9 名 [5.3%], エンパグリフロジン 25 mg: 12 名 [7.7%]) [CTD 5.3.5.1-8_1245.33 試験_Table 15.4.5: 3] では, 軽症の低血糖症を発現した患者の割合はエンパグリフロジン 25 mg 群の方がプラセボ群よりも高かった。

重症の低血糖症 (血糖値 54 mg/dL 未満)

重症の低血糖症を発現した患者の割合は, 単独療法として投与した場合 (プラセボ群およびエンパグリフロジン 25 mg 群, 0 名) [CTD 5.3.5.1-4_1245.20 試験_Table 15.3.2.3: 2] , メトホルミンに追加した場合 (プラセボ群: 1 名 [0.5%], エンパグリフロジン 25 mg 群: 1 名 [0.5%]) [CTD 5.3.5.1-5_1245.23 試験_Table 15.1.3.2.3: 3] , およびピオグリタゾン ± メトホルミンに追加した場合 (プラセボ群: 1 名 [0.6%], エンパグリフロジン 25 mg 群: 1 名 [0.6%]) [CTD 5.3.5.1-3_1245.19 試験_Table 15.3.2.3: 3]) では, エンパグリフロジン 25 mg 群とプラセボ群は同程度であった。また, メトホルミンとスルホニル尿素薬の併用に追加した場合 (プラセボ: 7 名 [3.1%], エンパグリフロジン 25 mg: 9 名 [4.1%]) [CTD 5.3.5.1-5_1245.23 試験_Table 15.2.3.2.3: 3] , またはインスリン ± メトホルミン ± スルホニル尿素薬の併用に追加した場合 (プラセボ: 26 名 [15.3%], エンパグリフロジン 25 mg: 31 名 [20.0%]) [CTD 5.3.5.1-8_1245.33 試験_Table 15.4.5: 3] では, 重症の低血糖症を発現した患者の割合はエンパグリフロジン 25 mg 群の方がプラセボ群よりも高かった。

上記のデータに基づき, 添付文書 (案) の重要な基本的注意に「本剤とスルホニルウレア剤またはインスリン製剤を併用する場合, 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また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またはインスリン製剤の減量を検討すること」と記載すると共に, 副作用の欄にも低血糖症を記載した。

2) 副作用「尿路感染」

エンパグリフロジン 25 mg 群における尿路感染有害事象 (BICMQ に基づく) の総発現割合は, プラセボ群と同程度であった (プラセボ: 76 名 [7.7%], エンパグリフロジン 25 mg: 74 名 [7.6%]) [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.5.2] 。ほとんどの事象は軽度または中等度であり, 高度の事象はまれであった (プラセボ: 2 名 [0.2%], エンパグリフロジン 25 mg: 1 名 [0.1%]) [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.5.3] 。同様に, 「腎盂腎炎」 (腎盂腎炎および急性腎盂腎炎) の発現割合はプラセボと同程度であり (プラセボ: 1 名 [0.1%], エンパグリフロジン 25 mg: 1 名 [0.1%]) , 尿路性敗血

症を発現した症例は報告されなかった [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.5.2]。重篤な有害事象としての尿路感染関連事象 (BIcMQ に基づく) の発現割合は、エンパグリフロジン 25 mg (1 名 [0.1%]) とプラセボ (2 名 [0.2%]) で同程度であった [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.5.4]。

尿路感染関連事象 (BIcMQ に基づく) は、女性ではエンパグリフロジン 25 mg 群の方がプラセボ群より高頻度に報告されたが、男性では女性ほど明白ではなかった (女性: プラセボ群 60 名 [12.6%], エンパグリフロジン 25 mg 群 65 名 [15.7%], 男性: プラセボ群 16 名 [3.1%], エンパグリフロジン 25 mg : 9 名 [1.6%]) [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.5.7]。尿路感染関連事象 (BIcMQ に基づく) の発現割合は、年齢区分で 50 歳以上 65 歳未満より、65 歳以上 75 歳未満で高く、プラセボでは 1.5 倍 (40 名 [7.1%] に対し 15 名 [10.3%]) , エンパグリフロジン 25 mg 群では 1.7 倍 (35 名 [6.9%] に対し 20 名 [11.5%]) であった [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.5.6]。

尿路感染関連事象 (BIcMQ に基づく) の発現頻度、程度および重篤度ではプラセボ群とエンパグリフロジン 25 mg 群はほぼ同程度であったが、性別に関しては、プラセボ群とエンパグリフロジン 25 mg 群で差がみられた。そのため、添付文書 (案) の副作用欄に「尿路感染」を記載した。

3) 副作用「体液量減少」

BIcMQ に基づき、「体液量減少」を分析した。「体液量減少」には、基本語で「脱水」、「血液量減少症」、「低血圧」、「起立性低血圧」、「血圧低下」および「失神」を含む。体液量減少の発現割合は、プラセボ群 (3 名 [0.3%]) とエンパグリフロジン 25 mg 群 (2 名 [0.2%]) で同程度であった [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.4.2]。これらの事象の大部分は軽度または中等度であった。エンパグリフロジン 25 mg の投与を受けた 1 名の患者 (0.1%) で 1 件の高度の事象 (重篤な事象としても報告された) が報告された。この高度の事象に対しては、治験担当医師により他の被疑薬としてリシノプリルが報告された [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.4.3, 5.1.1.2.4.4]。

75 歳未満の患者では、体液量減少の報告の発現割合は、エンパグリフロジン 25 mg 群とプラセボ群で違いはみられなかった、またはエンパグリフロジン 25 mg 群の方が低かった。50 歳未満の患者では、プラセボ群およびエンパグリフロジン 25 mg 群では体液量減少は報告されなかった。50 歳以上 65 歳未満の患者では、体液量減少の発現割合はプラセボで 0.2% (1 名), エンパグリフロジン 25 mg で 0% (0 名) であった。65 歳以上 75 歳未満の患者では、体液量減少の発現割合はプラセボで 1.4% (2 名), エンパグリフロジン 25 mg で 0% (0 名) であった [CTD 5.3.5.3-6_Table 5.1.1.2.4.6]。75 歳以上の患者では、体液量減少の発現割合はプラセボで 2.1% (5 名), エンパグリフロジン 25 mg で 4.4% (12 名) であった [CTD 5.3.5.3-5_Table 4.2.1.2.11]。

利尿薬の併用の有無に関する解析を、試験分類 5 を対象に行った。利尿薬の投与を受けなかった患者では、プラセボの投与を受けた 2378 名の患者のうち 24 名 (1.0%) に、またエンパグリフロジン 25 mg の投与を受けた 3214 名の患者のうち 29 名 (0.9%) に体液量減少が発現した [CTD

5.3.5.3-3_Table 5.16.5.15]。何らかの利尿薬の投与を受けた患者では、プラセボの投与を受けた 1120 名の患者のうち 25 名 (2.2%) に、またエンパグリフロジン 25 mg の投与を受けた 1371 名の患者のうち 37 名 (2.7%) に体液量減少が発現した [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.16.5.15]。ループ利尿薬の投与を受けなかった患者では、プラセボの投与を受けた 3158 名の患者のうち 39 名 (1.2%) に、エンパグリフロジン 25 mg の投与を受けた 4221 名の患者のうち 55 名 (1.3%) に体液量減少が発現した [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.16.5.16]。ループ利尿薬の投与を受けた患者では、プラセボの投与を受けた 340 名の患者のうち 10 名 (2.9%) に、またエンパグリフロジン 25 mg の投与を受けた 364 名の患者のうち 11 名 (3.0%) に体液量減少が発現した [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.16.5.16]。

エンパグリフロジン 25 mg 群とプラセボ群を比較すると、75 歳未満の患者では体液量減少 (BICMQ に基づく) の発現割合、重症度および重篤度に違いはなく、さらに利尿薬 (ループ利尿薬を含む) の使用の有無による発現割合の差に大きな違いはみられなかった。

以上のことから、体液量減少 (BICMQ に基づく) は、75 歳以上の患者では副作用の注意記載が必要と考え、添付文書 (案) の副作用欄に体液量減少を記載すると共に、「使用上の注意」の“5. 高齢者への投与”に「一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、75 歳以上の患者では体液量減少のリスクが増加するおそれがあるため、副作用の発現に留意し、経過を十分観察しながら慎重に投与すること」と記載した。

5.10.3 基準 C により特定された副作用

この基準により特定された副作用はなかった。

5.10.4 日本人 2 型糖尿病患者の安全性の成績からの副作用の特定

エンパグリフロジンの臨床試験に参加した日本人 2 型糖尿病患者のデータから、治験担当医師がエンパグリフロジンとの因果関係が否定できないと判断した副作用のうち、添付文書中に副作用として記載すべきと判断したものについて添付文書 (案) の「使用上の注意」の「副作用」の項に記載した。

5.11 バイタルサイン、心電図

5.11.1 血圧、脈拍数

すべての試験分類において、エンパグリフロジン群の治験薬投与期間最終時の収縮期および拡張期血圧に低下が認められ、これは有効性で記載した結果と一致していた。また、エンパグリフロジン群の治験薬投与期間最終時の脈拍数はいずれの試験分類でもベースラインからほとんど変動はみられなかった [CTD 2.7.4_4.1 項]。試験分類 5J および試験分類 7 では血圧低下 (試験分類 7 のみでの発現)、起立性低血圧、低血圧および失神の有害事象がエンパグリフロジン群のみで認められたものの、いずれも 1 投与群あたり 0.6%までの発現であった。試験分類 5 で同様の有害

事象を確認したところ、血圧低下、起立性低血圧、低血圧および失神の発現割合は、すべての投与群で同程度であった [CTD 2.7.4_2.2.5.7 項]。

また、海外申請におけるピボタル試験（ピオグリタゾンまたはピオグリタゾンとメトホルミンの併用による基礎治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験 [1245.19 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 [1245.20 試験] およびメトホルミンまたはメトホルミンとスルホニル尿素薬の併用による基礎治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験 [1245.23 試験]）の併合解析を行い、ベースライン時の血圧のコントロール状況によりサブグループ解析を行ったところ、エンパグリフロジンによる血圧低下は、ベースライン時に血圧がコントロールされていた患者の方が、ベースライン時に血圧がコントロールされていなかった患者よりも小さかった（収縮期血圧 130 mmHg 未満および拡張期血圧 80 mmHg 未満を“コントロールされている”とし、それ以外は“コントロールされていない”と定義した）。詳細は [CTD 2.7.4_4.1.1 項] 参照。

5.11.2 QT 間隔

陽性対照としてモキシフロキサシンを用いて、外国人健康被験者 30 名を対象に、エンパグリフロジン 25 mg（最大予定臨床用量）および 200 mg（最大予定臨床用量の 8 倍）単回投与の QT (c) 間隔に対する影響を検討した 1245.16 試験 [CTD 5.3.4.1-1] では、エンパグリフロジンは QT (c) 間隔を延長しないことが示された [CTD 2.7.2_2.4 項, CTD 2.7.4_4.2 項]。

5.11.3 特別な患者集団および状況下における安全性

5.11.3.1 内因性要因

エンパグリフロジンの安全性に対する内因性要因の影響の検討については、単独療法および併用療法を問わず、エンパグリフロジンまたは対照薬が投与されたすべての日本人 2 型糖尿病患者を含む集団である試験分類 7 での結果に基づき記載する。

5.11.3.1.1 年齢

年齢は、4 つのカテゴリー（50 歳未満，50 歳以上 65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）を用いて解析を行った。全有害事象発現割合，治験中止に至った有害事象の発現割合，重篤な有害事象の発現割合のいずれも，年齢が高くなるほど発現割合は高くなる傾向であった。特に注目すべき 7 つの有害事象（腎機能低下，肝障害，尿路感染関連有害事象，性器感染関連有害事象，confirmed hypoglycaemic AE，骨折および体液量減少）において，年齢区分と発現割合に関係が認められたのは体液量減少であり，年齢が上がるにつれて体液量減少の発現割合が増加した [CTD 2.7.4_5.1.1 項]。

5.11.3.1.2 性別

全有害事象発現割合は男性よりも女性の方が高く、治験中止に至った有害事象の発現割合および重篤な有害事象の発現割合には大きな違いはみられなかった。尿路感染関連有害事象（BICMQに基づく）および性器感染関連有害事象（BICMQに基づく）のエンパグリフロジン群全体の発現割合は、いずれも女性が男性より高く（男性、女性の順でそれぞれ、0.9% vs. 10.3%および0.9% vs. 4.4%）、この発現割合の差が全有害事象の発現割合の差にも影響していると考えられる [CTD 2.7.4_5.1.2 項]。

5.11.3.1.3 BMI

BMIは、4つのカテゴリー（25 kg/m²未満、25 kg/m²以上 30 kg/m²未満、30 kg/m²以上 35 kg/m²未満、35 kg/m²以上）を用いて解析を行った。全有害事象および治験中止に至った有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン群全体も対照群全体も35 kg/m²以上が最も高かった。尿路感染関連有害事象（BICMQに基づく）のエンパグリフロジン群全体および対照群全体、ならびに性器感染関連有害事象（BICMQに基づく）のエンパグリフロジン群全体の発現割合は、BMIが高くなるにつれ増加した。また、重篤な有害事象はエンパグリフロジン群全体では35 kg/m²以上が最も高かった。一方で、肝障害、confirmed hypoglycaemic AE、骨折および体液量減少の発現割合については、BMIと関連した明らかな傾向は認められなかった [CTD 2.7.4_5.1.5 項]。

5.11.3.1.4 腎機能

腎機能に関する内因性要因の検討では、日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団（試験分類7）に加え、国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験（試験分類5）および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）での検討結果も記載した。

5.11.3.1.4.1 日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団（試験分類7）

腎機能は、正常腎機能患者（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m²）、軽度腎機能障害患者（60～<90 mL/min/1.73 m²）および中等度腎機能障害患者（30～<60 mL/min/1.73 m²）に分類して有害事象の発現割合を検討した。全有害事象の発現割合と腎機能障害の間には一貫した傾向はみられなかったが、重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン群では腎機能障害の程度が重くなるにつれて増加した。注目すべき7つの有害事象（腎機能低下、肝障害、尿路感染関連有害事象、性器感染関連有害事象、confirmed hypoglycaemic AE、骨折および体液量減少）に関しては、発現割合と腎機能障害の程度の間に一貫した傾向はみられなかった [CTD 2.7.4_5.1.6 項]。

5.11.3.1.4.2 国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験（試験分類5）

試験分類5では以下のカテゴリーを用いて解析を行った。

- 正常腎機能患者 (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m² ; 合計 4011 名)
- 軽度腎機能障害患者 (CKD ステージ G2 [eGFR 60~<90 mL/min/1.73 m²] : 6836 名)
- 中等度腎機能障害患者 A (CKD ステージ G3a [eGFR 45~<60 mL/min/1.73 m²] : 1429 名)
- 中等度腎機能障害患者 B (CKD ステージ G3b [eGFR 30~<45 mL/min/1.73 m²] : 603 名)
- 高度腎機能障害患者 (CKD ステージ G4 [eGFR 15~<30 mL/min/1.73 m²] : 115 名)

1) 有害事象

全有害事象、重篤な有害事象、および治験中止に至った有害事象を発現した患者の割合は、腎機能障害の程度と共に上昇した。しかし、各腎機能障害カテゴリーではエンパグリフロジン群とプラセボ群の間に発現割合はほぼ同じであった。肝障害 (SMQ に基づく) と性器感染関連有害事象 (BicMQ に基づく) を除くすべての注目すべき有害事象の発現割合は、腎機能障害の程度が重くなるにつれて増加した (高度腎機能障害の骨折を除く) が、発現割合はエンパグリフロジン群とプラセボ群の間ではほぼ同じまたはエンパグリフロジン群の方がプラセボ群よりわずかに高い程度であった。腎機能低下 (SMQ に基づく) および尿路感染 (BicMQ に基づく) については、いずれの投与群も発現割合は腎機能障害の程度と共に上昇し、中等度腎機能障害患者 B および高度腎機能障害患者のカテゴリーではエンパグリフロジン群の方が対照群より高かった [CTD 2.7.4_5.1.6 項]。

事後解析を行い、75 歳以上の患者で体液量減少 (BicMQ に基づく) および尿路感染関連有害事象 (BicMQ に基づく) の発現割合が高かったことが、75 歳以上の患者における腎機能低下と関連しているかどうかを検討した。その結果、75 歳以上のエンパグリフロジン投与患者での尿路感染関連有害事象の発現は、腎機能低下と関連している可能性が示唆された [CTD 2.7.4_5.1.1 項]。

2) 臨床検査パラメータ

正常腎機能および軽度腎機能障害の患者では、eGFR のベースラインから治験薬投与期間最終値への変化量 (中央値) は少なく、またすべての投与群で同程度であった。中等度腎機能障害の患者では、エンパグリフロジン群で eGFR の治験薬投与期間最終値 (中央値) はベースライン (中央値) からわずかにマイナス方向にシフトしたが、対照群ではわずかにプラス方向にシフトした。腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (1245.36 試験) でも、エンパグリフロジン投与後の eGFR の低下が認められた。しかし、投与終了 2~4 週間後には、軽度、中等度、および高度腎機能障害患者において eGFR 値はベースライン値に戻っていた。投与終了時点で、ベースライン時の腎機能カテゴリーから他の腎機能カテゴリーに変わっていた患者の割合は、全群で同程度であった [CTD 2.7.4_2.2.5.1.2 項 2) eGFR, 5.1.6 項]。

高度腎機能障害の患者を除き、ベースラインの腎機能カテゴリーすべてで、微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿へ移行した患者の割合は、エンパグリフロジン群の方が対照群より低かった。これに則して、顕性アルブミン尿から微量アルブミン尿に変わった患者の割合はエンパグリ

フロジン群で高かった。エンパグリフロジン群と対照群間のこの割合の差は、中等度腎機能障害の患者で最も顕著であった。また、微量アルブミン尿から正常にシフトした患者の割合は、高度腎機能障害を除くすべてのベースライン時の腎機能障害の程度区分で、エンパグリフロジン群が対照群より高かった。顕性アルブミン尿から正常にシフトした患者の割合も、ほぼ同様であった [CTD 2.7.4_5.1.6 項]。

3) 中等度腎機能障害患者での詳細な安全性の検討

試験分類 5 の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 m²]) 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 m²]) に分け、それぞれの安全性について検討した。

中等度腎機能障害患者 A (CKD ステージ G3a [eGFR 45 ~ <60 mL/min/1.73 m²]) の患者

中等度腎機能障害患者 A での腎機能低下 (SMQ に基づく)、骨折 (BicMQ に基づく) および体液量減少 (BicMQ に基づく) の発現割合はエンパグリフロジン 10 mg 群、25 mg 群およびプラセボ群で大きな違いはなかった。全有害事象、治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象および confirmed hypoglycaemic AE の発現割合は、エンパグリフロジン群がプラセボ群に比べて低かった。一方、エンパグリフロジンにおける肝障害 (SMQ に基づく; エンパグリフロジン 25 mg 群のみ)、尿路感染関連有害事象 (BicMQ に基づく; エンパグリフロジン 10 mg 群のみ高く、腎盂腎炎および尿路性敗血症の発現割合は 3 投与群とも同程度 [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.12.5.20])、および性器感染関連有害事象 (BicMQ に基づく; エンパグリフロジン 25 mg 群が 10 mg 群に比べ高い) の発現割合は、プラセボ群に比較して高かった (表 5.11.3.1.4.2: 1)。

中等度腎機能障害患者 A の各投与群でのこれらの有害事象の発現割合の傾向は、肝障害 (SMQ に基づく) がエンパグリフロジン 25 mg 群で、尿路感染関連有害事象 (BicMQ に基づく) が 10 mg 群で高かったことを除いて、正常腎機能患者および軽度腎機能障害患者とおおむね同じであった。

表 5.11.3.1.4.2: 1 中等度腎機能障害患者 A での有害事象の発現割合と曝露量で調整した発現率
(試験分類 5) – TS

	Placebo		Empa 10		Empa 25	
	N (%)	Rate / 100 p-y	N (%)	Rate / 100 p-y	N (%)	Rate / 100 p-y
Number of patients	471 (100.0)		406 (100.0)		514 (100.0)	
Exposure, mean (SD) [days]	322.7 (153.8)		325.9 (165.1)		332.7 (167.1)	
Patients with any adverse event	362 (76.9)	243.56	294 (72.4)	214.57	373 (72.6)	204.01
Patients with AEs leading to discontinuation of study medication	38 (8.1)	9.26	27 (6.7)	7.57	32 (6.2)	6.86
Patients with serious adverse events	87 (18.5)	23.51	56 (13.8)	16.89	66 (12.8)	15.05
Patients with decreased renal function (SMQ)	11 (2.3)	2.67	13 (3.2)	3.65	14 (2.7)	3.03
Patients with hepatic injury (SMQ)	2 (0.4)	0.48	2 (0.5)	0.55	8 (1.6)	1.71
Patients with urinary tract infection (BICMQ)	42 (8.9)	10.71	57 (14.0)	17.39	44 (8.6)	9.95
Patients with genital infection (BICMQ)	4 (0.8)	0.96	9 (2.2)	2.50	23 (4.5)	5.02
Patients with confirmed hypoglycaemic AEs ¹	101 (21.4)	-	68 (16.7)	-	87 (16.9)	-
Patients with bone fracture (BICMQ)	17 (3.6)	4.15	13 (3.2)	3.66	8 (1.6)	1.71
Patients with volume depletion (BICMQ)	10 (2.1)	2.44	13 (3.2)	3.66	11 (2.1)	2.37

1 試験担当医師が低血糖の有害事象と判定し、血漿グルコースが 70 mg/dL 以下または 他者による介助を必要とすることを確認したあらゆる有害事象（基本語の低血糖症に限定されない）

引用元：CTD 5.3.5.3-3_Table 4.5.14, 5.2.5.16, 5.5.5.14, 5.6.5.14, 5.10.5.16, 5.11.5.14, 5.12.5.20, 5.13.5.20, 5.14.5.36, 5.15.5.14, 5.16.5.14

中等度腎機能障害患者 A の性器感染関連有害事象（BICMQ に基づく）の発現割合はエンパグリフロジン群（10 mg 群および 25 mg 群）がプラセボ群に比べて高く、その中でもエンパグリフロジン 25 mg 群がエンパグリフロジン 10 mg 群よりも高かった。しかしながら、プラセボ群では重篤な性器感染関連有害事象が 1 名（0.2%）に発現した一方で、エンパグリフロジンの 10 mg 群および 25 mg 群では重篤な性器感染関連有害事象が発現した患者はなかった [CTD 5.3.5.3-9_Table 7.3.2.8]。試験中止に至った性器感染関連有害事象はエンパグリフロジン 25 mg 群で 1 名（0.2%）に発現したが、プラセボ群およびエンパグリフロジンの 10 mg 群ではみられなかった [CTD 5.3.5.3-9_Table 7.2.2.8]。このように、中等度腎機能障害患者 A で認められた性器感染関連有害事象は管理可能であり、これは試験分類 5 の全体での結果と同様であった [CTD 2.7.4_2.2.5.4 項参照]。

中等度腎機能障害患者 A の尿路感染関連有害事象（BICMQ に基づく）の発現割合はエンパグリフロジン 10 mg 群（14.0%）がプラセボ群（8.9%）およびエンパグリフロジン 25 mg 群（8.6%）に比べて高かったが、他の試験ではこのようなエンパグリフロジンの投与量間の発現割合の差はみられなかったことから、偶然生じた結果であることも否定はできないと考えられる。尿路感染関連有害事象（BICMQ に基づく）のうち最も多く報告された有害事象（基本語）は、尿路感染（プラセボ群：7.4%，エンパグリフロジン 10 mg 群：11.8%，エンパグリフロジン 25 mg 群：7.8%）であった。しかし、重篤な尿路感染関連有害事象（BICMQ に基づく）を発現した患者は少なく（プラセボ群：3 名 [0.6%]，エンパグリフロジン 10 mg 群：3 名 [0.7%]，エンパグリフロジン 25 mg

群：1名 [0.2%]），また，尿路感染関連有害事象（BICMQ に基づく）により治験中止に至った患者も少なかった（プラセボ群：1名 [0.2%]，エンパグリフロジン 10 mg 群：2名 [0.5%]，エンパグリフロジン 25 mg 群：1名 [0.2%]）。尿路性敗血症はプラセボ群およびエンパグリフロジン 10 mg 群で各1名（0.2%）に発現し，いずれも重篤な有害事象であった。尿路性敗血症を発現したエンパグリフロジン 10 mg 群の患者は，途中で治験を中止した。急性腎盂腎炎はいずれの投与群においてもみられなかった [CTD 5.3.5.3-3_Table 5.12.5.20, CTD 5.3.5.3-9_Table 7.2.2.13, 7.3.2.13]。全体的に，尿路感染関連有害事象（BICMQ に基づく）は管理可能な有害事象であった。

中等度腎機能障害患者 A の肝障害（SMQ に基づく）の発現割合はエンパグリフロジン 25 mg 群がプラセボ群およびエンパグリフロジン 10 mg 群に比べ高かった（表 5.11.3.1.4.2: 2）。肝障害（SMQ に基づく）のうち最も多く報告された有害事象（基本語）は脂肪肝であり，この脂肪肝の発現割合が投与群間の肝障害（SMQ に基づく）の発現割合の不均衡に関する主な要因となっていた。肝酵素検査値（ALT および／または AST が基準値上限の 3 倍以上，5 倍以上，10 倍以上または 20 倍以上）をカテゴリー分類して検討したところ，いずれの投与群も ALT および／または AST が基準値上限の 3 倍以上を示した患者は少なかった（プラセボ群：2名 [0.4%]，エンパグリフロジン 10 mg 群：1名 [0.2%]，エンパグリフロジン 25 mg 群：2名 [0.4%]）。この中で，エンパグリフロジン 10 mg 群の1名の患者は基準値上限の 5 倍以上に，また，エンパグリフロジン 25 mg 群の患者のうち1名は基準値上限の 10 倍以上に上昇した。ALT および／または AST が基準値上限の 3 倍以上，かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示した患者はなかった [CTD 5.3.5.3-9_Table 6.5]。これらの肝酵素検査値上昇の頻度は，試験分類 5 の患者全体での頻度とほぼ同様であった [CTD 2.7.4_2.2.5.2.2 項参照]。

表 5.11.3.1.4.2: 2 中等度腎機能障害患者 A での肝障害（SMQ に基づく）の発現割合と曝露量で調整した発現率（試験分類 5）－ TS

MedDRA preferred term	Placebo		Empa 10		Empa 25	
	N (%)	Rate / 100 p-y	N (%)	Rate / 100 p-y	N (%)	Rate / 100 p-y
Number of patients with CKD stage 3A at baseline	471 (100.0)		406 (100.0)		514 (100.0)	
Patients with hepatic injury (SMQ)	2 (0.4)	0.48	2 (0.5)	0.55	8 (1.6)	1.71
Hepatic steatosis	1 (0.2)	0.24	0	0	4 (0.8)	0.85
Hepatitis	0	0	0	0	1 (0.2)	0.21
Ischaemic hepatitis	1 (0.2)	0.24	0	0	0	0
Liver disorder	1 (0.2)	0.24	0	0	0	0
Liver injury	0	0	1 (0.2)	0.28	0	0
Hepatic enzyme increased	0	0	1 (0.2)	0.28	2 (0.4)	0.42
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.2)	0.24	0	0	0	0
Transaminases increased	0	0	0	0	1 (0.2)	0.21

引用元：CTD 5.3.5.3-3_Table 5.11.5.14

中等度腎機能障害患者 A の腎機能低下 (SMQ に基づく) の発現割合は、プラセボ群、エンパグリフロジン 10 mg 群およびエンパグリフロジン 25 mg 群でほぼ同じであった (表 5.11.3.1.4.2: 1)。中等度腎機能障害患者 A での腎機能を示す臨床検査についても解析を行った。エンパグリフロジン群では治験薬投与期間の最終値の eGFR がベースラインから低下したが、その低下量は約 1 mL/min/1.73 m² とわずかであることから、この低下は臨床的に問題となるものではないと考えられた (表 5.11.3.1.4.2: 3)。さらに、1245.36 試験の中等度腎機能障害患者 A で示されたように (図 5.11.3.1.4.2: 1 参照)、エンパグリフロジン群での eGFR の低下は可逆的であった。

表 5.11.3.1.4.2: 3 中等度腎機能障害患者 A での eGFR (MDRD : mL/min/1.73 m²) の記述統計量 (試験分類 5) – TS

eGFR [mL/min/1.73 m ²]	Placebo	Empa 10	Empa 25
Number of patients with CKD stage 3A at baseline	471	403	500
Baseline, median (Q1, Q3)	53.41 (49.76, 57.30)	54.09 (49.94, 57.17)	53.55 (49.55, 56.86)
Last value on treatment, median (Q1, Q3)	53.32 (47.94, 59.78)	52.02 (46.75, 58.89)	51.56 (46.10, 58.02)
Difference from baseline, median (Q1, Q3)	0.55 (-5.06, 5.54)	-0.77 (-6.15, 4.03)	-1.21 (-6.28, 3.93)

注) 1245.24 試験および 1245.38 試験で長期延長時に試験開始時と異なった投与群に割り付けられた患者については、長期延長期のデータは含まれていない

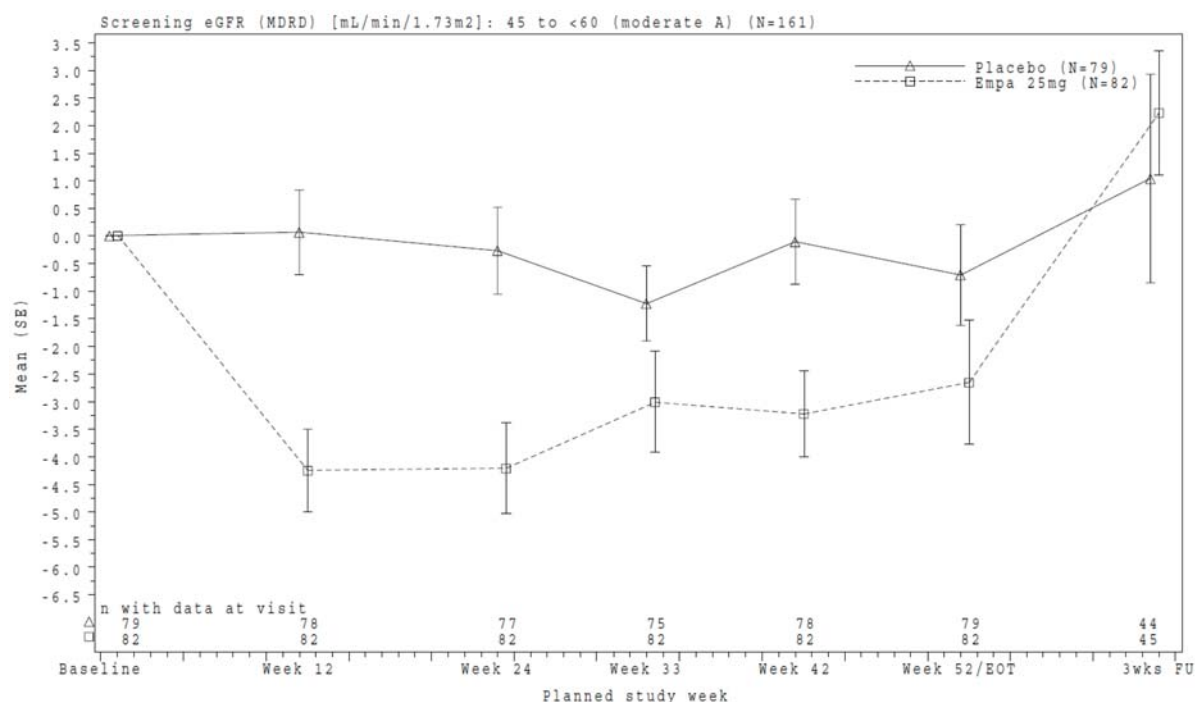
引用元 : CTD 5.3.5.3-3_Table 6.5.5.25

1245.36 試験の中等度腎機能障害患者 A (FAS52 completers : FAS のうち、331 日以上投与を継続していた患者) で、プラセボ群とエンパグリフロジン 25 mg 群の eGFR のベースラインからの平均変化量の推移を図 5.11.3.1.4.2: 1 に示した。治験薬投与完了後 3 週間の追跡期間の eGFR は、中等度腎機能障害患者 A の 55% の患者で得られた。エンパグリフロジン投与中に低下した eGFR 値が投与 52 週後の追跡期間にほぼベースライン値に復したことから、この eGFR のわずかな低下は、エンパグリフロジンの作用機序に関連した血行動態の変化によるものと推察された。

2.5 臨床に関する概括評価

エンパグリフロジン

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



引用元：CTD 5.3.5.3-9_Figure 56.1

図 5.11.3.1.4.2: 1 1245.36 試験における，中等度腎機能障害患者 A（スクリーニング時）での，ベースラインから投与 52 週後および 3 週間の追跡期間までの eGFR（MDRD：mL/min/1.73 m²）の平均変化量の推移 – FAS 52 completers

中等度腎機能障害患者 A で，ベースラインから治験薬投与期間の最終値の CKD ステージの変動をみたところ，大多数の患者では CKD ステージの変動はなく，変動した患者の割合はエンパグリフロジン 10 mg 群，エンパグリフロジン 25 mg 群およびプラセボ群でほとんど変わらなかった（表 5.11.3.1.4.2: 4）。

表 5.11.3.1.4.2: 4 中等度腎機能障害患者 A（ベースライン時）での，治験薬投与期間最終値の CKD ステージ（MDRD に基づく）の割合（試験分類 5） – TS

Last eGFR value on-treatment	Placebo N (%)	Empa 10 N (%)	Empa 25 N (%)
Number of patients with CKD stage 3A at baseline	471 (100.0)	403 (100.0)	500 (100.0)
Normal (≥ 90 mL/min/1.73 m ²)	2 (0.5)	2 (0.6)	5 (1.1)
CKD stage 2 (60 to <90 mL/min/1.73 m ²)	102 (24.0)	80 (22.3)	84 (18.6)
CKD stage 3 (30 to <60 mL/min/1.73 m ²)	318 (74.8)	274 (76.3)	362 (80.1)
CKD stage 4 (<30 mL/min/1.73 m ²)	3 (0.7)	3 (0.8)	1 (0.2)

CKD：慢性腎臓病

引用元：CTD 5.3.5.3-3_Table 6.5.5.25, 6.5.5.26

中等度腎機能障害患者 A でのエンパグリフロジンの腎機能に対する影響について，さらに尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）の結果を検討した。ベースラインで微量アルブミン尿（30

～<300 mg/g) または顕性アルブミン尿 (≥300 mg/g) であった患者では、エンパグリフロジン群がプラセボ群に比べて、治験薬投与期間最終値での UACR の低下が大きかった (表 5.11.3.1.4.2: 5)。この結果は、エンパグリフロジン群における尿中アルブミンのベースラインから治験薬投与期間最終値でのカテゴリーのシフトが、プラセボ群に比べてより軽度なカテゴリーにシフトしたことからも裏付けられる [CTD 5.3.5.3-3_Table 6.5.5.30]。

表 5.11.3.1.4.2: 5 中等度腎機能障害患者 A (ベースライン時) でのベースラインから治験薬投与期間最終値の尿中アルブミン/クレアチニン比 (mg/g) の変動 (試験分類 5) – TS

Baseline UACR category	Placebo	Empa 10	Empa 25
Normal (<30 mg/g), N	233	193	243
Median (Q1, Q3)	0.9 (-1.8, 6.2)	0.9 (-2.0, 6.2)	0.0 (-3.5, 5.3)
Microalbuminuria (30 to <300 mg/g), N	124	107	143
Median (Q1, Q3)	0.9 (-28.3, 87.1)	-23.9 (-57.5, 8.8)	-26.5 (-62.8, -6.2)
Macroalbuminuria (≥300 mg/g), N	63	54	60
Median (Q1, Q3)	-137.9 (-426.1, 229.8)	-274.9 (-591.4, -12.4)	-412.4 (-672.3, -39.8)

引用元：CTD 5.3.5.3-3_Table 6.5.5.29

中等度腎機能障害患者 B (eGFR 30～<45 mL/min/1.73 m²) の患者

中等度腎機能障害患者 B では、治験中止に至った有害事象および腎機能低下 (SMQ に基づく) の発現割合は、エンパグリフロジン群がプラセボ群に比べて高かった。性器感染関連有害事象 (BIcMQ に基づく) の発現割合もエンパグリフロジン群がプラセボ群に比べて高く、さらに 10 mg 群よりも 25 mg 群の方が高かった。肝障害 (SMQ に基づく)、尿路感染関連有害事象 (BIcMQ に基づく) および confirmed hypoglycaemic AE の発現割合は、エンパグリフロジン 25 mg 群がプラセボ群に比べて高かった (表 5.11.3.1.4.2: 6)。その他のカテゴリーの有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群、25 mg 群およびプラセボ群で同程度であった。

表 5.11.3.1.4.2: 6 中等度腎機能障害患者 B での有害事象の発現割合と曝露量で調整した発現率
(試験分類 5) – TS

	Placebo		Empa 10		Empa 25	
	N (%)	Rate / 100 p-y	N (%)	Rate / 100 p-y	N (%)	Rate / 100 p-y
Number of patients	239 (100.0)		138 (100.0)		225 (100.0)	
Exposure, mean (SD) [days]	333.4 (133.0)		308.0 (171.2)		326.7 (146.8)	
Patients with any adverse event	190 (79.5)	243.54	98 (71.0)	238.92	178 (79.1)	271.63
Patients with AEs leading to discontinuation of study medication	17 (7.1)	7.82	17 (12.3)	15.22	24 (10.7)	12.01
Patients with serious adverse events	49 (20.5)	25.29	23 (16.7)	22.13	45 (20.0)	24.25
Patients with decreased renal function (SMQ)	8 (3.3)	3.70	9 (6.5)	8.21	19 (8.4)	9.81
Patients with hepatic injury (SMQ)	1 (0.4)	0.45	0	0	2 (0.9)	0.99
Patients with urinary tract infection (BICMQ)	27 (11.3)	13.15	17 (12.3)	16.39	43 (19.1)	23.95
Patients with genital infection (BICMQ)	1 (0.4)	0.45	3 (2.2)	2.62	7 (3.1)	3.49
Patients with confirmed hypoglycaemic AEs ¹	54 (22.6)	-	28 (20.3)	-	58 (25.8)	-
Patients with bone fracture (BICMQ)	6 (2.5)	2.76	1 (0.7)	0.86	5 (2.2)	2.48
Patients with volume depletion (BICMQ)	8 (3.3)	3.69	1 (0.7)	0.86	6 (2.7)	3.00

1 治験担当医師が低血糖の有害事象と判定し、血漿グルコースが 70 mg/dL 以下または他者による介助を必要とすることを確認したあらゆる有害事象（基本語の低血糖症に限定されない）

引用元：CTD 5.3.5.3-3_Table 4.5.14, 5.2.5.16, 5.5.5.14, 5.6.5.14, 5.10.5.16, 5.11.5.14, 5.12.5.20, 5.13.5.20, 5.14.5.36, 5.15.5.14, 5.16.5.14

5.11.3.1.4.3 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)

軽度および中等度腎機能障害患者でのエンパグリフロジンの忍容性は全般的に良好で、安全性プロファイルはプラセボと同様であった。高度腎機能障害患者でのエンパグリフロジン 25 mg 群での有害事象の発現割合は、プラセボ群に比べ高かった。

尿路感染関連有害事象の発現割合は、軽度腎機能障害患者ではプラセボ群とエンパグリフロジン 10 mg 群は同程度で、エンパグリフロジン 25 mg 群はプラセボ群およびエンパグリフロジン 10 mg 群に比べやや低く、中等度腎機能障害患者ではプラセボ群とエンパグリフロジン 25 mg 群は同程度であった。性器感染関連有害事象の発現割合は、軽度腎機能障害患者ではプラセボ群とエンパグリフロジン 10 mg 群、および 25 mg 群で同程度であり、中等度腎機能障害患者ではプラセボ群と比べてエンパグリフロジン 25 mg 群でやや高かった [CTD.2.7.4_2.1.4 項]。

5.11.3.2 妊婦および授乳婦

エンパグリフロジンの国内外臨床開発プログラムでは、すべての試験で妊婦および授乳婦を対象から除外し、試験期間中に適切な避妊法を行うこととした。しかし、女性が妊娠した場合は、治験を中止し、当該女性を出産または妊娠終了まで追跡調査することとした。エンパグリフロジン投与期間中に計 5 名（2 名は日本人患者）の妊娠が認められた。うち 2 名は人工流産、1 名は流産、および 2 名は健康児を出産した [CTD 2.7.4_5.4 項]。

前臨床生殖発生毒性試験の成績から、エンパグリフロジンは受胎能、着床能および胚・胎児発生に影響を及ぼさないこと、また催奇形性がないことが示されている。また、非臨床試験から得られた成績からは、エンパグリフロジンが乳汁中に移行することが示されているが、ヒトでのデータは得られていない [CTD 2.7.4_5.4 項]。

以上のことから、妊婦および授乳時の臨床評価を行っていないこと、さらに非臨床試験に関する知見から、添付文書（案）の「使用上の注意」の“6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与”に以下の記載を行った。

- 妊婦また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を考慮すること。〔妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。〕
- 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。〕

5.11.4 安全性に関するその他の事項

5.11.4.1 過量投与

白人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験 (1245.1 試験 [CTD 5.3.3.1-1]) では、最高 800 mg までのエンパグリフロジンが単回経口投与された。また日本人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（ [CTD 5.3.3.1-3_1245.5 試験] ）では、最高 100 mg までのエンパグリフロジンが単回経口投与されている。さらに、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、最高 50 mg のエンパグリフロジンが 12 週間投与されている。いずれも忍容性は良好で、用量依存的な有害事象の発現も確認されていない。エンパグリフロジンの作用機序および PK/PD の特徴から、エンパグリフロジンの過量投与が生体機能に影響を及ぼす、もしくは重篤な低血糖を引き起こす可能性は低いと考えられる。これらに加え、QT/QTc 評価試験 (1245.16 試験 [CTD 5.3.4.1-1]) で臨床用量を上回る用量であるエンパグリフロジン 200 mg を単回投与した結果、QT(c)間隔の延長は認められなかった [CTD 2.7.4_5.5 項参照]。血液透析によるエンパグリフロジンの除去に関する臨床試験は行っていない。エンパグリフロジンの過量投与時は、胃腸管から未吸収物質の除去、臨床モニタリングの実施、支持療法の開始など、患者の状態に応じて適切な治療を行うことが必要である。

5.11.4.2 薬物乱用、離脱症状および反跳現象

エンパグリフロジンの薬理学的特性、非臨床データおよび臨床データから、中枢神経系への刺激または抑制、幻覚発現性または気分高揚効果を示唆する作用は推測されないため、乱用の可能性は極めて低いと考えられる。臨床試験中に、薬物依存は確認されていない。エンパグリフロジン

の薬力学的効果は最終投与後約 3 日間しか持続せず、臨床試験中に離脱症状または反跳現象に関連した有害事象は認められていない [CTD 2.7.4_5.6 項, 5.7 項参照]。

5.11.4.3 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

エンパグリフロジンの自動車運転および機械操作に対する影響を検討する試験は実施されていない。低血糖事象の発現割合は、基礎治療としてメトホルミンとスルホニル尿素薬の併用療法または固定用量の基礎インスリン療法を受けている患者（発現割合はエンパグリフロジン群が高かった）を除き、糖尿病の基礎治療の有無を問わず、エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。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）において、関連する有害事象（基本語）の発現割合（低血圧、起立性低血圧、失神、交通事故、浮動性めまい）は、エンパグリフロジン群とプラセボ投与群で同程度であった [CTD 2.7.4_5.8 項]。

5.11.5 市販後データ

エンパグリフロジンの新薬承認申請を日本で行う段階では、日本以外のいずれの国でも販売はされていない。そのため、市販後データは得られていない。

6. ベネフィットとリスクに関する考察

エンパグリフロジンは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。エンパグリフロジンの作用機序はインスリン非依存性であるため、低血糖を引き起こすリスクは低く、患者の病態（インスリン分泌不全およびインスリン抵抗性亢進）によらず使用することができる。また、エンパグリフロジンのその他のベネフィットとしては、軽微な利尿作用によるものと考えられる血圧低下、さらに、尿中にグルコースを排泄することによるカロリーの減少に伴う体重減少が挙げられる。

6.1 エンパグリフロジンの推奨用量・用法の検討

6.1.1 用法の検討

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、エンパグリフロジンの投与回数は 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% CI 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 (4.2.1 および 4.2.2 項参照)、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]。

6.1.2 投与量の検討

6.1.2.1 有効性

有効性の観点からエンパグリフロジンの投与量を検討するための試験としては、コントロールとしてプラセボ群を設定していた、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 (1245.20 試験) および国際共同第 III 相延長試験 (1245.31 試験) の結果を主に用いて述べる。また、国内第 III 相併用療法長期投

与試験（1245.52 試験）に関しては、試験の主目的は既存の経口血糖降下薬と本剤を 52 週間併用投与したときの安全性を確認することであり、本剤の用量間の関係性を検討することではなかったが、他の経口血糖降下薬と本剤を併用したときの効果の持続性を確認することを目的として、本試験の結果も参照する。

6.1.2.1.1 国内第 II 相用量検討および長期安全性試験（1245.38 試験）

1) HbA_{1c}

日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5, 10, 25, 50 mg またはプラセボを 12 週間投与したところ、主要評価項目である HbA_{1c} の投与 12 週後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 5 mg 群で-0.72%, 10 mg 群で-0.70%, 25 mg 群で-0.95%および 50 mg 群で-0.91%であり、いずれも有意な低下を示した ($p < 0.0001$)。本剤の HbA_{1c} 低下作用に用量反応がみられ、25 mg 以上の用量での効果は同程度であった [CTD 2.7.3_表 4.2.1.1: 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 5 mg 群、10 mg 群、25 mg 群および 50 mg 群で、それぞれ 2.8%, 26.2%, 19.0%, 32.1%および 32.7%であった [4.2.1.1 項参照]。

同試験では、試験開始時にエンパグリフロジン 10 mg または 25 mg に割付けられた患者は、12 週間の第 1 治療期（二重盲検）完了後に、そのまま同用量で 40 週間の延長投与（第 2 治療期）を行った（合計 52 週間投与）。投与 12 週後で認められたエンパグリフロジン 10 mg 群と 25 mg 群の HbA_{1c} の低下量に関する位置関係は、投与 52 週後まで継続して確認された [CTD 2.7.3_図 4.2.1.1: 1 参照]。

2) FPG

投与 12 週後の FPG 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 5 mg 群で-26.70 mg/dL, 10 mg 群で-29.34 mg/dL, 25 mg 群で-37.75 mg/dL および 50 mg 群で-36.60 mg/dL であり、いずれも有意な低下を示した ($p < 0.0001$)。また、本剤 25 mg 以上では効果は同程度であり、HbA_{1c} と同様に用量反応性が確認された [CTD 2.7.3_表 4.2.1.1: 2 参照]。また、投与 12 週後で認められたエンパグリフロジン 10 mg 群と 25 mg 群の FPG の低下量に関する位置関係は、投与 52 週後まで変わらなかった [CTD 2.7.3_図 4.2.1.1: 2 参照]。

6.1.2.1.2 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) および国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）

1) HbA_{1c}

日本人および外国人の 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 10, 25 mg またはプラセボを 24 週間投与したところ（1245.20 試験）、主要評価項目である HbA_{1c} の投与 24 週後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 群では-0.74%, 25 mg 群では-0.85%であり、いずれの用量でもプラセボ群と比較して統計学的に有意 ($p < 0.0001$) な HbA_{1c} の

低下が認められた。また、投与 24 週後では、エンパグリフロジン 25 mg 群の効果は、10 mg 群よりもやや高かった。日本人部分集団での HbA_{1c} の投与 24 週後のベースラインからの調整平均変化量のプラセボとの差は、エンパグリフロジン 10 mg 群では-0.58%, 25 mg 群では-0.86%であり（いずれも $p<0.0001$ ），エンパグリフロジン 10 mg と 25 mg の位置関係は全集団での結果と同様であった [CTD 2.7.3_表 4.2.1.2: 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 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%であった[4.2.1.2 項参照]。

1245.20 試験での 24 週間の投与を完了し、その後の延長試験に参加することに同意した患者は、そのまま同用量で国際共同第 III 相延長試験（1245.31 試験）に組入れられた。先行試験である 1245.20 試験と併せて合計で 52 週間投与した時点の全集団での HbA_{1c} では、投与 24 週後にみられたエンパグリフロジン 10 mg 群と 25 mg 群の HbA_{1c} の低下量に関する位置関係は、投与 52 週後まで継続して確認された [CTD 2.7.3_図 4.2.1.2: 1 参照]。また、この結果は日本人部分集団での結果でも同様の傾向であった [CTD 5.3.5.1-7_1245.31 試験_Appendix 16.1.9.2, Table 1.10.2.2.1.2]。

2) FPG

全集団での投与 24 週後の FPG 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-31.1 mg/dL, 25 mg 群で-36.0 mg/dL であり、エンパグリフロジン 両群でプラセボ群と比較して有意な FPG の低下が認められた（いずれも $p<0.0001$ ）。投与 24 週後では、エンパグリフロジン 25 mg 群の効果は 10 mg 群よりもやや高かった [CTD 2.7.3_表 4.2.1.2: 2]。投与 24 週で認められたエンパグリフロジン 10 mg 群と 25 mg 群の FPG の低下量に関する位置関係は、投与 52 週後まで継続的に確認された [CTD 2.7.3_図 4.2.1.2: 2 参照]。これらの結果は、同試験の日本人部分集団における結果でも同じ傾向を示した [CTD 2.7.3_表 4.2.1.2: 2, CTD 5.3.5.1-7_1245.31 試験_Appendix 16.1.9.2, Table 1.10.2.2.2.2]。

6.1.2.1.3 国内第 III 相併用療法長期投与試験（1245.52 試験）

1) HbA_{1c}

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 および 25 mg を 52 週間併用投与したところ、いずれの基礎治療薬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、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 [CTD 2.7.3_図 5.1.3: 1 参照]。

2) FPG

他の経口血糖降下薬による治療下で、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ころ、いずれの基礎治療薬群でもエンパグリフロジン 10 mg 群および 25 mg 群の FPG は

投与 12 週にわたり大きく低下し、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 [CTD 2.7.3_図 5.2.3: 1 参照]。

6.1.2.2 母集団 PK/PD 解析

母集団 PK/PD 解析の結果から、エンパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与により、FPG と HbA_{1c} の最大の低下の 80%、25 mg では最大の低下の 90%が得られることが示されている [CTD 2.7.2 2.30 項参照]。

6.1.2.3 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。

6.1.2.4 安全性の観点からの投与量に関する考察

- 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）および体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、本剤における体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体液量減少（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、体液量減少（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、体液量減少（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、体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られる。

6.1.2.5 結論

- エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg はいずれも統計学的に有意で臨床的に意味のある HbA_{1c} の低下を示しているが、概してその効果は 10 mg よりも 25 mg の方が高い。
- エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg はいずれも忍容性は良好であり、用量依存的な安全性の懸念は認められていない。
- 一方、欧米当局は、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）および体液量減少関連への影響の可能性について懸念を示している。
- さらに欧米当局からは、エンパグリフロジン 10 mg でも臨床的に意味のある HbA_{1c} の変化がみられていることに関する意見が示されている。
- 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。
- 上述の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、体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。

6.2 エンパグリフロジンの腎機能障害患者におけるベネフィットとリスク

- 申請者は、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上の患者がエンパグリフロジンによる治療に適格であると考え、この eGFR のカットオフ値の設定は、有効性と安全性を総合的に評価した結果、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上の患者におけるベネフィット／リスク比がポジティブであることに基づいている。
- 2 型糖尿病患者では慢性的な腎障害の有病率が高い。Research Group of Diabetic Nephropathy が 2 型糖尿病患者 4328 人を対象に行った調査結果では、約 25% の患者が中等度から高度腎機能障害を有していて、中等度腎機能障害の患者は約 22% との報告がある [CTD 5.4-59_R13-5102]。中等度の腎機能障害を持つ 2 型糖尿病患者では、血糖コントロール改善のための治療選択肢が限られており、メトホルミンでは中等度腎機能障害以上は投与禁忌、その他の薬剤も腎機能障害患者では慎重投与に分類されているものが多いのが現状である。2 型糖尿病患者はしばしば腎機能障害を発現するため、治療上の問題に直面することも少なくない。これらのことから、腎機能障害を持つ 2 型糖尿病患者における血糖コントロールの改善に関しては、新規経口糖尿病治療薬に対する明らかなアンメットニーズが存在すると考える。
- エンパグリフロジンの有効性は腎機能の低下に伴い低下するが、腎機能障害を持つ 2 型糖尿病患者での第 III 相臨床試験 (1245.36 試験) の結果では、エンパグリフロジン 25 mg 投与群とプラセボ投与群を比較すると、中等度腎機能障害患者 A (CKD ステージ G3a) において、統計学的に有意で臨床的に意味のある HbA_{1c} のベースラインからの低下 (-0.46%) が認められた。この 1245.36 試験では中等度腎機能障害患者へのエンパグリフロジン 10 mg 投与は行わなかったが、母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションの結果から、中等度腎機能障害患者 A でも、投与 24 週間後に確実な効果 (エンパグリフロジン 10 mg : -0.39%, エンパグリフロジン 25 mg : -0.44%) が得られると予測されている。
- 中等度腎機能障害患者 A の安全性プロファイル (国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした全試験の併合解析 [1245.52 試験を除く] : 試験分類 5) では、全般的な有害事象、治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象、腎機能低下 (SMQ に基づく)、骨折 (BICMQ に基づく)、体液量減少 (BICMQ に基づく)、confirmed hypoglycaemic AE に関して、エンパグリフロジンの両群ともにプラセボ群と同様であった。
- 中等度腎機能障害患者 A では、肝障害 (SMQ に基づく) はエンパグリフロジン 25 mg 群で、尿路感染関連有害事象 (BICMQ に基づく) はエンパグリフロジン 10 mg 群でより多く観察され、性器感染関連有害事象 (BICMQ に基づく) は両群で認められた。しかし尿路感染関連有害事象 (BICMQ に基づく) および性器感染関連有害事象 (BICMQ に基づく) に関しては、重篤な有害事象または治験中止に至った有害事象が極めて少なく、管理可能な範囲であった。肝障害 (SMQ に基づく) の発現割合は、エンパグリフロジン 25 mg 群ではプラセボ群およびエンパグリフロジン 10 mg 群よりもわずかに高いものであったが、その主な原因は脂肪肝であった。全体的に肝障害 (SMQ に基づく) の発現割合は低く、これに加えて臨床的に意味のある肝酵素値上昇の割合に関する不均衡は認められていない。

- 中等度腎機能障害患者 A の安全性プロファイルは、概して正常腎機能患者での安全性プロファイルと同様であった。
- このようにエンパグリフロジンは、中等度腎機能障害患者 A に対して臨床的に意味のある血糖コントロールを示し、良好な安全性および忍容性を示した。これらのことから、中等度腎機能障害患者 A に対して、エンパグリフロジンのベネフィット／リスク比は両投与量でポジティブであると考えられる。

6.3 その他の特筆すべきベネフィット

糖尿病の治療において重要なことは合併症発症の防止である。糖尿病治療ガイド [CTD 5.4-46_R13-3739] では、血糖コントロール指標としては HbA_{1c} を重視し、主要な判定はこれによって行い、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 HbA_{1c} (NGSP) 7.0%未満を目指すように心掛けるとされている。ここでは、エンパグリフロジンの HbA_{1c} に対する効果を中心に、その他の重要な評価項目に関しても併せて検討した。

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。

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 (スルホニル尿素薬またはインスリンと併用する際に低血糖症の頻度は上昇しているが、詳細は後述の“臨床上のリスク”に記載した) 。

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、シタグリブチン、リナグリブチン、シンバスタチン、ワルファリン、ベラパミル、ラミブリル、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、シタグリブチン、リナグリブチン、シンバスタチン、ワルファリン、ラミブリル、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。

6.4 臨床上的リスク

5.10 項に記載のあるとおり、エンパグリフロジンの副作用として、腔モリニア症、外陰部腔炎、亀頭炎、その他の性器感染、頻尿、多尿、低血糖症、尿路感染および体液量減少が特定された。これらの事象は、添付文書（案）の副作用の欄に記載している。

- 腔モリニア症、外陰部腔炎、亀頭炎およびその他の性器感染は、男性よりも女性でより高頻度に発現していた。程度はいずれも軽度もしくは中等度であり、高度の事象は発現しなかった。
- 排尿増加（頻尿、多尿および夜間頻尿）は、エンパグリフロジンの作用機序からも予想される事象である。ほとんどの事象の程度は軽度もしくは中等度であり、重篤なものはなかった。夜間頻尿の発現割合は両投与群共に 1%未満であり、プラセボ群とエンパグリフロジン 25 mg の間で同程度であった。添付文書（案）の副作用欄には、夜間頻尿は頻尿に含め、頻尿と多尿を記載した。
- 低血糖症の発現割合は、スルホニル尿素薬またはインスリンと併用するときに上昇した。いずれの低血糖症も高度または重篤ではなかった。これらの所見に基づき、添付文書（案）の副作用欄に低血糖症を明記すると共に、“重要な基本的注意”として「本剤とスルホニルウレア剤またはインスリン製剤を併用する場合、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また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またはインスリン製剤の減量を検討すること」と記載した。
- 尿路感染は男性よりも女性でより高頻度に発現していた。また、高齢者（65 歳以上 75 歳未満）では尿路感染の発現割合は高かった。ほとんどの事象は軽度または中等度であった。エンパグリフロジン 25 mg 群における腎盂腎炎、急性腎盂腎炎または尿路性敗血症の発現割合はプラセボ群と同程度であった。
- 認められた体液量減少の程度はほとんどが軽度または中等度であった。いずれの投与群においても、ベースライン時に利尿薬を使用していた患者では、体液量減少の発現割合はベースライン時に利尿薬を使用していなかった患者の約 2 倍であったが、発現割合はプラセボ群も含めた全群で同様であった。これはループ利尿薬の場合も同様の傾向であった。体液量減少の発現割合は 75 歳以上の患者で高かったため、添付文書（案）の副作用欄に体液量減少を記載すると共に、「使用上の注意」の“5. 高齢者への投与”に「一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、75 歳以上の患者では体液量減少のリスクが増加するおそれがあるため、副作用の発現に留意し、経過を十分観察しながら慎重に投与すること」と記載した。

6.5 結論

エンパグリフロジンの有効性については、2 型糖尿病患者を対象に国内または海外で実施した単独療法試験、他の経口血糖降下薬との併用療法長期試験および腎機能低下患者を対象とした試

験において、1日1回 10 mg および 25 mg 投与により良好で持続的な血糖コントロール（HbA_{1c} および空腹時血糖）が示された。これに加え、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体重減少と収縮期血圧の低下も同時にもたらすことから、2型糖尿病患者に対しては、血糖コントロールのみならず、「糖尿病治療ガイド」で重要とされている体重や血圧の管理に対しても寄与することが期待でき、多面的なベネフィットを提供できる薬剤であると考ええる。また、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、患者の病態（インスリン分泌不全およびインスリン抵抗性亢進）によらず使用することができ、さらに他の糖尿病治療薬との併用もしやすいプロファイルを有する。

エンパグリフロジン 10 mg および 25 mg 1日1回投与は、2型糖尿病患者（CKD ステージ G3b 以上の腎機能障害患者を除く）に対して、全般的に優れた安全性および忍容性を示した。スルホニル尿素薬およびインスリンとの併用時には低血糖症の発現割合が増加するため、スルホニル尿素薬およびインスリンの減量を考慮する必要があるが、それ以外では低血糖症の発現割合はプラセボと同等であり、本剤の低血糖リスクは低いと考えられた。尿路感染、性器感染、頻尿、多尿および体液量減少の副作用が確認されているが、いずれも程度は軽度または中等度がほとんどであった。これらの有害事象の発現に対しては十分監視する必要があるものの、いずれも適切な処置によって管理できるものであると考えられる。これに加え、本剤では他の既存の経口血糖降下薬で懸念されている副作用（体重増加、胃腸障害等）は増加させないことから、エンパグリフロジンの安全性プロファイルは良好であると言える。

エンパグリフロジンは1日1回で十分な効果をもたらし、食事のタイミングに関係なく投与することができることから、服薬の利便性が高く、コンプライアンスの向上も期待することができる。エンパグリフロジンの用法・用量は「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 25 mg 1日1回に増量することができる。」が妥当と考えられた。また、85歳以上の患者での使用経験は少ないため、85歳以上の患者への新たな投与は推奨されない。

以上のことから、本剤が2型糖尿病患者に対して提供できるベネフィットは想定されるリスクを上回ると考えられ、正常腎機能から CKD ステージ G3a までの2型糖尿病患者に対する薬物療法において第1選択薬として使用でき、臨床的な有用性が期待できる。

7. 参考文献

- P09-04075 Kipnes M. Dapagliflozin: an emerging treatment option in type 2 diabetes. *Expert Opin Invest Drugs* 2009;18(3):327-334 (資料番号 : 5.4-50)
- P09-12413 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. (資料番号 : 5.4-45)
- P12-00692 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 (資料番号 : 5.4-51)
- R04-2167 The report of survey on diabetes mellitus. In: The Ministry of Health and Welfare; 1997. 1-68. (資料番号 : 5.4-48)
- R05-0938 Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol*. 2001; 280(1): F10-F18. (資料番号 : 5.4-42)
- R05-0939 Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pfluegers Arch*. 2004; 447(5): 510-518. (資料番号 : 5.4-43)
- R07-4863 The report of survey on diabetes mellitus 2002. Ministry of Health and Welfare; 2004. (資料番号 : 5.4-47)
- R09-2151 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. (資料番号 : 5.4-55)
- R09-2921 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. (資料番号 : 5.4-54)
- R12-1019 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. (資料番号 : 5.4-40)
- R12-1808 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. (資料番号 : 5.4-41)
- R12-3769 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. (資料番号 : 5.4-52)
- R12-3960 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: ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf (access date: 28 August 2012) ; London: European Medicines Agency (EMA); 2012. (資料番号 : 5.4-56)
- R13-0029 Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359(17):1811-1821. (資料番号 : 5.4-57)

- R13-0033 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. (資料番号 : 5.4-58)
- R13-3739 Japan Diabetes Society. Treatment guide for diabetes 2012 - 2013. Website:jds.or.jp/uploads/fckeditor/uid000025_20130604094211ff9e9076.jpg (access date: 19 August 2013) ; Japan Diabetes Society; 2013. (資料番号 : 5.4-46)
- R13-5102 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. (資料番号 : 5.4-59)