

## 審議結果報告書

平成 30 年 8 月 6 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]       トラディアンス配合錠AP、同配合錠BP  
[一 般 名]       エンパグリフロジン/リナグリプチン  
[申 請 者 名]     日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申 請 年 月 日]   平成 29 年 9 月 29 日

### [審 議 結 果]

平成 30 年 7 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は残余期間（平成 34 年 12 月 25 日まで）、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 30 年 7 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] ①トラディアンス配合錠 AP、②同配合錠 BP  
[一 般 名] エンパグリフロジン/リナグリプチン  
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 29 日  
[剤形・含量] ①1 錠中に、エンパグリフロジン 10 mg 及びリナグリプチン 5 mg を含有する錠剤  
②1 錠中に、エンパグリフロジン 25 mg 及びリナグリプチン 5 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

2 型糖尿病

ただし、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

### [用法及び用量]

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(エンパグリフロジン/リナグリプチンとして 10 mg/5 mg 又は 25 mg/5 mg) を朝食前又は朝食後に経口投与する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

平成30年5月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] ①トラディアンス配合錠 AP、②同配合錠 BP

[一般名] エンパグリフロジン/リナグリプチン

[申請者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

[申請年月日] 平成29年9月29日

[剤形・含量] ①1錠中に、エンパグリフロジン10mg及びリナグリプチン5mgを含有する錠剤  
②1錠中に、エンパグリフロジン25mg及びリナグリプチン5mgを含有する錠剤

[申請時の効能・効果] 2型糖尿病  
ただし、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

[申請時の用法・用量] 通常、成人には1日1回1錠（エンパグリフロジン/リナグリプチンとして10mg/5mg又は25mg/5mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	12
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	39
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	39

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本配合剤は、SGLT2 阻害剤であるエンパグリフロジンと DPP-4 阻害剤であるリナグリプチンとの配合剤である。本邦において、いずれの有効成分も申請者が製造販売しており、エンパグリフロジン製剤（販売名：ジャディアンス錠 10 mg、同錠 25 mg）については、2014 年 12 月に「2 型糖尿病」の効能・効果で承認されている。リナグリプチン製剤（販売名：トラゼンタ錠 5 mg）は、2011 年 7 月に「2 型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）」の効能・効果にて承認されている。その後、2013 年 3 月に「2 型糖尿病」の効能・効果<sup>1)</sup>で承認されている。

エンパグリフロジンは、腎臓の近位尿細管に発現する SGLT2 を阻害することにより、グルコースの再吸収を抑制することで、尿中へのグルコース排泄を促進させ、血糖降下作用を発揮する。一方、リナグリプチンは、食事摂取により消化管から血中に分泌されるインクレチンの分解酵素である DPP-4 を阻害することにより、内因性のインクレチン濃度を維持させることで、血糖依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させ血糖降下作用を発揮する。申請者は、本配合剤では異なる作用機序による相補的な血糖降下作用が期待されると考え、本配合剤の開発を開始した。

今般、申請者は、臨床試験成績等により本配合剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

2018 年 5 月現在、本配合剤は米国及び欧州を含む世界 51 カ国で承認されている。

なお、本邦においては、DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害薬の配合剤として、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物とカナグリフロジン水和物の配合剤（販売名：カナリア配合錠）が 2017 年 7 月、シタグリプチンリン酸塩水和物とイプラグリフロジン L-プロリンの配合剤（販売名：スー ज्याヌ配合錠）が 2018 年 3 月に承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬（エンパグリフロジン及びリナグリプチン）は、それぞれ既承認製剤である「ジャディアンス錠 10 mg、同錠 25 mg」（承認番号：22600AMX01387000、22600AMX01386000）及び「トラゼンタ錠 5mg」（承認番号：22300AMX00605000）に用いられている原薬と同一である。

### 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中にエンパグリフロジン及びリナグリプチンをそれぞれ 10 mg 及び 5 mg（10/5 mg 錠）又は 25 mg 及び 5 mg（25/5 mg 錠）含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、トウモロコシデンプン、コポリビドン、クロスポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、オパドライイエロー（XXXXXXXXXX）（10/5 mg 錠のみ）及びオパドライピンク（XXXXXXXXXX）（25/5 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

#### 2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、フィルムコーティング、包装からなる工程により製造される。重要工程として、XXXXXXXXXX 工程及び XXXXXXXXXX 工程が

<sup>1)</sup> 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発第 0709 第 1 号）に基づき、効能・効果を「2 型糖尿病」に変更する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされ承認された。

設定されている。その他、[redacted]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbDの手法を利用し、CQAが特定された。また、品質リスクアセスメント等に基づき、CQAに影響を及ぼす工程パラメータ及び物質特性の検討が行われ、CMAの特定及び管理戦略の設定がなされている(表1)。

表1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(HPLC、UV)、純度試験(HPLC)、製剤均一性(含量均一性試験(HPLC))、崩壊試験、定量法(HPLC)が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	PTP包装 <sup>a)</sup> 又は褐色ガラス瓶([redacted]) 製キャップ及び([redacted])製緩衝材)包装	36カ月 <sup>b)</sup>
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

- a) [redacted]からなる多層フィルム/[redacted]が塗布されたアルミニウム箔  
 b) 褐色ガラス瓶包装は、24カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付 医薬審発第0603004号)に基づき、PTP([redacted]からなる多層フィルム/[redacted]が塗布されたアルミニウム箔、又は[redacted]からなる多層フィルム/[redacted]が塗布されたアルミニウム箔<sup>2)</sup>)包装又は褐色ガラス瓶([redacted]製キャップ及び[redacted]製緩衝材)包装で室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、瓶包装の長期保存試験は[redacted]カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 製剤の管理について

申請者は、製剤の規格及び試験方法において溶出試験に代えて崩壊試験を設定したことについて、以

2) 申請製剤で用いられる2種類のPTP包装について、安定性試験で用いられた[redacted]からなる多層フィルム/[redacted]が塗布されたアルミニウム箔と、[redacted]からなる多層フィルム/[redacted]が塗布されたアルミニウム箔では、多層フィルムの水分透過率は後者の方がより低く、加速試験(40℃/75%RH、6カ月)において当該包装材質の違いが10/5mg錠及び25/5mg錠の安定性に影響を及ぼさないことが確認されている。



#### 4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2-02<sup>4)</sup>、4.2.3.5.2-02)

雌雄ラットにエンパグリフロジン及びリナグリプチンとして 30/6、30/15、100/20、300/60、0/60 及び 300/0 mg/kg を 13 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び妊娠ラットにエンパグリフロジン及びリナグリプチンとして 30/15、300/60、700/140、0/140 及び 700/0 mg/kg を妊娠 7~16 日目まで反復経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 雌雄ラット及び妊娠ラットにエンパグリフロジン及びリナグリプチンを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	測定時点	性別	例数	エンパグリフロジン		リナグリプチン	
					C <sub>max</sub> (µmol/L)	AUC <sub>0-24h</sub> (µmol·h/L)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>0-24h</sub> (nmol·h/L)
ラット	30/6	1 日目	雄	4	5.12±2.08	18.5±3.91	36.3±15.5	334±75.9
			雌	4	10.5±2.47	19.2±1.56	74.0±36.6	394±25.6
		80 日目	雄	4	5.20±1.41	14.6±1.23	39.5±10.9	365±15.0
			雌	4	7.67±3.26	26.2±2.51	49.7±11.9	458±89.1
	30/15	1 日目	雄	4	5.39±2.61	18.2±2.99	316±494	1690±2030
			雌	4	9.83±5.25	18.1±7.24	297±253	1730±1620
		80 日目	雄	3	4.87±3.85	18.1±4.40	119±88.2	1240±833
			雌	3	7.37±1.80	21.6±7.20	303±211	1740±904
	100/20	1 日目	雄	4	16.6±3.48	72.7±13.5	366±197	1980±748
			雌	4	29.5±8.04	79.4±19.0	922±688	3090±1210
		80 日目	雄	4	11.5±1.84	58.6±9.48	257±155	1580±780
			雌	4	19.9±9.58	65.3±15.3	392±430	2680±3240
	300/60	1 日目	雄	4	40.2±10.7	276±138	2200±988	12100±6380
			雌	4	63.4±14.9	240±47.1	4500±1380	17000±4520
		80 日目	雄	4	47.7±13.5	196±33.5	2320±1290	10200±6950
			雌	4	65.8±20.4	314±104	1790±884	8680±5220
	0/60	1 日目	雄	4	—	—	3060±607	20500±3960
			雌	4	—	—	6710±1880	24800±9010
		80 日目	雄	4	—	—	6120±648	32000±5310
			雌	4	—	—	5950±1340	21100±7850
	300/0	1 日目	雄	4	21.8±6.05	153±16.3	—	—
			雌	4	26.4±5.45	187±72.4	—	—
		80 日目	雄	4	16.9±6.17	130±21.9	—	—
			雌	4	28.0±4.13	163±38.8	—	—
妊娠ラット	30/15	妊娠 7 日目	雌	3	5.62±2.62	17.2±4.08	104±3.31	910±347
		妊娠 16 日目	雌	3	5.16±3.08	22.3±7.76	168±79.1	1430±623
	300/60	妊娠 7 日目	雌	3	54.7±3.94	205±26.7	3020±612	9480±2260
		妊娠 16 日目	雌	3	49.0±16.5	469±166	3670±681	35800±25600
	700/140	妊娠 7 日目	雌	3	58.1±11.8	494±71.2	9900±2600	60800±18000
		妊娠 16 日目	雌	3	105±13.3	1200±460	10000±1500	55800±6360
	0/140	妊娠 7 日目	雌	3	—	—	16700±1640	149000±19700
		妊娠 16 日目	雌	3	—	—	8130±2640	76400±16500
	700/0	妊娠 7 日目	雌	3	28.5±3.87	288±161	—	—
		妊娠 16 日目	雌	3	39.4±14.4	445±188	—	—

平均値±標準偏差、—：測定せず

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-24h</sub>：投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

a) エンパグリフロジン/リナグリプチンの各用量

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、ラットにおける単回投与及び 13 週間反復投与試験、並びに妊娠ラットにおける反復投与試験において、エンパグリフロジンとリナグリプチンを併用投与したときの曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC) がそれ

<sup>4)</sup> 雌雄ラットにエンパグリフロジン及びリナグリプチンを 13 週間反復併用経口投与した毒性試験は、「ジャディアンス錠 10 mg、同錠 25 mg」の初回承認時に提出された試験である。

ぞれ単独投与したときと比較して、リナグリプチンでは低く、エンパグリフロジンでは高い傾向を示したことから、原因として考えられる機序とそれに伴うヒトでの薬物相互作用の懸念がないかについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットにおける単回投与及び13週間反復投与試験、並びに妊娠ラットにおける反復投与試験において、エンパグリフロジンとリナグリプチンのそれぞれの単独投与時に対する併用投与時の曝露量比（併用投与時/単独投与時）は、リナグリプチンでは  $C_{max}$  が 0.3~1.2 倍、AUC が 0.32~0.73 倍、エンパグリフロジンでは  $C_{max}$  が 1.8~2.8 倍、AUC が 1.3~2.7 倍であった。この曝露量の変動の要因としては、リナグリプチンやエンパグリフロジンの代謝酵素あるいは排泄に関するトランスポーターが誘導又は阻害されることで、それぞれの曝露量が低下又は増加すると考えられる。リナグリプチンについては13週間反復投与試験の投与80日目のリナグリプチンのAUC比は投与1日目と比較すると減少する傾向を示し<sup>5)</sup>、時間依存的な因子が影響した可能性はある。しかし、ラットにおける単回投与試験や13週間反復投与試験の1日目には既にリナグリプチンのAUCはエンパグリフロジンの併用下で低下する傾向<sup>5)</sup>が認められていることから、代謝酵素や排泄に関するトランスポーターの誘導による機序から曝露量の低下を説明することは困難である。また、各試験の検討例数は少なく、 $C_{max}$ の変動も一定の傾向は見られていないこと、さらには個体間変動等も考慮すると、その機序をそれぞれの薬物動態学的特徴を踏まえて明らかにすることは困難であった。一方、リナグリプチンの併用におけるエンパグリフロジンの曝露量の増加について、ラットにおけるエンパグリフロジンの生体内変換はエンパグリフロジンの投与量によってその寄与は異なるが、酸化反応も関与していることから、リナグリプチンのCYP3A4阻害作用 ( $K_i$  値: 115  $\mu\text{mol/L}$ ) によって、ラットのエンパグリフロジンの代謝に関与する酵素が阻害された可能性が考えられた。また、ラットに高用量のリナグリプチンを投与すると消化管の排泄トランスポーターである P-gp が飽和することから、P-gp の基質であるエンパグリフロジンの曝露量が増加する可能性があり、さらに高用量のリナグリプチンを投与するとその尿中排泄が増加することから、腎臓の P-gp を介してエンパグリフロジンの尿中排泄が阻害され、その曝露量が増加する可能性が考えられた。しかしながら、エンパグリフロジンのヒトでの生体内変換はラットと異なり、酸化反応よりも主にグルクロン酸抱合が関与していること、リナグリプチンの臨床推奨用量である 5 mg をヒトに投与したときの  $C_{max,ss}$  は 11.1 nmol/L 程度であることから、ヒトにおいてリナグリプチンによる CYP3A4 阻害作用の関与が起こる可能性は低いと考えられる。さらに、リナグリプチンの臨床推奨用量を考慮すると高用量投与時でのヒトの消化管における P-gp の飽和等が起こる可能性も低いと考えられる。なお、ヒト新鮮肝細胞を用いてエンパグリフロジンの代謝物生成に対するリナグリプチンの阻害作用を検討した結果、リナグリプチンの  $IC_{50}$  値は 17.6~138  $\mu\text{mol/L}$  であったが、上述のとおりリナグリプチンの臨床推奨用量である 5 mg をヒトに投与したときの  $C_{max,ss}$  を考慮するとヒトでエンパグリフロジンの代謝物生成を阻害する可能性は低いと考えられる（「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

このように、臨床推奨用量よりも極めて高いエンパグリフロジンとリナグリプチンを投与したときに非臨床試験において曝露量の変動が認められたが、実際に、「ジャディアンス錠 10 mg、同錠 25 mg」の初回承認申請時に提出済みのエンパグリフロジン 50 mg とリナグリプチン 5 mg をヒトに投与したとき

<sup>5)</sup> リナグリプチンの単独投与時に対する併用投与時の AUC 比（併用投与時/単独投与時）は単回投与試験で 0.66 倍、13週間反復投与試験の投与1日目では 0.59~0.69 倍、投与80日目では 0.32~0.41 倍であった。



の臨床薬物相互作用試験（1245.30 試験<sup>6)</sup>）では、エンパグリフロジンの  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{\tau,ss}$  の幾何平均値の比 (%)（併用投与時/単独投与時）とその 90%信頼区間は 88.3 [78.8, 98.9] 及び 101.7 [96.5, 107.2]、リナグリプチンの  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{\tau,ss}$  の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）とその 90%信頼区間は 101.5 [86.9, 118.5] 及び 103.3 [96.1, 111.1] であったことから、臨床推奨用量のエンパグリフロジンとリナグリプチンを併用することによって、臨床的に問題となる薬物相互作用の懸念はないと考える。

機構は、非臨床試験において認められたエンパグリフロジンとリナグリプチンの併用時における曝露量の変動の詳細な作用機序は明らかにされていないが、臨床薬物相互作用試験（1245.30 試験）及び国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）の成績、並びに国内の市販後の安全性情報（「7.R.2 安全性について」の項を参照）等を踏まえ、申請者の説明を了承した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用投与によるラット胚・胎児発生に関する試験、並びにエンパグリフロジンの幼若ラット反復投与毒性試験が実施された。GLP 非適用で実施された一部の試験については、参考資料として提出された。溶媒には 0.5%ヒドロキシエチルセルロース水溶液が用いられた。なお、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用投与によるラット反復経口投与毒性試験（2 週間及び 13 週間）に関する試験成績は、「ジャディアンス錠 10 mg、同錠 25 mg」の初回承認申請時に提出されており、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用投与時に新たな毒性所見は認められなかった。以下に、主な試験の成績を記述する。

### 5.1 生殖発生毒性試験

#### 5.1.1 ラット胚・胎児発生毒性試験（CTD4.2.3.5.2-02）

妊娠ラットを用いたエンパグリフロジン及びリナグリプチンの胚・胎児発生に関する試験が実施された。その結果、エンパグリフロジンとリナグリプチンの併用投与により、700/140 mg/kg/日群における母動物の体重及び摂餌量、胎児の体重に影響が認められたが、700/140 mg/kg/日群における母動物のエンパグリフロジンの曝露量（妊娠 16 日目の  $AUC_{0-24 h,ss}$ ）がエンパグリフロジンの単独投与である 700/0 mg/kg/日群の 2.7 倍であったことから、エンパグリフロジンの曝露量の増加（「4.1.2 反復投与」の項を参照）が要因と考えられる。催奇形性は認められず、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 300/60 mg/kg/日と判断されている。妊娠 16 日目の母動物への無毒性量投与時のエンパグリフロジン/リナグリプチンの曝露量（ $AUC_{0-24 h,ss}$  : 469000/35800 nmol・h/L）は、それぞれの単剤における最大推奨臨床用量投与時の曝露量<sup>7)</sup>の約 73/185 倍であった。

<sup>6)</sup> 1245.30 試験：外国人健康男性成人（目標被験者数 16 例、各群 8 例）を対象に、エンパグリフロジン 50 mg とリナグリプチン 5 mg を経口投与したときの薬物相互作用を検討することを目的とした無作為化非盲検 2 投与順序クロスオーバー試験

<sup>7)</sup> 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）において、エンパグリフロジン 25 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの  $AUC_{0-24 h,ss}$  (6460 nmol・h/L) 及び日本人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験（1218.11 試験）において、リナグリプチン 5 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの  $AUC_{0-24 h,ss}$  (193 nmol・h/L) から算出された。

表4 ラット胚・胎児発生毒性試験成績概要

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット (CrI:WI (Han))	経口	妊娠 7～16日目 (1回/日)  帝王切開： 妊娠22日	0/0 30/15 300/60 700/140 0/140 700/0	親動物 ≥300/60：投与期間中の 摂餌量減少 700/140：投与期間中の体 重減少、最終体重減少 0/140：投与期間中の摂餌 量減少  胎児 700/140：体重減少、発育 遅延を示す骨格変異の発 生頻度の増加（催奇形性 なし）	親動物（一般毒性）： 300/60  胚・胎児発生：300/60	4.2.3.5.2-02

a) エンパグリフロジン/リナグリプチンの各用量

## 5.R 機構における審査の概略

機構は提出された資料及び併用投与時の毒性に関する申請者の考察について、特段の問題はなく、非臨床毒性評価の観点から本配合剤の臨床使用に特段の懸念はないと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、生物学的同等性試験（1275.21 試験）及び食事の影響試験（1275.17 試験）の成績が提出された。また、「ジャディアンス錠 10 mg、同錠 25 mg」の初回承認申請時に提出済みの食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ比較試験（1275.3 試験）の成績が提出された。ヒト生体試料中の定量には LC-MS/MS 法が用いられ、血漿中のエンパグリフロジン及びリナグリプチンの未変化体の定量下限は、それぞれ 1.11 及び 0.100 nmol/L であった。

#### 6.1.1 生物学的同等性試験（CTD5.3.1.2-03：1275.21 試験＜2016年5月～8月＞）

外国人健康成人（目標被験者数 56 例、各群 28 例）を対象に、エンパグリフロジン 10 mg 単剤（ジャディアンス錠 10 mg）及びリナグリプチン 5 mg 単剤（トラゼンタ錠 5 mg）の併用投与時と本配合剤（10/5 mg 錠）投与時の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に本配合剤（10/5 mg 錠）1 錠又はジャディアンス錠 10 mg 1 錠及びトラゼンタ錠 5 mg 1 錠、いずれも空腹時（10 時間以上絶食）に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 35 日間以上とされた。

総投与例数 56 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち本配合剤投与では 1 例（プロトコル違反）を除く 55 例、単剤併用投与では 2 例（同意撤回 1 例、休薬期間においてリナグリプチンの薬物動態に影響する可能性のある併用薬を投与した被験者 1 例）を除く 54 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、エンパグリフロジンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の調整幾何平均値の比（%）<sup>8)</sup>（本配合剤投与時/単剤併用投与時）〔90%信頼区間〕は、102.3 [98.0, 106.9] 及び 101.7 [99.8, 103.6] であり、BE ガイドラインにおける同等性の判定基準内であった。また、リナグリプチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72h}$  の調整幾何平均値の比（%）<sup>8)</sup>（本配合剤投与時/単剤併用投与時）〔90%信頼区間〕は、107.5 [98.6, 117.3] 及び 99.4 [95.3, 103.7] であり、BE ガイドラインにおける同等性の判定基準内であった。本配合剤投与時

<sup>8)</sup> 投与順序内被験者を変量効果、投与順序、投与期間及び薬剤を固定効果とした分散分析モデルにより算出

及び単剤併用投与時のエンパグリフロジンの  $t_{max}$  (中央値 [範囲]、以下同様) は 1.50 [0.67, 4.00] 及び 1.02 [0.67, 4.00] 時間、 $t_{1/2}$  (幾何平均値 (幾何変動係数%)、以下同様) は 9.80 (27.0) 及び 10.1 (24.4) 時間であり、本配合剤投与時及び単剤併用投与時のリナグリプチンの  $t_{max}$  は 2.02 [0.33, 6.03] 及び 2.00 [0.33, 6.02] 時間、 $t_{1/2}$  は 53.5 (18.5) 及び 53.9 (19.7) 時間であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本配合剤投与時で 23.2% (13/56 例) 及び 1.8% (1/56 例)、単剤併用投与時で 27.8% (15/54 例) 及び 1.9% (1/54 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

### 6.1.2 食事の影響試験 (CTD5.3.1.2-02 : 1275.17 試験<2016年7月~10月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 22 例、各群 11 例) を対象に、本配合剤 (25/5 mg 錠) 投与時の食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に本配合剤 (25/5 mg 錠) 1 錠を空腹時 (10 時間以上絶食) 又は朝食開始 30 分後に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 35 日間以上とされた。

総投与例数 22 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本配合剤投与後のエンパグリフロジンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の調整幾何平均値の比 (%) <sup>8)</sup> (食後投与/空腹時投与) [90%信頼区間] は、74.9 [66.3, 84.6] 及び 86.0 [83.4, 88.7] であり、リナグリプチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の調整幾何平均値の比 (%) <sup>8)</sup> (食後投与/空腹時投与) [90%信頼区間] は、55.7 [48.2, 64.3] 及び 82.2 [78.4, 86.2] であった。空腹時投与及び食後投与のエンパグリフロジンの  $t_{max}$  (中央値 [範囲]、以下同様) は 1.50 [1.00, 3.00] 及び 2.50 [1.00, 6.00] 時間、 $t_{1/2}$  (幾何平均値 (幾何変動係数)、以下同様) は 10.7 (23.8) 及び 11.2 (28.4) 時間、リナグリプチンの  $t_{max}$  は 1.25 [0.67, 8.00] 及び 1.75 [0.67, 4.00] 時間、 $t_{1/2}$  は 60.4 (21.8) 及び 63.6 (30.7) 時間であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

### 6.1.3 食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ比較試験 (CTD5.3.1.2-01 : 1275.3 試験<2010年8月~11月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 42 例) を対象に、本配合剤 (25/5 mg 錠) の申請候補製剤 (iCF) <sup>3)</sup> 投与時の相対的バイオアベイラビリティをエンパグリフロジン 25 mg 単剤 (ジャディアンス錠 25 mg) 及びリナグリプチン 5 mg 単剤 (トラゼンタ錠 5 mg) の併用投与時又は ██████████ ██████████ ██████████ 製剤 (A3) 投与時との比較によって評価し、さらに申請候補製剤 (iCF) 投与時の食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期、第 2 期及び第 3 期に申請候補製剤 (iCF)、製剤 (A3)、若しくはジャディアンス錠 25 mg 1 錠及びトラゼンタ錠 5 mg 1 錠を空腹時 (10 時間以上絶食) に、又は申請候補製剤 (iCF) を高脂肪高カロリー食摂取開始 30 分後に、単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 35 日間以上とされた。なお、以降において、製剤 (A3) 投与時の薬物動態の記述は省略した。

総投与例数 42 例全例<sup>9)</sup>が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

相対的バイオアベイラビリティの検討について、エンパグリフロジンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の調整幾何平均値の比 (%) <sup>10)</sup> (申請候補製剤 (iCF) 投与時/単剤併用投与時) [90%信頼区間] は、107.7 [101.7, 114.0] 及び 104.9 [102.1, 107.8] であり、リナグリプチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72h}$  の調整幾何平均値の比 (%) <sup>10)</sup> (申請候補製剤 (iCF) 投与時/単剤併用投与時) [90%信頼区間] は、109.7 [99.6, 120.8] 及び 104.9 [100.0, 110.1] であった。

食事の影響の検討について、申請候補製剤 (iCF) 投与後のエンパグリフロジンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の調整幾何平均値の比 (%) <sup>10)</sup> (食後投与/空腹時投与) [90%信頼区間] は、61.4 [54.1, 69.7] 及び 85.3 [80.8, 90.1] であり、リナグリプチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72h}$  の調整幾何平均値の比 (%) <sup>10)</sup> (食後投与/空腹時投与) [90%信頼区間] は、68.5 [58.6, 80.0] 及び 91.0 [84.2, 98.2] であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、単剤併用投与時で 14.6% (6/41 例) 及び 7.3% (3/41 例)、申請候補製剤 (iCF) の空腹時投与時で 28.6% (12/42 例) 及び 16.7% (7/42 例)、申請候補製剤 (iCF) の食後投与時で 33.3% (6/18 例) 及び 5.6% (1/18 例)、製剤 (A3) 投与時で 25.0% (6/24 例) 及び 12.5% (3/24 例) あった。申請候補製剤 (iCF) の空腹時投与時に頭痛、悪心及び嘔吐、製剤 (A3) 製剤投与時に悪心及び嘔吐が発現した 1 例 (いずれも副作用) は、その後に治験を中止した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

## 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、ヒト生体試料を用いた試験成績が新たに提出され、参考資料として、「ジヤディアンス錠 10 mg、同錠 25 mg」の初回承認申請時に提出済みのリナグリプチンとの薬物相互作用試験 (1245.30 試験) の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 (CTD4.2.2.6-01~2、5.3.2.2-01)

ヒト肝ミクロソーム及び UGT 発現系を用いて、エンパグリフロジン (0.137~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の各 UGT 分子種 (UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 及び UGT2B7) に対する阻害作用を検討した結果、エンパグリフロジンの  $IC_{50}$  値はいずれの UGT 分子種に対しても 100  $\mu\text{mol/L}$  超であり、エンパグリフロジンの直接阻害作用は認められなかった。

ヒト新鮮肝細胞を用いて、エンパグリフロジンの <sup>14</sup>C 標識体 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) の代謝物生成に対するリナグリプチン (1~50  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、リナグリプチンの  $IC_{50}$  値は 17.6~138  $\mu\text{mol/L}$  であった。同様にヒト新鮮肝細胞を用いて、リナグリプチンの <sup>14</sup>C 標識体 (10 及び 50  $\mu\text{mol/L}$ ) の代謝物生成に対するエンパグリフロジン (1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、リナグリプチンの <sup>14</sup>C 標識体の代謝物量は少なく、濃度依存的な阻害作用は認められなかった。

<sup>9)</sup> 本試験において、有害事象の発現により治験を中止し、単剤併用投与がなされなかった 1 例を除く、単剤併用投与の 41 例、申請候補製剤 (iCF) の空腹時投与の 42 例、申請候補製剤 (iCF) の食後投与の 18 例、製剤 (A3) 投与の 24 例が安全性解析対象集団とされ、そのうち、単剤併用投与前 (リナグリプチン投与前) にリナグリプチンの  $C_{max}$  の 5% を超える血漿中濃度が認められた被験者 1 例を除く、単剤併用投与の 40 例、申請候補製剤 (iCF) の空腹時投与の 42 例、申請候補製剤 (iCF) の食後投与の 18 例、製剤 (A3) 製剤投与の 24 例が薬物動態解析対象集団とされた。

<sup>10)</sup> 投与順序内被験者を変量効果、投与順序、投与期間及び薬剤を固定効果とした分散分析モデルにより算出

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 生物学的同等性について

機構は、提出された生物学的同等性試験（1275.21 試験）等の成績より、エンパグリフロジン及びリナグリプチン各単剤と本配合錠は生物学的に同等とみなして差し支えないと判断した。

### 6.R.2 食事の影響について

機構は、日本人及び外国人を対象とした食事の影響試験（1275.17 及び 1275.3 試験）において、配合剤投与時のエンパグリフロジン及びリナグリプチンの曝露量（ $C_{max}$  及び AUC）が空腹時投与時と比較して食後投与時で低下する傾向が認められたことから、食事が本配合剤の有効性及び安全性に与える影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人及び外国人を対象とした食事の影響試験（1275.17 及び 1275.3 試験）において、空腹時投与時と比較して食後投与時で、エンパグリフロジンの  $C_{max}$  が約 25 及び 39%、 $AUC_{last}$  が約 14 及び 15%、リナグリプチンの  $C_{max}$  が約 44 及び 32%、 $AUC_{0-72h}$  が約 18 及び 9%低下し、エンパグリフロジン及びリナグリプチンともに  $C_{max}$  がより低下する傾向が認められた。その詳細な機序は不明であるが、エンパグリフロジン及びリナグリプチンは、いずれも高い溶解性及び低い膜透過性を有する化合物に分類されることから、食事による胃排泄速度の遅延によって化合物の吸収が遅延することなどが要因と考えられる。エンパグリフロジン単剤における食事の影響については、「ジャディアンス錠 10 mg、同錠 25 mg」の初回承認申請時に提出した食事の影響試験（1245.79<sup>11)</sup>及び 1245.3 試験<sup>12)</sup>）において検討がなされており、空腹時投与時と比較して食後投与時では  $C_{max}$  が約 37 及び 29%、 $AUC_{0-\infty}$  が約 16 及び 10%低下する傾向が認められ、本配合剤の食事の影響試験（1275.17 及び 1275.3 試験）と同様の曝露量の低下が認められている。さらに、1245.3 試験では空腹時投与時及び食後投与時における投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量（平均値）が検討されており、それぞれ 71.7 及び 75.9 g と大きな違いは認められなかったことから、食後投与時の曝露量の低下の程度がエンパグリフロジンの有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。リナグリプチン単剤における食事の影響については、「トラゼンタ錠 5 mg」の初回承認申請時に提出した食事の影響試験（1218.34 試験<sup>13)</sup>）において検討がなされており、空腹時投与時と比較して食後投与時では  $C_{max}$  が約 15%低下し、 $AUC_{0-72h}$  はそれぞれの投与タイミングで大きな変化は認められず、当該試験と比較して配合剤の食事の影響試験（1275.17 及び 1275.3 試験）では、特に食後投与時の  $C_{max}$  が低下する傾向が認められた。日本人健康成人男性を対象としたリナグリプチンの単回及び反復投与試験（1218.11 試験<sup>14)</sup>）において、リナグリプチンの血漿中濃度と DPP-4 阻害率の相関関係について検討がなされており、約 80%の DPP-4 阻害率が得られるリナグリプチンの血漿中濃度は約 4~6 nmol/L と推定されている。配合剤の食事の影響試験（1275.17 及び 1275.3 試験）におけるリナグリプチンの血漿中濃度は空腹時投与 24 時間後では 4.89 及び 4.29 nmol/L、食後投与 24 時間後では 4.47 及び 4.12 nmol/L であり、空腹時投与と食後投与で同程度の血漿中濃度であり、いずれの

11) 1245.79 試験：外国人健康成人（目標被験者数 18 例）を対象として、エンパグリフロジン 25 mg の食事の影響が検討された無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験

12) 1245.3 試験：外国人健康成人（目標被験者数 14 例）を対象として、エンパグリフロジン 50 mg の食事の影響が検討された無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験

13) 1218.34 試験：外国人健康成人（目標被験者数 32 例）を対象として、リナグリプチン 5 mg の食事の影響が検討された無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験

14) 1218.11 試験：日本人健康成人男性（目標被験者数 56 例）を対象として、リナグリプチン 1、2.5、5 若しくは 10 mg を絶食下に単回経口投与、又は 2.5、5 若しくは 10 mg を 1 日 1 回絶食下に 12 日間反復経口投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性が検討されたプラセボ対照無作為化二重盲検試験

投与タイミングにおいても DPP-4 阻害率は約 80%以上に維持されると想定される。したがって、食後投与時の曝露量の低下の程度がリナグリプチンの有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

また、安全性について、1275.17 試験では有害事象は認められず、1275.3 試験では有害事象の発現割合は空腹時投与及び食後投与で大きな違いは認められなかった（空腹時投与時：28.6%（12/42 例）、食後投与時：33.3%（6/18 例））ことから、空腹時投与と食後投与では安全性に大きな違いはないと考えられる。さらに、本配合剤を用いて実施した第 III 相試験（1275.13 及び 1275.19 試験）では、食事のタイミングに関する規定は設定されていなかったが、有効性が認められ、安全性において臨床的に大きな問題は認められていない。以上より、食事は本配合剤の有効性及び安全性に影響を与えないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す 2 試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）が提出された。また、参考資料として、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（1275.1 試験、1275.9 試験及び 1275.10 試験）が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数 <sup>a)</sup>	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	1275.13	III	エンパグリフロジンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者	447 例	エンパグリフロジン 10 mg 若しくは 25 mg、又は本配合剤（10/5 mg 錠又は 25/5 mg 錠）を 1 日 1 回朝に経口投与	有効性 安全性
	国内	1275.19	III	リナグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者	275 例	リナグリプチン 5 mg 又は本配合剤（10/5 mg 錠又は 25/5 mg 錠）を 1 日 1 回朝に経口投与	有効性 安全性

a) 主要投与期に組み入れられた被験者数

以下に、主な試験の成績を記述する。なお、HbA1c は国際標準値（NGSP 値）で表記した。

### 7.1 国内第 III 相試験

#### 7.1.1 エンパグリフロジンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（CTD5.3.5.1-01：1275.13 試験＜2015 年 5 月～2017 年 6 月＞）

食事療法・運動療法に加え、エンパグリフロジン単剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 440 例：Part A 各群 106 例、Part B 各群 114 例）を対象に、本配合剤を投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。なお、本試験は、独立した 2 つのパートにより構成され、Part A ではエンパグリフロジン 10 mg 単剤を、Part B ではエンパグリフロジン 25 mg 単剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者が対象とされた。

主な選択基準は、スクリーニング時の HbA1c が 8.0%以上 10.5%以下（経口血糖降下薬 1 剤による治療を受けている患者<sup>15)</sup>は HbA1c が 7.5%以上 10.5%以下）で、BMI が 40.0 kg/m<sup>2</sup> 以下であり、プラセボ導入期開始時の HbA1c が 7.5%以上 10.0%以下で、オープンラベル安定期及びプラセボ導入期に測定した空腹時血糖値が 2 回以上 270 mg/dL を超えない 2 型糖尿病患者とされた。スクリーニング期、オープンラベル安定期又はプラセボ導入期に算出された eGFR が 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者は除外された。

<sup>15)</sup> 経口血糖降下薬 1 剤（スルホニルウレア剤の場合は、承認用量の 1 日最高用量の半量以下）による治療を受けており、同意取得前 12 週以内に用法・用量の変更がない患者が対象とされた。ただし、チアゾリジン系薬剤による治療を受けている場合は、同意取得前 18 週以内に用法・用量の変更がないこととされた。服用中の経口血糖降下薬は、スクリーニング後に投与中止とされた。

本試験は、スクリーニング期（1～3週間）、オープンラベル安定期（16週間）、プラセボ導入期（2週間）、主要投与期（24週間）、継続投与期（28週間、Part Bのみ）から構成された。

用法・用量は、オープンラベル安定期では、エンパグリフロジン 10 mg (Part A) 又は 25 mg (Part B) を1日1回朝に16週間経口投与とされ、プラセボ導入期では、エンパグリフロジン 10 mg 又は 25 mg に加えて、本配合剤（10/5 mg 錠又は 25/5 mg 錠）のプラセボを1日1回朝に2週間経口投与とされた。主要投与期では、Part A の E10 単独群でエンパグリフロジン 10 mg 及び本配合剤（10/5 mg 錠）のプラセボ、E10/L5 群で本配合剤（10/5 mg 錠）及びエンパグリフロジン 10 mg のプラセボ、Part B の E25 単独群でエンパグリフロジン 25 mg 及び本配合剤（25/5 mg 錠）のプラセボ、E25/L5 群で本配合剤（25/5 mg 錠）及びエンパグリフロジン 25 mg のプラセボを、それぞれ1日1回朝に24週間経口投与とされた。その後、Part B では二重盲検下にて継続投与期が設定され、主要投与期と同じ用法・用量を28週間経口投与とされた。

オープンラベル安定期に無作為に割付けられた880例（Part A 439例、Part B 441例）のうち、プラセボ導入期を経て、主要投与期に移行し、Part A 及び Part B において、それぞれさらに無作為に割付けられた447例（Part A : 215例（E10 単独群 108例、E10/L5 群 107例）、Part B : 232例（E25 単独群 116例、E25/L5 群 116例））全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。投与中止例は24例（Part A : 10例（E10 単独群 8例、E10/L5 群 2例）、Part B : 14例（E25 単独群 8例、E25/L5 群 6例））であり、その内訳は、有害事象17例（Part A : 8例（E10 単独群 6例、E10/L5 群 2例）、Part B : 9例（E25 単独群 5例、E25/L5 群 4例））、プロトコル不遵守2例（Part B : E25 単独群、E25/L5 群 各1例）、同意撤回4例（Part A : 2例（E10 単独群 2例）、Part B : 2例（E25 単独群 2例））、その他1例（Part B : E25/L5 群 1例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン（主要投与期開始時）から主要投与期終了時（投与24週時）までのHbA1c変化量は表6のとおりであり、Part A においては、E10/L5 群ではE10 単独群に対して、Part B においては、E25/L5 群ではE25 単独群に対して、統計学的に有意な低下が認められた。

表6 ベースラインから主要投与期終了時（投与24週時）までのHbA1c変化量（1275.13試験（投与24週）：FAS）

投与群		ベースライン時	主要投与期終了時	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	群間差 [両側95%信頼区間] <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
Part A	E10 単独群	8.40±0.68 (108例)	8.20±0.79 (96例)	-0.12±0.06	-0.82	<0.0001
	E10/L5 群	8.34±0.54 (107例)	7.38±0.59 (103例)	-0.94±0.05	[-0.97, -0.67]	
Part B	E25 単独群	8.26±0.68 (116例)	7.87±0.75 (108例)	-0.33±0.05	-0.59	<0.0001
	E25/L5 群	8.27±0.59 (116例)	7.32±0.59 (111例)	-0.91±0.05	[-0.73, -0.45]	

単位：%、平均値±標準偏差、変化量：調整済み平均値±標準誤差、群間差：調整済み平均値

a) 共変量としてベースライン時のHbA1cを、固定効果として投与群、ベースライン時のeGFR、糖尿病治療薬による前治療、来院及び来院と投与群の交互作用、患者内誤差に無構造共分散構造を仮定したMMRMモデル

b) 有意水準両側5%

また、ベースラインから主要投与期終了時（投与24週時）までの空腹時血糖変化量は、表7のとおりであった。

表7 ベースラインから主要投与期終了時（投与24週時）までの空腹時血糖変化量（1275.13試験（投与24週）：FAS）

投与群		ベースライン時	主要投与期終了時	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	群間差 [両側95%信頼区間] <sup>a)</sup>
Part A	E10 単独群	159.04±24.04 (108例)	154.86±22.30 (95例)	-2.09±1.87	-12.29
	E10/L5 群	159.25±26.14 (107例)	144.17±21.92 (104例)	-14.38±1.81	[-17.44, -7.15]
Part B	E25 単独群	149.11±21.01 (116例)	144.89±23.66 (108例)	-4.05±1.71	-5.41
	E25/L5 群	151.78±22.47 (116例)	140.20±21.21 (111例)	-9.45±1.69	[-10.16, -0.65]

単位：mg/dL、平均値±標準偏差、変化量：調整済み平均値±標準誤差、群間差：調整済み平均値

a) 共変量としてベースライン時のHbA1cを、固定効果として投与群、ベースライン時のeGFR、糖尿病治療薬による前治療、来院及び来院と投与群の交互作用、患者内誤差に無構造共分散構造を仮定したMMRMモデル

Part B について、ベースラインから継続投与期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 変化量及び空腹時血糖変化量は表 8 のとおりであり、HbA1c 変化量の推移は図 1 のとおりであった。

表 8 ベースラインから継続投与期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 及び空腹時血糖変化量（1275.13 試験（投与 52 週）：FAS）

評価項目	投与群	ベースライン時	継続投与期終了時	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	群間差 [両側 95%信頼区間] <sup>a)</sup>
HbA1c (%)	E25 単独群	8.26±0.68 (116 例)	7.48±0.50 (63 例)	-0.27±0.06	-0.59
	E25/L5 群	8.27±0.59 (116 例)	7.16±0.59 (88 例)	-0.86±0.06	[-0.75, -0.42]
空腹時血糖 (mg/dL)	E25 単独群	149.11±21.01 (116 例)	140.56±17.42 (61 例)	-0.60±2.12	-6.53
	E25/L5 群	151.78±22.47 (116 例)	140.24±21.88 (86 例)	-7.13±1.84	[-12.09, -0.97]

平均値±標準偏差、変化量：調整済み平均値±標準誤差、群間差：調整済み平均値

a) 共変量として、HbA1c の解析ではベースライン時の HbA1c を、空腹時血糖の解析ではベースラインの空腹時血糖及びベースラインの HbA1c を含み、固定効果としてベースライン時の eGFR、糖尿病治療薬による前治療、投与群、来院及び来院と投与群の交互作用、患者内誤差に無構造共分散構造を仮定した MMRM モデル

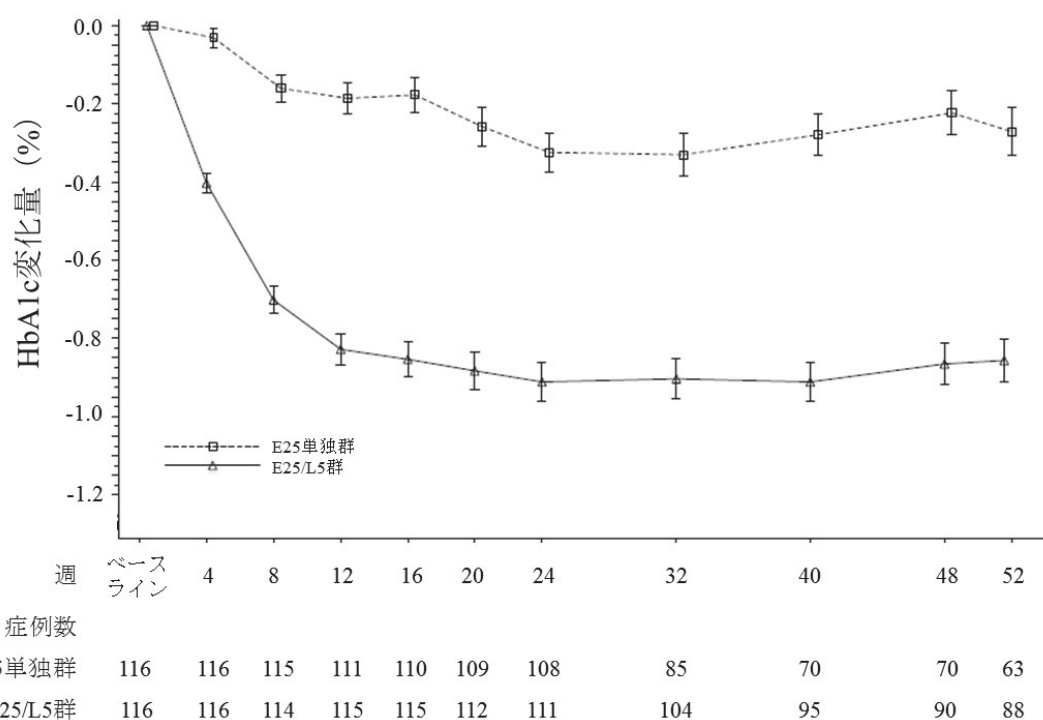


図 1 ベースラインから継続投与期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 変化量の推移（1275.13 試験（投与 52 週）：FAS）  
(MMRM、調整済み平均値±標準誤差)

安全性について、主要投与期（投与 24 週間）における有害事象及び副作用の発現割合は、Part A で E10 単独群 59.3% (64/108 例) 及び 14.8% (16/108 例)、E10/L5 群 49.5% (53/107 例) 及び 12.1% (13/107 例)、Part B で E25 単独群 56.9% (66/116 例) 及び 17.2% (20/116 例)、E25/L5 群 62.9% (73/116 例) 及び 21.6% (25/116 例) であった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 9 のとおりであった。



表9 いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況  
(1275.13 試験 (主要投与期: 投与 24 週): 安全性解析対象集団)

事象名	Part A				Part B			
	E10 単独群 (108 例)		E10/L5 群 (107 例)		E25 単独群 (116 例)		E25/L5 群 (116 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	59.3 (64)	14.8 (16)	49.5 (53)	12.1 (13)	56.9 (66)	17.2 (20)	62.9 (73)	21.6 (25)
鼻咽頭炎	22.2 (24)	0 (0)	15.0 (16)	0 (0)	18.1 (21)	0 (0)	17.2 (20)	0 (0)
血中ケトン体増加	10.2 (11)	8.3 (9)	1.9 (2)	1.9 (2)	4.3 (5)	4.3 (5)	9.5 (11)	9.5 (11)
無症候性細菌尿	0.9 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)	3.4 (4)	2.6 (3)	3.4 (4)	2.6 (3)
白内障	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.4 (4)	0 (0)
背部痛	2.8 (3)	0 (0)	2.8 (3)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	3.4 (4)	0 (0)
咽頭炎	3.7 (4)	0 (0)	3.7 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
齲歯	1.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
消化不良	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
転倒	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
歯周炎	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)
上気道の炎症	2.8 (3)	0 (0)	1.9 (2)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)
体重減少	0.9 (1)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	5.2 (6)	4.3 (5)	1.7 (2)	1.7 (2)
リパーゼ増加	0.9 (1)	0 (0)	3.7 (4)	2.8 (3)	0.9 (1)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)
挫傷	0.9 (1)	0 (0)	2.8 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.19.1)

Part B の主要投与期及び継続投与期を含む全投与期 (投与 52 週間) における有害事象及び副作用の発現割合は、E25 単独群 74.1% (86/116 例) 及び 19.8% (23/116 例)、E25/L5 群 81.0% (94/116 例) 及び 28.4% (33/116 例) であった。いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況  
(1275.13 試験 (全投与期: 投与 52 週): Part B、安全性解析対象集団)

事象名	E25 単独群 (116 例)		E25/L5 群 (116 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	74.1 (86)	19.8 (23)	81.0 (94)	28.4 (33)
ウイルス性上気道感染	29.3 (34)	0 (0)	26.7 (31)	0 (0)
血中ケトン体増加	7.8 (9)	7.8 (9)	13.8 (16)	13.8 (16)
背部痛	1.7 (2)	0 (0)	6.0 (7)	0 (0)
無症候性細菌尿	3.4 (4)	2.6 (3)	4.3 (5)	3.4 (4)
齲歯	0.9 (1)	0 (0)	4.3 (5)	0 (0)
リパーゼ増加	3.4 (4)	0 (0)	4.3 (5)	0.9 (1)
上気道の炎症	4.3 (5)	0 (0)	4.3 (5)	0 (0)
便秘	5.2 (6)	1.7 (2)	4.3 (5)	0.9 (1)
尿中ケトン体陽性	0 (0)	0 (0)	3.4 (4)	3.4 (4)
挫傷	5.2 (6)	0 (0)	3.4 (4)	0 (0)
転倒	4.3 (5)	0 (0)	3.4 (4)	0 (0)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	3.4 (4)	0 (0)
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	3.4 (4)	0 (0)
不眠症	0 (0)	0 (0)	3.4 (4)	0.9 (1)
白内障	0 (0)	0 (0)	3.4 (4)	0 (0)
歯周炎	5.2 (6)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
インフルエンザ	1.7 (2)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
糖尿病網膜症	2.6 (3)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
咳嗽	0.9 (1)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
消化不良	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
遊離脂肪酸増加	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	2.6 (3)
体重減少	6.0 (7)	4.3 (5)	1.7 (2)	1.7 (2)
胃食道逆流性疾患	2.6 (3)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)
靭帯捻挫	2.6 (3)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)
歯周病	2.6 (3)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
蕁麻疹	2.6 (3)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
アミラーゼ増加	2.6 (3)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
胃腸炎	2.6 (3)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.20.0)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、主要投与期において、Part A の E10 単独群に 4 例（敗血症/播種性血管内凝固/胆管炎、急性心筋梗塞、心房粗動、大腿骨骨折）、E10/L5 群に 1 例（前立腺癌）、Part B の E25 単独群に 4 例（骨転移/リンパ節転移/前立腺癌、虚血性大腸炎、尿管結石症、グリコヘモグロビン増加）、E25/L5 群に 2 例（アナフィラキシーショック、薬物性肝障害）認められ、E25/L5 群の 1 例（薬物性肝障害）は副作用と判断された。Part B の継続投与期における重篤な有害事象は、E25 単独群に 4 例（十二指腸炎/胃食道逆流性疾患、感音性難聴、頭位性回転性めまい、縦隔嚢胞）、E25/L5 群に 4 例（E 型肝炎、肺腺癌、狭心症、椎間板突出）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、主要投与期において、E10 単独群に 5 例（糖尿病 2 例、2 型糖尿病、間質性肺疾患、大腿骨骨折）、E10/L5 群に 2 例（網膜出血、膵酵素増加）、Part B の E25 単独群に 2 例（骨転移/リンパ節転移/前立腺癌、グリコヘモグロビン増加）、E25/L5 群に 2 例（悪心/尿路痛/疲労/浮腫、薬物性肝障害）認められ、E10 単独群の 1 例（間質性肺疾患）、E10/L5 群の 1 例（膵酵素増加）、E25/L5 群の 1 例（薬物性肝障害）は副作用と判断された。Part B の継続投与期における投与中止に至った有害事象は、E25 単独群に 1 例（うつ病）、E25/L5 群に 2 例（肺腺癌、狭心症）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

低血糖<sup>16)</sup>は、主要投与期において、Part B の E25 単独群に 2 例認められ、そのうち 1 例は副作用と判断された。主要投与期における Part A の E10 単独群、E10/L5 群、Part B の E25/L5 群では低血糖は認められなかった。Part B の継続投与期における低血糖は、主要投与期で低血糖が認められた E25 単独群の 1 例で新たに認められ、副作用と判断された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

## 7.1.2 リナグリプチン単剤で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（CTD

### 5.3.5.1-02 : 1275.19 試験<2015 年 5 月～2017 年 3 月>）

食事療法・運動療法に加え、リナグリプチン単剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 273 例（L5 単独群 91 例、E10/L5 群 182 例））を対象に、本配合剤を投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時の HbA1c が 8.0%以上 10.5%以下（経口血糖降下薬 1 剤による治療を受けている患者<sup>15)</sup>は HbA1c が 7.5%以上 10.5%以下、そのうちリナグリプチン 5 mg による治療を受けている患者<sup>17)</sup>は HbA1c が 7.5%以上 10.0%以下）で、BMI が 40.0 kg/m<sup>2</sup> 以下であり、プラセボ導入期開始時の HbA1c が 7.5%以上 10.0%以下で、オープンラベル安定期及びプラセボ導入期に測定した空腹時血糖値が 2 回以上 270 mg/dL を超えない 2 型糖尿病患者とされた。スクリーニング期、オープンラベル安定期又はプラセボ導入期に算出された eGFR が 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（1～3 週間）、オープンラベル安定期（16 週間）、プラセボ導入期（2 週間）、主要投与期（24 週間）<sup>18)</sup>、継続期（4 週間）、増量期（24 週間）から構成された。

<sup>16)</sup> 低血糖の定義：有害事象として報告された低血糖事象（血糖値が 54 mg/dL 未満の低血糖、すべての症候性低血糖、重度の低血糖（第三者による処置（糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置）が必要な低血糖）が報告要件とされた）に加えて、血糖値が 70 mg/dL 以下となった場合に、低血糖としての事象が収集された。

<sup>17)</sup> リナグリプチン 5 mg による治療を受けている患者については、同意取得 16 週前から服用している患者が対象とされた。

<sup>18)</sup> 安全性に関する結果を記載する場合、継続期を含む 28 週間の結果を記載した。

用法・用量は、オープンラベル安定期<sup>19)</sup>では、リナグリプチン 5 mg を 1 日 1 回朝に 16 週間経口投与とされ、プラセボ導入期では、リナグリプチン 5 mg に加えて本配合剤 (10/5 mg 錠) のプラセボを 1 日 1 回朝に 2 週間経口投与とされた。主要投与期では、L5 単独群でリナグリプチン 5 mg 及び本配合剤 (10/5 mg 錠) のプラセボ、E10/L5 群で本配合剤 (10/5 mg 錠) 及びリナグリプチン 5 mg のプラセボを、それぞれ 1 日 1 回朝に 24 週間経口投与とされた。その後、二重盲検下にて継続期が設定され、主要投与期と同じ用法・用量を 4 週間経口投与された後に、増量期において、主要投与期終了時 (投与 24 週時) の L5 単独群又は E10/L5 群において HbA1c が 7.0%以上の被験者では、リナグリプチン 5 mg 及び本配合剤 (25/5 mg 錠) のプラセボ、又は本配合剤 (25/5 mg 錠) 及びリナグリプチン 5 mg のプラセボを、それぞれ 1 日 1 回朝に 24 週間経口投与することとされ、主要投与期終了時 (投与 24 週時) の HbA1c が 7.0%未満の被験者では引き続き主要投与期と同じ用法・用量を 24 週間経口投与とされた。なお、以下で増量期におけるエンパグリフロジンの増量の有無別の結果を記載する場合、L5 単独群については、増量期において主要投与期から引き続き本配合剤 (10/5 mg 錠) のプラセボが継続投与された被験者と本配合剤 (25/5 mg 錠) のプラセボが投与された被験者をまとめて L5 単独群として記載し、E10/L5 群については、増量期において主要投与期から引き続き本配合剤 (10/5 mg 錠) が継続投与された被験者を E10/L5 継続群、本配合剤 (25/5 mg 錠) が投与された被験者を E25/L5 増量群として記載した。

オープンラベル安定期及びプラセボ導入期に組み入れられた 381 例のうち、主要投与期に移行し、無作為に割付けられた 275 例 (L5 単独群 93 例、E10/L5 群 182 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。主要投与期における投与中止例は、12 例 (L5 単独群 7 例、E10/L5 群 5 例) であり、その内訳は、同意撤回 6 例 (L5 単独群 4 例、E10/L5 群 2 例)、その他 3 例 (L5 単独群 3 例)、有害事象 2 例 (E10/L5 群 2 例)、追跡不能 1 例 (E10/L5 群 1 例) であった。また、主要投与期及び継続期を完了した 263 例が増量期に移行した (L5 単独群 86 例、E10/L5 群 177 例 (E10/L5 継続群 51 例、E25/L5 増量群 126 例))。増量期における投与中止例は、7 例 (L5 単独群 2 例、E10/L5 継続群 2 例、E25/L5 増量群 3 例) であり、その内訳は、有害事象 5 例 (L5 単独群 2 例、E10/L5 継続群 2 例、E25/L5 増量群 1 例)、プロトコル不遵守 1 例 (E25/L5 増量群 1 例)、同意撤回 1 例 (E25/L5 増量群 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン (主要投与期開始時) から主要投与期終了時 (投与 24 週時) までの HbA1c 変化量は表 11 のとおりであり、E10/L5 群では L5 単独群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

表 11 ベースラインから主要投与期終了時 (投与 24 週時) までの HbA1c 変化量 (1275.19 試験 (投与 24 週) : FAS)

投与群	ベースライン時	主要投与期終了時	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	群間差 [両側 95%信頼区間] <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
L5 単独群	8.36±0.74 (93 例)	8.01±0.87 (60 例)	0.21±0.09	-1.14	<0.0001
E10/L5 群	8.27±0.65 (182 例)	7.29±0.60 (176 例)	-0.93±0.06	[-1.36, -0.91]	

単位：%、平均値±標準偏差、変化量：調整済み平均値±標準誤差、群間差：調整済み平均値

a) 共変量としてベースライン時の HbA1c を、固定効果として投与群、ベースライン時の eGFR、糖尿病治療薬による前治療、来院及び来院と投与群の交互作用、患者内誤差に無構造共分散構造を仮定した MMRM モデル

b) 有意水準両側 5%

また、ベースラインから主要投与期終了時 (投与 24 週時) までの空腹時血糖変化量は、表 12 のとおりであった。

<sup>19)</sup> 同意取得前からリナグリプチン 5 mg による治療を 16 週間以上受けている被験者は、本期間を実施しないこととされた。

表 12 ベースラインから主要投与期終了時（投与 24 週時）までの空腹時血糖変化量（1275.19 試験（投与 24 週）：FAS）

投与群	ベースライン時	主要投与期終了時	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	群間差 [両側 95%信頼区間] <sup>a)</sup>
L5 単独群	178.39±33.10 (93 例)	164.31±32.32 (59 例)	4.34±2.81	-40.18 [-46.74, -33.62]
E10/L5 群	177.25±34.32 (179 例)	139.18±21.03 (176 例)	-35.84±1.79 <sup>b)</sup>	

単位：mg/dL、平均値±標準偏差、変化量：調整済み平均値±標準誤差、群間差：調整済み平均値

a) 共変量としてベースラインの空腹時血糖及びベースラインの HbA1c を、固定効果としてベースラインの eGFR、糖尿病治療薬による前治療、投与群、来院及び来院と投与群の交互作用、患者内誤差に無構造共分散構造を仮定した MMRM モデル

b) E10/L5 群のベースラインからの変化量は 175 例のデータに基づいて算出された。

ベースラインから増量期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 変化量及び空腹時血糖変化量は表 13 のとおりであり、HbA1c 変化量の推移は図 2 のとおりであった。

表 13 ベースラインから増量期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 及び空腹時血糖変化量（1275.19 試験（投与 52 週）：FAS）

評価項目	投与群	ベースライン時	増量期終了時	ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	群間差 [両側 95%信頼区間] <sup>b)</sup>
HbA1c (%)	L5 単独群	8.36±0.74 (93 例)	7.64±0.77 (36 例)	0.06±0.10	-1.22 [-1.45, -0.99]
	E10/L5 群 <sup>a)</sup>	8.27±0.65 (182 例)	6.99±0.50 (162 例)	-1.16±0.06	
空腹時血糖 (mg/dL)	L5 単独群	178.39±33.10 (93 例)	155.53±27.88 (36 例)	1.63±3.05	-40.11 [-46.98, -33.25]
	E10/L5 群 <sup>a)</sup>	177.25±34.32 (179 例)	135.40±19.35 (162 例)	-38.48±1.67 <sup>c)</sup>	

平均値±標準偏差、変化量：調整済み平均値±標準誤差、群間差：調整済み平均値

a) 増量期に本配合剤（25/5 mg 錠）が投与された増量例も含む

b) 共変量として、HbA1c の解析ではベースライン時の HbA1c を、空腹時血糖の解析ではベースラインの空腹時血糖及びベースラインの HbA1c を含み、固定効果としてベースライン時の eGFR、糖尿病治療薬による前治療、投与群、来院及び来院と投与群の交互作用、患者内誤差に無構造共分散構造を仮定した MMRM モデル

c) E10/L5 群の空腹時血糖のベースラインからの変化量は 161 例のデータに基づいて算出された。

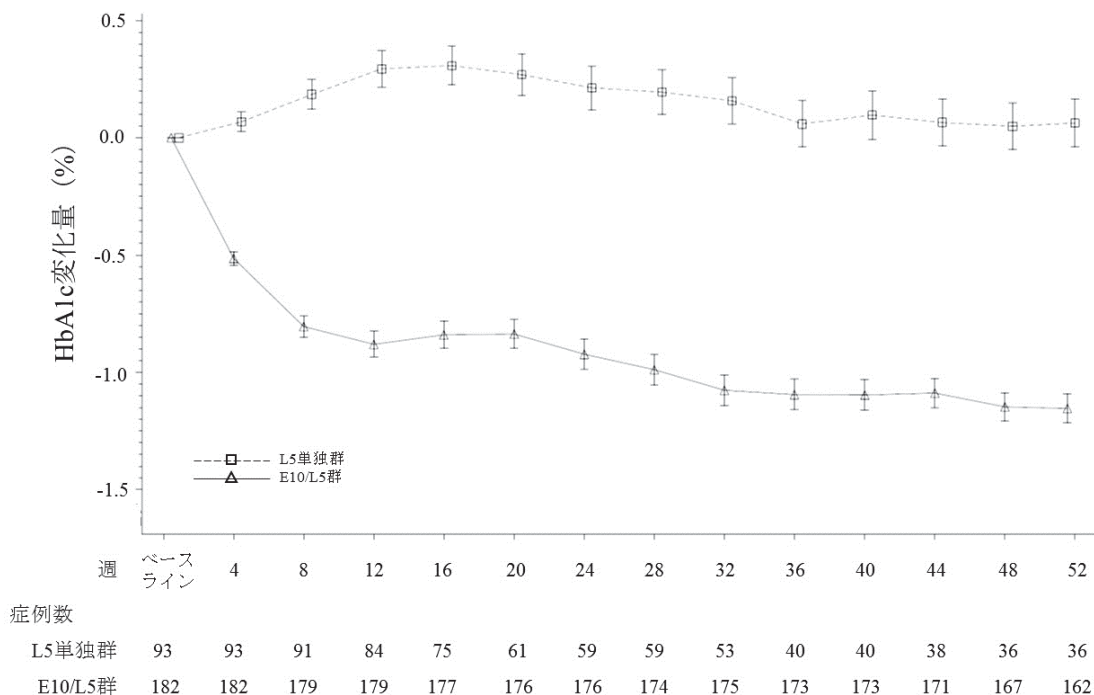


図 2 ベースラインから増量期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 変化量の推移（1275.19 試験（投与 52 週）：FAS）  
（E10/L5 群：増量期に本配合剤（25/5 mg 錠）が投与された増量例も含む）（MMRM、調整済み平均値±標準誤差）

エンパグリフロジンの増量の有無別におけるベースラインから増量期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 変化量及び空腹時血糖変化量は、表 14 のとおりであった。

表 14 増量の有無別におけるベースラインから増量期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 及び空腹時血糖変化量（1275.19 試験（投与 52 週）：FAS）

評価項目	投与群	ベースライン時	ベースラインから 投与 24 週時までの変化量	ベースラインから 増量期終了時までの変化量
HbA1c (%)	L5 単独群	8.36±0.74 (93 例)	-0.13±0.89 (59 例)	-0.48±0.78 (36 例)
	E10/L5 継続群	7.97±0.56 (56 例)	-1.31±0.69 (51 例)	-1.38±0.73 (49 例)
	E25/L5 増量群 <sup>a)</sup>	8.41±0.65 (126 例)	-0.82±0.62 (125 例)	-1.15±0.63 (113 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	L5 単独群	178.39±33.10 (93 例)	-1.81±28.69 (59 例)	-9.11±24.06 (36 例)
	E10/L5 継続群	163.66±24.20 (56 例)	-32.82±22.57 (51 例)	-34.71±22.55 (49 例)
	E25/L5 増量群 <sup>a)</sup>	183.75±36.39 (125 例)	-38.81±31.14 (124 例)	-40.13±29.72 (112 例)

平均値±標準偏差

a) 主要投与期及び継続期（投与 28 週）に本配合剤（10/5 mg 錠）が投与された期間も含む

安全性について、主要投与期（投与 24 週間）<sup>18)</sup>における有害事象及び副作用の発現割合は、L5 単独群 64.5% (60/93 例) 及び 3.2% (3/93 例)、E10/L5 群 55.5% (101/182 例) 及び 15.4% (28/182 例) であった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（1275.19 試験（主要投与期：投与 24 週<sup>a)</sup>）：安全性解析対象集団）

事象名	L5 単独群 (93 例)		E10/L5 群 (182 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	64.5 (60)	3.2 (3)	55.5 (101)	15.4 (28)
鼻咽頭炎	24.7 (23)	0 (0)	11.5 (21)	0 (0)
無症候性細菌尿	4.3 (4)	0 (0)	4.4 (8)	1.6 (3)
胃腸炎	1.1 (1)	0 (0)	2.2 (4)	0 (0)
咽頭炎	2.2 (2)	0 (0)	1.6 (3)	0 (0)
感覚鈍麻	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道の炎症	6.5 (6)	0 (0)	4.9 (9)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	2.2 (4)	1.6 (3)
齲歯	2.2 (2)	0 (0)	1.6 (3)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	1.1 (1)	0 (0)	2.7 (5)	0.5 (1)
背部痛	2.2 (2)	0 (0)	1.1 (2)	0 (0)
四肢痛	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節周囲炎	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頻尿	0 (0)	0 (0)	2.2 (4)	1.6 (3)
血中ケトン体増加	0 (0)	0 (0)	4.9 (9)	3.8 (7)
アミラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	2.2 (4)	0 (0)
リパーゼ増加	2.2 (2)	0 (0)	2.2 (4)	0.5 (1)
転倒	1.1 (1)	0 (0)	2.7 (5)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.19.1）

a) 継続期で発現した有害事象も含む

全投与期（投与 52 週間）における有害事象及び副作用の発現割合は、L5 単独群 75.3% (70/93 例) 及び 7.5% (7/93 例)、E10/L5 群 70.3% (128/182 例) 及び 20.3% (37/182 例) であった。L5 単独群又は E10/L5 群のいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況、並びに E10/L5 群におけるエンパグリフロジンの増量の有無別の有害事象及び副作用の発現状況は、表 16 のとおりであった。

表 16 L5 単独群又は E10/L5 群のいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況、並びに E10/L5 群におけるエンパグリフロジンの増量の有無別の有害事象及び副作用の発現状況 (1275.19 試験 (全投与期: 投与 52 週): 安全性解析対象集団)

事象名	L5 単独群 (93 例)		E10/L5 群 <sup>a)</sup> (182 例)		E10/L5 群 (182 例)			
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	E10/L5 継続群 (56 例)		E25/L5 増量群 <sup>b)</sup> (126 例)	
					有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	75.3 (70)	7.5 (7)	70.3 (128)	20.3 (37)	71.4 (40)	17.9 (10)	69.8 (88)	21.4 (27)
鼻咽頭炎	36.6 (34)	0 (0)	19.2 (35)	0 (0)	19.6 (11)	0 (0)	19.0 (24)	0 (0)
無症候性細菌尿	6.5 (6)	3.2 (3)	7.1 (13)	3.3 (6)	7.1 (4)	1.8 (1)	7.1 (9)	4.0 (5)
胃腸炎	1.1 (1)	0 (0)	3.8 (7)	0.5 (1)	3.6 (2)	0 (0)	4.0 (5)	0.8 (1)
膀胱炎	2.2 (2)	1.1 (1)	2.7 (5)	2.2 (4)	1.8 (1)	0 (0)	3.2 (4)	3.2 (4)
歯肉炎	2.2 (2)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
口腔ヘルペス	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歯周炎	0 (0)	0 (0)	2.2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.2 (4)	0 (0)
咽頭炎	2.2 (2)	0 (0)	1.6 (3)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	1.6 (2)	0 (0)
頭痛	2.2 (2)	0 (0)	1.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)	0 (0)
感覚鈍麻	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼乾燥	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道の炎症	10.8 (10)	0 (0)	7.7 (14)	0 (0)	7.1 (4)	0 (0)	7.9 (10)	0 (0)
下痢	4.3 (4)	0 (0)	1.1 (2)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
便秘	2.2 (2)	0 (0)	2.7 (5)	1.6 (3)	7.1 (4)	5.4 (3)	0.8 (1)	0 (0)
齲歯	2.2 (2)	0 (0)	3.3 (6)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	3.2 (4)	0 (0)
慢性胃炎	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	1.1 (1)	0 (0)	4.4 (8)	0.5 (1)	1.8 (1)	1.8 (1)	5.6 (7)	0 (0)
背部痛	4.3 (4)	0 (0)	4.4 (8)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	4.8 (6)	0 (0)
関節痛	2.2 (2)	0 (0)	1.6 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.4 (3)	0 (0)
筋肉痛	2.2 (2)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
四肢痛	2.2 (2)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
関節周囲炎	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
変形性脊椎症	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頻尿	0 (0)	0 (0)	2.7 (5)	2.2 (4)	3.6 (2)	3.6 (2)	2.4 (3)	1.6 (2)
血中ケトン体増加	1.1 (1)	1.1 (1)	6.6 (12)	4.4 (8)	3.6 (2)	1.8 (1)	7.9 (10)	5.6 (7)
アミラーゼ増加	1.1 (1)	0 (0)	3.3 (6)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	3.2 (4)	0 (0)
リパーゼ増加	3.2 (3)	0 (0)	2.7 (5)	0.5 (1)	3.6 (2)	1.8 (1)	2.4 (3)	0 (0)
肝機能検査異常	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿中アルブミン/ クレアチニン比増加	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
転倒	2.2 (2)	0 (0)	4.4 (8)	0 (0)	5.4 (3)	0 (0)	4.0 (5)	0 (0)
挫傷	0 (0)	0 (0)	2.7 (5)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	2.4 (3)	0 (0)
靭帯捻挫	0 (0)	0 (0)	2.2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.2 (4)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.19.1)

a) E10/L5 継続群+E25/L5 増量群

b) 主要投与期及び維持期 (投与 28 週) に本配合剤 (10/5 mg 錠) が投与された期間も含む

死亡例は、全投与期 (投与 52 週間) のうち、増量期の E10/L5 継続群の 1 例 (脳出血) に認められ、副作用と判断された。重篤な有害事象は、主要投与期<sup>18)</sup>では、E10/L5 群に 3 例 (緑内障、足骨折、膝蓋骨骨折) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。増量期では、L5 単独群に 1 例 (腰部脊柱管狭窄症)、E10/L5 継続群に 3 例 (食道癌、脳出血、胆石症)、E25/L5 増量群に 3 例 (副腎新生物、肺の悪性新生物、プリンツメタル狭心症) 認められ、そのうち E10/L5 継続群の 1 例 (脳出血)、E25/L5 増量群の 2 例 (副腎新生物、肺の悪性新生物) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、主要投与期<sup>18)</sup>では、L5 単独群に 1 例 (低血糖)、E10/L5 群に 2 例 (発疹、頻尿) 認められ、いずれも副作用と判断された。増量期では、L5 単独群に 1 例 (腰部脊柱管狭窄症)、E10/L5 継続群に 1 例 (食道癌)、E25/L5 増量群に 1 例 (皮下出血) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

低血糖<sup>16)</sup>は、主要投与期<sup>18)</sup>では、L5 単独群に 1 例、E10/L5 群に 5 例認められ、そのうち L5 単独群の 1 例及び E10/L5 群の 2 例は副作用と判断された。増量期では、主要投与期で低血糖が認められた E10/L5 継続群の 1 例で新たに認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値について、主要投与期<sup>18)</sup>では、総コレステロール及びトリグリセリド高値、並びに総ケトン体及びβ-ヒドロキシ酪酸の増加は、L5 単独群と比較して E10/L5 群で発現頻度が高かった。増量期では、総コレステロール高値、並びに総ケトン体及びβ-ヒドロキシ酪酸の増加は、L5 単独群と比較して E10/L5 継続群及び E25/L5 増量群で発現頻度が高かった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下のように考える。エンパグリフロジン10 mg又は25 mgの治療により効果不十分な患者に本配合剤（10/5 mg錠又は25/5 mg錠）を投与したときの有効性について、1275.13試験のPart A及びPart Bにおけるベースラインから主要投与期終了時（投与24週時）までのHbA1c変化量の群間差〔両側95%信頼区間〕（「E10/L5群」－「E10単独群」及び「E25/L5群」－「E25単独群」）は-0.82〔-0.97, -0.67〕%及び-0.59〔-0.73, -0.45〕%であり、E10単独群に対するE10/L5群の優越性及びE25単独群に対するE25/L5群の優越性が示されている（表6）。

リナグリプチン5 mgの治療により効果不十分な患者に本配合剤（10/5 mg錠）を投与したときの有効性について、1275.19試験におけるベースラインから主要投与期終了時（投与24週時）までのHbA1c変化量の群間差〔両側95%信頼区間〕（「E10/L5群」－「L5単独群」）は-1.14〔-1.36, -0.91〕%であり、L5 単独群に対するE10/L5群の優越性が示されている（表11）。また、1275.19試験において本配合剤（10/5 mg錠）を投与していた被験者のうち、主要投与期終了時（投与24週時）のHbA1cが7.0%以上で投与28週時からエンパグリフロジン25 mg及びリナグリプチン5 mgを含有する本配合剤（25/5 mg錠）に増量した被験者であるE25/L5増量群の増量時の有効性について、増量前（投与28週時）から増量期終了時（投与52週時）までにおけるHbA1c変化量（調整済み平均値±標準誤差）は-0.21±0.03%であり、HbA1cが低下した被験者の割合は65.9%（83/126例）、HbA1cが0.3%以上低下した被験者の割合は47.6%（60/126例）、増量期終了時（投与52週時）にHbA1cが7.0%未満を達成した被験者の割合は27.8%（35/126例）であった。

長期投与時の有効性について、1275.13 試験の Part B の E25/L5 群において、ベースラインから継続投与期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 変化量（調整済み平均値±標準誤差、以下同様）は-0.86±0.06%であり、52 週間にわたりベースラインからの HbA1c が低下する傾向が認められている（表 8、図 1）。1275.19 試験の E10/L5 群（エンパグリフロジン 25 mg の増量例を含む）において、ベースラインから増量期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 変化量は-1.16±0.06%であり、52 週間にわたりベースラインからの HbA1c が低下する傾向が認められた（表 13、図 2）。なお、1275.19 試験におけるエンパグリフロジン 25 mg の増量例を除いた E10/L5 継続群のベースラインから増量期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は-1.38±0.73%であった（表 14）。

以上を踏まえ、エンパグリフロジンの治療で効果不十分な患者及びリナグリプチンの治療で効果不十分な患者のいずれにおいても、本配合剤が投与される際の有効性は認められると判断した。

### 7.R.2 安全性について

#### 7.R.2.1 臨床試験成績について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）における投与 24 週及び 52 週における有害事象の発現状況は、表 17 及び表 18 のとおりであった。1275.13 試験の Part A（投与 24 週）について、E10/L5 群における有害事象の発現割合は、E10 単独群と比較して低く、副作用の発現割合は同程度であった。1275.13 試験の Part B（投与 24 週及び 52 週）について、E25/L5 群の有害事象及び副作用の発現割合は、E25 単独群と比較してやや高かった。1275.19 試験（投与 24 週及び 52 週）について、E10/L5 群における有害事象の発現割合は、L5 単独群と比較して低かったが、副作用の発現割合は高かった。いずれの試験においても、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向は認められず、ほとんどの有害事象の重症度は軽度であった。

表 17 国内第 III 相試験における有害事象の発現状況（投与 24 週：安全性解析対象集団）

	1275.13 試験				1275.19 試験 <sup>a)</sup>		
	Part A		Part B		L5 単独群 (93 例)	E10/L5 群 (182 例)	
	E10 単独群 (108 例)	E10/L5 群 (107 例)	E25 単独群 (116 例)	E25/L5 群 (116 例)			
すべての有害事象	59.3 (64)	49.5 (53)	56.9 (66)	62.9 (73)	64.5 (60)	55.5 (101)	
すべての副作用	14.8 (16)	12.1 (13)	17.2 (20)	21.6 (25)	3.2 (3)	15.4 (28)	
重篤な有害事象	3.7 (4)	0.9 (1)	3.4 (4)	1.2 (2)	0 (0)	1.6 (3)	
投与中止に至った有害事象	4.6 (5)	1.9 (2)	1.7 (2)	1.7 (2)	1.1 (1)	1.1 (2)	
重症度	軽度	53.7 (58)	46.7 (50)	54.3 (63)	58.6 (68)	63.4 (59)	49.5 (90)
	中等度	2.8 (3)	1.9 (2)	2.6 (3)	4.3 (5)	1.1 (1)	6.0 (11)
	高度	2.8 (3)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) 主要投与期（24 週）に加え、継続期（4 週）で発現した有害事象も含む

表 18 国内第 III 相試験における有害事象の発現状況（投与 52 週：安全性解析対象集団）

	1275.13 試験 (Part B)		1275.19 試験		
	E25 単独群 (116 例)	E25/L5 群 (116 例)	L5 単独群 (93 例)	E10/L5 群 <sup>a)</sup> (182 例)	
すべての有害事象	74.1 (86)	81.0 (94)	75.3 (70)	70.3 (128)	
すべての副作用	19.8 (23)	28.4 (33)	7.5 (7)	20.3 (37)	
重篤な有害事象	6.9 (8)	5.2 (6)	1.1 (1)	4.4 (8)	
投与中止に至った有害事象	2.6 (3)	3.4 (4)	2.2 (2)	2.2 (4)	
重症度	軽度	64.7 (75)	74.1 (86)	73.1 (68)	59.9 (109)
	中等度	8.6 (10)	5.2 (6)	2.2 (2)	9.9 (18)
	高度	0.9 (1)	1.7 (2)	0 (0)	0.5 (1)

発現割合%（発現例数）

a) 増量期に本配合剤（25/5 mg 錠）が投与された増量例も含む

国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）において、エンパグリフロジンやリナグリプチンの医薬品リスク管理計画書等に基づいた注目すべき有害事象の発現状況は、表 19 及び表 20 のとおりであった。注目すべき有害事象のうち、腎機能低下、膵炎、下肢切断を伴う事象、塞栓及び血栓、心不全、腸閉塞に関する事象は認められなかった。



表 19 国内第 III 相試験における注目すべき有害事象<sup>a)</sup>の発現状況 (投与 24 週：安全性解析対象集団)

事象名	1275.13 試験				1275.19 試験 <sup>b)</sup>	
	Part A		Part B		L5 単独群 (93 例)	E10/L5 群 (182 例)
	E10 単独群 (108 例)	E10/L5 群 (107 例)	E25 単独群 (116 例)	E25/L5 群 (116 例)		
低血糖 <sup>c)</sup>	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)	1.1 (1)	2.7 (5)
肝障害	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)	0.5 (1)
過敏性反応	1.9 (2)	0.9 (1)	3.4 (4)	3.4 (4)	3.2 (3)	5.5 (10)
ケトアシドーシス関連事象	11.1 (12)	1.9 (2)	4.3 (5)	12.1 (14)	0 (0)	4.9 (9)
悪性腫瘍	0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
性器感染	0.9 (1)	1.9 (2)	1.7 (2)	1.7 (2)	0 (0)	1.1 (2)
尿路感染	0.9 (1)	0.9 (1)	3.4 (4)	3.4 (4)	5.4 (5)	4.9 (9)
骨折	1.9 (2)	0.9 (1)	0 (0)	1.7 (2)	1.1 (1)	2.2 (4)
体液量減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	1.1 (1)	0.5 (1)
多尿・頻尿	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.7 (5)
関節痛	0 (0)	0.9 (1)	3.4 (4)	1.7 (2)	2.2 (2)	0.5 (1)
皮膚病変	0.9 (1)	1.9 (2)	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)	2.2 (4)
感染症	34.3 (37)	26.2 (28)	28.4 (33)	30.2 (35)	37.6 (35)	30.2 (55)
体重減少	0.9 (1)	0 (0)	5.2 (6)	1.7 (2)	0 (0)	0 (0)
心血管イベント <sup>d)</sup>	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.19.1)

- a) MedDRA 標準検索式 (SMQ)、高位グループ語 (HLGT)、器官別大分類 (SOC) 又は申請者が選択した基本語 (PT) に基づき収集された。ただし、下肢切断を伴う事象については、治験担当医師の判定に基づき収集され、腎機能低下、肝障害、膵炎、ケトアシドーシス関連事象、性器感染、尿路感染、骨折については、上述の基本語 (PT) に基づく収集に加えて、治験担当医師の判定に基づく収集もなされた。なお、性器感染及び尿路感染は申請者が選択した基本語 (PT) に基づき収集され、感染症は器官別大分類 (SOC) の「感染症および寄生虫症」に基づき収集された。
- b) 主要投与期 (24 週) に加え、継続期 (4 週) で発現した有害事象も含む
- c) 有害事象として報告された低血糖事象 (血糖値が 54 mg/dL 未満の低血糖、すべての症候性低血糖、重度の低血糖 (第三者による処置 (糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置) が必要な低血糖) が報告要件とされた) に加えて、血糖値が 70 mg/dL 以下となった場合に、低血糖としての事象が収集された。
- d) 脳卒中、心筋虚血 (心筋梗塞を含む)、心血管死及び関連する事象が独立判定委員会に報告され、外部の専門家によって心血管イベントの判定がなされた。

表 20 国内第 III 相試験における注目すべき有害事象<sup>a)</sup>の発現状況 (投与 52 週：安全性解析対象集団)

事象名	1275.13 試験 (Part B)		1275.19 試験	
	E25 単独群 (116 例)	E25/L5 群 (116 例)	L5 単独群 (93 例)	E10/L5 群 <sup>b)</sup> (182 例)
低血糖 <sup>c)</sup>	1.7 (2)	0 (0)	1.1 (1)	2.7 (5)
肝障害	0 (0)	2.6 (3)	2.2 (2)	1.1 (2)
過敏性反応	5.2 (6)	4.3 (5)	4.3 (4)	8.2 (15)
ケトアシドーシス関連事象	7.8 (9)	16.4 (19)	1.1 (1)	6.6 (12)
悪性腫瘍	0.9 (1)	1.7 (2)	0 (0)	1.6 (3)
性器感染	1.7 (2)	2.6 (3)	0 (0)	1.1 (2)
尿路感染	3.4 (4)	4.3 (5)	7.5 (7)	7.7 (14)
骨折	0 (0)	2.6 (3)	2.2 (2)	2.7 (5)
体液量減少	0 (0)	0.9 (1)	1.1 (1)	0.5 (1)
多尿・頻尿	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.3 (6)
関節痛	6.0 (7)	2.6 (3)	6.5 (6)	2.2 (4)
皮膚病変	0.9 (1)	0.9 (1)	2.2 (2)	2.2 (4)
感染症	44.0 (51)	47.4 (55)	50.5 (47)	41.8 (76)
体重減少	6.0 (7)	1.7 (2)	0 (0)	0 (0)
心血管イベント <sup>d)</sup>	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (1275.13 試験：ver.20.0、1275.19 試験：ver.19.1)

- a) 表 19 の注釈 a) と同様
- b) 増量期に本剤 (25/5 mg 錠) が投与された被験者を含む
- c) 表 19 の注釈 c) と同様
- d) 表 19 の注釈 d) と同様

1275.13 試験において、単独群と比較して併用群で比較的多く認められた注目すべき有害事象は、Part B のケトアシドーシス関連事象であり、投与 52 週までに認められた事象は、E25 単独群では血中ケトン体増加 9 例、E25/L5 群では血中ケトン体増加 14 例、血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、尿中ケトン体陽性、ケトアシドーシス 各 2 例であり、いずれも副作用と判断されたが、重症度は軽度であり、重篤な有害事

象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。1275.19 試験において、単独群と比較して併用群で比較的多く認められた注目すべき有害事象は、投与 24 週及び投与 52 週ともに過敏性反応、ケトアシドーシス関連事象及び多尿・頻尿であった。投与 52 週までに認められた過敏性反応は、L5 単独群では湿疹、接触皮膚炎、薬疹、発疹 各 1 例、E10/L5 群では湿疹 6 例、接触皮膚炎 2 例、湿疹/発疹、湿疹/貨幣状湿疹、発疹、貨幣状湿疹、アレルギー性結膜炎、そう痒性皮膚疹、蕁麻疹 各 1 例であり、L5 単独群と比較して E10/L5 群では湿疹の発現が多い傾向が認められた。このうち、E10/L5 群の発疹 2 例、湿疹 1 例、貨幣状湿疹 1 例は副作用と判断され、発疹 1 例は投与中止に至ったが、いずれの事象も重症度は軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。投与 52 週までに認められたケトアシドーシス関連事象は、L5 単独群では血中ケトン体増加 1 例、E10/L5 群では血中ケトン体増加 12 例であり、E10/L5 群の血中ケトン体増加 4 例以外は副作用と判断されたが、いずれの事象も重症度は軽度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。投与 52 週までに認められた多尿・頻尿の事象は、L5 単独群では認められず、E10/L5 群では頻尿 4 例、頻尿/夜間頻尿、多尿 各 1 例であり、頻尿/夜間頻尿の 1 例以外は副作用と判断され、頻尿の 1 例の重症度は中等度で投与中止に至ったが、その他の事象はいずれも重症度が軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。

国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）における発現時期別の有害事象の発現状況は、表 21 のとおりであった。いずれの試験においても投与 90 日まで有害事象の発現割合が高い傾向が認められ、併用群で投与 90 日までに 3 例以上認められた主な事象は、1275.13 試験の Part A（24 週）では、ウイルス性上気道感染、リパーゼ増加、Part B（52 週）では、ウイルス性上気道感染、血中ケトン体増加、1275.19 試験（52 週）では、鼻咽頭炎、血中ケトン体増加、無症候性細菌尿、頻尿、便秘であったが、投与期間の延長に伴い有害事象の発現が大きく増加することはなかった。

表 21 発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

発現時期		投与 0～≤90 日	投与 90<～≤180 日	投与 180<～≤270 日	投与 270<～≤360 日	>投与 360 日
1275.13 試験 Part A (24 週)	E10 単独群	35.2% (38/108 例)	17.5% (18/103 例)	—	—	—
	E10/L5 群	24.3% (26/107 例)	15.9% (17/107 例)	—	—	—
1275.13 試験 Part B (52 週)	E25 単独群	31.9% (37/116 例)	23.9% (27/113 例)	20.9% (23/110 例)	20.4% (22/108 例)	8.3% (9/108 例)
	E25/L5 群	33.6% (39/116 例)	27.8% (32/115 例)	24.1% (27/112 例)	25.0% (28/112 例)	5.4% (6/111 例)
1275.19 試験 (52 週)	L5 単独群	26.9% (25/93 例)	34.4% (31/90 例)	25.6% (22/86 例)	25.0% (21/84 例)	3.6% (3/84 例)
	E10/L5 群 <sup>a)</sup>	31.9% (58/182 例)	21.2% (38/179 例)	23.6% (42/178 例)	19.9% (35/176 例)	5.8% (10/172 例)

発現割合%（発現例数/評価対象例数）

a) 増量期に本剤（25/5 mg 錠）が投与された増量例を含む

1275.19 試験において、増量期（投与 28 週～52 週）における有害事象の発現状況は、表 22 のとおりであり、E25/L5 増量群では、E10/L5 継続群や L5 単独群と比較して湿疹の発現が多く認められたが重篤な事象は認められず、それ以外の有害事象の発現状況は他の群と比較して大きな違いは認められなかった。

表 22 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象の発現状況  
(1275.19 試験 (増量期: 投与 28 週～52 週): 安全性解析対象集団)

事象名	L5 単独群 (86 例)	E10/L5 群 <sup>a)</sup> (177 例)	E10/L5 群	
			E10/L5 継続群 (51 例)	E25/L5 増量群 (126 例)
すべての有害事象	54.7 (47)	48.6 (86)	47.1 (24)	49.2 (62)
すべての副作用	4.7 (4)	8.5 (15)	3.9 (2)	10.3 (13)
重篤な有害事象	1.2 (1)	3.4 (6)	5.9 (3)	2.4 (3)
投与中止に至った有害事象	1.2 (1)	1.1 (2)	2.0 (1)	0.8 (1)
重症度	軽度	53.5 (46)	42.9 (76)	39.2 (20)
	中等度	1.2 (1)	5.1 (9)	5.9 (3)
	高度	0 (0)	0.6 (1)	2.0 (1)
鼻咽頭炎	19.8 (17)	14.7 (26)	15.7 (8)	14.3 (18)
無症候性細菌尿	5.8 (5) *	4.0 (7)	2.0 (1)	4.8 (6)
インフルエンザ	1.2 (1)	1.7 (3)	3.9 (2)	0.8 (1)
膀胱炎	1.2 (1)	1.7 (3)	0 (0)	2.4 (3)
上気道の炎症	4.7 (4)	2.8 (5)	2.0 (1)	3.2 (4)
下痢	3.5 (3)	0.6 (1)	2.0 (1)	0 (0)
便秘	2.3 (2)	0.6 (1)	2.0 (1)	0 (0)
湿疹	0 (0)	2.8 (5)	0 (0)	4.0 (5)
背部痛	2.3 (2)	3.4 (6)	2.0 (1)	4.0 (5)
関節痛	2.3 (2)	1.7 (3)	0 (0)	2.4 (3)
変形性脊椎症	2.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中ケトン体増加	1.2 (1)	1.7 (3)	0 (0)	2.4 (3)
アミラーゼ増加	1.2 (1)	1.7 (3)	3.9 (2)	0.8 (1)
リパーゼ増加	2.3 (2)	0.6 (1)	2.0 (1)	0 (0)
肝機能検査異常	2.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.19.1)

a) E10/L5 継続群 + E25/L5 増量群

以上より、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用による安全性について、国内第 III 相試験 (1275.13 試験及び 1275.19 試験) 成績からエンパグリフロジン及びリナグリプチンの各単剤の単独投与時の安全性と比較して、新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかった。

### 7.R.2.2 市販後の安全性情報 (製造販売後の調査の結果を含む) について

申請者は、以下のように説明している。エンパグリフロジン及びリナグリプチンにおける市販後の安全性情報について、ジャディアンス錠及びトラゼンタ錠の特定使用成績調査や海外の使用経験に基づいて検討した。

特定使用成績調査について、ジャディアンス錠の特定使用成績調査 (長期使用に関する調査<sup>20)</sup>及び高齢者に関する調査<sup>21)</sup>及びトラゼンタ錠の特定使用成績調査 (長期使用に関する調査<sup>22)</sup>及び併用療法における長期使用に関する調査<sup>23)</sup>における有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、これまでに実施した各有効成分の臨床試験成績で得られた安全性上のプロファイルと大きく異なるものではなく、新たな安全性上の懸念は認められなかった。ジャディアンス錠の特定使用成績調査ではエンパグリフロジン

- 20) ジャディアンス錠の「特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)」 (実施期間: 2015 年 6 月～ (実施中)、観察期間 3 年、調査予定例数: 3000 例、中間データ (2017 年 10 月 17 日カットオフ) までの安全性評価対象症例数: 6968 例)
- 21) ジャディアンス錠の「特定使用成績調査 (高齢者に関する調査)」 (実施期間: 2015 年 2 月～2016 年 8 月、観察期間 1 年、調査予定例数: 製造販売後 3 カ月間にエンパグリフロジンの投与が開始された高齢者 (投与開始時点で 65 歳以上)、安全性評価対象症例数: 419 例)
- 22) トラゼンタ錠の「特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)」 (実施期間: 2012 年 7 月～2017 年 10 月、観察期間 3 年、調査予定例数: 3000 例、安全性評価対象症例数: 2343 例)
- 23) トラゼンタ錠の「特定使用成績調査 (併用療法における長期使用に関する調査)」 (実施期間: 2013 年 7 月～ (実施中)、観察期間 3 年、調査予定例数: 3000 例、中間データ (2017 年 5 月 2 日カットオフ) までの安全性評価対象症例数: 3881 例)

\* 新薬承認情報提供時に修正  
(修正前: 5 (5.8))

とリナグリプチンとの併用例数<sup>24)</sup>が 591 例（E10/L5 併用 536 例、E25/L5 併用 55 例）であり、有害事象の発現状況は表 23 のとおりであった。重篤な有害事象は E10/L5 併用例で 13 例、E25/L5 併用例で 4 例認められ、このうち E10/L5 併用例の 8 例（糖尿病性壊疽、膀胱癌、膵癌、統合失調症、小脳梗塞、脳梗塞、急性心筋梗塞、膀胱癌）が副作用と判断された。トラゼンタ錠の特定使用成績調査ではエンパグリフロジンとリナグリプチンとの併用例数<sup>24)</sup>が 14 例（E10/L5 併用 11 例、E25/L5 併用 3 例）であり、有害事象は E10/L5 併用例 45.5%（5/14 例）でのみ認められ、重篤な有害事象は 1 例（潰瘍性角膜炎）認められたが、副作用とは判断されなかった。ジャディアンス錠の国内承認時期を鑑みるとトラゼンタ錠の特定使用成績調査における併用例数は少ないが、いずれの特定使用成績調査においても、エンパグリフロジンとリナグリプチンとの併用例で新たに注目すべき事象は認められず、本配合剤の安全性について特に懸念すべき問題はないと考えられた。

表 23 トラゼンタ錠及びジャディアンス錠の特定使用成績調査における有害事象<sup>a)</sup>の発現状況

事象名	ジャディアンス錠 (7387 例)	トラゼンタ錠 (6224 例)	ジャディアンス錠の調査における併用例	
			E10/L5 併用 (536 例)	E25/L5 併用 (55 例)
すべての有害事象	9.83 (726)	23.55 (1466)	11.19 (60)	18.18 (10)
すべての副作用	7.43 (549)	10.01 (623)	8.58 (46)	12.73 (7)
重篤な有害事象	1.34 (99)	7.10 (442)	2.43 (13)	7.27 (4)
重篤な副作用	0.58 (43)	1.88 (117)	1.49 (8)	0 (0)
低血糖	0.46 (34)	0.71 (44)	0.56 (3)	0 (0)
腎機能低下	0.14 (10)	0.61 (38)	0 (0)	3.64 (2)
肝障害	0.28 (21)	0.63 (39)	0 (0)	0 (0)
過敏性反応	0.60 (44)	0.93 (58)	0.56 (3)	1.82 (1)
ケトアシドーシス関連事象	0.3 (22)	0.03 (2)	0.37 (2)	0 (0)
悪性腫瘍	0.23 (17)	1.06 (66)	0.75 (4)	0 (0)
性器感染	0.43 (32)	0.05 (3)	0.37 (2)	1.82 (1)
尿路感染	1.37 (101)	0.51 (32)	0.75 (4)	1.82 (1)
骨折	0.12 (9)	0.42 (26)	0 (0)	0 (0)
体液量減少	0.31 (23)	0.34 (21)	0.75 (4)	0 (0)
多尿・頻尿	1.11 (82)	0.16 (10)	1.12 (6)	1.82 (1)
膵炎	0 (0)	0.05 (3)	0 (0)	0 (0)
塞栓及び血栓	0 (0)	0.06 (4)	0 (0)	0 (0)
心不全	0.03 (2)	0.84 (52)	0 (0)	0 (0)
皮膚病変	0.05 (4)	0.24 (15)	0.19 (1)	0 (0)
関節痛	0.12 (9)	0.31 (19)	0 (0)	0 (0)
腸閉塞	0 (0)	0.14 (9)	0 (0)	0 (0)
感染症	1.81 (134)	2.49 (155)	1.12 (6)	3.64 (2)
体重減少	0.12 (9)	0.08 (5)	0.19 (1)	0 (0)
類天疱瘡	0.03 (2)	0.03 (2)	0.19 (1)	0 (0)
間質性肺炎	0.01 (1)	0.14 (9)	0 (0)	0 (0)
下肢切断に至った症例	0.01 (1)	0.02 (1)	0.19 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.20.1）

a) 特定使用成績調査における注目すべき有害事象は、エンパグリフロジンやリナグリプチンの医薬品リスク管理計画書等に基づいて設定され、MedDRA 標準検索式（SMQ）、高位グループ語（HLGT）、器官別大分類（SOC）又は申請者が選択した基本語（PT）に基づき収集された。なお、性器感染及び尿路感染は申請者が選択した基本語（PT）に基づき収集され、感染症は器官別大分類（SOC）の「感染症および寄生虫症」に基づき収集された。

海外の市販後の状況について、本配合剤の PBRER<sup>25)</sup>の調査期間中に収集された安全性データからは、エンパグリフロジンとリナグリプチンの併用に特化した新たな安全性上の懸念事項は認められなかった。

以上のエンパグリフロジンとリナグリプチンの市販後の安全性情報から、エンパグリフロジン 1 日 10 mg 又は 25 mg とリナグリプチン 1 日 5 mg を併用した場合の安全性に大きな問題はないと考える。

<sup>24)</sup> 観察期間中に一度でもエンパグリフロジンとリナグリプチンを併用した患者を併用例とし、エンパグリフロジン 10 mg のみを服用した患者を E10/L5 併用例として、エンパグリフロジン 25 mg を一度でも服用した患者を E25/L5 併用例として集計された。

<sup>25)</sup> PBRER では、これまでに 68169 人/年の患者に使用されていると記載されている。

機構は、以下のように考える。エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用による安全性について、国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）成績、国内の市販後の安全性情報等において、特段の懸念は認められていない。以上を踏まえると、長期投与時の安全性も含め、本配合剤の安全性は許容可能であり、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの単独投与時と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと判断した。

### 7.R.3 本配合剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

医療用配合剤の承認要件として、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 26 年 11 月 21 日付 薬食審査発 1121 第 12 号）において、「医療用配合剤については、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないものである。①輸液等用時調製が困難なもの、②副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、③患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④その他配合意義に科学的合理性が認められるもの」と記載されている。

申請者は、以下のように説明している。本配合剤は異なる作用機序を有する有効成分を含む。エンパグリフロジンは、腎臓の近位尿細管に発現する SGLT2 を阻害することにより、グルコースの再吸収を抑制することで、尿中へのグルコース排泄を促進させ、インスリン非依存的な血糖降下作用を示す。リナグリプチンは、食事摂取により消化管から血中に分泌されるインクレチンの分解酵素である DPP-4 を阻害することにより、内因性のインクレチン濃度を維持させることで、血糖依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させ血糖降下作用を示す。両薬剤を併用投与することにより、相補的な血糖降下作用が発揮されると考えられ、エンパグリフロジン製剤は、2014 年 12 月に「2 型糖尿病」の効能・効果を取得した際に、DPP-4 阻害剤との併用療法を含めて承認されている。

エンパグリフロジンとリナグリプチンの併用療法の有効性について、1275.13 試験では E10 単独群に対する E10/L5 群の優越性及び E25 単独群に対する E25/L5 群の優越性が示されている。1275.19 試験では L5 単独群に対する E10/L5 群の優越性が示されている。また、1275.13 試験及び 1275.19 試験において、エンパグリフロジンとリナグリプチンの長期併用投与における安全性及び有効性が示されている。したがって、本配合剤は、配合意義に科学的合理性が認められるものに該当すると考える。

本配合剤は 1 日 1 回投与であり、服薬錠数を減らすことができることから、患者の利便性の向上に資すると考える。また、糖尿病患者において、服薬アドヒアランスの向上は、血糖コントロールの改善につながる事が報告されている（Acta Diabetol Lat 1990; 27: 11-22\*）。さらに、糖尿病治療ガイド 2016-2017 及び糖尿病診療ガイドライン 2016 では、配合錠によって患者の服薬アドヒアランスの向上が期待できる旨が記載されている。

国内における DPP-4 阻害剤及び SGLT2 阻害剤の使用実態について、2017 年 4 月～2018 年 3 月の処方実態データ（出典：██████████）を基に調査<sup>26)</sup>した結果、経口血糖降下薬が処方された 2 型糖尿病患者のうち、DPP-4 阻害剤の処方割合は全体の █████%と高く、SGLT2 阻害剤の処方割合は全体の █████%であった。DPP-4 阻害剤又は SGLT2 阻害剤の処方例の多くは、他の経口血糖降下薬と併用で処方されていた。経口血糖降下薬を処方されている 2 型糖尿病患者のうち、SGLT2 阻害剤が処方されている患者において、併用されている上位 3 つの経口血糖降下薬の種類とその割合は、DPP-4 阻害剤で █████%、ビッグアナイド系薬剤で █████%及びスルホニルウレア剤で █████%であり、DPP-4 阻害剤との併用割

<sup>26)</sup> 1 カ月の間に 1 人の患者に対して同じ経口血糖降下薬が複数回処方されている場合には、それらの処方を集約して 1 患者としてカウントされ、異なる経口血糖降下薬を処方されている場合には、それぞれを 1 患者としてカウントされた。

\* 新薬承認情報提供時に修正

（修正前：Acta Diabetol Lat 2008; 27: 11-22）

合が一番高かった。DPP-4 阻害剤と併用された経口血糖降下薬は、ビッグアノイド薬 (■%) 及びスルホニルウレア薬 (■%) が多く、SGLT2 阻害剤との併用割合は■%であった。なお、経口血糖降下薬を処方されている患者のうち、DPP-4 阻害剤と SGLT2 阻害剤を併用している患者割合は■%であり、リナグリプチンと併用されている SGLT2 阻害剤はエンパグリフロジンが最も多く (■%)、エンパグリフロジンと併用されている DPP-4 阻害剤は■■■■ (■%) に次いで、リナグリプチン (■%) が多かった。

以上、本配合剤は、科学的合理性及び患者の利便性の向上などの観点から、医療現場に提供する意義があると考ええる。

機構は、以下のように考える。配合意義の科学的合理性について、1275.13 試験及び 1275.19 試験から、エンパグリフロジンとリナグリプチンを併用した場合の有効性は示されており (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能である (「7.R.2 安全性について」の項を参照)。また、エンパグリフロジンとリナグリプチンの各単剤の併用と本配合剤は生物学的に同等とみなして差し支えなく (「6.R.1 生物学的同等性について」の項を参照)、本配合剤においてもエンパグリフロジン及びリナグリプチン各単剤の併用時と同様の有効性及び安全性が得られると判断できる。したがって、本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されている。

また、本配合剤の臨床的意義について、アドヒアランスの向上への期待に関する申請者の説明は、一定の理解はできる。SGLT2 阻害剤と DPP-4 阻害剤は、国内の医療現場で併用して使用されている医薬品の組合せであり、エンパグリフロジン及びリナグリプチンについて、併用療法が既に承認されている。さらに、各単剤の製造販売後の調査結果等から、当該併用療法が医療現場で特段の問題なく行われている実態が確認されている (「7.R.2.2 市販後の安全性情報 (製造販売後の調査の結果を含む) について」の項を参照)。以上を踏まえると、本配合剤を 2 型糖尿病の治療薬の選択肢の一つとして位置付けることに大きな問題はない。

以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい (配合量の適切性については、「7.R.5 用法・用量について」の項を参照)。

#### 7.R.4 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。本配合剤の効能・効果は「2 型糖尿病 ただし、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。」としており、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用による治療が適切と判断される場合に限って投与することが適切と考える。また、配合剤の適正使用の観点から、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」には、本配合剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いない旨、原則として、既にリナグリプチンとして 1 日 5 mg 及びエンパグリフロジンとして 1 日 10 mg、又は 25 mg を併用し状態が安定している場合、あるいは各単剤 (リナグリプチンとして 1 日 5 mg、エンパグリフロジンとして 1 日 10 mg、又は 25 mg) によって効果不十分な場合に本配合剤の使用を検討する旨等の注意喚起を行う。

機構は、提示された本配合剤の効能・効果及び添付文書の注意喚起に対する申請者の説明に特段の問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。



向が認められたが、累積尿中グルコース排泄量や DPP-4 阻害率の観点から食後投与時の曝露量の低下の程度がエンパグリフロジン及びリナグリプチンの有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（「6.R.2 食事の影響について」の項を参照）。また、国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）では、1 日 1 回朝投与（食前食後は問わない）とされ、エンパグリフロジンとリナグリプチンを併用したときの有効性及び安全性が示された。なお、外国人健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験（1245.30 試験<sup>6)</sup>）成績において、エンパグリフロジンとリナグリプチンの併用における薬物相互作用は認められていない。

以上より、エンパグリフロジンとして 1 日 10 mg 又は 25 mg、及びリナグリプチンとして 1 日 5 mg が既に医療現場で使用されている用量であり、これらの組合せで併用した際の有効性及び安全性が国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）において確認されていることから、本配合剤の 1 日用量を「エンパグリフロジン/リナグリプチンとして 10 mg/5 mg 及び 25 mg/5 mg」とし、用法として「1 日 1 回朝食前又は朝食後」に経口投与することは適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。国内の市販後使用実態のデータ等からの申請者の説明について一定の理解は可能であり、実際にエンパグリフロジンとして 1 日 10 mg 又は 25 mg、及びリナグリプチンとして 1 日 5 mg の組合せで併用した際の有効性及び安全性が国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）において確認されていることを踏まえると、本配合剤の配合量として「エンパグリフロジン/リナグリプチンとして 10 mg/5 mg 及び 25 mg/5 mg」を選択したことは受入れ可能である。また、本配合剤の用法については、提出された臨床試験成績を踏まえると、1 日 1 回朝食前又は朝食後投与とすることは妥当である。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

### 7.R.6.1 腎機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）における腎機能障害の程度別 [ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 別に腎機能が正常 (90 以上) 及び軽度障害 (60 以上 90 未満)] の有害事象の発現状況は、表 24 及び表 25 のとおりであった。

1275.13 試験の Part A において、軽度腎機能障害患者における有害事象及び副作用の発現割合は、E10 単独群と E10/L5 群で大きな違いはなく、腎機能正常患者と比較して発現割合が増加する傾向は認められなかった。注目すべき有害事象についても同様に、軽度腎機能障害患者では E10 単独群と比較して E10/L5 群において発現割合が高くなる事象は認められず、腎機能正常患者と比較しても発現割合が増加する傾向は認められなかった。52 週投与の Part B において、軽度腎機能障害患者における有害事象の発現割合は E25 単独群と比較して E25/L5 群で高かったが、副作用の発現割合は両投与群で大きな違いはなかった。注目すべき有害事象について、軽度腎機能障害患者におけるケトアシドーシス関連事象の発現割合は E25 単独群と比較して E25/L5 群で高かったが、いずれの腎機能障害の程度別においても同様の傾向であり、腎機能障害の程度別で大きな違いは認められなかった。

1275.19 試験において、軽度腎機能障害患者における副作用の発現割合は L5 単独群と比較して E10/L5 群で高かったが、いずれの腎機能障害の程度別においても同様の傾向であり、腎機能障害の程度別で大きな違いは認められなかった。注目すべき有害事象について、軽度腎機能障害患者におけるケトアシドーシス関連事象の発現割合は L5 単独群と比較して E10/L5 群で高かったが、いずれの腎機能障害の程度別においても同様の傾向であり、腎機能障害の程度別で大きな違いは認められなかった。



表 24 腎機能障害の程度別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況 (1275.13 試験：安全性解析対象集団)

腎機能 (eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ))	Part A (24 週)				Part B (52 週)			
	正常 (90 以上)		軽度障害 (60 以上 90 未満)		正常 (90 以上)		軽度障害 (60 以上 90 未満)	
事象名	E10 単独群 (70 例)	E10/L5 群 (70 例)	E10 単独群 (37 例)	E10/L5 群 (34 例)	E25 単独群 (65 例)	E25/L5 群 (68 例)	E25 単独群 (48 例)	E25/L5 群 (48 例)
すべての有害事象	65.7 (46)	50.0 (35)	47.1 (16)	48.6 (18)	75.4 (49)	75.0 (51)	70.8 (34)	89.6 (43)
すべての副作用	15.7 (11)	12.9 (9)	11.8 (4)	10.8 (4)	15.4 (10)	30.9 (21)	25.0 (12)	25.0 (12)
重篤な有害事象	2.9 (2)	0 (0)	5.9 (2)	2.7 (1)	6.2 (4)	5.9 (4)	6.3 (3)	4.2 (2)
投与中止に至った有害事象	2.9 (2)	2.9 (2)	8.8 (3)	0 (0)	3.1 (2)	2.9 (2)	0 (0)	4.2 (2)
低血糖 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.2 (2)	0 (0)
肝障害	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)	2.1 (1)
過敏性反応	2.9 (2)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	6.2 (4)	4.4 (3)	4.2 (2)	4.2 (2)
ケトアシドーシス関連事象	12.9 (9)	1.4 (1)	5.9 (2)	2.7 (1)	7.7 (5)	20.6 (14)	8.3 (4)	12.5 (6)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.7 (1)	1.5 (1)	1.5 (1)	0 (0)	2.1 (1)
性器感染	1.4 (1)	1.4 (1)	0 (0)	2.7 (1)	3.1 (2)	2.9 (2)	0 (0)	2.1 (1)
尿路感染	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	2.7 (1)	3.1 (2)	2.9 (2)	4.2 (2)	6.3 (3)
骨折	1.4 (1)	1.4 (1)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)	2.1 (1)
体液量減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)
多尿・頻尿	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.7 (1)	9.2 (6)	4.4 (3)	2.1 (1)	0 (0)
皮膚病変	1.4 (1)	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)
感染症	38.6 (27)	27.1 (19)	29.4 (10)	24.3 (9)	41.5 (27)	42.6 (29)	50.0 (24)	54.2 (26)
体重減少	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)	1.5 (1)	8.3 (4)	2.1 (1)
心血管イベント <sup>c)</sup>	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (Part A : ver.19.1、Part B : ver.20.0)

a) 注目すべき有害事象は表 19 の注釈 a)と同様

b) 表 19 の注釈 c)と同様

c) 表 19 の注釈 d)と同様

表 25 腎機能障害の程度別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況 (1275.19 試験 (52 週) : 安全性解析対象集団)

腎機能 (eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ))	正常 (90 以上)		軽度障害 (60 以上 90 未満)	
	L5 単独群 (37 例)	E10/L5 群 <sup>b)</sup> (82 例)	L5 単独群 (52 例)	E10/L5 群 <sup>b)</sup> (97 例)
すべての有害事象	83.8 (31)	75.6 (62)	67.3 (35)	66.0 (64)
すべての副作用	10.8 (4)	22.0 (18)	1.9 (1)	17.5 (17)
重篤な有害事象	2.7 (1)	4.9 (4)	0 (0)	3.1 (3)
投与中止に至った有害事象	5.4 (2)	4.9 (4)	0 (0)	0 (0)
低血糖 <sup>c)</sup>	2.7 (1)	2.4 (2)	0 (0)	3.1 (3)
肝障害	2.7 (1)	1.2 (1)	1.9 (1)	1.0 (1)
過敏性反応	0 (0)	9.8 (8)	7.7 (4)	7.2 (7)
ケトアシドーシス関連事象	2.7 (1)	6.1 (5)	0 (0)	7.2 (7)
悪性腫瘍	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)	0 (0)
性器感染	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	1.0 (1)
尿路感染	8.1 (3)	8.5 (7)	3.8 (2)	6.2 (6)
骨折	2.7 (1)	2.4 (2)	0 (0)	3.1 (3)
体液量減少	0 (0)	1.2 (1)	1.9 (1)	0 (0)
多尿・頻尿	0 (0)	4.9 (4)	0 (0)	2.1 (2)
関節痛	8.1 (3)	1.2 (1)	5.8 (3)	3.1 (3)
皮膚病変	0 (0)	1.2 (1)	3.8 (2)	3.1 (3)
感染症	62.2 (23)	45.1 (37)	42.3 (22)	38.1 (37)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心血管イベント <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.19.1)

a) 注目すべき有害事象は表 19 の注釈 a)と同様

b) 増量期に本配合剤 (25/5 mg 錠) が投与された被験者を含む

c) 表 19 の注釈 c)と同様

d) 表 19 の注釈 d)と同様

なお、中等度腎機能障害患者 (ベースラインの eGFR が 45 以上 60 未満) は、1275.13 試験では PartA の E10 単独群 4 例、E10/L5 群 0 例、PartB (52 週) の E25 単独群 3 例、E25/L5 群 0 例、1275.19 試験 (52

週) では L5 単独群 4 例、E10/L5 群<sup>29)</sup> 3 例のみであった。そのうち有害事象は、1275.13 試験では PartA の E10 単独群 2 例 (咳嗽/不眠症/視力低下、血中ケトン体増加)、PartB (52 週) の E25 単独群 3 例 (上気道の炎症、グリコヘモグロビン増加、体重減少/心房細動)、1275.19 試験 (52 週) では L5 単独群 4 例 (無症候性細菌尿、尿路感染/脊椎圧迫骨折、筋肉痛、リパーゼ増加/緊張性膀胱/歯痛)、E10/L5 群 2 例 (気管支炎/肺の悪性新生物、上気道の炎症/血中尿素増加/無症候性細菌尿) に認められた。重症度はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係は、1275.13 試験の E10 単独群 1 例 (血中ケトン体増加)、E25 単独群 1 例 (体重減少)、1275.19 試験の L5 単独群 2 例 (無症候性細菌尿、尿路感染)、E10/L5 群 2 例 (血中尿素増加/無症候性細菌尿、肺の悪性新生物) を除いて否定された。

また、いずれの試験においても、ベースラインの腎機能障害の程度別でみた eGFR の推移について臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

ジャディアンス錠の特定使用成績調査<sup>27)</sup>でのエンパグリフロジンとリナグリプチンの併用例における腎機能障害の程度別 [投与前の eGFR 別に腎機能が正常 (90 以上)、軽度障害 (60 以上 90 未満) 及び中等度障害 (45 以上 60 未満、30 以上 45 未満) ] の有害事象の発現状況は、表 26 のとおりであった。中等度以上の腎機能障害患者の例数やエンパグリフロジン 25 mg とリナグリプチン 5 mg の併用例は限られており、厳密な比較は困難であるが、腎機能障害の程度別で各事象の発現割合に一定の傾向は認められず、腎機能障害の程度によって安全性に大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象のうち、副作用と判断された事象は、エンパグリフロジン 10 mg とリナグリプチン 5 mg の併用例において認められ、軽度障害患者 (eGFR : 60 以上 90 未満) で 5 例 (糖尿病性壊疽、膀胱癌、小脳梗塞、脳梗塞、急性心筋梗塞)、中等度障害患者 (eGFR : 45 以上 60 未満) で 3 例 (膵癌、統合失調症、膀胱癌) であった。

表 26 ジャディアンス錠の特定使用成績調査における腎機能障害の程度別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況

eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	E10/L5 併用 <sup>b)</sup>				E25/L5 併用 <sup>c)</sup>			
	90 以上 (155 例)	60 以上 90 未満 (250 例)	45 以上 60 未満 (76 例)	30 以上 45 未満 (19 例)	90 以上 (10 例)	60 以上 90 未満 (26 例)	45 以上 60 未満 (6 例)	30 以上 45 未満 (6 例)
すべての有害事象	5.8 (9)	12.4 (31)	13.2 (10)	31.6 (6)	10.0 (1)	15.4 (4)	0 (0)	66.7 (4)
すべての副作用	1.9 (3)	11.2 (28)	9.2 (7)	26.3 (5)	10.0 (1)	7.7 (2)	0 (0)	50.0 (3)
重篤な有害事象	1.9 (3)	2.4 (6)	5.3 (4)	0 (0)	10.0 (1)	7.7 (2)	0 (0)	16.7 (1)
重篤な副作用	0 (0)	2.0 (5)	4.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	10.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎機能低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)
過敏性反応	0.7 (1)	0 (0)	1.3 (1)	5.3 (1)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ケトアシドーシス 関連事象	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	1.3 (2)	0.4 (1)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
性器感染	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	0.7 (1)	0.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
体液量減少	0 (0)	0.8 (2)	0 (0)	10.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
多尿・頻尿	0.7 (1)	2.0 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
感染症	0.7 (1)	1.6 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下肢切断に至った 症例*	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.20.1)

- a) 注目すべき有害事象は表 23 の注釈 a)と同様。注目すべき有害事象のうち、肝障害、骨折、膵炎、塞栓及び血栓、心不全、皮膚病変、関節痛、腸閉塞、類天疱瘡及び間質性肺炎は認められなかった\* (腎機能障害の程度別が不明の患者を除く)。  
b) リナグリプチン 5 mg と併用している患者のうち、エンパグリフロジン 10 mg のみを服用している患者  
c) リナグリプチン 5 mg と併用している患者のうち、エンパグリフロジン 25 mg を一度でも服用したことがある患者

29) 増量期に本剤 (25/5 mg 錠) が投与された被験者を含む

\* 新薬承認情報提供時に修正

(修正前: 間質性肺炎及び

下肢切断を伴う事象は認められなかった)

トラゼンタ錠の特定使用成績調査<sup>28)</sup>において、エンパグリフロジン 10 mg とリナグリプチン 5 mg の併用例は、eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が 90 以上で 3 例、60 以上 90 未満で 7 例であった。eGFR が 90 以上の患者では、有害事象が糖尿病 2 例認められ、そのうち 1 例は副作用と判断された。eGFR が 60 以上 90 未満の患者では、有害事象が糖尿病血糖コントロール不良 2 例、糖尿病 1 例、潰瘍性角膜炎 1 例認められ、そのうち潰瘍性角膜炎は重篤な有害事象と判断されたが、いずれの事象も副作用とは判断されなかった。なお、エンパグリフロジン 25 mg とリナグリプチン 5 mg の併用例は 3 例であり、有害事象を発現した患者は認められなかった。

以上より、臨床試験成績及び国内の市販後の安全性情報から腎機能障害の程度別に安全性を検討した結果、本配合剤の投与における腎機能障害患者での有効性及び安全性に特に懸念すべき問題はないと考えられた。なお、エンパグリフロジンでは、腎機能障害患者への投与に関して添付文書の使用上の注意等で注意喚起されていることから、当該内容を踏まえて本配合剤の添付文書においても同様の内容の注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。本配合剤を投与した国内第 III 相試験 (1275.13 試験及び 1275.19 試験) 及び国内の市販後の安全性情報について、腎機能障害患者におけるエンパグリフロジンとリナグリプチン併用時の安全性について特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤においても腎機能障害患者に対して単剤の添付文書で注意喚起されている内容を踏まえて同様の内容の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6.2 肝機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験 (1275.13 試験及び 1275.19 試験) における肝機能障害の有無別 [肝機能値正常 (ベースライン時の ALT 又は AST が基準値上限以下)、肝機能値異常 (ベースライン時の ALT 又は AST が基準値上限超)] の有害事象の発現状況は、表 27 及び表 28 のとおりであった。

1275.13 試験の Part A において、肝機能値異常患者における有害事象及び副作用の発現割合は、E10 単独群と E10/L5 群で大きな違いはなく、肝機能値正常患者と比較して発現割合が増加する傾向は認められなかった。注目すべき有害事象についても同様に、肝機能値異常患者では E10 単独群と比較して E10/L5 群において発現割合が高くなる事象は認められず、肝機能値正常患者と比較しても発現割合が増加する傾向は認められなかった。52 週投与の Part B において、肝機能値異常患者における有害事象及び副作用の発現割合は E25 単独群と比較して E25/L5 群で高く、注目すべき有害事象では、ケトアシドーシス関連事象及び感染症の発現割合が E25 単独群と比較して E25/L5 群で高かったが、肝機能値異常患者はいずれの投与群も例数は限られており、発現割合の厳密な比較には限界があった。しかしながら、肝機能値正常患者の両投与群の発現割合の傾向と比較しても、肝機能値異常患者の E25/L5 群における発現割合が大きく増加する傾向は認められず、肝機能障害の程度別で大きな違いは認められなかった。

1275.19 試験において、肝機能値異常患者における副作用の発現割合は L5 単独群と比較して E10/L5 群で高かったが、肝機能値正常患者においても同様の傾向であり、肝機能障害の程度別で大きな違いは認められなかった。注目すべき有害事象について、肝機能値異常患者におけるケトアシドーシス関連事象、尿路感染及び多尿・頻尿の発現割合は L5 単独群と比較して E10/L5 群で高かったが、肝機能値正常患者と比較しても発現割合が高くなる傾向は認められず、これらの事象において重篤な有害事象は認められなかった。

表 27 肝機能障害の程度別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況 (1275.13 試験 : 安全性解析対象集団)

肝機能障害	Part A (24 週)				Part B (52 週)			
	肝機能値正常		肝機能値異常		肝機能値正常		肝機能値異常	
事象名	E10 単独群 (94 例)	E10/L5 群 (95 例)	E10 単独群 (14 例)	E10/L5 群 (12 例)	E25 単独群 (105 例)	E25/L5 群 (105 例)	E25 単独群 (11 例)	E25/L5 群 (11 例)
すべての有害事象	60.6 (57)	50.5 (48)	50.0 (7)	41.7 (5)	75.2 (79)	81.0 (85)	63.6 (7)	81.8 (9)
すべての副作用	14.9 (14)	13.7 (13)	14.3 (2)	0 (0)	21.9 (23)	28.6 (30)	0 (0)	27.3 (3)
重篤な有害事象	2.1 (2)	1.1 (1)	14.3 (2)	0 (0)	6.7 (7)	4.8 (5)	9.1 (1)	9.1 (1)
投与中止に至った有害事象	4.3 (4)	2.1 (2)	7.1 (1)	0 (0)	1.9 (2)	2.9 (3)	9.1 (1)	9.1 (1)
低血糖 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	1.9 (2)	0 (0)	9.1 (1)
過敏性反応	2.1 (2)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	5.7 (6)	4.8 (5)	0 (0)	0 (0)
ケトアシドーシス関連事象	10.6 (10)	2.1 (2)	14.3 (2)	0 (0)	8.6 (9)	17.1 (18)	0 (0)	18.2 (2)
悪性腫瘍	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	1.9 (2)	0 (0)	0 (0)
性器感染	1.1 (1)	2.1 (2)	0 (0)	0 (0)	1.9 (2)	2.9 (3)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	1.1 (1)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	3.8 (4)	4.8 (5)	0 (0)	0 (0)
骨折	1.1 (1)	1.1 (1)	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	1.9 (2)	0 (0)	9.1 (1)
体液量減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
多尿・頻尿	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節痛	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	6.7 (7)	2.9 (3)	0 (0)	0 (0)
皮膚病変	1.1 (1)	2.1 (2)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
感染症	34.0 (32)	26.3 (25)	35.7 (5)	25.0 (3)	46.7 (49)	46.7 (49)	18.2 (2)	54.5 (6)
体重減少	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.7 (7)	1.9 (2)	0 (0)	0 (0)
心血管イベント <sup>c)</sup>	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J (Part A : ver.19.1、Part B : ver.20.0)

a) 注目すべき有害事象は表 19 の注釈 a)と同様

b) 表 19 の注釈 c)と同様

c) 表 19 の注釈 d)と同様

表 28 肝機能障害の程度別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況 (1275.19 試験 (52 週) : 安全性解析対象集団)

肝機能障害	肝機能値正常		肝機能値異常	
	L5 単独群 (69 例)	E10/L5 群 <sup>b)</sup> (139 例)	L5 単独群 (24 例)	E10/L5 群 <sup>b)</sup> (43 例)
すべての有害事象	78.3 (54)	69.1 (96)	66.7 (16)	74.4 (32)
すべての副作用	8.7 (6)	18.0 (25)	4.2 (1)	27.9 (12)
重篤な有害事象	0 (0)	5.0 (7)	4.2 (1)	2.3 (1)
投与中止に至った有害事象	1.4 (1)	2.9 (4)	4.2 (1)	0 (0)
低血糖 <sup>c)</sup>	1.4 (1)	2.9 (4)	0 (0)	2.3 (1)
肝障害	2.9 (2)	1.4 (2)	0 (0)	0 (0)
過敏性反応	1.4 (1)	7.9 (11)	12.5 (3)	9.3 (4)
ケトアシドーシス関連事象	1.4 (1)	6.5 (9)	0 (0)	7.0 (3)
悪性腫瘍	0 (0)	1.4 (2)	0 (0)	2.3 (1)
性器感染	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	2.3 (1)
尿路感染	8.7 (6)	7.9 (11)	4.2 (1)	7.0 (3)
骨折	2.9 (2)	2.9 (4)	0 (0)	2.3 (1)
体液量減少	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)	2.3 (1)
多尿・頻尿	0 (0)	2.2 (3)	0 (0)	7.0 (3)
関節痛	5.8 (4)	2.2 (3)	8.3 (2)	2.3 (1)
皮膚病変	1.4 (1)	1.4 (2)	4.2 (1)	4.7 (2)
感染症	56.5 (39)	43.2 (60)	33.3 (8)	37.2 (16)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心血管イベント <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J (ver.19.1)

a) 注目すべき有害事象は表 19 の注釈 a)と同様

b) 増量期に本配合剤 (25/5 mg 錠) が投与された被験者を含む

c) 表 19 の注釈 c)と同様

d) 表 19 の注釈 d)と同様

ジャディアンス錠の特定使用成績調査<sup>27)</sup>でのエンパグリフロジンとリナグリプチンの併用例における肝機能障害の程度別 [肝機能値正常 (投与前の ALT 又は AST が基準値上限以下) 、肝機能値異常 (投与前の ALT 又は AST が基準値上限超) ] の有害事象の発現状況は、表 29 のとおりであった。エンパグ

リフロジンとリナグリプチンを併用している患者において、肝機能障害の程度別で各事象の発現割合に一定の傾向は認められず、肝機能障害の程度によって安全性に大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象のうち副作用と判断された事象は、エンパグリフロジン 10 mg とリナグリプチン 5 mg の併用例において認められ、肝機能値正常患者で 4 例（統合失調症、脳梗塞、急性心筋梗塞、膀胱癌）、肝機能値異常患者で 4 例（糖尿病性壊疽、膀胱癌、膵癌、小脳梗塞）であった。肝機能値異常患者のうち、中等度以上<sup>30)</sup>の肝機能障害を有する患者は、エンパグリフロジン 10 mg とリナグリプチン 5 mg を併用している患者 3 例（いずれも中等度肝機能障害）、エンパグリフロジン 25 mg とリナグリプチン 5 mg を併用している患者 1 例（高度肝機能障害）であり、これらの患者で重篤な有害事象は認められなかった。

表 29 ジャディアンス錠の特定使用成績調査における肝機能障害の程度別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況

肝機能障害	E10/L5 併用 <sup>b)</sup>		E25/L5 併用 <sup>c)</sup>	
	肝機能値正常 (395 例)	肝機能値異常 (118 例)	肝機能値正常 (39 例)	肝機能値異常 (14 例)
すべての有害事象	11.1 (44)	12.7 (15)	23.1 (9)	7.1 (1)
すべての副作用	8.9 (35)	8.5 (10)	18.0 (7)	0 (0)
重篤な有害事象	1.8 (7)	5.1 (6)	7.7 (3)	7.1 (1)
重篤な副作用	1.0 (4)	3.4 (4)	0 (0)	0 (0)
低血糖	0.5 (2)	0.8 (1) *	0 (0)	0 (0)
腎機能低下	0 (0)	0 (0)	5.1 (2)	0 (0)
過敏性反応	0.5 (2)	0.8 (1) *	2.6 (1)	0 (0)
ケトアシドーシス関連事象	0.3 (1)	0.8 (1) *	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0.3 (1)	2.5 (3)	0 (0)	0 (0)
性器感染	0 (0)	0.8 (1) *	2.6 (1)	0 (0)
尿路感染	0.8 (3)	0 (0)	2.6 (1)	0 (0)
体液量減少	1.0 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
多尿・頻尿	1.3 (5)	0.8 (1) *	2.6 (1)	0 (0)
皮膚病変	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症	0.5 (2)	2.5 (3)	5.1 (2)	0 (0)
体重減少	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
類天疱瘡	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下肢切断に至った症例**	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J (ver.20.1)

- a) 注目すべき有害事象は表 23 の注釈 a) と同様。注目すべき有害事象のうち、肝障害、骨折、膵炎、塞栓及び血栓、心不全、関節痛、腸閉塞及び間質性肺炎は認められなかった\*\*。
- b) リナグリプチン 5 mg と併用している患者のうち、エンパグリフロジン 10 mg のみを服用している患者
- c) リナグリプチン 5 mg と併用している患者のうち、エンパグリフロジン 25 mg を一度でも服用したことがある患者

トラゼンタ錠の特定使用成績調査<sup>28)</sup>における肝胆道系合併症の有無別の安全性について、エンパグリフロジン 10 mg とリナグリプチン 5 mg を併用している患者では、肝機能障害なしが 9 例、肝機能障害ありが 2 例であった。肝機能障害なしの患者では、有害事象が糖尿病 2 例、糖尿病血糖コントロール不良 2 例、潰瘍性角膜炎 1 例認められ、そのうち潰瘍性角膜炎は重篤な有害事象と判断されたが、いずれの事象も副作用とは判断されなかった。肝機能障害ありの患者では、有害事象として糖尿病が 1 例に認められ、副作用と判断された。エンパグリフロジン 25 mg とリナグリプチン 5 mg を併用している患者は 3 例であり、いずれも有害事象はみられなかった。

以上より、臨床試験成績及び国内の市販後の安全性情報から肝機能障害の程度別に安全性を検討した結果、本配合剤の投与における肝機能障害患者での安全性に特に懸念すべき問題はないと考えられた。なお、エンパグリフロジンでは高度の肝機能障害患者への投与に関して添付文書の使用上の注意等で注

<sup>30)</sup> 中等度肝機能障害：投与前の ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下、高度肝機能障害：投与前の ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍以上、若しくは投与前の ALT 又は 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

\* 新薬承認情報提供時に修正  
(修正前：0.9 (1) )

\*\* 新薬承認情報提供時に修正  
(修正前：間質性肺炎及び

下肢切断を伴う事象は認められなかった)

意喚起されていることから、当該内容を踏まえて本配合剤の添付文書においても高度の肝機能障害患者に対して同様の内容の注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。本配合剤を投与した国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）及び国内の市販後の安全性情報について、肝機能障害患者におけるエンパグリフロジン及びリナグリプチン併用時の安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤においても肝機能障害患者に対してエンパグリフロジンの添付文書で注意喚起されている内容を踏まえて同様の内容の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.6.3 高齢者について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）における年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況は、表 30 及び表 31 のとおりであった。

1275.13 試験の Part A において、65 歳以上の有害事象の発現割合は E10 単独群と比較して E10/L5 群で高かったが、副作用の発現割合に大きな違いはなかった。注目すべき有害事象について、65 歳以上で感染症の発現割合が E10 単独群と比較して E10/L5 群で高かったが、65 歳未満の E10/L5 群よりも発現割合が高くなる傾向は認められなかった。52 週投与の Part B において、65 歳以上の有害事象の発現割合は E25 単独群と E25/L5 群で大きな違いは認められず、年齢によって安全性に大きな違いは認められなかった。注目すべき有害事象について、65 歳以上でケトアシドーシス関連事象の発現割合が E25 単独群と比較して E25/L5 群でやや高かったが、65 歳未満においても同様の傾向であり、年齢による大きな違いは認められなかった。

1275.19 試験において、65 歳以上における副作用の発現割合は L5 単独群と比較して E10/L5 群で高かったが、65 歳未満においても同様の傾向であり、年齢による大きな違いは認められなかった。注目すべき有害事象について、65 歳以上で低血糖の発現割合が L5 単独群と比較して E10/L5 群で高かったが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、65 歳以上でケトアシドーシス関連事象及び多尿・頻尿の発現割合が L5 単独群と比較して E10/L5 群で高かったが、65 歳未満においても同様の傾向であり、年齢による大きな違いは認められなかった。

表 30 年齢別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況 (1275.13 試験：安全性解析対象集団)

年齢	Part A (24 週)				Part B (52 週)			
	65 歳未満		65 歳以上		65 歳未満		65 歳以上	
事象名	E10 単独群 (80 例)	E10/L5 群 (79 例)	E10 単独群 (28 例)	E10/L5 群 (28 例)	E25 単独群 (88 例)	E25/L5 群 (87 例)	E25 単独群 (28 例)	E25/L5 群 (29 例)
すべての有害事象	68.8 (55)	50.6 (40)	32.1 (9)	46.4 (13)	70.5 (62)	79.3 (69)	85.7 (24)	86.2 (25)
すべての副作用	17.5 (14)	13.9 (11)	7.1 (2)	7.1 (2)	18.2 (16)	31.0 (27)	25.0 (7)	20.7 (6)
重篤な有害事象	3.8 (3)	0 (0)	3.6 (1)	3.6 (1)	5.7 (5)	5.7 (5)	10.7 (3)	3.4 (1)
投与中止に至った有害事象	3.8 (3)	2.5 (2)	7.1 (2)	0 (0)	2.3 (2)	4.6 (4)	3.6 (1)	0 (0)
低血糖 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
肝障害	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.4 (3)	0 (0)	0 (0)
過敏性反応	2.5 (2)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	3.4 (3)	4.6 (4)	10.7 (3)	3.4 (1)
ケトアシドーシス関連事象	13.8 (11)	1.3 (1)	3.6 (1)	3.6 (1)	10.2 (9)	20.7 (18)	0 (0)	6.9 (2)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.6 (1)	1.1 (1)	2.3 (2)	0 (0)	0 (0)
性器感染	1.3 (1)	2.5 (2)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	2.3 (2)	3.6 (1)	3.4 (1)
尿路感染	1.3 (1)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	4.6 (4)	10.7 (3)	3.4 (1)
骨折	2.5 (2)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.3 (2)	0 (0)	3.4 (1)
体液量減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)
多尿・頻尿	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節痛	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	6.8 (6)	2.3 (2)	3.6 (1)	3.4 (1)
皮膚病変	1.3 (1)	2.5 (2)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	3.4 (1)
感染症	42.5 (34)	29.1 (23)	10.7 (3)	17.9 (5)	40.9 (36)	47.1 (41)	53.6 (15)	48.3 (14)
体重減少	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.7 (5)	1.1 (1)	7.1 (2)	3.4 (1)
心血管イベント <sup>c)</sup>	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (Part A : ver.19.1、Part B : ver.20.0)

- a) 注目すべき有害事象は表 19 の注釈 a) と同様
- b) 表 19 の注釈 c) と同様
- c) 表 19 の注釈 d) と同様

表 31 年齢別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況 (1275.19 試験 (52 週) : 安全性解析対象集団)

年齢	65 歳未満		65 歳以上	
	L5 単独群 (60 例)	E10/L5 群 <sup>b)</sup> (112 例)	L5 単独群 (33 例)	E10/L5 群 <sup>b)</sup> (70 例)
すべての有害事象	76.7 (46)	67.9 (76)	72.7 (24)	74.3 (52)
すべての副作用	8.3 (5)	17.0 (19)	6.1 (2)	25.7 (18)
重篤な有害事象	0 (0)	4.5 (5)	3.0 (1)	4.3 (3)
投与中止に至った有害事象	1.7 (1)	3.6 (4)	3.0 (1)	0 (0)
低血糖 <sup>c)</sup>	1.7 (1)	1.8 (2)	0 (0)	4.3 (3)
肝障害	1.7 (1)	1.8 (2)	3.0 (1)	0 (0)
過敏性反応	1.7 (1)	6.3 (7)	9.1 (3)	11.4 (8)
ケトアシドーシス関連事象	1.7 (1)	8.0 (9)	0 (0)	4.3 (3)
悪性腫瘍	0 (0)	1.8 (2)	0 (0)	1.4 (1)
性器感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.9 (2)
尿路感染	6.7 (4)	6.3 (7)	9.1 (3)	10.0 (7)
骨折	3.3 (2)	2.7 (3)	0 (0)	2.9 (2)
体液量減少	1.7 (1)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)
多尿・頻尿	0 (0)	2.7 (3)	0 (0)	4.3 (3)
関節痛	3.3 (2)	2.7 (3)	12.1 (4)	1.4 (1)
皮膚病変	1.7 (1)	1.8 (2)	3.0 (1)	2.9 (2)
感染症	53.3 (32)	41.1 (46)	45.5 (15)	42.9 (30)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心血管イベント <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.19.1)

- a) 注目すべき有害事象は表 19 の注釈 a) と同様
- b) 増量期に本配合剤 (25/5 mg 錠) が投与された被験者を含む
- c) 表 19 の注釈 c) と同様
- d) 表 19 の注釈 d) と同様

ジャディアンス錠の特定使用成績調査<sup>27)</sup>でのエンパグリフロジンとリナグリプチンの併用例における年齢別 (65 歳未満、65 歳以上) の有害事象の発現状況は、表 32 のとおりであった。エンパグリフロジン 10 mg とリナグリプチン 5 mg を併用している患者において、年齢によって安全性に大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象のうち副作用と判断された事象は、65 歳以上で 4 例 (膀胱癌、膵癌、

統合失調症、小脳梗塞)、65歳未満で4例(糖尿病性壊疽、脳梗塞、急性心筋梗塞、膀胱瘤)であった。エンパグリフロジン 25 mg とリナグリプチン 5 mg を併用している患者において、65歳未満の患者と比べて65歳以上の患者で有害事象の発現割合が高かったが、65歳以上で認められた副作用は5例(膀胱炎、便秘、皮膚炎、夜間頻尿、血中尿素増加)、65歳未満で認められた副作用は2例(性器感染、熱中症)であった。65歳以上で認められた重篤な有害事象は4例(脳梗塞、視床出血、胆嚢炎、誤嚥/誤嚥性肺炎)であり、いずれも副作用とは判断されなかった。

表 32 ジャディアンス錠の特定使用成績調査における年齢別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況

年齢	E10/L5 併用 <sup>b)</sup>		E25/L5 併用 <sup>c)</sup>	
	65歳未満 (300例)	65歳以上 (236例)	65歳未満 (29例)	65歳以上 (26例)
すべての有害事象	9.3 (28)	13.6 (32)	10.3 (3)	26.9 (7)
すべての副作用	7.3 (22)	10.2 (24)	6.9 (2)	19.2 (5)
重篤な有害事象	2.0 (6)	3.0 (7)	0 (0)	15.4 (4)
重篤な副作用	1.3 (4)	1.7 (4)	0 (0)	0 (0)
低血糖	0.3 (1)	0.8 (2)	0 (0)	0 (0)
腎機能低下	0 (0)	0 (0)	3.4 (1)	3.8 (1)
過敏性反応	0.7 (2)	0.4 (1)	0 (0)	3.8 (1)
ケトアシドーシス関連事象	0.3 (1)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0.3 (1)	1.3 (3)	0 (0)	0 (0)
性器感染	0.7 (2)	0 (0)	3.4 (1)	0 (0)
尿路感染	1.0 (3)	0.4 (1)	0 (0)	3.8 (1)
体液量減少	0.7 (2)	0.8 (2)	0 (0)	0 (0)
多尿・頻尿	1.3 (4)	0.8 (2)	0 (0)	3.8 (1)
皮膚病変	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)
感染症	1.7 (5)	0.4 (1)	3.4 (1)	3.8 (1)
体重減少	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)
類天疱瘡	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)
下肢切断に至った症例*	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.20.1)

a) 注目すべき有害事象は表 23 の注釈 a)と同様。注目すべき有害事象のうち、肝障害、骨折、膵炎、塞栓及び血栓、心不全、関節痛、腸閉塞及び間質性肺炎は認められなかった\*。

b) リナグリプチン 5 mg と併用している患者のうち、エンパグリフロジン 10 mg のみを服用している患者

c) リナグリプチン 5 mg と併用している患者のうち、エンパグリフロジン 25 mg を一度でも服用したことがある患者

トラゼンタ錠の特定使用成績調査<sup>28)</sup>において、エンパグリフロジン 10 mg とリナグリプチン 5 mg を併用している患者は、65歳未満が9例、65歳以上が2例であった。65歳未満の患者では有害事象が糖尿病3例、糖尿病血糖コントロール不良2例、潰瘍性角膜炎1例認められ、そのうち糖尿病1例が副作用と判断された。潰瘍性角膜炎は重篤な有害事象と判断されたが、副作用とは判断されなかった。65歳以上の患者では有害事象は認められなかった。エンパグリフロジン 25 mg とリナグリプチン 5 mg を併用している患者は3例であり、いずれも有害事象はみられなかった。

以上より、臨床試験成績及び国内の市販後の安全性情報から年齢別に安全性を検討した結果、本配合剤の投与における高齢者(65歳以上)での安全性に特に懸念すべき懸念は認められなかった。なお、エンパグリフロジンの添付文書では、高齢者は脱水を起こしやすいとして慎重投与とされ、一般に生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら投与する旨及び脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがあるので注意する旨が注意喚起されている。リナグリプチンでも高齢者への投与は経過を観察しながら慎重に投与する旨が注意喚起されている。したがって、当該内容を踏まえて本配合剤の添付文書においても高齢者に対して同様の内容の注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。本配合剤を投与した国内第 III 相試験(1275.13 試験及び 1275.19 試験)及び国内の市販後の安全性情報について、65歳以上の患者で、エンパグリフロジン及びリナグリプチン併用時の安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤においても高齢者に対して単

\* 新薬承認情報提供時に修正

(修正前: 間質性肺炎及び

下肢切断を伴う事象は認められなかった)



剤の添付文書で注意喚起されている内容を踏まえて同様の内容の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本配合剤の安全性検討事項は、リナグリプチンやエンパグリフロジンの重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報等に基づき設定している。当該検討事項のうち、本配合剤の製造販売後に特に明らかにすべき懸念事項は、国内臨床試験成績及び各単剤の製造販売後の調査結果、並びに本配合剤は経口血糖降下薬を2剤組み合わせた剤であることを考慮し、各単剤における共通の重要な特定されたリスクである低血糖、ジャディアンス錠の特定使用成績調査においてエンパグリフロジンとリナグリプチンの併用において発現割合が高い傾向がみられた体液量減少に関連する事象（表23）、これらの事象の発現要因の一つになり得る高齢者（75歳以上）への投与時の安全性、これまで各単剤の併用事例からは十分な情報が得られていない中等度以上（eGFRが45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）の腎機能障害患者への投与時の安全性であると考え、これらについて特に着目して情報収集することを目的とした特定使用成績調査（調査予定症例数1000例、観察期間1年間）の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。本配合剤の製造販売後の調査における調査事項の検討にあたっては、本配合剤の通常の医薬品安全性監視活動（自発報告等）や、各単剤の追加の医薬品安全性監視活動（製造販売後の調査等）における併用事例等からは情報を得ることが難しく、本申請における国内臨床試験成績及び各単剤の市販後の安全性情報等から、使用実態下における本配合剤の安全性等を検討する上で必要と考えられる項目を選択することが適切であり、申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、上記以外の本配合剤の安全性検討事項についても、製造販売後に引き続き検討すべき懸念事項に対処するための情報を収集するため、適切と考えられる活動を実施する必要がある。製造販売後の調査の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-01、5.3.5.1-02）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえれば安全性は許容可能と考える。本品目は、配合意義の科学的合理性が示されていること、エンパグ

リフロジンとリナグリプチンは臨床現場で汎用されている薬剤であり、患者の利便性の向上も期待できると考えることから、2型糖尿病の治療選択肢の一つになり得ると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 7 月 6 日

### 申請品目

[販 売 名]                   トラディアンス配合錠 AP、同配合錠 BP  
[一 般 名]                   エンパグリフロジン/リナグリプチン  
[申 請 者]                   日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申請年月日]               平成 29 年 9 月 29 日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

### 1.1 本配合剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。配合意義の科学的合理性について、国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）から、エンパグリフロジンとリナグリプチンを併用した場合の有効性は示されており、安全性は許容可能である。また、エンパグリフロジンとリナグリプチンの各単剤の併用と本配合剤は生物学的に同等とみなして差し支えなく、本配合剤においてもエンパグリフロジン及びリナグリプチン各単剤の併用時と同様の有効性及び安全性が得られると判断できる。したがって、本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されている。

また、本配合剤の臨床的意義について、アドヒアランスの向上への期待に関する申請者の説明は、一定の理解はできる。SGLT2 阻害剤と DPP-4 阻害剤は、国内の医療現場で併用して使用されている医薬品の組合せであり、エンパグリフロジン及びリナグリプチンについて、併用療法が既に承認されている。さらに、各単剤の製造販売後の調査結果等から、当該併用療法が医療現場で特段の問題なく行われている実態が確認されている。以上を踏まえると、本配合剤を 2 型糖尿病の治療薬の選択肢の一つとして位置付けることに大きな問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.2 効能・効果について

申請者は、本配合剤の効能・効果を「2 型糖尿病 ただし、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。」とし、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用による治療が適切と判断される場合に限って投与することが適切であると説明しており、機構は、提示された本配合剤の効能・効果に特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.3 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内の市販後使用実態のデータ等からの申請者の説明について一定の理解は可能であり、実際にエンパグリフロジンとして1日10 mg又は25 mg、及びリナグリプチンとして1日5 mgの組合せで併用した際の有効性及び安全性が国内第III相試験(1275.13試験及び1275.19試験)において確認されていることを踏まえると、本配合剤の配合量として「エンパグリフロジン/リナグリプチンとして10 mg/5 mg及び25 mg/5 mg」を選択したことは受入れ可能である。また、本配合剤の用法については、提出された臨床試験成績を踏まえると、1日1回朝食前又は朝食後投与とすることは妥当である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.4 特別な背景を有する患者集団(腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者)について

機構は、以下のように考えた。本配合剤を投与した国内第III相試験(1275.13試験及び1275.19試験)及び国内の市販後の安全性情報について、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び65歳以上の患者におけるエンパグリフロジンとリナグリプチン併用時の安全性について特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤においても、それぞれの特別な背景を有する患者集団に対して、各単剤の添付文書で注意喚起されている内容を踏まえて同様の内容の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本配合剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表33に示す安全性検討事項を設定すること、表34及び表35に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表33 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿路感染</li> <li>・ 性器感染</li> <li>・ 体液量減少に関連する事象</li> <li>・ 低血糖</li> <li>・ 膝炎</li> <li>・ ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス</li> <li>・ 多尿・頻尿</li> <li>・ 腸閉塞</li> <li>・ 肝機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎障害</li> <li>・ 骨折</li> <li>・ 皮膚病変</li> <li>・ 類天疱瘡</li> <li>・ 間質性肺炎</li> <li>・ 感染症</li> <li>・ 悪性腫瘍</li> <li>・ 心不全</li> <li>・ 体重減少の安全性への影響</li> <li>・ 下肢切断</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高齢者への投与時の安全性</li> <li>・ 腎機能障害患者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表34 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>・ 患者向け資材の作成と提供</li> </ul>

表 35 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本配合剤の長期使用時の安全性を検討する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	2型糖尿病患者
観察期間	52週間
予定症例数	1000例
主な調査項目	患者背景、本配合剤の投与状況、併用薬の投与状況、体液量減少に関連する事象、低血糖、高齢者への投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性等

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
24	19	鼻咽頭炎、血中ケトン体増加、無症候性細菌尿、頻尿、便秘であったが、	鼻咽頭炎、血中ケトン体増加、無症候性細菌尿、頻尿、 <u>上気道の炎症、便秘、靱帯捻挫</u> であったが、
24	表 21 上 2～3	1275.13 試験 Part A (24 週) E10 単独群 35.2% (38/108 例)、17.5% (18/103 例) E10/L5 群 24.3% (26/107 例)、15.9% (17/107 例)	1275.13 試験 Part A (24 週) E10 単独群 <u>42.6%</u> (46/108 例)、 <u>30.1%</u> (31/103 例) E10/L5 群 <u>34.6%</u> (37/107 例)、 <u>27.1%</u> (29/107 例)
24	表 21 上 4～5	1275.13 試験 Part B (52 週) E25 単独群 31.9% (37/116 例)、23.9% (27/113 例)、20.9% (23/110 例)、20.4% (22/108 例)、8.3% (9/108 例) E25/L5 群 33.6% (39/116 例)、27.8% (32/115 例)、24.1% (27/112 例)、25.0% (28/112 例)、5.4% (6/111 例)	1275.13 試験 Part B (52 週) E25 単独群 <u>40.5%</u> (47/116 例)、 <u>31.0%</u> (35/113 例)、 <u>32.7%</u> (36/110 例)、 <u>31.5%</u> (34/108 例)、 <u>13.0%</u> (14/108 例) E25/L5 群 <u>45.7%</u> (53/116 例)、 <u>40.9%</u> (47/115 例)、 <u>34.8%</u> (39/112 例)、 <u>35.7%</u> (40/112 例)、 <u>8.1%</u> (9/111 例)
24	表 21 上 6～7	1275.19 試験 (52 週) L5 単独群 26.9% (25/93 例)、34.4% (31/90 例)、25.6% (22/86 例)、25.0% (21/84 例)、3.6% (3/84 例) E10/L5 群 <sup>a)</sup> 31.9% (58/182 例)、21.2% (38/179 例)、23.6% (42/178 例)、19.9% (35/176 例)、5.8% (10/172 例)	1275.19 試験 (52 週) L5 単独群 <u>37.6%</u> (35/93 例)、 <u>47.8%</u> (43/90 例)、 <u>37.2%</u> (32/86 例)、 <u>31.0%</u> (26/84 例)、 <u>6.0%</u> (5/84 例) E10/L5 群 <sup>a)</sup> <u>39.6%</u> (72/182 例)、 <u>27.9%</u> (50/179 例)、 <u>32.0%</u> (57/178 例)、 <u>31.8%</u> (56/176 例)、 <u>7.0%</u> (12/172 例)

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であるものの、既に付与されている本配合剤の有効成分であるエンパグリフロジンの再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（平成34年12月25日まで）と設定することが適切と判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

### [効能・効果]

#### 2型糖尿病

ただし、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

### [用法・用量]

通常、成人には1日1回1錠(エンパグリフロジン/リナグリプチンとして10 mg/5 mg 又は25 mg/5 mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BE ガイドライン	－（該当なし）	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成9年12月22日付 医薬審第487号、平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号により一部改正）
BMI	Body mass index	体格指数
CMA	Critical Material Attribute	重要物質特性
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HbA1c	glycosylated haemoglobin	ヘモグロビン A1c
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed effect Model Repeated Measures	反復測定混合効果モデル
SGLT2	Sodium glucose co-transporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体 2
UV	Ultraviolet-visible absorption spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
10/5 mg 錠	－（該当なし）	トラディアンス配合錠 AP （1錠中にエンパグリフロジン 10 mg 及びリナグリプチン 5 mg を含有）
25/5 mg 錠	－（該当なし）	トラディアンス配合錠 BP （1錠中にエンパグリフロジン 25 mg 及びリナグリプチン 5 mg を含有）
本配合剤	－（該当なし）	トラディアンス配合錠
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象