

トラディアンス®配合錠 AP
トラディアンス®配合錠 BP
に関する資料

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

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名 :	エンパグリフロジン+リナグリプチン
剤形・含量 :	錠剤 (配合錠) ・1 錠中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
文書名 :	1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
文書作成日 :	21 June 2018
Page 1 of 10	
<p>Proprietary confidential information</p> <p>© 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.</p> <p>This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission</p>	

目 次

目 次.....	2
略号一覧表.....	3
1. 起原又は発見の経緯	4
2. 開発の経緯.....	4
2.1 品質に関する試験の概略.....	6
2.2 非臨床試験成績の概略.....	6
2.3 臨床試験成績の概略	7
2.4 特徴及び有用性.....	8

略号一覧表

AUC	area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
CF	commercial formulation	申請製剤
DPP-4	dipeptidyl-peptidase IV	ジペプチジルペプチダーゼ 4
FDC	fixed dose combination	配合剤
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド 1
GIP	glucose-dependent insulintropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
HbA1c	glycosylated haemoglobin	ヘモグロビン A1c
iCF	intended commercial formulation	申請候補製剤
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
PTP	Push through package	PTP 包装
PVC	Polyvinylchloride	ポリ塩化ビニル
PVDC	Polyvinylidene chloride	ポリ塩化ビニリデン
r.h. (RH)	relative humidity	相対湿度
SGLT2	sodium-glucose co-transporter 2	ナトリウム-グルコース共役輸送担体 2
ZDF rat	Zucker diabetic fatty rat	Zucker 糖尿病肥満ラット

1. 起原又は発見の経緯

エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤（以下、本剤）の配合成分であるエンパグリフロジンは、ベーリンガーインゲルハイム社が開発した選択性の高い 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糖尿病治療薬である。エンパグリフロジン（10 mg 錠及び 25 mg 錠）は、国内では 2014 年 12 月に「2 型糖尿病」を効能・効果として製造販売承認を受けている。

本剤のもう一方の配合成分であるリナグリプチンは、ベーリンガーインゲルハイム社が開発した胆汁排泄型選択的 DPP-4 阻害薬であり、内因性のグルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) やグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) を分解する酵素である DPP-4 を阻害し、血中のグルコース濃度を低下させる糖尿病治療薬である。リナグリプチン（5 mg 錠）は、国内では 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。）」を効能・効果として製造販売承認を取得し、その後 2013 年 3 月に「2 型糖尿病」の新効能・効果を取得した。

本剤は SGLT2 と DPP-4 を阻害する作用機序を有し、患者の服薬の利便性及び服薬アドヒアランスを向上させることを目的に開発された配合剤であり、エンパグリフロジン 10 mg/リナグリプチン 5 mg (empa 10/lina 5 FDC) とエンパグリフロジン 25 mg/リナグリプチン 5 mg (empa 25/lina 5 FDC) の 2 用量がある。両規格ともに、米国では 2015 年 1 月に、欧州では 2016 年 11 月にそれぞれ製造販売承認を取得した。2018 年 5 月現在、51 カ国で製造販売承認を取得しており、海外では Glyxambi®を主な製品名として販売されている。

2. 開発の経緯

本剤の開発に際して実施した品質、非臨床及び臨床試験の種類及び実施期間を [図 2: 1] に、さらに、各試験の概略を以下の項に示す。なお、開発の過程で実施した医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言における PMDA からの意見及びそれらの開発計画への反映は [CTD2.5_1.2.2.1 項] に記載した。


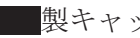
Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

資料の種類			CTDモジュール
品質	安定性	ブリスター包装	3.2.P.8.3
		瓶包装	3.2.P.8.3
非臨床	薬理試験		4.2.1.1
	薬物動態試験 (薬物動態学的薬物相互作用)		4.2.2.6
	毒性試験	反復投与毒性試験	4.2.3.2
		生殖発生毒性試験 (胚・胎児発生、幼若動物)	4.2.3.5
臨床	第I相	生物薬剤学試験 (1275.3, 1275.17, 1275.21)	5.3.1
		臨床薬物動態(PK)試験 (1245.30)	5.3.3
	第III相	有効性及び安全性試験 (1275.13)	5.3.5
		有効性及び安全性試験 (1275.19)	5.3.5

図 2: 1 開発の経緯図

2.1 品質に関する試験の概略

本剤の製剤開発は、lab scale formulation prototype（プロトタイプ; Prototype）、lab scale formulation（申請候補製剤、iCF）、pilot scale formulation（iCF）及び production scale formulation（申請製剤、CF）の4段階で構成されており、臨床試験にはiCFとCFを用いた。

市販品と同じ製造所、製造スケールで製造した各含量製剤（10 mg/5 mg 及び 25 mg/5 mg）の PTP 包装品（ シート）及び瓶包装品（褐色瓶+ 製キャップ）それぞれ3ロットにつき、加速試験（40°C/75%RH）及び長期保存試験（25°C/60%RH）を実施した。

苛酷試験、加速試験及び長期保存試験の結果に基づき、両含量製剤の PTP 包装品及び瓶包装品の室温保存での有効期間を36カ月とする。本剤の市販包装品の保存に関して特段の注意喚起は必要ない。

2.2 非臨床試験成績の概略

エンパグリフロジン及びリナグリプチンのそれぞれの非臨床特性について、一連の薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を単剤の承認申請時に詳細に検討した。薬理試験では、2型及び1型糖尿病を代表する疾患モデル動物を用いて有効性を評価した。薬物動態試験では、血漿中濃度推移、組織分布、代謝及び排泄について評価した。毒性については広範な非臨床試験で評価した。加えて、本配合剤の承認申請のための試験を実施した。エンパグリフロジンとリナグリプチン併用投与時の薬理作用は、ラット糖尿病モデルを用いて検討した。リナグリプチンの *in vitro* 代謝に対するエンパグリフロジンの影響及びその逆方向の影響について、ヒト肝細胞を用いて評価した。非臨床毒性については、エンパグリフロジンとリナグリプチンの併用投与によるラットの反復投与毒性試験（最長13週間）及び胚・胎児発生に関する試験をエンパグリフロジンとリナグリプチンの臨床用量比である2:1又は5:1の用量比で実施した。

糖尿病モデル動物（ZDFラット）を用いて、エンパグリフロジン/リナグリプチン併用投与時の薬理作用を評価した。この試験において、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血糖コントロールに対する効果は、それぞれを単独投与したときに比べて優れており、作用機序が異なる2種類の薬剤の併用でさらなる血糖降下作用が得られることが明らかになった。リナグリプチンの *in vitro* 代謝に対するエンパグリフロジンの影響及びその逆方向の影響について、ヒト肝細胞を用いて評価した。この試験で得られた結果から、ヒトでの有効血漿中濃度においてエンパグリフロジンとリナグリプチンの間で代謝的薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。ラットを用いた最長13週間のエンパグリフロジン/リナグリプチンの反復併用投与毒性試験を実施した結果、認められた主な所見は、エンパグリフロジンの薬理作用であるSGLT2阻害に直接的あるいは間接的に関連するものであり、両薬剤の併用投与による相加的・相乗的毒性あるいは新たな毒性標的器官は認められなかった。ラット13週間反復併用投与毒性試験におけるNOAELはエンパグリフロジン/リナグリプチンの100/20 mg/kg/日で、その際に得られたAUCはそれぞれの最大推奨臨床用量でのAUCの約10/11倍に相当する。ラットを用いた胚・胎児発生に関する併用投与試験では、エンパグリフロジン/リナグリプチンの最大推奨臨床用量でのAUCの約

186/289 倍の AUC を示す 700/140 mg/kg/日 で催奇形性を示さなかった。母動物毒性及び胚・胎児発生に関する毒性の NOAEL はエンパグリフロジン/リナグリプチンの最大推奨臨床用量での AUC の約 73/185 倍の AUC を示す 300/60 mg/kg/日 と判断された。

上述した非臨床成績から、本配合剤の承認申請は支持されると考察された。

2.3 臨床試験成績の概略

臨床データパッケージ及び試験デザインに対する機構の助言を踏まえて、健康成人を対象とした第 I 相試験 2 試験 (1275.17 試験, 1275.21 試験) 及び患者を対象とした第 III 相試験 2 試験 (1275.13 試験, 1275.19 試験) を実施した。

1) 第 I 相試験

1275.17 試験は日本人健康成人を対象とした市販予定配合剤 (empa 25/lina 5 FDC) を用いた食事の影響試験で、2016 年 7 月から 10 月にかけて実施した。

1275.21 試験は外国人健康成人を対象とした市販予定配合剤 (empa 10/lina 5 FDC) と単剤併用との生物学的同等性試験で、2016 年 5 月から 8 月にかけて実施した。

2) 第 III 相試験

1275.13 試験はエンパグリフロジン 10 mg 又は 25 mg 1 日 1 回単剤投与でそれぞれの血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者に対する empa 10/lina 5 FDC 又は empa 25/lina 5 FDC の有効性と安全性を検討する試験で、2015 年 5 月から 2017 年 6 月にかけて実施した。

1275.19 試験はリナグリプチン 5 mg 1 日 1 回単剤投与で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者に対する empa 10/lina 5 FDC の有効性と安全性を検討する試験で、2015 年 5 月から 2017 年 3 月にかけて実施した。

以上、国内外で実施した品質、非臨床及び臨床試験の結果から、このたび下記の効能・効果及び用法・用量にて承認申請するに至った。

効能・効果 (案)	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 (案)	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。

2.4 特徴及び有用性

1) 本配合剤は、エンパグリフロジン又はリナグリプチンの単剤投与で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する。

エンパグリフロジン 10 mg 単剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（HbA1c 7.5～10%）を対象とした1275.13試験 Part A では、投与24週後のHbA1c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 10 mg/リナグリプチン 5 mg 配合剤（empa 10/lina 5）群で-0.94%であり、対照群であるエンパグリフロジン 10 mg 及びプラセボ（empa 10+plc）群に対する差は-0.82%で、統計学的に有意なHbA1cの低下がみられ、empa 10/lina 5 FDC の empa 10+plc に対する優越性が検証された。また、投与24週後にHbA1c 値 7.0%未満を達成した患者の割合においても、empa 10/lina 5 群（27.1%）が empa 10+plc 群（1.9%）に比べて有意に高かった。

エンパグリフロジン 25 mg 単剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（HbA1c 7.5～10%）を対象とした1275.13試験 Part B では、投与24週後のHbA1c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/リナグリプチン 5 mg 配合剤（empa 25/lina 5）群で-0.91%であり、対照群であるエンパグリフロジン 25 mg 及びプラセボ（empa 25+plc）に対する差は-0.59%で、統計学的に有意なHbA1cの低下がみられ、empa 25/lina 5 FDC の empa 25+plc に対する優越性が検証された。また、投与24週後にHbA1c 値 7.0%未満を達成した患者の割合においても、empa 25/lina 5 群（29.3%）は empa 25+plc 群（6.9%）に比べて有意に高かった。

リナグリプチン 5 mg 単剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者（HbA1c 7.5～10%）を対象とした1275.19試験では、投与24週後のHbA1cのベースラインからの調整平均変化量は empa 10/lina 5 群で-0.93%であり、対照群である lina 5+plc 10 に対する差は-1.14%で、統計学的に有意なHbA1cの低下が認められ、empa 10/lina 5 FDC の lina 5+plc 10 に対する優越性が検証された。また、投与24週後にHbA1c 値 7.0%未満を達成した患者の割合においても、empa 10/lina 5 群（27.5%）は lina 5+plc 10 群（5.4%）に比べて有意に高かった。

以上の結果から、エンパグリフロジン又はリナグリプチンの単剤投与で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対して、本配合剤は血糖コントロールを改善することが確認された。

2) 本配合剤 25 mg/5 mg には、本配合剤 10 mg/5 mg で効果不十分な患者への更なる血糖コントロール改善効果がある。

リナグリプチン 5 mg 単剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者（HbA1c 7.5～10%）を対象とした1275.19試験では、empa 10/lina 5 FDC 又はリナグリプチン 5 mg 及びプラセボ（lina 5+plc 10）を24週間投与し、24週間投与時のHbA1cが7.0%以上の場合、28週時以降は empa 25/lina 5 FDC 又はエンパグリフロジン 25 mg/リナグリプチン 5 mg 配合剤プラセボ（lina 5+plc 25）に増量して、さらに24週間投与した。増量した empa 25/lina 5 群において、増量前から投与52週後のHbA1cの調整平均変化量は-0.21%であり、増量前からのHbA1cの低下が認められた。この調整平均変化量はエンパグリフロジンの単剤投与の効果を検討した国内第Ⅱ相用量検討及び長期安全性試験（1245.38試験）〔エンパグリフロジン臨床に関する概括評価〕におけるHbA1cの投与12週後のベースラインからの調整平均変化量（10 mg 群：-0.40%，25 mg 群：-0.65%）の用量群間の差、

及び日本人 2 型糖尿病患者を含むエンパグリフロジンの単独投与の効果を検討した国際共同第 III 相 24 週単独投与試験 (1245.20 試験) [エンパグリフロジン臨床に関する概括評価] における HbA1c の投与 24 週後のベースラインからの調整平均変化量 (10 mg 群: -0.66%, 25 mg 群: -0.78%) の用量群間の差とほぼ同程度であり、これまでに得られている臨床試験結果と一貫していた。

記述統計量を用いた増量の有無別のサブグループ解析の結果では、増量した empa 25/lina 5 群の投与 24 週後までの HbA1c のベースラインから平均変化量は -0.82% であり、増量しなかった empa 10/lina 5 群の -1.38% に比べ小さかった。しかし、投与 52 週時点のベースラインからの変化量は、empa 25/lina 5 群及び empa 10/lina 5 群それぞれで -1.15% 及び -1.31% であり、増量により効果の catch-up がみられた。 [CTD 2.7.3.3.2]

以上のことから、empa 10/lina 5 FDC で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対して、empa 25/lina 5 FDC に増量することにより、血糖コントロールが改善することが確認された。

3) 本配合剤は 2 用量あるため、患者の状態及び前治療薬により適切な用量が選択できる。

本配合剤は、配合成分であるエンパグリフロジンの成分量が異なる 2 用量 (empa 10/lina 5 及び empa 25/lina 5) の製剤がある。したがって、1275.13 試験のようにエンパグリフロジン 10 mg で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対しては empa 10/lina 5 を、エンパグリフロジン 25 mg で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対しては empa 25/lina 5 と前治療のエンパグリフロジンの用量により適切な用量の配合剤が選択できる。また、1275.19 試験のようにリナグリプチン (5 mg) で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対しては、empa 10/lina 5 で治療を開始し、目標とする血糖コントロールに達しない場合には empa 25/lina 5 に増量することができる。

以上のように、本配合剤は患者の状態及び前治療薬により適切な用量が選択でき、使用しやすい薬剤である。

4) 本配合剤の血糖コントロール効果は長期間持続する。

エンパグリフロジン 25 mg 単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 (HbA1c 7.5~10.0%) を対象とした 1275.13 試験 Part B で、empa 25/lina 5 群の HbA1c は投与 12 週後までにベースラインから調整平均変化量で -0.83% の低下を示し、その後 16 週~24 週にかけてさらに低下し (投与 24 週時点での調整平均変化量: -0.91%)、投与 52 週後までその効果は維持された (-0.86%) [CTD 2.7.3 表 5.1: 2]。

リナグリプチン 5 mg 単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 (HbA1c 7.5~10%) を対象とした 1275.19 試験で示されたように、増量の有無にかかわらず FDC の投与を受けた all empa/lina 5 群での HbA1c のベースライン値は 8.27% であり、HbA1c は投与 12 週後までに調整平均変化量で -0.88% の低下を示し、その後 20 週~32 週にかけてさらに低下し (投与 32 週時点での調整平均変化量: -1.08%)、投与 52 週後までその効果は維持された (-1.16%) [CTD 2.7.3 表 5.1: 1]。

効果の持続は、empa 10/lina 5 FDC による治療を継続した患者のみ (empa 10/lina 5 群) を対象とした場合にも認められ、empa 10/lina 5 群の HbA1c (要約統計量) は、ベースライン (7.97%) か

ら投与 12 週後までに平均変化量-1.09%の低下を示し、その後 20 週～24 週にかけてさらに低下し（投与 24 週時点での調整平均変化量:-1.31%）、投与 52 週後までその効果は維持された（-1.38%）。

以上のように、本配合剤の血糖コントロール効果は少なくとも 52 週間という長期間持続し、長期にわたり血糖コントロールを必要とする 2 型糖尿病患者の治療に適した薬剤である。

5) 服薬錠数の減少により服薬アドヒアランス及び治療効果の向上が期待される。

「糖尿病治療ガイド 2016-2017」[CTD 5.4-04_R17-1514]及び糖尿病診療ガイドライン 2016[CTD 5.4-05_R17-1515]では、配合錠の利点として、服薬アドヒアランスの向上が期待できるとされている。また、2 型糖尿病患者に対して配合剤を使用することにより、服薬アドヒアランスと治療効果が向上することは数多く報告されている。

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は作用機序が異なり、共に 1 日 1 回投与であるため配合剤として適した組み合わせであり、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用投与から本配合剤への切替えで服薬錠数が減り、また、各単剤治療で十分な効果が得られない患者において本配合剤に切り替えた場合、及び empa 10/lina 5 FDC から empa 25/lina 5 FDC に切り替えた場合においても、服薬錠数が増加しないことから、服薬アドヒアランス及び治療効果が向上することが期待される。

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	エンパグリフロジン+リナグリプチン	
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中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	
文書名：	1.6 外国における使用状況等に関する資料	
文書作成日：	21 June 2018	Page 1 of 3
<p align="center">Proprietary confidential information</p> <p>© 2018 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</p>		

目 次

目 次	2
1. 外国における使用状況	3
2. 企業中核データシート	3
3. EU 添付文書	3
4. 米国添付文書	3

1. 外国における使用状況

エンパグリフロジン/リナグリプチン 10mg/5mg 及び 25mg/5mg の両規格ともに、米国では 2015 年 1 月に、欧州では 2016 年 11 月に承認された。2018 年 5 月現在、欧州各国及び米国を含む 51 カ国で製造販売承認を取得しており、Glyxambi[®]を主な製品名として販売されている。

2. 企業中核データシート

企業中核データシート（CCDS）を添付する [CTD1.6-02]。

3. EU 添付文書

欧州添付文書（2017 年 7 月版）及び邦訳の概略を添付する [CTD1.6-03]。

4. 米国添付文書

米国添付文書（2017 年 12 月版）及び邦訳を添付する [CTD1.6-04]。

For internal use only

CCDS NO. [REDACTED]

[REDACTED] 20 [REDACTED]

GLYXAMBI® *



ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Glyxambi 10 mg/5 mg film-coated tablets

Glyxambi 25 mg/5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Glyxambi 10 mg/5 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 10 mg empagliflozin and 5 mg linagliptin.

Glyxambi 25 mg/5 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 25 mg empagliflozin and 5 mg linagliptin.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Glyxambi 10 mg/5 mg film-coated tablets

Pale yellow, arc triangular, flat faced, bevel-edged, film-coated tablets. One side is debossed with the Boehringer Ingelheim company symbol, the other side is debossed with “10/5” (tablet dimensions: 8 mm each side).

Glyxambi 25 mg/5 mg film-coated tablets

Pale pink, arc triangular, flat faced, bevel-edged, film-coated tablets. One side is debossed with the Boehringer Ingelheim company symbol, the other side is debossed with “25/5” (tablet dimensions: 8 mm each side).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Glyxambi, fixed dose combination of empagliflozin and linagliptin, is indicated in adults aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus:

- to improve glycaemic control when metformin and/or sulphonylurea (SU) and one of the monocomponents of Glyxambi do not provide adequate glycaemic control
- when already being treated with the free combination of empagliflozin and linagliptin

(See sections 4.2, 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on combinations studied)

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended starting dose is 1 film-coated tablet of Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin) once daily.

In patients who tolerate this starting dose and require additional glycaemic control, the dose can be

increased to 1 film-coated tablet of Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin) once daily.

When Glyxambi is used in combination with a sulphonylurea or with insulin, a lower dose of the sulphonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.4, 4.5 and 4.8).

Patients switching from empagliflozin (either 10 mg or 25 mg daily dose) and linagliptin (5 mg daily dose) to Glyxambi should receive the same daily dose of empagliflozin and linagliptin in the fixed dose combination as in separate tablets. The metformin dose should be continued.

Special populations

Renal impairment

Due to the mechanism of action, decreased renal function will result in reduced glycaemic efficacy of empagliflozin (see sections 4.4 and 5.1).

- In patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² or creatinine clearance (CrCl) ≥ 60 mL/min, no dose adjustment is required.
- In patients with an eGFR < 60 mL/min/1.73 m² or CrCl < 60 mL/min, Glyxambi should not be initiated.
- In patients tolerating Glyxambi whose eGFR falls persistently below 60 mL/min/1.73 m² or CrCl below 60 mL/min, the dose of Glyxambi should be adjusted to or maintained at 10 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin once daily.
- When eGFR is persistently below 45 mL/min/1.73 m² or CrCl persistently below 45 mL/min, treatment should be discontinued (see sections 4.4, 4.8, 5.1, and 5.2).
- In patients with end-stage renal disease or in patients on dialysis, Glyxambi should not be used as empagliflozin is not expected to be effective in these patients (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild to moderate hepatic impairment.

Empagliflozin exposure is increased in patients with severe hepatic impairment and therapeutic experience in such patients is limited (see section 5.2). Therefore, Glyxambi is not recommended for use in this population.

Elderly

No dosage adjustment based on age is required. However, renal function and risk of volume depletion should be taken into account in elderly patients (see sections 4.4 and 4.8). Based on very limited experience in patients 75 years and older, initiation of Glyxambi therapy is not recommended in this population (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

Safety and efficacy of Glyxambi in paediatric patients below 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

Glyxambi tablets are for oral use and can be taken with or without a meal at any time of the day at regular intervals. The tablets should be swallowed whole with water. If a dose is missed, and it is 12 hours or more until the next dose, the dose should be taken as soon as the patient remembers. The next dose should be taken at the usual time. If a dose is missed, and it is less than 12 hours until the next dose, the dose should be skipped and the next dose should be taken at the usual time. A double dose should not be taken to compensate for a forgotten dose.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances, to any other Sodium-Glucose-Co-Transporter-2 (SGLT2) inhibitor, to any other Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Glyxambi should not be used in patients with type 1 diabetes.

Diabetic ketoacidosis (DKA)

Glyxambi should not be used for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Rare cases of DKA, including life-threatening cases, have been reported in clinical trials and post-marketing in patients treated with SGLT2 inhibitors, including empagliflozin. In a number of cases, the presentation of the condition was atypical with only moderately increased blood glucose values, below 14 mmol/L (250 mg/dL). It is not known if DKA is more likely to occur with higher doses of empagliflozin.

The risk of DKA must be considered in the event of non-specific symptoms such as nausea, vomiting, anorexia, abdominal pain, excessive thirst, difficulty breathing, confusion, unusual fatigue or sleepiness. Patients should be assessed for ketoacidosis immediately if these symptoms occur, regardless of blood glucose level.

In patients where DKA is suspected or diagnosed, treatment with empagliflozin should be discontinued immediately.

Treatment should be interrupted in patients who are hospitalised for major surgical procedures or acute serious medical illnesses. In both cases, treatment with empagliflozin may be restarted once the patient's condition has stabilised.

Before initiating empagliflozin, factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis should be considered.

Patients who may be at higher risk of DKA include patients with a low beta-cell function reserve (e.g. type 2 diabetes patients with low C-peptide or latent autoimmune diabetes in adults (LADA) or patients with a history of pancreatitis), patients with conditions that lead to restricted food intake or severe dehydration, patients for whom insulin doses are reduced and patients with increased insulin requirements due to acute medical illness, surgery or alcohol abuse. SGLT2 inhibitors should be used with caution in these patients.

Restarting SGLT2 inhibitor treatment in patients with previous DKA while on SGLT2 inhibitor treatment is not recommended, unless another clear precipitating factor is identified and resolved.

The safety and efficacy of empagliflozin in patients with type 1 diabetes have not been established and empagliflozin should not be used for treatment of patients with type 1 diabetes. Limited data from clinical trials suggest that DKA occurs with common frequency when patients with type 1 diabetes are treated with SGLT2 inhibitors.

Use with medicinal products known to cause hypoglycaemia

Empagliflozin and linagliptin as single agents showed an incidence of hypoglycaemia comparable to placebo when used alone or in combination with other antidiabetics not known to cause hypoglycaemia (e.g. metformin, thiazolidinediones). When used in combination with antidiabetics known to cause hypoglycaemia (e.g. sulphonylureas and/or insulin), the incidence of hypoglycaemia

of both agents was increased (see section 4.8).

There are no data about the hypoglycaemic risk of Glyxambi when used with insulin and/or sulphonylurea. However, caution is advised when Glyxambi is used in combination with antidiabetics. A dose reduction of the sulphonylurea or insulin may be considered (see section 4.2 and 4.5).

Acute pancreatitis

Use of a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. There have been post-marketing reports of acute pancreatitis in patients taking linagliptin. Patients should be informed of the characteristic symptoms of acute pancreatitis.

If pancreatitis is suspected, Glyxambi should be discontinued; if acute pancreatitis is confirmed, Glyxambi should not be restarted. Caution should be exercised in patients with a history of pancreatitis.

Monitoring of renal function

Due to the mechanism of action, the glycaemic efficacy of empagliflozin is dependent on renal function (see sections 4.2, 5.1 and 5.2). Therefore, assessment of renal function is recommended:

- prior to Glyxambi initiation and periodically during treatment, i.e. at least yearly,
- prior to initiation of any concomitant medicinal product that may have a negative impact on renal function.

Use in patients with renal impairment

In patients with an eGFR below 60 mL/min/1.73 m² or CrCl <60 mL/min, avoidance, dose adjustment or discontinuation of Glyxambi may be necessary (for details see section 4.2). Glyxambi should be discontinued when eGFR is persistently below 45 mL/min/1.73 m² or CrCl is persistently below 45 mL/min. In patients with end-stage renal disease or in patients on dialysis, Glyxambi should not be used, as empagliflozin is not expected to be effective in these patients (see section 5.2).

Use in patients at risk for volume depletion

Based on the mode of action of SGLT2 inhibitors, osmotic diuresis accompanying therapeutic glucosuria may lead to a modest decrease in blood pressure (see section 5.1). Therefore, caution should be exercised in patients for whom an empagliflozin-induced drop in blood pressure could pose a risk, such as patients with known cardiovascular disease, patients on anti-hypertensive therapy (e.g. thiazide and loop diuretics, see also section 4.5) with a history of hypotension or patients aged 75 years and older.

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

Urinary tract infections

In Glyxambi clinical trials, the incidence of urinary tract infections was overall similar between the patients treated with Glyxambi and the patients treated with empagliflozin or linagliptin. The frequencies were comparable to the incidence of urinary tract infections in empagliflozin clinical trials (see section 4.8).

In a pool of placebo-controlled double-blind trials of 18 to 24 weeks duration, the overall frequency of urinary tract infection reported as adverse event was similar in patients treated with empagliflozin 25 mg and placebo and higher in patients treated with empagliflozin 10 mg (see section 4.8). Complicated urinary tract infections (including serious urinary tract infections, pyelonephritis or urosepsis) occurred at a similar frequency in patients treated with empagliflozin compared to placebo.

Pyelonephritis and urosepsis were not reported from the clinical trials in patients treated with Glyxambi. However, temporary interruption of Glyxambi should be considered in patients with complicated urinary tract infections.

Lower limb amputations

An increase in cases of lower limb amputation (primarily of the toe) has been observed in ongoing long-term clinical studies with another SGLT2 inhibitor. It is unknown whether this constitutes a class effect. Like for all diabetic patients it is important to counsel patients on routine preventative foot-care.

Hepatic injury

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

Cardiac failure

Experience with empagliflozin in New York Heart Association (NYHA) class I-II is limited, and there is no experience in clinical studies with empagliflozin in NYHA class III-IV. In the EMPA-REG OUTCOME study, 10.1 % of the patients were reported with cardiac failure at baseline. The reduction of cardiovascular death in these patients was consistent with the overall study population.

Urine laboratory assessments

Due to the mechanism of action of empagliflozin, patients taking Glyxambi will test positive for glucose in their urine.

Elevated haematocrit

Haematocrit increase was observed with empagliflozin treatment (see section 4.8).

Elderly

A higher risk of volume depletion adverse reactions were reported in patients aged 75 years and older, treated with empagliflozin, especially at 25 mg/day (see section 4.8). Therefore, special attention should be given to their volume intake in case of co-administered medicinal products which may lead to volume depletion (e.g. diuretics, ACE inhibitors). Therapeutic experience is limited with Glyxambi in patients > 75 years of age, and, no experience is available in patients aged 85 years and older. Initiation of therapy with Glyxambi in this population is not recommended (see section 4.2).

Bullous pemphigoid

There have been post-marketing reports of bullous pemphigoid in patients taking linagliptin. If bullous pemphigoid is suspected, Glyxambi should be discontinued.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug interaction studies have been performed with Glyxambi and other medicinal products; however, such studies have been conducted with the individual active substances. Based on results of pharmacokinetic studies, no dose adjustment of Glyxambi is recommended when co-administered with commonly prescribed medicinal products, except those mentioned below.

Pharmacodynamic interactions

Insulin and sulphonylureas

Insulin and sulphonylureas may increase the risk of hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of insulin or sulphonylureas may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with Glyxambi (see sections 4.2, 4.4 and 4.8).

Diuretics

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

Pharmacokinetic interactions

Effects of other medicinal products on empagliflozin

Empagliflozin is mainly excreted unchanged. A minor fraction is metabolised via uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases (UGT); therefore, a clinically relevant effect of UGT inhibitors on empagliflozin is not expected (see section 5.2). The effect of UGT induction on empagliflozin has not been studied. Co-administration with known inducers of UGT enzymes should be avoided because of a risk of decreased efficacy of empagliflozin.

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

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

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

Interaction studies suggest that the pharmacokinetics of empagliflozin were not influenced by co-administration with metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemide and hydrochlorothiazide.

Effects of empagliflozin on other medicinal products

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

Effects of other medicinal products on linagliptin

Co-administration of rifampicin decreased linagliptin exposure by 40 %, suggesting that the efficacy of linagliptin may be reduced when administered in combination with a strong P-glycoprotein (P-gp) or cytochrome P450 (CYP) isozyme CYP3A4 inducer, particularly if these are administered long-term (see section 5.2). Co-administration with other potent inducers of P-gp and CYP3A4, such as carbamazepine, phenobarbital and phenytoin, has not been studied.

Co-administration of a single 5 mg oral dose of linagliptin and multiple 200 mg oral doses of ritonavir, a potent inhibitor of P-glycoprotein and CYP3A4, increased the AUC and C_{\max} of linagliptin approximately twofold and threefold, respectively. The unbound concentrations, which are usually less

than 1 % at the therapeutic dose of linagliptin, were increased 4 to 5-fold after co-administration with ritonavir. Simulations of steady-state plasma concentrations of linagliptin with and without ritonavir indicated that the increase in exposure will be not associated with an increased accumulation. These changes in linagliptin pharmacokinetics were not considered to be clinically relevant. Therefore, clinically relevant interactions would not be expected with other P-glycoprotein / CYP3A4 inhibitors.

Interaction studies conducted in healthy volunteers suggest that the pharmacokinetics of linagliptin were not influenced by co-administration with metformin and glibenclamide.

Effects of linagliptin on other medicinal products

Linagliptin is a weak competitive and a weak to moderate mechanism-based inhibitor of CYP isozyme CYP3A4, but does not inhibit other CYP isozymes. It is not an inducer of CYP isozymes. Linagliptin is a P-glycoprotein substrate, and inhibits P-glycoprotein mediated transport of digoxin with low potency.

Linagliptin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of metformin, glibenclamide, simvastatin, pioglitazone, warfarin, digoxin, empagliflozin or oral contraceptives providing *in vivo* evidence of a low propensity for causing drug interactions with substrates of CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp and organic cationic transporter (OCT).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

The effects of Glyxambi on pregnancy, breast-feeding and fertility are not known. Effects related to the individual active substances are described below.

Pregnancy

There are no data from the use of empagliflozin and linagliptin in pregnant women.

Animal studies show that empagliflozin and linagliptin cross the placenta during late gestation, but do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to early embryonic development with either empagliflozin or linagliptin (see section 5.3). Animal studies with empagliflozin have shown adverse effects on postnatal development (see section 5.3). As a precautionary measure it is preferable to avoid the use of Glyxambi during pregnancy.

Breast-feeding

No data in humans are available on excretion of empagliflozin and linagliptin into milk. Available non-clinical data in animals have shown excretion of empagliflozin and linagliptin in milk. A risk to newborns or infants cannot be excluded. Glyxambi should not be used during breast-feeding.

Fertility

No studies on the effect on human fertility have been conducted with Glyxambi or with the individual active substances. Non-clinical studies with empagliflozin and linagliptin as single agents do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Glyxambi has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines, in particular when Glyxambi is used in combination with other antidiabetic medicinal products known to cause hypoglycaemia (e.g. insulin and analogues, sulphonylureas).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequent adverse reaction was urinary tract infection (7.5 % with Glyxambi 10 mg empagliflozin / 5 mg linagliptin and 8.5 % with Glyxambi 25 mg empagliflozin / 5 mg linagliptin) (see Description of selected adverse reactions). The most serious adverse reactions were ketoacidosis (< 0.1%), pancreatitis (0.2%), hypersensitivity (0.6%), and hypoglycaemia (2.4%) (see section 4.4).

Overall, the safety profile of Glyxambi was in line with the safety profiles of the individual active substances (empagliflozin and linagliptin). No additional adverse reactions were identified with Glyxambi.

The adverse reactions shown in the table below (see Table 1) are listed by system organ class and are based on the safety profiles of empagliflozin and linagliptin monotherapy. The information about adverse reactions not reported in Glyxambi clinical trials is based on the experience from empagliflozin and linagliptin. Adverse reactions marked with an asterisk (*) are further discussed in section “Description of selected adverse reactions” below.

Tabulated list of adverse reactions

Frequency categories are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1 Adverse reactions

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Common	Urinary tract infection ^{1,*}
	Common	Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infections ^{1,*}
	Common	Nasopharyngitis ²
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity ²
	Uncommon	Angioedema ³ , urticaria ^{3,4}
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hypoglycaemia (when used with sulphonylurea or insulin)*
	Common	Thirst
	Rare	Diabetic ketoacidosis ^{4,#}
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Cough ²
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Pancreatitis ²
	Rare	Mouth ulceration ³
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Pruritus ¹
	Common	Rash ^{3,4}
	Not known	Bullous pemphigoid ³
Vascular disorders	Uncommon	Volume depletion ^{1,*}
Renal and urinary disorders	Common	Increased urination ^{1,*}
	Uncommon	Dysuria ¹
Investigations	Common	Increased amylase ²
	Common	Lipase increased ²
	Uncommon	Haematocrit increased ^{1,5}
	Uncommon	Serum lipids increased ^{1,6}
	Uncommon	Blood creatinine increased/Glomerular filtration rate decreased ^{1,*}

¹ derived from empagliflozin experiences

² derived from linagliptin experiences

³ derived from linagliptin postmarketing experience

⁴ derived from empagliflozin postmarketing experience

⁵ Mean changes from baseline in haematocrit were 3.3% and 4.2% for Glyxambi 10 mg/5 mg and 25 mg/5 mg, respectively, compared to 0.2% for placebo. In a clinical trial with empagliflozin, haematocrit values returned towards baseline values after a follow-up period of 30 days after treatment stop.

⁶ Mean percent increases from baseline for Glyxambi 10 mg/5 mg and 25 mg/5 mg versus placebo, respectively, were total cholesterol 3.2% and 4.6% versus 0.5%; HDL-cholesterol 8.5% and 6.2% versus 0.4%; LDL-cholesterol 5.8% and 11.0% versus 3.3%; triglycerides -0.5% and 3.3% versus 6.4 %.

[#] see section 4.4

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia

In pooled clinical trials of Glyxambi in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on background metformin, the frequency of the reported hypoglycaemic events was 2.4 %. The incidence of confirmed hypoglycaemic events was low (< 1,5 %). There was no notable difference of the incidence in patients treated with different dose strengths of Glyxambi compared to the treatment with empagliflozin or linagliptin.

One patient administered Glyxambi experienced a confirmed (investigator-defined), major hypoglycaemic event (defined as an event requiring assistance) in the active- or placebo-controlled trials (overall frequency 0,1 %).

Based on the experience with empagliflozin and linagliptin, an increase of the risk of hypoglycaemia is expected with the concomitant treatment of insulin and /or sulphonylurea (see section 4.4 and information below)

Hypoglycaemia with empagliflozin

The frequency of hypoglycaemia depended on the background therapy in the respective studies and was similar for empagliflozin and placebo as monotherapy, as add-on to metformin, and as add-on to pioglitazone +/- metformin. The frequency of patients with hypoglycaemia was increased in patients treated with empagliflozin compared to placebo when given as add-on to metformin plus sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 16.1 %, empagliflozin 25 mg: 11.5 %, placebo: 8.4 %), add-on to basal insulin +/- metformin and +/-sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 19.5 %, empagliflozin 25 mg: 28.4 %, placebo: 20.6 % during initial 18 weeks treatment when insulin could not be adjusted; empagliflozin 10 mg and 25 mg: 36.1 %, placebo 35.3 % over the 78 week trial), and add-on to MDI insulin with or without metformin (empagliflozin 10 mg: 39.8 %, empagliflozin 25 mg: 41.3 %, placebo: 37.2 % during initial 18 weeks treatment when insulin could not be adjusted; empagliflozin 10 mg: 51.1 %, empagliflozin 25 mg: 57.7 %, placebo: 58 % over the 52-week trial).

Major hypoglycaemia with empagliflozin (events requiring assistance)

The frequency of patients with major hypoglycaemic events was low (< 1 %) and similar for empagliflozin and placebo as monotherapy, as add-on to metformin +/- sulphonylurea, and as add-on to pioglitazone +/- metformin.

The frequency of patients with major hypoglycaemic events was increased in patients treated with empagliflozin compared to placebo when given as add-on to basal insulin +/- metformin and +/-sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1.3 %, placebo: 0 % during initial 18 weeks treatment when insulin could not be adjusted; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1.3 %, placebo 0 % over the 78-week trial), and add-on to MDI insulin with or without metformin (empagliflozin 10 mg: 1.6 %, empagliflozin 25 mg: 0.5 %, placebo: 1.6 % during initial 18 weeks treatment when insulin could not be adjusted and over the 52-week trial).

Hypoglycaemia with linagliptin

The most frequently reported adverse event in clinical trials with linagliptin was hypoglycaemia observed under the triple combination, linagliptin plus metformin plus sulphonylurea (22.9 % vs 14.8 % in placebo).

Hypoglycaemias in the placebo-controlled studies (10.9 %; N=471) were mild (80 %; N=384), moderate (16.6 %; N=78) or severe (1.9 %; N=9).

Urinary tract infection

In clinical trials with Glyxambi, there was no notable difference of the frequency of urinary tract infections in patients treated with Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8.5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7.5 %) compared to the patients treated with empagliflozin and linagliptin. The frequencies have been comparable to those reported from the empagliflozin clinical trials (see also section 4.4).

In empagliflozin trials, the overall frequency of urinary tract infection was similar in patients treated with empagliflozin 25 mg and placebo (7.0 % and 7.2 %), and higher in patients treated with empagliflozin 10 mg (8.8 %). Similar to placebo, urinary tract infection was reported more frequently for empagliflozin in patients with a history of chronic or recurrent urinary tract infections. The intensity of urinary tract infections was similar to placebo for mild, moderate and severe intensity reports. Urinary tract infection was reported more frequently in female patients treated with empagliflozin compared to placebo, but not in male patients.

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infection

In clinical trials with Glyxambi, genital infections in patients treated with Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3.0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2.5 %) were reported more frequently than for linagliptin but less frequently than for empagliflozin. Overall, the frequencies for Glyxambi have been comparable to those reported from the empagliflozin clinical trials.

In empagliflozin trials, vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infections were reported more frequently for empagliflozin 10 mg (4.0 %) and empagliflozin 25 mg (3.9 %) compared to placebo (1.0 %). These infections were reported more frequently for empagliflozin compared to placebo in female patients, and the difference in frequency was less pronounced in male patients. The genital tract infections were mild and moderate in intensity, none was severe in intensity.

Increased urination

In clinical trials with Glyxambi, increased urination in patients treated with Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2.6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1.4 %) was reported more frequently than for linagliptin and with similar frequency than for empagliflozin. Overall, the frequencies for Glyxambi have been comparable to those reported from the empagliflozin clinical trials.

In clinical trials with empagliflozin, increased urination (including the predefined terms pollakiuria, polyuria, nocturia) was observed at higher frequencies in patients treated with empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.5 %, empagliflozin 25 mg: 3.3 %) compared to placebo (1.4 %). Increased urination was mostly mild or moderate in intensity. The frequency of reported nocturia was comparable between placebo and empagliflozin (< 1 %).

Volume depletion

In clinical trials with Glyxambi, there was no notable difference in the frequency of volume depletion in patients treated with Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0.4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0.8 %) compared to the patients treated with empagliflozin and linagliptin. The frequencies have been comparable to those reported from the empagliflozin clinical trials.

In clinical trials with empagliflozin, the overall frequency of volume depletion (including the predefined terms blood pressure (ambulatory) decreased, blood pressure systolic decreased, dehydration, hypotension, hypovolaemia, orthostatic hypotension, and syncope) was similar in patients treated with empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0.6 %, empagliflozin 25 mg: 0.4 %) and placebo (0.3 %). The frequency of volume depletion events was increased in patients 75 years and older treated with empagliflozin 10 mg (2.3 %) or empagliflozin 25 mg (4.3 %) compared to placebo (2.1 %).

Blood creatinine increased/Glomerular filtration rate decreased

In clinical trials with Glyxambi, the frequency of patients with increased blood creatinine (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0.4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%) and decreased glomerular filtration rate (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0.4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0.6%) has been comparable to those reported from the empagliflozin clinical trials.

The overall frequency of patients with increased blood creatinine and decreased glomerular filtration rate were similar between empagliflozin and placebo (blood creatinine increased: empagliflozin 10 mg 0.6%, empagliflozin 25 mg 0.1%, placebo 0.5%; glomerular filtration rate decreased: empagliflozin 10 mg 0.1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0.3%).

Elderly

In clinical trials, nineteen patients 75 years or older were treated with Glyxambi. No patient was older than 85 years. The safety profile of Glyxambi did not differ in the elderly. Based on empagliflozin experiences, elderly patients may be at increased risk of volume depletion (see sections 4.2, 4.4 and 5.2)

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

Symptoms

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

During controlled clinical trials in healthy subjects, single doses of up to 600 mg linagliptin (equivalent to 120 times the recommended dose) were generally well tolerated. There is no experience with doses above 600 mg in humans.

Treatment

In the event of an overdose, it is reasonable to employ the usual supportive measures, e.g., remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employ clinical monitoring and institute clinical measures as required.

The removal of empagliflozin by haemodialysis has not been studied. Linagliptin is not expected to be eliminated to a therapeutically significant degree by haemodialysis or peritoneal dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, combinations of oral blood glucose lowering drugs, ATC code: A10BD19

Mechanism of action

Glyxambi combines two antihyperglycaemic medicinal products with complementary mechanisms of action to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes: empagliflozin, a sodium-glucose co-transporter (SGLT2) inhibitor, and linagliptin, DPP-4 inhibitor.

Empagliflozin

Empagliflozin is a reversible, highly potent (IC_{50} of 1.3 nmol) and selective competitive inhibitor of SGLT2. Empagliflozin does not inhibit other glucose transporters important for glucose transport into peripheral tissues and is 5,000 times more selective for SGLT2 versus SGLT1, the major transporter responsible for glucose absorption in the gut.

SGLT2 is highly expressed in the kidney, whereas expression in other tissues is absent or very low. It is responsible, as the predominant transporter, for the reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. In patients with type 2 diabetes and hyperglycaemia a higher amount of glucose is filtered and reabsorbed.

Empagliflozin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus by reducing renal glucose re-absorption. The amount of glucose removed by the kidney through this glucuretic mechanism is dependent upon the blood glucose concentration and GFR. Inhibition of SGLT2 in patients with type 2 diabetes mellitus and hyperglycaemia leads to excess glucose excretion in the urine. In addition, initiation of empagliflozin increases excretion of sodium resulting in osmotic diuresis and reduced intravascular volume.

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

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

Linagliptin

Linagliptin is an inhibitor of the enzyme DPP-4 an enzyme which is involved in the inactivation of the incretin hormones GLP-1 and GIP (glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulintropic polypeptide). These hormones are rapidly degraded by the enzyme DPP-4. Both incretin hormones are involved in the physiological regulation of glucose homeostasis. Incretins are secreted at a low basal level throughout the day and levels rise immediately after meal intake. GLP-1 and GIP increase insulin biosynthesis and secretion from pancreatic beta cells in the presence of normal and elevated blood glucose levels. Furthermore GLP-1 also reduces glucagon secretion from pancreatic alpha cells, resulting in a reduction in hepatic glucose output. Linagliptin binds very effectively to DPP-4 in a

reversible manner and thus leads to a sustained increase and a prolongation of active incretin levels. Linagliptin glucose-dependently increases insulin secretion and lowers glucagon secretion thus resulting in an overall improvement in the glucose homeostasis. Linagliptin binds selectively to DPP-4 and exhibits a > 10,000-fold selectivity versus DPP-8 or DPP-9 activity *in vitro*.

Clinical efficacy and safety

A total of 2,173 patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycaemic control were treated in clinical studies to evaluate the safety and efficacy of Glyxambi; 1,005 patients were treated with Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin or 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin. In clinical trials, patients were treated for up to 24 or 52 weeks.

Glyxambi added to metformin

In a factorial design study patients inadequately controlled on metformin were treated for 24-weeks with Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg or linagliptin 5 mg. The treatment with Glyxambi resulted in statistically significant improvements in HbA_{1c} and fasting plasma glucose (FPG) compared to linagliptin 5 mg and also compared to empagliflozin 10 mg or 25 mg. Glyxambi also provided statistically significant improvements in body weight compared to linagliptin 5 mg.

Table 2 Efficacy parameters in clinical study comparing Glyxambi to individual active substances as add-on therapy in patients inadequately controlled on metformin

	Glyxambi 25 mg / 5 mg	Glyxambi 10 mg / 5 mg	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Primary endpoint: HbA_{1c} (%) – 24 weeks					
Number of patients analysed	134	135	140	137	128
Baseline mean (SE)	7.90 (0.07)	7.95 (0.07)	8.02 (0.07)	8.00 (0.08)	8.02 (0.08)
Change from baseline at week 24 ¹ :					
- adjusted mean ² (SE)	-1.19 (0.06)	-1.08 (0.06)	-0.62 (0.06)	-0.66 (0.06)	-0.70 (0.06)
Comparison vs. empagliflozin ¹ :	vs. 25 mg	vs. 10 mg	--	--	--
- adjusted mean ² (SE)	-0.58 (0.09)	-0.42 (0.09)			
- 95.0 % CI	-0.75, -0.41	-0.59, -0.25			
- p-value	<0.0001	<0.0001			
Comparison vs. linagliptin 5 mg ¹ :			--	--	--
- adjusted mean ² (SE)	-0.50 (0.09)	-0.39 (0.09)			
- 95.0 % CI	-0.67, -0.32	-0.56, -0.21			
- p-value	<0.0001	<0.0001			

¹ Last observation (prior to glycaemic rescue) carried forward (LOCF)

² Mean adjusted for baseline value and stratification

In a pre-specified subgroup of patients with baseline HbA_{1c} greater or equal than 8.5 %, the reduction from baseline in HbA_{1c} at 24 weeks with Glyxambi 25 mg/5 mg was -1.8 % (p<0.0001 versus linagliptin 5 mg, p<0.001 versus empagliflozin 25 mg) and with Glyxambi 10 mg/ 5 mg -1.6 % (p<0.01 versus linagliptin 5 mg, n.s. versus empagliflozin 10 mg).

Overall, the effects on HbA_{1c} reduction observed at 24 weeks were sustained at week 52.

Empagliflozin in patients inadequately controlled on metformin and linagliptin

In patients inadequately controlled on maximally tolerated doses of metformin, open label linagliptin 5 mg was added for 16 weeks. In patients inadequately controlled after this 16 week period, patients received double-blind treatment with either empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg or placebo for 24-weeks. After this double-blind period, treatment with both empagliflozin 10 mg and empagliflozin 25 mg provided statistically significant improvements in HbA_{1c}, FPG and body weight compared to

placebo; all patients continued treatment with metformin and linagliptin 5 mg during the study. A statistically significant greater number of patients with a baseline HbA_{1c} ≥ 7.0 % treated with both doses of empagliflozin achieved a target HbA_{1c} of <7 % compared to placebo (see Table 3). After 24-weeks treatment with empagliflozin, both systolic and diastolic blood pressures were reduced, -2.6/-1.1 mmHg (n.s. versus placebo for SBP and DBP) for empagliflozin 25 mg and -1.3/-0.1 mmHg (n.s. versus placebo for SBP and DBP) for empagliflozin 10 mg.

After 24 weeks, rescue therapy was used in 4 (3.6 %) patients treated with empagliflozin 25 mg and in 2 (1.8 %) patients treated with empagliflozin 10 mg, compared to 13 (12.0 %) patients treated with placebo (all patients on background metformin + linagliptin 5 mg).

Table 3 Efficacy parameters in the clinical study comparing empagliflozin to placebo as add-on therapy in patients inadequately controlled on metformin and linagliptin 5 mg

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) - 24 weeks³			
N	109	110	106
Baseline (mean)	7.97	7.97	7.96
Change from baseline (adjusted mean)	-0.65	-0.56	0.14
Comparison vs. placebo (adjusted mean) (95 % CI) ²	-0.79 (-1.02, -0.55) p<0.0001	-0.70 (-0.93, -0.46) p<0.0001	
Body Weight-24 weeks³			
N	109	110	106
Baseline (mean) in kg	88.4	84.4	82.3
Change from baseline (adjusted mean)	-3.1	-2.5	-0.3
Comparison vs. placebo (adjusted mean) (95 % CI) ¹	-2.8 (-3.5, -2.1) p<0.0001	-2.2 (-2.9, -1.5) p<0.0001	
Patients (%) achieving HbA_{1c} <7 % with baseline HbA_{1c} ≥ 7 % - 24 weeks⁴			
N	100	107	100
Patients (%) achieving A1C <7 %	37.0	32.7	17.0
Comparison vs. placebo (odds ratio) (95 % CI) ⁵	4.0 (1.9, 8.7)	2.9 (1.4, 6.1)	

¹ Patients randomized to the empagliflozin 10 mg or 25 mg groups were receiving Glyxambi 10 mg/5 mg or 25 mg/5 mg with background metformin

² Patients randomized to the placebo group were receiving the placebo plus linagliptin 5 mg with background metformin

³ Mixed-effects models for repeated measurements (MMRM) on FAS (OC) includes baseline HbA_{1c}, baseline eGFR (MDRD), geographical region, visit treatment, and treatment by visit interaction. For FPG, baseline FPG is also included. For weight, baseline weight is also included.

⁴ Not evaluated for statistical significance; not part of sequential testing procedure for the secondary endpoints

⁵ Logistic regression on FAS (NCF) includes baseline HbA_{1c}, baseline eGFR (MDRD), geographical region, and treatment; based on patients with HbA_{1c} of 7 % and above at baseline

In a pre-specified subgroup of patients with baseline HbA_{1c} greater or equal than 8.5 % the reduction from baseline in HbA_{1c} with empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg was -1.3 % at 24 weeks (p<0.0001 versus placebo and linagliptin 5 mg) and with empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg -1.3 % at 24 weeks (p<0.0001 versus placebo and linagliptin 5 mg).

Linagliptin 5 mg in patients inadequately controlled on metformin and empagliflozin 10 mg or empagliflozin 25 mg

In patients inadequately controlled on maximally tolerated doses of metformin, open label empagliflozin 10 mg or empagliflozin 25 mg was added for 16 weeks. In patients inadequately controlled after this 16 week period, patients received double-blind treatment with either linagliptin 5 mg or placebo for 24-weeks. After this double-blind period, treatment in both populations (metformin + empagliflozin 10 mg and metformin + empagliflozin 25 mg) linagliptin 5 mg provided statistically significant improvements in HbA_{1c} compared to placebo; all patients continued treatment with metformin and empagliflozin during the study. A statistically significant greater number of patients with a baseline HbA_{1c} ≥ 7.0 % and treated with linagliptin achieved a target HbA_{1c} of < 7 % compared to placebo (see Table 4).

Table 4 Efficacy parameters in clinical studies comparing Glyxambi 10 mg/5 mg to empagliflozin 10 mg as well as Glyxambi 25 mg/5 mg to empagliflozin 25 mg as add-on therapy in patients inadequately controlled on empagliflozin 10 mg/25 mg and metformin

	Metformin + empagliflozin 10 mg		Metformin + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 weeks¹				
N	122	125	109	108
Baseline (mean)	8.04	8.03	7.82	7.88
Change from baseline (adjusted mean)	-0.53	-0.21	-0.58	-0.10
Comparison vs. placebo (adjusted mean) (95 % CI)	-0.32 (-0.52, -0.13) p=0.0013		-0.47 (-0.66, -0.28) p<0.0001	
Patients (%) achieving HbA_{1c} <7 % with baseline HbA_{1c} ≥ 7 % – 24 weeks²				
N	116	119	100	107
Patients (%) achieving HbA _{1c} <7 %	25.9	10.9	36.0	15.0
Comparison vs. placebo (odds ratio) (95 % CI) ³	3.965 (1.771, 8.876) p=0.0008		4.429 (2.097, 9.353) p<0.0001	

Patients randomized to the linagliptin 5 mg group were receiving either fixed dose combination tablets Glyxambi 10 mg/5 mg plus metformin or fixed dose combination tablets Glyxambi 25 mg/5 mg plus metformin; patients randomized to the placebo group were receiving placebo plus empagliflozin 10 mg plus metformin or placebo plus empagliflozin 25 mg plus metformin

¹ MMRM model on FAS (OC) includes baseline HbA_{1c}, baseline eGFR (MDRD), geographical region, visit, treatment, and treatment by visit interaction. For FPG, baseline FPG is also included.

² Not evaluated for statistical significance; not part of sequential testing procedure for the secondary endpoints

³ Logistic regression on FAS (NCF) includes baseline HbA_{1c}, baseline eGFR (MDRD), geographical region, and treatment; based on patients with HbA_{1c} of 7 % and above at baseline

Cardiovascular safety

The double-blind, placebo-controlled EMPA-REG OUTCOME study compared pooled doses of empagliflozin 10 mg and 25 mg with placebo as adjunct to standard care therapy in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. A total of 7020 patients were treated (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) and followed for a median of 3.1 years. The mean age was 63 years, the mean HbA_{1c} was 8.1 %, and 71.5 % were male. At baseline, 74 % of patients were being treated with metformin, 48 % with insulin, and 43 % with a sulfonylurea. About half of the patients (52.2 %) had an eGFR of 60-90 ml/min/1.73 m², 17.8 % of 45-60 ml/min/1.73 m² and 7.7 % of 30-45 ml/min/1.73 m².

At week 12, an adjusted mean (SE) improvement in HbA_{1c} when compared to baseline of 0.11 % (0.02) in the placebo group, 0.65 % (0.02) and 0.71 % (0.02) in the empagliflozin 10 and 25 mg groups was observed. After the first 12 weeks glycaemic control was optimized independent of investigative treatment. Therefore the effect was attenuated at week 94, with an adjusted mean (SE)

improvement in HbA1c of 0.08 % (0.02) in the placebo group, 0.50 % (0.02) and 0.55 % (0.02) in the empagliflozin 10 and 25 mg groups.

Empagliflozin was superior in reducing the primary combined endpoint of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or non-fatal stroke, as compared with placebo. The treatment effect was driven by a significant reduction in cardiovascular death with no significant change in non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The reduction of cardiovascular death was comparable for empagliflozin 10 mg and 25 mg and confirmed by an improved overall survival (see Table 5).

Table 5 Treatment effect for the primary composite endpoint, its components and mortality^a

	Placebo	Empagliflozin ^b
N	2333	4687
Time to first event of CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke) N (%)	282 (12.1)	490 (10.5)
Hazard ratio vs. placebo (95.02% CI)*		0.86 (0.74, 0.99)
p-value for superiority		0.0382
CV Death N (%)	137 (5.9)	172 (3.7)
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.62 (0.49, 0.77)
p-value		<0.0001
Non-fatal MI N (%)	121 (5.2)	213 (4.5)
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.87 (0.70, 1.09)
p-value		0.2189
Non-fatal stroke N (%)	60 (2.6)	150 (3.2)
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		1.24 (0.92, 1.67)
p-value		0.1638
All-cause mortality N (%)	194 (8.3)	269 (5.7)
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.68 (0.57, 0.82)
p-value		<0.0001
Non-CV mortality N (%)	57 (2.4)	97 (2.1)
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.84 (0.60, 1.16)

CV = cardiovascular, MI = myocardial infarction

^a Treated set (TS), i.e. patients who had received at least one dose of study drug

^b Pooled doses of empagliflozin 10 mg and 25 mg

* Since data from the trial were included in an interim analysis, a two-sided 95.02% confidence interval applied which corresponds to a p-value of less than 0.0498 for significance.

In a prospective, pre-specified meta-analysis of independently adjudicated cardiovascular events in patients with type 2 diabetes from 19 clinical studies of linagliptin involving 9,459 patients, linagliptin did not increase cardiovascular risk.

The efficacy for preventing cardiovascular mortality has not been conclusively established in users of DPP-4 inhibitors or in Black patients because the representation of these groups in the EMPA-REG OUTCOME study was limited.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Glyxambi in all subsets of the paediatric population in type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The rate and extent of absorption of empagliflozin and linagliptin in Glyxambi are equivalent to the bioavailability of empagliflozin and linagliptin when administered as individual tablets. The pharmacokinetics of empagliflozin and linagliptin as single agents have been extensively characterized in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. Pharmacokinetics were generally similar in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes.

Glyxambi showed a similar food effect as the individual active substances. Glyxambi can therefore be

taken with or without food.

Empagliflozin

Absorption

After oral administration, empagliflozin was rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring at a median t_{\max} of 1.5 hours post dose. Thereafter, plasma concentrations declined in a biphasic manner with a rapid distribution phase and a relatively slow terminal phase. The steady state mean plasma area under the concentration-time curve (AUC) and C_{\max} were 1,870 nmol.h and 259 nmol/L with empagliflozin 10 mg and 4,740 nmol.h and 687 nmol/L with empagliflozin 25 mg once daily. Systemic exposure of empagliflozin increased in a dose proportional manner. The single dose and steady state pharmacokinetic parameters of empagliflozin were similar suggesting linear pharmacokinetics with respect to time.

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

Distribution

The apparent steady-state volume of distribution was estimated to be 73.8 L based on the population pharmacokinetic analysis. Following administration of an oral [^{14}C]-empagliflozin solution to healthy volunteers, the red blood cell partitioning was approximately 37 % and plasma protein binding was 86 %.

Biotransformation

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

Elimination

Based on the population pharmacokinetic analysis, the apparent terminal elimination half life of empagliflozin was estimated to be 12.4 hours and apparent oral clearance was 10.6 L/hour. The inter subject and residual variabilities for empagliflozin oral clearance were 39.1 % and 35.8 %, respectively. With once daily dosing, steady state plasma concentrations of empagliflozin were reached by the fifth dose. Consistent with the half life, up to 22 % accumulation, with respect to plasma AUC, was observed at steady state.

Following administration of an oral [^{14}C]-empagliflozin solution to healthy volunteers, approximately 96 % of the drug-related radioactivity was eliminated in faeces (41 %) or urine (54 %). The majority of drug-related radioactivity recovered in faeces was unchanged parent drug and approximately half of drug related radioactivity excreted in urine was unchanged parent drug.

Linagliptin

Absorption

After oral administration of a 5 mg dose to healthy volunteers or patients, linagliptin was rapidly absorbed, with peak plasma concentrations (median T_{\max}) occurring 1.5 hours post-dose.

After once daily dosing of 5 mg linagliptin, steady-state plasma concentrations are reached by the third dose. Plasma AUC of linagliptin increased approximately 33 % following 5 mg doses at steady-state

compared to the first dose. The intra-subject and inter-subject coefficients of variation for linagliptin AUC were small (12.6 % and 28.5 %, respectively). Due to the concentration dependent binding of linagliptin to DPP-4, the pharmacokinetics of linagliptin based on total exposure is not linear; indeed total plasma AUC of linagliptin increased in a less than dose-proportional manner while unbound AUC increases in a roughly dose-proportional manner.

The absolute bioavailability of linagliptin is approximately 30 %. Co-administration of a high-fat meal with linagliptin prolonged the time to reach C_{max} by 2 hours and lowered C_{max} by 15 % but no influence on AUC_{0-72h} was observed. No clinically relevant effect of C_{max} and T_{max} changes is expected; therefore linagliptin may be administered with or without food.

The steady state plasma $AUC_{\tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ concentrations of linagliptin were 153 nmol*hr/L and 12.9 nmol/L for linagliptin 5 mg once daily for 7 days.

Distribution

As a result of tissue binding, the mean apparent volume of distribution at steady-state following a single 5 mg intravenous dose of linagliptin to healthy subjects is approximately 1,110 litres, indicating that linagliptin extensively distributes to the tissues. Plasma protein binding of linagliptin is concentration-dependent, decreasing from about 99 % at 1 nmol/L to 75-89 % at ≥ 30 nmol/L, reflecting saturation of binding to DPP-4 with increasing concentration of linagliptin. At high concentrations, where DPP-4 is fully saturated, 70-80 % of linagliptin was bound to other plasma proteins than DPP-4, hence 30-20 % were unbound in plasma.

Biotransformation

Following a [^{14}C] linagliptin oral 10 mg dose, approximately 5 % of the radioactivity was excreted in urine. Metabolism plays a subordinate role in the elimination of linagliptin. One main metabolite with a relative exposure of 13.3 % of linagliptin at steady-state was detected which was found to be pharmacologically inactive and thus to not contribute to the plasma DPP-4 inhibitory activity of linagliptin.

Elimination

Plasma concentrations of linagliptin decline in a triphasic manner with a long terminal half-life (terminal half-life for linagliptin more than 100 hours) that is mostly related to the saturable, tight binding of linagliptin to DPP-4 and does not contribute to the accumulation of the medicinal product. The effective half-life for accumulation of linagliptin, as determined from oral administration of multiple doses of 5 mg linagliptin, is approximately 12 hours.

Following administration of an oral [^{14}C] linagliptin dose to healthy subjects, approximately 85 % of the administered radioactivity was eliminated in faeces (80 %) or urine (5 %) within 4 days of dosing. Renal clearance at steady-state was approximately 70 mL/min.

Renal impairment

Empagliflozin

In patients with mild, moderate or severe renal impairment ($eGFR < 30$ to < 90 mL/min/1.73 m²) and patients with kidney failure or end stage renal disease (ESRD), AUC of empagliflozin increased by approximately 18 %, 20 %, 66 %, and 48 %, respectively compared to subjects with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were similar in subjects with moderate renal impairment and kidney failure/ESRD compared to patients with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were roughly 20 % higher in subjects with mild and severe renal impairment as compared to subjects with normal renal function. The population pharmacokinetic analysis showed that the apparent oral clearance of empagliflozin decreased with a decrease in $eGFR$ leading to an increase in drug exposure (see section 4.2).

Linagliptin

A multiple-dose, open-label study was conducted to evaluate the pharmacokinetics of linagliptin (5 mg dose) in patients with varying degrees of chronic renal insufficiency compared to subjects with normal renal function. The study included patients with renal insufficiency classified on the basis of creatinine clearance as mild (50 to <80 mL/min), moderate (30 to <50 mL/min), and severe (<30 mL/min), as well as patients with ESRD on haemodialysis. In addition patients with T2DM and severe renal impairment (<30 mL/min) were compared to T2DM patients with normal renal function.

Under steady-state conditions, linagliptin exposure in patients with mild renal impairment was comparable to healthy subjects. In moderate renal impairment, a moderate increase in exposure of about 1.7-fold was observed compared with control. Exposure in T2DM patients with severe RI was increased by about 1.4-fold compared to T2DM patients with normal renal function. Steady-state predictions for AUC of linagliptin in patients with ESRD indicated comparable exposure to that of patients with moderate or severe renal impairment. In addition, linagliptin is not expected to be eliminated to a therapeutically significant degree by haemodialysis or peritoneal dialysis (see section 4.2).

Hepatic impairment

Empagliflozin

In patients with mild, moderate and severe hepatic insufficiency (Child-Pugh classification), mean AUC and C_{max} of empagliflozin increased (AUC by 23 %, 47 %, 75 % and C_{max} by 4 %, 23 %, 48 %) compared to subjects with normal hepatic function (see section 4.2).

Linagliptin

In non-diabetic patients with mild, moderate and severe hepatic insufficiency (according to the Child-Pugh classification), mean AUC and C_{max} of linagliptin were similar to healthy subjects following administration of multiple 5 mg doses of linagliptin.

Body mass index

No dosage adjustment is necessary for Glyxambi based on body mass index. Body mass index had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of empagliflozin or linagliptin based on population pharmacokinetic analysis.

Gender

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

Race

No clinically relevant difference in pharmacokinetics of empagliflozin and linagliptin were seen in population pharmacokinetic analysis and dedicated phase I studies.

Elderly

Age did not have a clinically meaningful impact on the pharmacokinetics of empagliflozin or linagliptin based on population pharmacokinetic analysis. Elderly subjects (65 to 80 years) had comparable plasma concentrations of linagliptin compared to younger subjects.

Paediatric patients

Empagliflozin

A paediatric Phase 1 study examined the pharmacokinetics and pharmacodynamics of empagliflozin (5 mg, 10 mg and 25 mg) in children and adolescents ≥ 10 to <18 years of age with type 2 diabetes mellitus. The observed pharmacokinetic and pharmacodynamic responses were consistent with those

found in adult subjects.

Linagliptin

A paediatric Phase 2 study examined the pharmacokinetics and pharmacodynamics of 1 mg and 5 mg linagliptin in children and adolescents ≥ 10 to < 18 years of age with type 2 diabetes mellitus. The observed pharmacokinetic and pharmacodynamic responses were consistent with those found in adult subjects. Linagliptin 5 mg showed superiority over 1 mg with regard to trough DPP-4 inhibition (72% vs 32%, $p=0.0050$) and a numerically larger reduction with regard to adjusted mean change from baseline in HbA1c (-0.63% vs -0.48% , n.s.). Due to the limited nature of the data set the results should be interpreted cautiously.

Drug interactions

No drug interaction studies have been performed with Glyxambi and other medicinal products; however, such studies have been conducted with the individual active substances.

In vitro assessment of empagliflozin

Based on *in vitro* studies, empagliflozin does not inhibit, inactivate, or induce CYP450 isoforms. Empagliflozin does not inhibit UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, or UGT2B7. Drug-drug interactions involving the major CYP450 and UGT isoforms with empagliflozin and concomitantly administered substrates of these enzymes are therefore considered unlikely.

In vitro data suggest that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7.

Empagliflozin is a substrate of the human uptake transporters OAT3, OATP1B1, and OATP1B3, but not Organic Anion Transporter 1 (OAT1) and Organic Cation Transporter 2 (OCT2). Empagliflozin is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP).

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

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

In vitro assessment of linagliptin

Linagliptin was a substrate for OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- and OCTN2, suggesting a possible OATP8-mediated hepatic uptake, OCT2-mediated renal uptake and OAT4-, OCTN1- and OCTN2-mediated renal secretion and reabsorption of linagliptin *in vivo*. OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 and OATP2 activities were slightly to weakly inhibited by linagliptin.

5.3 Preclinical safety data

General toxicity studies in rats up to 13 weeks were performed with the combination of empagliflozin and linagliptin.

Focal areas of hepatocellular necrosis were found in the combination groups at ≥ 15 : 30 mg/kg linagliptin: empagliflozin (3.8 times the clinical exposure for linagliptin and 7.8 times the clinical exposure for empagliflozin) as well as in the group treated with empagliflozin alone but not in the control group. The clinical relevance of this finding remains uncertain.

At exposures sufficiently in excess of exposure in humans after therapeutic doses, the combination of empagliflozin and linagliptin was not teratogenic and did not show maternal toxicity. Adverse effects

on renal development were not observed after administration of empagliflozin alone, linagliptin alone or after administration of the combined products.

Empagliflozin

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

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

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

Empagliflozin did not increase the incidence of tumours in female mice at doses up to 1,000 mg/kg/day, which corresponds to approximately 62-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. Empagliflozin induced renal tumours in male mice at 1,000 mg/kg/day, but not at 300 mg/kg/day, which corresponds to approximately 11-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. The mode of action for these tumours is dependent on the natural predisposition of the male mouse to renal pathology and a metabolic pathway not reflective of humans. The male mouse renal tumours are considered not relevant to humans.

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

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

In a juvenile toxicity study in the rat, when empagliflozin was administered from postnatal day 21 until postnatal day 90, non-adverse, minimal to mild renal tubular and pelvic dilation in juvenile rats was seen only at 100 mg/kg/day, which approximates 11-times the maximum clinical dose of 25 mg. These findings were absent after a 13 weeks drug-free recovery period.

Linagliptin

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

In long-term toxicity studies in rodents and Cynomolgus monkeys, signs of toxicity were observed at exposures greater than 300-times the clinical dose of linagliptin.

Liver, kidneys and gastrointestinal tract are the principal target organs of toxicity in mice and rats. At exposures greater than 1,500-times the clinical exposure, side effects on reproductive organs, thyroid and the lymphoid organs were seen in rats. Strong pseudo-allergic reactions were observed in dogs at medium doses, secondarily causing cardiovascular changes, which were considered dog-specific. Liver, kidneys, stomach, reproductive organs, thymus, spleen, and lymph nodes were target organs of toxicity in Cynomolgus monkeys at more than 450-times the clinical exposure. At more than 100-times clinical exposure, irritation of the stomach was the major finding in monkeys.

Oral 2-year carcinogenicity studies in rats and mice revealed no evidence of carcinogenicity in rats or male mice. A significantly higher incidence of malignant lymphomas only in female mice at the highest dose (>200-times human exposure) is not considered relevant for humans. Based on these studies there is no concern for carcinogenicity in humans.

Linagliptin had no adverse effects on fertility or early embryonic development at exposures greater than 900-times the clinical exposure. Linagliptin administered during the period of organogenesis was not teratogenic. Only at maternally toxic doses, linagliptin caused a slight retardation of skeletal ossification in the rat and increased embryofoetal loss in the rabbit.

In the pre- and postnatal toxicity study with linagliptin in rats, reduced weight gain in offspring was observed at maternal exposures approximately 1,500-times the maximal clinical exposure to linagliptin. No such effect was seen at systemic exposure 49-times the maximal clinical exposure to linagliptin.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glyxambi 10 mg/5 mg film-coated tablets

Tablet core

Mannitol (E421)
Pre-gelatinised starch (maize)
Maize starch
Copovidone (K-value nominally 28)
Crospovidone (Type B)
Talc
Magnesium stearate

Film coating

Hypromellose 2910
Mannitol (E421)
Talc
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 6000
Iron oxide yellow (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg film-coated tablets

Tablet core

Mannitol (E421)
Pre-gelatinised starch (maize)
Maize starch
Copovidone (K-value nominally 28)
Crospovidone (Type B)

Talc
Magnesium stearate

Film coating

Hypromellose 2910
Mannitol (E421)
Talc
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 6000
Iron oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

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

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

Glyxambi 10 mg/5 mg film-coated tablets

EU/1/16/1146/001 (7 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1146/002 (10 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1146/003 (14 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1146/004 (28 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1146/005 (30 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1146/006 (60 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1146/007 (70 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1146/008 (90 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1146/009 (100 x 1 film-coated tablets)

Glyxambi 25 mg/5 mg film-coated tablets

EU/1/16/1146/010 (7 x 1 film-coated tablets)

EU/1/16/1146/011 (10 x 1 film-coated tablets)

EU/1/16/1146/012 (14 x 1 film-coated tablets)

EU/1/16/1146/013 (28 x 1 film-coated tablets)

EU/1/16/1146/014 (30 x 1 film-coated tablets)

EU/1/16/1146/015 (60 x 1 film-coated tablets)

EU/1/16/1146/016 (70 x 1 film-coated tablets)

EU/1/16/1146/017 (90 x 1 film-coated tablets)

EU/1/16/1146/018 (100 x 1 film-coated tablets)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: {DD month YYYY}

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

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

1. 医薬品名

Glyxambi 10 mg/5 mg フィルムコート錠

Glyxambi 25 mg/5 mg フィルムコート錠

2. 定性的及び定量的組成

Glyxambi 10 mg/5 mg フィルムコート錠

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 を含有する。

Glyxambi 25 mg/5 mg フィルムコート錠

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 を含有する。

全添加剤の一覧については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコート錠（錠剤）

Glyxambi 10 mg/5 mg フィルムコート錠

淡黄色、円弧三角形、平坦な表面、はす縁のあるフィルムコート錠。片面に Boehringer Ingelheim のロゴ、反対面に「10/5」が刻印されている（錠剤の寸法：各面 8 mm）。

Glyxambi 25 mg/5 mg フィルムコート錠

淡赤色、円弧三角形、平坦な表面、はす縁のあるフィルムコート錠。片面に Boehringer Ingelheim のロゴ、反対面に「25/5」が刻印されている（錠剤の寸法：各面 8 mm）。

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

エンパグリフロジンとリナグリプチンの配合剤である Glyxambi は、以下のように 18 歳以上の成人の 2 型糖尿病を適応症とする。

- メトホルミン及びスルホニル尿素薬（SU）、あるいはこれらのいずれか、並びに Glyxambi の成分のうちの 1 つによる血糖コントロールが適切でない場合の血糖コントロールの改善
- エンパグリフロジンとリナグリプチンの各単剤の併用によって治療を受けている場合

（併用試験に関するデータについては 4.2, 4.4, 4.5, 5.1 項参照）

4.2 用量及び用法

用量

推奨される開始用量は、1 日 1 回の Glyxambi 10 mg/5 mg（エンパグリフロジン 10 mg とリナグリプチン 5 mg）フィルムコート錠 1 錠である。

この開始用量に忍容性があり、さらに血糖コントロールが必要な患者においては、1日1回の Glyxambi 25 mg/5 mg (エンパグリフロジン 25 mg とリナグリプチン 5 mg) フィルムコート錠 1 錠に増量することができる。

Glyxambi をスルホニル尿素薬又はインスリンと併用する場合、低血糖のリスクを低減するためにスルホニル尿素薬又はインスリンの減量を検討すること (4.4, 4.5, 4.8 項参照)。

エンパグリフロジン (1日用量 10 mg 又は 25 mg) とリナグリプチン (1日用量 5 mg) の併用から Glyxambi へ変更する患者には、同じ1日用量のエンパグリフロジン及びリナグリプチンに切り替えること。メトホルミンの投与量は継続すべきである。

特殊な集団

腎機能障害

作用機序により、腎機能の低下がエンパグリフロジンの血糖降下に係る有効性の低下につながる (4.4 及び 5.1 項参照)。

- 1回の測定で推算糸球体濾過値 (eGFR) が 60 mL/min/1.73m² 以上、又はクレアチニンクリアランス (CrCl) が 60 mL/min 以上の患者においては、用量調節を必要としない。
- 1回の測定で eGFR が 60 mL/min/1.73m² 未満又は CrCl が 60 mL/min 未満の患者では、Glyxambi を開始すべきでない。
- eGFR が 60 mL/min/1.73m² 未満又は CrCl が 60 mL/min 未満への低下が持続し、Glyxambi に忍容性がある患者では、Glyxambi の用量をエンパグリフロジン 10 mg+リナグリプチン 5 mg 1日1回に調整又は維持すべきである。
- eGFR が継続して 45 mL/min/1.73m² 未満又は CrCl が継続して 45 mL/min 未満の場合は、投与を中止すべきである (4.4, 4.8, 5.1 及び 5.2 項参照)。
- 末期腎不全患者又は透析患者では、エンパグリフロジンの効果が期待できないためこれらの患者に Glyxambi を使用しないこと (4.4 及び 5.2 項参照)。

肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害患者には用量調節を必要としない。

高度の肝機能障害患者でエンパグリフロジンの曝露量が増加し、このような患者での治療経験は少ない (5.2 項参照)。このため、この患者集団では Glyxambi の使用は推奨されない。

高齢者

年齢に基づく用量調節は必要でない。しかし、高齢者では、腎機能及び体液量減少のリスクを考慮する必要がある (4.4 項及び 4.8 項参照)。75 歳以上の患者では治療経験が非常に少ないことから、この患者集団で Glyxambi 療法を開始することは推奨されない (4.4 及び 5.2 項参照)。

小児患者

18 歳未満の小児患者に投与した場合の Glyxambi の安全性及び有効性は確立されていない。データがない。

用法

Glyxambi は経口投与用であり、食事の有無にかかわらず 1 日のうちのいつでも一定間隔で投与できる。本錠剤は、かまずに水で服用する。服用を忘れた場合で、次に服薬するまで 12 時間以上あるときは、患者が気付いたときに直ちに服用すること。次の服用は通常の時間に行うこと。服用を忘れた場合で、次の服用まで 12 時間未満であれば、その服用は飛ばして通常の時間に次の分を服用すること。倍量を服用して服用し忘れた量を補おうとしないこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分、他のナトリウム-グルコース共役輸送担体 2 (SGLT2) 阻害剤、他のジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) 阻害剤、又は 6.1 項に列記した添加物のいずれかに対する過敏症のある患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

Glyxambi は、1 型糖尿病患者に使用するべきではない。

糖尿病性ケトアシドーシス (DKA)

Glyxambi は糖尿病性ケトアシドーシスの治療には使用するべきではない。

生命を脅かす症例を含む DKA が、まれにエンパグリフロジンを含む SGLT2 阻害剤を投与された患者の臨床試験で、また市販後に報告されている。多くの場合、状態の現れ方は非定型であり、血糖値は 14 mmol/l (250 mg/dL) 未満と、中程度の上昇であった。DKA が高用量のエンパグリフロジンによって起こる可能性が高いか否かは不明である。

悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、過度の口渇、呼吸困難、錯乱、異常な疲労又は眠気などの非特異的な事象の場合には、DKA のリスクを考慮しなければならない。これらの症状が起きた場合、血糖値に関係なく、直ちに患者のケトアシドーシスを評価するべきである。

DKA が疑われる、又は診断された患者では、直ちにエンパグリフロジンを中止すべきである。

大きな外科手術又は急性の重症疾患のために入院した患者では、治療を中断するべきである。いずれの場合も、患者の状態が安定したら、エンパグリフロジンによる治療を再開することができる。

エンパグリフロジンを開始する前に、ケトアシドーシスの素因となる可能性のある既往歴の因子を考慮する必要がある。

DKA のリスクがより高い患者には、ベータ細胞予備機能が低い患者（例えば、低 C-ペプチド又は緩徐発症成人自己免疫性糖尿病 [LADA]）2 型糖尿病患者又は膵炎の病歴を有する患者）、食物摂取の制限又は重度脱水症につながる状態の患者、インスリンの減量をした患者、及び急性疾患、手術又はアルコール乱用によりインスリン必要量が増加した患者が含まれる。これらの患者では SGLT2 阻害剤を注意して使用すべきである。

SGLT2 阻害剤投与中の DKA の既往がある患者における SGLT2 阻害剤の投与再開は、別の明確な増悪因子が同定され解決されない限り推奨されない。

1 型糖尿病患者におけるエンパグリフロジンの安全性と有効性は確立されていないため、1 型糖尿病患者の治療にエンパグリフロジンを使用すべきではない。臨床試験からの限られたデータから、1 型糖尿病患者に SGLT2 阻害剤を投与する場合、DKA が一般的な頻度で発現することが示唆されている。

低血糖を引き起こすことが知られている医薬品との併用

単剤としてのエンパグリフロジン及びリナグリプチンは、単独で、又は低血糖を引き起こすことが知られていない他の糖尿病治療薬（例えば、メトホルミン、チアゾリジンジオン）との併用で、プラセボと同等の低血糖の発現を示した。低血糖を引き起こすことが知られている糖尿病治療薬（例えば、スルホニル尿素薬、あるいはインスリン）と併用すると、いずれの薬剤についても低血糖の発現率が高まった（4.8 項参照）。

インスリン又はスルホニル尿素薬、あるいはこれらの両方と併用される場合の Glyxambi の低血糖リスクに関するデータはない。しかし、Glyxambi と糖尿病治療薬を併用する場合には注意が必要である。スルホニル尿素薬又はインスリンの減量を考慮すること（4.2 及び 4.5 項参照）。

急性膵炎

ジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) 阻害剤の使用は、急性膵炎の発現リスクと関連がある。リナグリプチンを服用している患者で、市販後に急性膵炎が報告されている。急性膵炎の特徴的な症状を患者に知らせるべきである。

膵炎が疑われる場合は、Glyxambi を中止する必要がある。また、急性膵炎が確認された場合、Glyxambi は再開すべきではない。膵炎の既往がある患者では注意を払うべきである。

腎機能のモニタリング

作用機序により、エンパグリフロジンの血糖降下に係る有効性は腎機能に依存している（4.2, 5.1 及び 5.2 項参照）。したがって、以下のとおり腎機能を評価することを推奨する。

- Glyxambi の投与開始前、及び投与中は 1 年に 1 回以上定期的に
- 腎機能に対して悪影響を及ぼすおそれがある併用薬の投与を開始する前に

腎機能障害患者への使用

1 回の測定で eGFR が 60 mL/min/1.73m² 未満又は CrCl が 60 mL/min 未満の患者では、Glyxambi の投与を回避するか、用量調節を行うか、又は投与を中止する必要がある（詳細については 4.2 項参照）。eGFR が継続して 45 mL/min/1.73m² 未満又は CrCl が継続して 45 mL/min 未満の場合は、Glyxambi を中止すべきである。末期腎不全患者又は透析患者では、エンパグリフロジンの効果が期待できないため、これらの患者に Glyxambi を使用しないこと（5.2 項参照）。

体液量減少のリスクがある患者への投与

SGLT2 阻害剤の作用機序に基づき、治療的糖尿病を伴う浸透圧利尿は軽微な血圧低下につながる可能性がある（5.1 項参照）。したがって、心血管系疾患を有することが知られている患者、低血圧の既往歴があり血圧降下薬による治療（例えば、チアジド及びループ利尿薬など、4.5 項も参照）を受けている患者、又は 75 歳以上の患者など、エンパグリフロジン誘発性血圧低下によりリスクが提起される可能性がある患者では注意を払うべきである。

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

尿路感染

Glyxambi の臨床試験において、尿路感染の発現率は、Glyxambi 群の患者とエンパグリフロジン又はリナグリプチン群で全体的に類似していた。この頻度は、エンパグリフロジンの臨床試験における尿路感染症の発現率と同等であった（4.8 項参照）。

18 週間から 24 週間で行われたプラセボ対照二重盲検試験の併合解析において、有害事象として報告された尿路感染の全体の頻度は、エンパグリフロジン 25 mg 群とプラセボ群では類似しており、エンパグリフロジン 10 mg 群の方が高かった（4.8 項参照）。複雑性尿路感染（重篤な尿路感染を含む、腎盂腎炎又は尿路感染症）の発現頻度はエンパグリフロジン群とプラセボ群で類似していた。腎盂腎炎及び尿路感染症は、Glyxambi 群の臨床試験から報告されていない。しかし、複雑性尿路感染症の患者では、Glyxambi の投与の一時中止を考慮すべきである。

下肢切断

現在実施中の他の SGLT2 阻害薬の臨床試験で下肢切断（特に足指）の症例報告の増加がみられている。これが class effects かどうかは明らかになっていない。糖尿病患者では定期的かつ予防的な足のケアをすることが重要である。

肝障害

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

心不全

エンパグリフロジンの臨床試験において、ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス I～II の心不全は少なく、NYHA クラス III～IV の心不全は認められていない。EMPA-REG OUTCOME 試験においては 10.1%の患者がベースライン時心不全合併例であった。これらの患者における心血管死のリスクの低下は試験全体集団の結果と一貫していた。

尿検査評価

エンパグリフロジンの作用機序により、Glyxambi を服薬している患者では尿のブドウ糖検査で陽性の結果が得られる。

ヘマトクリット上昇

ヘマトクリットの上昇がエンパグリフロジン投与においてみとめられた（4.8 項参照）。

高齢者

エンパグリフロジンを投与された 75 歳以上の患者、特に 25 mg/日で、体液量減少の副作用の発現リスクが高いことが報告された（4.8 項参照）。このため、体液量減少につながる薬剤（例えば、利尿剤、ACE 阻害剤）を併用している患者における飲水に特に留意すること。Glyxambi の治療経験は、75 歳以上の患者では限定的であり、85 歳以上の患者では経験はない。この患者集団で Glyxambi 療法を開始することは推奨されない（4.2 項参照）。

水疱性類天疱瘡

リナグリプチンを投与した患者において水疱性類天疱瘡の市販後報告がある。水疱性類天疱瘡が疑われる場合には Glyxambi の投与を中止すること。

4.5 薬剤相互作用及びその他の相互作用

Glyxambi 及び他の医薬品における薬物相互作用試験は行われていない。しかし、このような試験は、個々の有効成分について実施されている。薬物動態試験の結果に基づいて、一般に処方された医薬品と併用投与する場合には、下記の製剤を除いて Glyxambi の用量調整は推奨されない。

薬力学的相互作用

インスリン及びスルホニル尿素薬

インスリン及びスルホニル尿素薬は、低血糖のリスクを増大させる可能性がある。したがって、Glyxambi と併用する場合、低血糖のリスクを減らすために低用量のインスリン又はスルホニル尿素薬を投与する必要があると思われる（4.2 項及び 4.8 項参照）。

利尿薬

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

薬物動態学的相互作用

他の薬剤がエンパグリフロジンに及ぼす影響

エンパグリフロジンは、主に変化せずに排泄される。微量画分は、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）を介して代謝される。したがって、エンパグリフロジンに対する UGT 阻害剤の臨床的に意味のある効果は期待されない（5.2 項参照）。エンパグリフロジンに対する UGT 誘導の効果は検討されていない。エンパグリフロジンの有効性が低下するリスクがあるため、UGT 酵素の既知の誘導物質との併用投与は避けるべきである。

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

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

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

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

エンパグリフロジンが他の薬剤に及ぼす影響

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

他の薬剤がリナグリプチンに及ぼす影響

リファンピシンとの併用投与によって、リナグリプチンの曝露が 40%減少したが、これは、強い P-糖蛋白 (P-gp) 又はチトクローム P450 (CYP) アイソザイム CYP3A4 誘導物質と併用した場合、特に、これらが長期投与された場合にリナグリプチンの有効性が低下する可能性を示唆していた (5.2 項参照)。カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトインなど、他の P-gp 及び CYP3A4 の強い誘導物質との併用投与については検討されていない。

リナグリプチン 5 mg の単回の経口投与と、P-gp 及び CYP3A4 の強力な阻害剤であるリトナビル 200 mg の複数の経口投与との併用により、リナグリプチンの AUC が約 2 倍、及び C_{max} が約 3 倍増加した。リトナビルとの併用投与後、リナグリプチンの治療用量で通常 1%未満である非結合体濃度が 4 倍～5 倍増加した。リトナビルの有無にかかわらず、リナグリプチンの定常状態血漿濃度のシミュレーションからは、曝露の増加が蓄積の増加と関連ないことが示された。リナグリプチンの薬物動態におけるこれらの変化は、臨床的に意味があるとは考えられなかった。したがって、その他の P-gp/CYP3A4 阻害剤との臨床的に意味のある相互作用はないと考えられる。

健康被験者を対象として実施した薬物相互作用試験によると、リナグリプチンの薬物動態はメトホルミン及びグリベンクラミドとの併用投与による影響を受けなかったことが示唆される。

リナグリプチンが他の薬剤に及ぼす影響

リナグリプチンは、CYP アイソザイム CYP3A4 の弱い競合的阻害剤であり、かつ弱～中程度の作用機序に基づいた阻害剤であるが、他の CYP アイソザイムを阻害しない。リナグリプチンは、CYP アイソザイムの誘導物質ではない。リナグリプチンは、P-糖タンパク質基質であり、低い効力でジゴキシンの P-糖タンパク質媒介輸送を阻害する。

リナグリプチンは、メトホルミン、グリベンクラミド、シンバスタチン、ピオグリタゾン、ワルファリン、ジゴキシン、エンパグリフロジン、又は経口避妊薬の薬物動態に対し、臨床的に意味のある影響は認められず、*in vivo* のエビデンスから、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C8、P-gp 及び有機カチオン輸送体 (OCT) 基質の薬物相互作用の原因となる傾向は低いことを示した。

4.6 生殖系、妊娠及び授乳

妊娠、授乳及び生殖系に対する Glyxambi の影響は分かっていない。個々の有効成分に関連する影響を以下に記載する。

妊娠

妊婦に対してエンパグリフロジン及びリナグリプチンを投与したデータはない。

非臨床試験ではエンパグリフロジン及びリナグリプチンは妊娠後期に胎盤を通過するが、エンパグリフロジンあるいはリナグリプチンのいずれによっても早期胚発生に対する直接的又は間接的な悪影響は示されていない (5.3 項参照)。エンパグリフロジンの非臨床試験では、出生後の発達に対する有害作用がみられている (5.3 項参照)。予防措置として、妊娠中は Glyxambi の使用を避けることが望ましい。

授乳婦

ヒトにおけるエンパグリフロジン及びリナグリプチンの乳汁中への分泌に関するデータは得られていない。利用可能な動物の非臨床データではエンパグリフロジン及びリナグリプチンの乳汁中への分泌が示されている。新生児/乳児に対するリスクを排除することはできないことから、授乳中には Glyxambi を使用すべきではない。

生殖系

Glyxambi 又は個々の有効成分がヒト生殖系に及ぼす作用に関する試験は実施されていない。エンパグリフロジン及びリナグリプチンの単剤としての非臨床試験では、生殖系に関する直接的又は間接的な悪影響は示されていない (5.3 項参照)。

4.7 運転及び機械操作能に対する影響

Glyxambi は運転及び機械を操作する能力に対して軽度な影響を及ぼす。患者に対して、特に Glyxambi が低血糖を引き起こすことが知られている他の糖尿病治療薬 (例えば、インスリン及び類似体、スルホニル尿素薬) と併用する場合には、運転及び機械の使用中に、低血糖を避けるための予防措置を講じるように注意を促すこと。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

最もよくみられた副作用は尿路感染であった (Glyxambi エンパグリフロジン 10 mg/リナグリプチン 5 mg で 7.5% 及び Glyxambi エンパグリフロジン 25 mg/リナグリプチン 5 mg で 8.5%) (選択した副作用に関する説明参照)。最も重篤な副作用はケトアシドーシス (<0.1%)、膵炎 (0.2%)、過敏症 (0.6%)、及び低血糖 (2.4%) であった (4.4 項参照)。

全体として、Glyxambi の安全性プロファイルは、個々の有効成分（エンパグリフロジン及びリナグリプチン）の安全性プロファイルと一致していた。Glyxambi では追加の副作用は確認されなかった。

下記の表（表 1 参照）中の副作用は、器官別大分類によって記載され、エンパグリフロジン及びリナグリプチン単独療法の安全性プロファイルに基づく。Glyxambi の臨床試験において報告されていない副作用に関する情報は、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの使用経験に基づく。アスタリスク（*）の付いた副作用については、「選択した副作用に関する説明」項に詳細が記載されている。

副作用の一覧表

頻度の定義は、極めて一般的 ($\geq 1/10$) , 一般的 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$) , 一般的でない ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$) , まれ ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$) , 又は極めてまれ ($< 1/10,000$) , 及び不明（入手可能なデータからは推定不能）とする。

表 1 副作用

器官別大分類	頻度	副作用
感染症及び寄生虫症	一般的	尿路感染 ^{1,*}
	一般的	膣モニリア症, 外陰部炎症, 亀頭炎及びその他の性器感染 ^{1,*}
	一般的	鼻咽頭炎 ²
免疫系障害	一般的でない	過敏性 ²
	一般的でない	血管浮腫 ³ , 蕁麻疹 ^{3,4}
代謝及び栄養障害	一般的	低血糖 (スルホニル尿素薬やインスリンと併用した場合) [*]
	一般的まれ	口渇 糖尿病性ケトアシドーシス ^{4,#}
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	一般的	咳嗽 ²
胃腸障害	一般的でない	膵炎 ²
	まれ	口腔内潰瘍形成 ³
皮膚及び皮下組織障害	一般的	そう痒症 ¹
	一般的	発疹 ^{3,4}
	不明	水疱性類天疱瘡 ³
血管障害	一般的でない	体液量減少 ^{1,*}
腎及び尿路障害	一般的	排尿増加 ^{1,*}
	一般的でない	排尿困難 ¹
臨床検査	一般的	アミラーゼ増加 ²
	一般的	リパーゼ増加 ²
	一般的でない	ヘマトクリット増加 ^{1,5}
	一般的でない	血清脂質増加 ^{1,6}
	一般的でない	血中クレアチニン増加/糸球体濾過率減少 ^{1,*}

1 エンパグリフロジン使用経験から

2 リナグリプチン使用経験から

3 リナグリプチン市販後使用経験から

4 エンパグリフロジン市販後使用経験から

5 ベースラインからのヘマトクリット平均値の変化は, 0.2%のプラセボと比較して Glyxambi 10 mg/5 mg で 3.3%, 25 mg/5 mg で 4.2%であった。エンパグリフロジンの臨床試験で, 投与終了後 30 日間の追跡期間後のヘマトクリット値はベースライン値に回復した。

6 Glyxambi 10 mg/5 mg と 25 mg/5 mg 対プラセボそれぞれのベースラインから増加した平均値割合: 総コレステロール値-3.2%及び 4.6%対 0.5%; HDL コレステロール値-8.5%及び 6.2%対 0.4%; LDL コレステロール値-5.8%及び 11.0%対 3.3%; トリグリセリド値-0.5%及び 3.3%対 6.4%。

4.4 項参照

選択した副作用に関する説明

低血糖

メトホルミンを投与された背景をもつ 2 型糖尿病で血糖コントロールが不適切な患者における Glyxambi の併合臨床試験データでは, 低血糖の事象の報告頻度は 2.4%であった。確認された低血糖事象の発現率は低かった (< 1.5%)。エンパグリフロジン又はリナグリプチンによる治療と比較して, 異なる有効成分含量の Glyxambi 群の患者において発現率に顕著な差は認められなかった。

Glyxambi を投与された 1 名の患者で, 実薬対照試験又はプラセボ対照試験 (全体の頻度 0.1%) において確認された (治験責任医師による定義) 主要な低血糖の事象 (救護を必要とする事象として定義) が発現した。

エンパグリフロジン及びリナグリプチンの投与経験に基づき、インスリン及びスルホニル尿素薬の両方又はいずれかによる併用投与により低血糖のリスクの増加が予想される(4.4 項及び下記情報を参照)。

エンパグリフロジンによる低血糖

低血糖の頻度は、それぞれの試験における背景療法に依存しており、単独療法のエンパグリフロジン及びプラセボに類似していた(メトホルミンへの追加療法として、及びメトホルミンの有無にかかわらず、ピオグリタゾンへの追加療法として)。低血糖患者の頻度は、メトホルミン+スルホニル尿素薬への追加療法として投与した場合、プラセボ群と比較して、エンパグリフロジン群の患者で増加し(エンパグリフロジン 10 mg : 16.1%, エンパグリフロジン 25 mg : 11.5%, プラセボ : 8.4%), またメトホルミンの有無にかかわらず、またスルホニル尿素薬の有無にかかわらず基礎インスリンへの追加療法として投与した場合(インスリン投与量調節不可能だった場合の最初の 18 週間の治療のエンパグリフロジン 10 mg : 19.5%, エンパグリフロジン 25 mg : 28.4%, プラセボ : 20.6%; 78 週の試験期間中でエンパグリフロジン 10 mg 及び 25 mg : 36.1%, プラセボ 35.3%), 及びメトホルミンの有無にかかわらず 1 日複数回のインスリンへの追加療法として投与した場合に増加した(インスリン投与量調節不可能だった場合の最初の 18 週間の治療のエンパグリフロジン 10 mg : 39.8%, エンパグリフロジン 25 mg : 41.3%, プラセボ 37.2%; 52 週の試験期間中でエンパグリフロジン 10 mg : 51.1%, エンパグリフロジン 25 mg : 57.7%, プラセボ 58%)。

エンパグリフロジンによる重度の低血糖(救護を必要とする事象)

重度低血糖の事象を有する患者の頻度は低く(<1%), 単独療法, スルホニル尿素薬の有無にかかわらないメトホルミンへの追加療法, 及びメトホルミンの有無にかかわらないピオグリタゾンへの追加療法としてのエンパグリフロジン及びプラセボと類似していた。

重度の低血糖事象を有する患者の頻度は、プラセボ群と比較して、スルホニル尿素薬の有無にかかわらないメトホルミンへの追加療法, 又はメトホルミンの有無及びスルホニル尿素薬の有無にかかわらず基礎インスリンへの追加療法として投与した場合, (インスリン投与量調節不可能だった場合の最初の 18 週間でのエンパグリフロジン 10 mg : 0%, エンパグリフロジン 25 mg : 1.3%, プラセボ : 0%; 78 週の試験期間中でエンパグリフロジン 10 mg : 0%, エンパグリフロジン 25 mg : 1.3%, プラセボ 0%), 及びメトホルミンの有無にかかわらず 1 日複数回のインスリンへの追加療法として投与した場合にエンパグリフロジン群の患者で増加した(インスリン投与量調節不可能だった場合の最初の 18 週間の治療及び 52 週の試験期間中でエンパグリフロジン 10 mg : 1.6%, エンパグリフロジン 25 mg : 0.5%, プラセボ 1.6%)。

リナグリプチンによる低血糖

リナグリプチンの臨床試験で最も頻繁に報告された有害事象は、リナグリプチン+メトホルミン+スルホニル尿素薬の3剤併用下で認めた低血糖であった（22.9%対プラセボ 14.8%）。

プラセボ対照試験における低血糖（10.9%；N=471）は軽度（80%；N=384）、中等度（16.6%；N=78）、又は重度（1.9%；N=9）であった。

尿路感染

Glyxambi の臨床試験では、エンパグリフロジン・リナグリプチン群と比較して、Glyxambi 群の患者における尿路感染の発現頻度に顕著な差はなかった（Glyxambi 25 mg/5 mg：8.5%；Glyxambi 10 mg/5 mg：7.5%）。頻度はエンパグリフロジンの臨床試験から報告されたものと同等であった（4.4項参照）。

エンパグリフロジンの試験において、尿路感染の全般的な発現頻度は、エンパグリフロジン 25 mg 群とプラセボ群で類似しており（7.0%及び7.2%）、エンパグリフロジン 10 mg 群の方が高かった（8.8%）。プラセボ群と同様、慢性又は再発性尿路感染の既往歴があるエンパグリフロジン群の方が尿路感染の報告頻度が高かった。尿路感染の重症度は、軽度、中等度及び重度の報告についてプラセボ群と類似していた。女性では、プラセボ群と比較しエンパグリフロジン群の方が尿路感染の報告が多かったが、男性では差は認められなかった。

膣モニリア症、外陰部膣炎、亀頭炎及びその他の性器感染

Glyxambi の臨床試験では、Glyxambi 群の患者における性器感染（Glyxambi 25 mg/5 mg：3.0%；Glyxambi 10 mg/5 mg：2.5%）は、リナグリプチンよりも頻繁に報告されたが、エンパグリフロジンよりも低頻度で報告された。全体として、Glyxambi の頻度は、エンパグリフロジンの臨床試験から報告された頻度と同等であった。

エンパグリフロジンの試験では、膣モニリア症、外陰部膣炎、亀頭炎及びその他の性器感染の報告頻度は、プラセボ群患者（1.0%）と比較してエンパグリフロジン 10 mg 群（4.0%）及びエンパグリフロジン 25 mg 群患者（3.9%）の方が高かった。これらの感染症の報告頻度はプラセボ群患者と比較してエンパグリフロジン群の方が女性患者では高く、男性患者では頻度の差が比較的小さかった。性器感染の程度は軽度ないし中等度であり、重度のものはなかった。

排尿増加

Glyxambi の臨床試験で、Glyxambi（Glyxambi 25 mg/5 mg：2.6%；Glyxambi 10 mg/5 mg：1.4%）群の患者における排尿増加は、リナグリプチンよりも頻繁に報告され、エンパグリフロジンと同様の頻度で報告された。全体として、Glyxambi の頻度は、エンパグリフロジンの臨床試験から報告されたものと同等であった。

エンパグリフロジンの臨床試験では、排尿増加（事前定義された用語である頻尿，多尿，夜間頻尿を含む）が、プラセボ群（1.4%）と比較しエンパグリフロジン群において高頻度で認められた（エンパグリフロジン 10 mg 群：3.5%，エンパグリフロジン 25 mg 群：3.3%）。排尿増加の程度は大部分が軽度ないし中等度であった。夜間頻尿の報告頻度は、プラセボ群とエンパグリフロジン群で類似していた（<1%）。

体液量減少

Glyxambi の臨床試験では、エンパグリフロジン・リナグリプチン群の患者と比較して、Glyxambi 群患者における体液量減少の頻度（Glyxambi 25 mg/5 mg：0.4%；Glyxambi 10 mg/5 mg：0.8%）に顕著な差はみられなかった。エンパグリフロジンの臨床試験から報告された頻度と同等であった。

臨床試験において、体液量減少（事前に定義された用語である血圧低下 [外来]，収縮期血圧低下，脱水，低血圧，血液量減少症，起立性低血圧，失神などを含む）の全般的な発症頻度は、エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg：0.6%，エンパグリフロジン 25 mg：0.4%）とプラセボ群（0.3%）で類似していた。体液量減少の発現頻度は、75 歳以上の患者では、プラセボ群（2.1%）と比較しエンパグリフロジン 10 mg 群（2.3%）又はエンパグリフロジン 25 mg 群（4.3%）で増加した。

血中クレアチニン増加／糸球体濾過率減少

Glyxambi の臨床試験において、血中クレアチニン増加（Glyxambi 25 mg/5 mg：0.4%；Glyxambi 10 mg/5 mg：0%）及び糸球体濾過率減少（Glyxambi 25 mg/5 mg：0.4%；Glyxambi 10 mg/5 mg：0.6%）がみられた患者の頻度は、エンパグリフロジンの臨床試験から報告されたものと同等であった。

血中クレアチニン増加及び糸球体濾過率減少を発現した患者の全体の頻度は、エンパグリフロジンとプラセボで同様であった（血中クレアチニン増加：エンパグリフロジン 10 mg 0.6%，エンパグリフロジン 25 mg 0.1%，プラセボ 0.5%；糸球体濾過率減少：エンパグリフロジン 10 mg 0.1%，エンパグリフロジン 25 mg 0%，プラセボ 0.3%）。

高齢者

臨床試験では、75 歳以上の患者 19 名が Glyxambi を投与された。85 歳以上の患者はいなかった。高齢者における Glyxambi の安全性プロファイルに差はみられなかった。エンパグリフロジンの投与経験に基づき、高齢患者は、体液量減少のリスクが高くなる可能性がある（4.2, 4.4 及び 5.2 項参照）。

副作用の疑いがある事象の報告

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

4.9 過量投与

症状

比較対照臨床試験で、800 mg までのエンパグリフロジン（推奨される 1 日最高用量の 32 倍量と同等）を健康被験者に単回投与した場合に、また 2 型糖尿病患者に 1 日 100 mg まで（推奨される 1 日最高用量の 4 倍量と同等）のエンパグリフロジンを反復投与した場合に、毒性は全く認められなかった。エンパグリフロジンによって、尿糖が増加し、尿量が増加した。認められた尿量の増加は用量依存性ではなかった。ヒトにおいて 800 mg を超える用量での投与経験はない。

比較対照臨床試験において、600 mg まで（推奨用量の 120 倍量と同等）のリナグリプチンを健康被験者に単回投与した場合の忍容性は良好であった。ヒトにおいて 600 mg を超える用量での投与経験はない。

治療

過量投与した場合、例えば、消化管から吸収されない物質を除去し、臨床モニタリングによって、必要に応じて臨床上の処置を講ずるなど、通常の補助処置を行うことが理にかなっている。

血液透析によるエンパグリフロジンの除去は検討されていない。血液透析又は腹膜透析によって、リナグリプチンが治療上有意な程度に除去されることは期待できない。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use GLYXAMBI safely and effectively. See full prescribing information for GLYXAMBI.

GLYXAMBI® (empagliflozin and linagliptin) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2015

RECENT MAJOR CHANGES

Contraindications (4) 12/2017
Warnings and Precautions (5) 12/2017

INDICATIONS AND USAGE

GLYXAMBI is a combination of empagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor and linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both empagliflozin and linagliptin is appropriate.

Empagliflozin is indicated to reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease. However, the effectiveness of GLYXAMBI on reducing the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease has not been established. (1)

Limitations of use:

- Not recommended for patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis (1)
- Has not been studied in patients with a history of pancreatitis (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The recommended dose of GLYXAMBI is 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin once daily, taken in the morning, with or without food (2.1)
- Dose may be increased to 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin once daily (2.1)
- Assess renal function before initiating GLYXAMBI. Do not initiate GLYXAMBI if eGFR is below 45 mL/min/1.73 m² (2.2)
- Discontinue GLYXAMBI if eGFR falls persistently below 45 mL/min/1.73 m² (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:
10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin
25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin (3)

CONTRAINDICATIONS

- Severe renal impairment, end-stage renal disease, or dialysis (4)
- History of serious hypersensitivity reaction to empagliflozin, linagliptin, or any of the excipients in GLYXAMBI such as anaphylaxis, angioedema, exfoliative skin conditions, urticaria, or bronchial hyperactivity (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Pancreatitis:** There have been postmarketing reports of acute pancreatitis, including fatal pancreatitis. If pancreatitis is suspected, promptly discontinue GLYXAMBI. (5.1)
- Heart Failure:** Heart failure has been observed with two other members of the DPP-4 inhibitor class. Consider risks and benefits of GLYXAMBI in patients who have known risk factors for heart failure. Monitor for signs and symptoms. (5.2)

- Hypotension:** Before initiating GLYXAMBI assess and correct volume status in patients with renal impairment, the elderly, in patients with low systolic blood pressure, and in patients on diuretics. Monitor for signs and symptoms during therapy. (5.3)
- Ketoacidosis:** Assess patients who present with signs and symptoms of metabolic acidosis for ketoacidosis, regardless of blood glucose level. If suspected, discontinue GLYXAMBI, evaluate and treat promptly. Before initiating GLYXAMBI, consider risk factors for ketoacidosis. Patients on GLYXAMBI may require monitoring and temporary discontinuation of therapy in clinical situations known to predispose to ketoacidosis. (5.4)
- Acute kidney injury and impairment in renal function:** Consider temporarily discontinuing in settings of reduced oral intake or fluid losses. If acute kidney injury occurs, discontinue and promptly treat. Monitor renal function during therapy. (5.5)
- Urosepsis and Pyelonephritis:** Evaluate patients for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated (5.6)
- Hypoglycemia:** Consider lowering the dose of insulin secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia when initiating GLYXAMBI. (5.7)
- Genital Mycotic Infections:** Monitor and treat as appropriate (5.8)
- Hypersensitivity Reactions:** Discontinue GLYXAMBI, treat promptly, and monitor until signs and symptoms resolve. (5.9)
- Increased LDL-C:** Monitor and treat as appropriate (5.10)
- Arthralgia:** Severe and disabling arthralgia has been reported in patients taking DPP-4 inhibitors. Consider as a possible cause for severe joint pain and discontinue drug if appropriate. (5.11)
- Bullous Pemphigoid:** There have been postmarketing reports of bullous pemphigoid requiring hospitalization in patients taking DPP-4 inhibitors. Tell patients to report development of blisters or erosions. If bullous pemphigoid is suspected, discontinue GLYXAMBI. (5.12)
- Macrovascular Outcomes:** There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with GLYXAMBI. (5.13)

ADVERSE REACTIONS

- The most common adverse reactions associated with GLYXAMBI (a 5% or greater incidence) were urinary tract infections, nasopharyngitis, and upper respiratory tract infections (6.1)

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

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy:** Advise females of the potential risk to a fetus especially during the second and third trimesters (8.1)
- Lactation:** GLYXAMBI is not recommended when breastfeeding (8.2)
- Pediatric Patients:** Safety and effectiveness of GLYXAMBI in pediatric patients have not been established (8.4)
- Geriatric Patients:** Higher incidence of adverse reactions related to volume depletion and reduced renal function (5.2, 5.4, 8.5)
- Renal Impairment:** Higher incidence of adverse reactions related to reduced renal function (2.2, 5.4, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Patients with Renal Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Pancreatitis
- 5.2 Heart Failure
- 5.3 Hypotension
- 5.4 Ketoacidosis
- 5.5 Acute Kidney Injury and Impairment in Renal Function
- 5.6 Urosepsis and Pyelonephritis

5.7 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues

5.8 Genital Mycotic Infections

5.9 Hypersensitivity Reactions

5.10 Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)

5.11 Severe and Disabling Arthralgia

5.12 Bullous Pemphigoid

5.13 Macrovascular Outcomes

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drug Interactions with Empagliflozin

7.2 Drug Interactions with Linagliptin

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 GLYXAMBI Glycemic Control Studies
- 14.2 Empagliflozin Cardiovascular Outcome Study in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

GLYXAMBI is a combination of empagliflozin and linagliptin indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both empagliflozin and linagliptin is appropriate.

Empagliflozin is indicated to reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease [see *Clinical Studies* (14.2)]. However, the effectiveness of GLYXAMBI on reducing the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease has not been established.

Limitations of Use

GLYXAMBI is not recommended for patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

GLYXAMBI has not been studied in patients with a history of pancreatitis. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at an increased risk for the development of pancreatitis while using GLYXAMBI [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dose of GLYXAMBI is 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin once daily in the morning, taken with or without food. In patients tolerating GLYXAMBI, the dose may be increased to 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin once daily.

In patients with volume depletion, correcting this condition prior to initiation of GLYXAMBI is recommended [see *Warnings and Precautions* (5.3), *Use in Specific Populations* (8.5) and *Patient Counseling Information* (17)].

No studies have been performed specifically examining the safety and efficacy of GLYXAMBI in patients previously treated with other oral antihyperglycemic agents and switched to GLYXAMBI. Any change in therapy of type 2 diabetes should be undertaken with care and appropriate monitoring as changes in glycemic control can occur.

2.2 Patients with Renal Impairment

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

GLYXAMBI should not be initiated in patients with an eGFR less than 45 mL/min/1.73 m².

No dose adjustment is needed in patients with an eGFR greater than or equal to 45 mL/min/1.73 m².

GLYXAMBI should be discontinued if eGFR is persistently less than 45 mL/min/1.73 m² [see *Warnings and Precautions* (5.3, 5.5) and *Use in Specific Populations* (8.6)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

GLYXAMBI is a combination of empagliflozin and linagliptin. GLYXAMBI is available in the following dosage forms and strengths:

- 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin tablets are pale yellow, arc triangular, flat-faced, bevel-edged, film-coated tablets. One side is debossed with the Boehringer Ingelheim company symbol; the other side is debossed with “10/5”.
- 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin tablets are pale pink, arc triangular, flat-faced, bevel-edged, film-coated tablets. One side is debossed with the Boehringer Ingelheim company symbol; the other side is debossed with “25/5”.

4 CONTRAINDICATIONS

GLYXAMBI is contraindicated in patients with:

- Severe renal impairment, end-stage renal disease, or dialysis [*see Use in Specific Populations (8.6)*].
- A history of serious hypersensitivity reaction to empagliflozin, linagliptin, or any of the excipients in GLYXAMBI such as anaphylaxis, angioedema, exfoliative skin conditions, urticaria, or bronchial hyperreactivity [*see Warnings and Precautions (5.9) and Adverse Reactions (6)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Pancreatitis

There have been postmarketing reports of acute pancreatitis, including fatal pancreatitis, in patients taking linagliptin. Take careful notice of potential signs and symptoms of pancreatitis. If pancreatitis is suspected, promptly discontinue GLYXAMBI and initiate appropriate management. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at increased risk for the development of pancreatitis while using GLYXAMBI.

5.2 Heart Failure

An association between DPP-4 inhibitor treatment and heart failure has been observed in cardiovascular outcomes trials for two other members of the DPP-4 inhibitor class. These trials evaluated patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease.

Consider the risks and benefits of GLYXAMBI prior to initiating treatment in patients at risk for heart failure, such as those with a prior history of heart failure and a history of renal impairment, and observe these patients for signs and symptoms of heart failure during therapy. Advise patients of the characteristic symptoms of heart failure and to immediately report such symptoms. If heart failure develops, evaluate and manage according to current standards of care and consider discontinuation of GLYXAMBI.

5.3 Hypotension

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

5.4 Ketoacidosis

Reports of ketoacidosis, a serious life-threatening condition requiring urgent hospitalization have been identified in postmarketing surveillance in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus receiving sodium

glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, including empagliflozin. Fatal cases of ketoacidosis have been reported in patients taking empagliflozin. GLYXAMBI is not indicated for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus [see *Indications and Usage (1)*].

Patients treated with GLYXAMBI who present with signs and symptoms consistent with severe metabolic acidosis should be assessed for ketoacidosis regardless of presenting blood glucose levels, as ketoacidosis associated with GLYXAMBI may be present even if blood glucose levels are less than 250 mg/dL. If ketoacidosis is suspected, GLYXAMBI should be discontinued, patient should be evaluated, and prompt treatment should be instituted. Treatment of ketoacidosis may require insulin, fluid and carbohydrate replacement.

In many of the postmarketing reports, and particularly in patients with type 1 diabetes, the presence of ketoacidosis was not immediately recognized and institution of treatment was delayed because presenting blood glucose levels were below those typically expected for diabetic ketoacidosis (often less than 250 mg/dL). Signs and symptoms at presentation were consistent with dehydration and severe metabolic acidosis and included nausea, vomiting, abdominal pain, generalized malaise, and shortness of breath. In some but not all cases, factors predisposing to ketoacidosis such as insulin dose reduction, acute febrile illness, reduced caloric intake due to illness or surgery, pancreatic disorders suggesting insulin deficiency (e.g., type 1 diabetes, history of pancreatitis or pancreatic surgery), and alcohol abuse were identified.

Before initiating GLYXAMBI, consider factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis including pancreatic insulin deficiency from any cause, caloric restriction, and alcohol abuse. In patients treated with GLYXAMBI consider monitoring for ketoacidosis and temporarily discontinuing GLYXAMBI in clinical situations known to predispose to ketoacidosis (e.g., prolonged fasting due to acute illness or surgery).

5.5 Acute Kidney Injury and Impairment in Renal Function

Empagliflozin causes intravascular volume contraction [see *Warnings and Precautions (5.1)*] and can cause renal impairment [see *Adverse Reactions (6.1)*]. There have been postmarketing reports of acute kidney injury, some requiring hospitalization and dialysis, in patients receiving SGLT2 inhibitors, including empagliflozin; some reports involved patients younger than 65 years of age.

Before initiating GLYXAMBI, consider factors that may predispose patients to acute kidney injury including hypovolemia, chronic renal insufficiency, congestive heart failure and concomitant medications (diuretics, ACE inhibitors, ARBs, NSAIDs). Consider temporarily discontinuing GLYXAMBI in any setting of reduced oral intake (such as acute illness or fasting) or fluid losses (such as gastrointestinal illness or excessive heat exposure); monitor patients for signs and symptoms of acute kidney injury. If acute kidney injury occurs, discontinue GLYXAMBI promptly and institute treatment.

Empagliflozin increases serum creatinine and decreases eGFR. Patients with hypovolemia may be more susceptible to these changes. Renal function abnormalities can occur after initiating GLYXAMBI [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Renal function should be evaluated prior to initiation of GLYXAMBI and monitored periodically thereafter. More frequent renal function monitoring is recommended in patients with an eGFR below 60 mL/min/1.73 m². Use of GLYXAMBI is not recommended when eGFR is persistently less than 45 mL/min/1.73 m² and is contraindicated in patients with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m² [see *Dosage and Administration (2.2)*, *Contraindications (4)* and *Use in Specific Populations (8.6)*].

5.6 Urosepsis and Pyelonephritis

There have been postmarketing reports of serious urinary tract infections including urosepsis and pyelonephritis requiring hospitalization in patients receiving SGLT2 inhibitors, including empagliflozin. Treatment with

SGLT2 inhibitors increases the risk for urinary tract infections. Evaluate patients for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated [see *Adverse Reactions* (6)].

5.7 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues

Insulin and insulin secretagogues are known to cause hypoglycemia. The use of empagliflozin or linagliptin in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin was associated with a higher rate of hypoglycemia compared with placebo in a clinical trial. Therefore, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with GLYXAMBI.

5.8 Genital Mycotic Infections

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

5.9 Hypersensitivity Reactions

There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions in patients treated with linagliptin (one of the components of GLYXAMBI). These reactions include anaphylaxis, angioedema, and exfoliative skin conditions. Onset of these reactions occurred within the first 3 months after initiation of treatment with linagliptin, with some reports occurring after the first dose.

Angioedema has also been reported with other dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. Use caution in a patient with a history of angioedema to another DPP-4 inhibitor because it is unknown whether such patients will be predisposed to angioedema with GLYXAMBI.

There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions, (e.g., angioedema) in patients treated with empagliflozin (one of the components of GLYXAMBI).

If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue GLYXAMBI, treat promptly per standard of care, and monitor until signs and symptoms resolve. GLYXAMBI is contraindicated in patients with a previous serious hypersensitivity reaction to linagliptin or empagliflozin [see *Contraindications* (4)].

5.10 Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)

Increases in LDL-C can occur with empagliflozin [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Monitor and treat as appropriate.

5.11 Severe and Disabling Arthralgia

There have been postmarketing reports of severe and disabling arthralgia in patients taking DPP-4 inhibitors. The time to onset of symptoms following initiation of drug therapy varied from one day to years. Patients experienced relief of symptoms upon discontinuation of the medication. A subset of patients experienced a recurrence of symptoms when restarting the same drug or a different DPP-4 inhibitor. Consider as a possible cause for severe joint pain and discontinue drug if appropriate.

5.12 Bullous Pemphigoid

Postmarketing cases of bullous pemphigoid requiring hospitalization have been reported with DPP-4 inhibitor use. In reported cases, patients typically recovered with topical or systemic immunosuppressive treatment and discontinuation of the DPP-4 inhibitor. Tell patients to report development of blisters or erosions while receiving GLYXAMBI. If bullous pemphigoid is suspected, GLYXAMBI should be discontinued and referral to a dermatologist should be considered for diagnosis and appropriate treatment.

5.13 Macrovascular Outcomes

There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with GLYXAMBI.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Pancreatitis [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Heart Failure [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Hypotension [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Ketoacidosis [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Acute Kidney Injury and Impairment in Renal Function [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Urosepsis and Pyelonephritis [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues [see Warnings and Precautions (5.7)]
- Genital Mycotic Infections [see Warnings and Precautions (5.8)]
- Hypersensitivity Reactions [see Warnings and Precautions (5.9)]
- Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) [see Warnings and Precautions (5.10)]
- Severe and Disabling Arthralgia [see Warnings and Precautions (5.11)]
- Bullous Pemphigoid [see Warnings and Precautions (5.12)]

6.1 Clinical Trials Experience

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

Empagliflozin and Linagliptin

The safety of concomitantly administered empagliflozin (daily dose 10 mg or 25 mg) and linagliptin (daily dose 5 mg) has been evaluated in a total of 1363 patients with type 2 diabetes treated for up to 52 weeks in active-controlled clinical trials. The most common adverse reactions with concomitant administration of empagliflozin and linagliptin based on a pooled analyses of these studies are shown in Table 1.

Table 1 Adverse Reactions Reported in $\geq 5\%$ of Patients Treated with Empagliflozin and Linagliptin

	GLYXAMBI 10 mg/5 mg n=272	GLYXAMBI 25 mg/5 mg n=273
	n (%)	n (%)
Urinary tract infection ^a	34 (12.5)	31 (11.4)
Nasopharyngitis	16 (5.9)	18 (6.6)
Upper respiratory tract infection	19 (7.0)	19 (7.0)

^aPredefined adverse event grouping, including, but not limited to, urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, cystitis

Empagliflozin

Adverse reactions that occurred in $\geq 2\%$ of patients receiving empagliflozin and more commonly than in patients given placebo included (10 mg, 25 mg, and placebo): urinary tract infection (9.3%, 7.6%, and 7.6%), female genital mycotic infections (5.4%, 6.4%, and 1.5%), upper respiratory tract infection (3.1%, 4.0%, and 3.8%), increased urination (3.4%, 3.2%, and 1.0%), dyslipidemia (3.9%, 2.9%, and 3.4%), arthralgia (2.4%, 2.3%, and 2.2%), male genital mycotic infections (3.1%, 1.6%, and 0.4%), and nausea (2.3%, 1.1%, and 1.4%).

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

Empagliflozin causes an osmotic diuresis, which may lead to intravascular volume contraction and adverse reactions related to volume depletion.

Linagliptin

Adverse reactions reported in $\geq 2\%$ of patients treated with linagliptin 5 mg and more commonly than in patients treated with placebo included: nasopharyngitis (7.0% and 6.1%), diarrhea (3.3% and 3.0%), and cough (2.1% and 1.4%).

Other adverse reactions reported in clinical studies with treatment of linagliptin monotherapy were hypersensitivity (e.g., urticaria, angioedema, localized skin exfoliation, or bronchial hyperreactivity) and myalgia.

In the clinical trial program, pancreatitis was reported in 15.2 cases per 10,000 patient year exposure while being treated with linagliptin compared with 3.7 cases per 10,000 patient year exposure while being treated with comparator (placebo and active comparator, sulfonylurea). Three additional cases of pancreatitis were reported following the last administered dose of linagliptin.

Hypoglycemia

Table 2 summarizes the reports of hypoglycemia with empagliflozin and linagliptin over a treatment period of 52 weeks.

Table 2 Incidence of Overall^a and Severe^b Hypoglycemic Adverse Reactions

Add-on to Metformin (52 weeks)	GLYXAMBI 10 mg/5 mg (n=136)	GLYXAMBI 25 mg/5 mg (n=137)
Overall (%)	2.2%	3.6%
Severe (%)	0%	0%

^aOverall hypoglycemic events: plasma or capillary glucose of less than or equal to 70 mg/dL or requiring assistance

^bSevere hypoglycemic events: requiring assistance regardless of blood glucose

Laboratory Tests

Empagliflozin and Linagliptin

Changes in laboratory findings in patients treated with the combination of empagliflozin and linagliptin included increases in cholesterol and hematocrit compared to baseline.

Empagliflozin

Increase in Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C): Dose-related increases in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were observed in patients treated with empagliflozin. LDL-C increased by 2.3%, 4.6%, and 6.5% in patients treated with placebo, empagliflozin 10 mg, and empagliflozin 25 mg, respectively [see *Warnings and Precautions (5.10)*]. The range of mean baseline LDL-C levels was 90.3 to 90.6 mg/dL across treatment groups.

Increase in Hematocrit: Median hematocrit decreased by 1.3% in placebo and increased by 2.8% in empagliflozin 10 mg and 2.8% in empagliflozin 25 mg treated patients. At the end of treatment, 0.6%, 2.7%, and 3.5% of patients with hematocrits initially within the reference range had values above the upper limit of the reference range with placebo, empagliflozin 10 mg, and empagliflozin 25 mg, respectively.

Linagliptin

Increase in Uric Acid: Changes in laboratory values that occurred more frequently in the linagliptin group and $\geq 1\%$ more than in the placebo group were increases in uric acid (1.3% in the placebo group, 2.7% in the linagliptin group).

Increase in Lipase: In a placebo-controlled clinical trial with linagliptin in type 2 diabetes mellitus patients with micro- or macroalbuminuria, a mean increase of 30% in lipase concentrations from baseline to 24 weeks was observed in the linagliptin arm compared to a mean decrease of 2% in the placebo arm. Lipase levels above 3 times upper limit of normal were seen in 8.2% compared to 1.7% patients in the linagliptin and placebo arms, respectively.

6.2 Postmarketing Experience

Additional adverse reactions have been identified during postapproval use of linagliptin and empagliflozin. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Acute pancreatitis, including fatal pancreatitis [see *Indications and Usage (1) and Warnings and Precautions (5.1)*]
- Ketoacidosis [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Urosepsis and pyelonephritis [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Hypersensitivity reactions including anaphylaxis, angioedema, and exfoliative skin conditions [see *Warnings and Precautions (5.9)*]
- Severe and disabling arthralgia [see *Warnings and Precautions (5.11)*]
- Bullous pemphigoid [see *Warnings and Precautions (5.12)*]
- Skin reactions (e.g., rash, urticaria)
- Mouth ulceration, stomatitis

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drug Interactions with Empagliflozin

Diuretics

Coadministration of empagliflozin with diuretics resulted in increased urine volume and frequency of voids, which might enhance the potential for volume depletion [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Insulin or Insulin Secretagogues

Coadministration of empagliflozin with insulin or insulin secretagogues increases the risk for hypoglycemia [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

Positive Urine Glucose Test

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

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

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

7.2 Drug Interactions with Linagliptin

Inducers of P-glycoprotein or CYP3A4 Enzymes

Rifampin decreased linagliptin exposure, suggesting that the efficacy of linagliptin may be reduced when administered in combination with a strong P-gp or CYP3A4 inducer. Therefore, use of alternative treatments is strongly recommended when linagliptin is to be administered with a strong P-gp or CYP3A4 inducer [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal data showing adverse renal effects, from empagliflozin, GLYXAMBI is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.

The limited available data with GLYXAMBI, linagliptin, or empagliflozin in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy (see *Clinical Considerations*).

In animal studies, adverse renal changes were observed in rats when empagliflozin was administered during a period of renal development corresponding to the late second and third trimesters of human pregnancy. Doses approximately 13-times the maximum clinical dose caused renal pelvic and tubule dilatations that were reversible. No adverse developmental effects were observed when the combination of linagliptin and empagliflozin was administered to pregnant rats during the period of organogenesis at exposures approximately 253 and 353 times the clinical exposure (see *Data*).

The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk: Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, stillbirth and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.

Data

Animal Data

The combined components administered during the period of organogenesis were not teratogenic in rats up to and including a combined dose of 700 mg/kg/day empagliflozin and 140 mg/kg/day linagliptin, which is 253 and 353 times the clinical exposure. A pre- and post-natal development study was not conducted with the combined components of GLYXAMBI.

Empagliflozin: Empagliflozin dosed directly to juvenile rats from postnatal day (PND) 21 until PND 90 at doses of 1, 10, 30 and 100 mg/kg/day caused increased kidney weights and renal tubular and pelvic dilatation at 100 mg/kg/day, which approximates 13-times the maximum clinical dose of 25 mg, based on AUC. These findings were not observed after a 13 week drug-free recovery period. These outcomes occurred with drug exposure during periods of renal development in rats that correspond to the late second and third trimester of human renal development.

In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, empagliflozin was administered for intervals coinciding with the first trimester period of organogenesis in humans. Doses up to 300 mg/kg/day, which approximates 48-times (rats) and 128-times (rabbits) the maximum clinical dose of 25 mg (based on AUC), did not result in adverse developmental effects. In rats, at higher doses of empagliflozin causing maternal toxicity, malformations of limb bones increased in fetuses at 700 mg/kg/day or 154-times the 25 mg maximum clinical dose. Empagliflozin crosses the placenta and reaches fetal tissues in rats. In the rabbit, higher doses of empagliflozin resulted in maternal and fetal toxicity at 700 mg/kg/day, or 139-times the 25 mg maximum clinical dose.

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

Linagliptin: No adverse developmental outcome was observed when linagliptin was administered to pregnant Wistar Han rats and Himalayan rabbits during the period of organogenesis at doses up to 240 mg/kg/day and 150 mg/kg/day, respectively. These doses represent approximately 943 times (rats) and 1943 times (rabbits) the 5 mg maximum clinical dose, based on exposure. No adverse functional, behavioral, or reproductive outcome was observed in offspring following administration of linagliptin to Wistar Han rats from gestation day 6 to lactation day 21 at a dose 49 times the maximum recommended human dose, based on exposure.

Linagliptin crosses the placenta into the fetus following oral dosing in pregnant rats and rabbits.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of GLYXAMBI, or its individual components in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Empagliflozin and linagliptin are present in rat milk (*see Data*). Since human kidney maturation occurs *in utero* and during the first 2 years of life when lactational exposure may occur, there may be risk to the developing human kidney.

Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, including the potential for empagliflozin to affect postnatal renal development, advise patients that use of GLYXAMBI is not recommended while breastfeeding.

Data

Empagliflozin was present at a low level in rat fetal tissues after a single oral dose to the dams at gestation day 18. In rat milk, the mean milk to plasma ratio ranged from 0.634 -5, and was greater than one from 2 to 24 hours post-dose. The mean maximal milk to plasma ratio of 5 occurred at 8 hours post-dose, suggesting accumulation of empagliflozin in the milk. Juvenile rats directly exposed to empagliflozin showed a risk to the developing kidney (renal pelvic and tubular dilatations) during maturation.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of GLYXAMBI in pediatric patients under 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

GLYXAMBI

Empagliflozin is associated with osmotic diuresis, which could affect hydration status of patients age 75 years and older.

Empagliflozin

No empagliflozin dosage change is recommended based on age [see *Dosage and Administration* (2)]. A total of 2721 (32%) patients treated with empagliflozin were 65 years of age and older, and 491 (6%) were 75 years of age and older. Empagliflozin is expected to have diminished efficacy in elderly patients with renal impairment [see *Use in Specific Populations* (8.6)]. The risk of volume depletion-related adverse reactions increased in patients who were 75 years of age and older to 2.1%, 2.3%, and 4.4% for placebo, empagliflozin 10 mg, and empagliflozin 25 mg. The risk of urinary tract infections increased in patients who were 75 years of age and older to 10.5%, 15.7%, and 15.1% in patients randomized to placebo, empagliflozin 10 mg, and empagliflozin 25 mg, respectively [see *Warnings and Precautions* (5.3) and *Adverse Reactions* (6.1)].

Linagliptin

There were 4040 type 2 diabetes patients treated with linagliptin 5 mg from 15 clinical trials of linagliptin; 1085 (27%) were 65 years and over, while 131 (3%) were 75 years and over. Of these patients, 2566 were enrolled in 12 double-blind placebo-controlled studies; 591 (23%) were 65 years and over, while 82 (3%) were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients 65 years and over and younger patients. Therefore, no dose adjustment is recommended in the elderly population. While clinical studies of linagliptin have not identified differences in response between the elderly and younger patients, greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Renal Impairment

Empagliflozin

The efficacy and safety of empagliflozin have not been established in patients with severe renal impairment, with ESRD, or receiving dialysis. Empagliflozin is not expected to be effective in these patient populations [see *Dosage and Administration* (2.2), *Contraindications* (4) and *Warnings and Precautions* (5.3, 5.5)].

The glucose lowering benefit of empagliflozin 25 mg decreased in patients with worsening renal function. The risks of renal impairment [see *Warnings and Precautions* (5.5)], volume depletion adverse reactions and urinary tract infection-related adverse reactions increased with worsening renal function.

8.7 Hepatic Impairment

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

10 OVERDOSAGE

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

11 DESCRIPTION

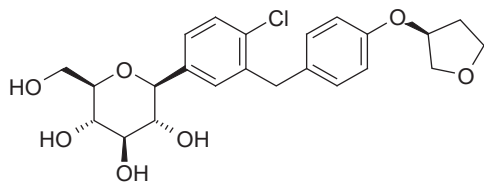
GLYXAMBI tablets contain two oral antihyperglycemic drugs used in the management of type 2 diabetes: empagliflozin and linagliptin.

Empagliflozin

Empagliflozin is an orally-active inhibitor of the sodium-glucose co-transporter (SGLT2).

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

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



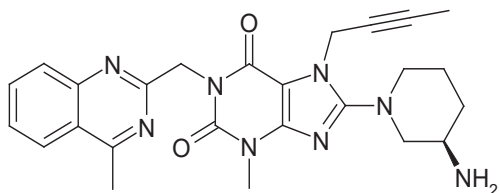
Empagliflozin is a white to yellowish, non-hygroscopic powder. It is very slightly soluble in water, sparingly soluble in methanol, slightly soluble in ethanol and acetonitrile; soluble in 50% acetonitrile/water; and practically insoluble in toluene.

Linagliptin

Linagliptin is an orally-active inhibitor of the dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) enzyme.

The chemical name of linagliptin is 1H-Purine-2,6-dione, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-7-(2-butyne-1-yl)-3,7-dihydro-3-methyl-1-[(4-methyl-2-quinazolinyl)methyl]-

The molecular formula is $C_{25}H_{28}N_8O_2$ and the molecular weight is 472.54. The structural formula is:



Linagliptin is a white to yellowish, not or only slightly hygroscopic solid substance. It is very slightly soluble in water. Linagliptin is soluble in methanol, sparingly soluble in ethanol, very slightly soluble in isopropanol, and very slightly soluble in acetone.

GLYXAMBI

GLYXAMBI tablets for oral administration are available in two dosage strengths containing 10 mg or 25 mg empagliflozin in combination with 5 mg linagliptin. The inactive ingredients of GLYXAMBI are the following: Tablet Core: mannitol, pregelatinized starch, corn starch, copovidone, crospovidone, talc and magnesium stearate. Coating: hypromellose, mannitol, talc, titanium dioxide, polyethylene glycol and ferric oxide, yellow (10 mg/5 mg) or ferric oxide, red (25 mg/5 mg).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

GLYXAMBI

GLYXAMBI combines 2 antihyperglycemic agents with complementary mechanisms of action to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes: empagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, and linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor.

Empagliflozin

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

Linagliptin

Linagliptin is an inhibitor of DPP-4, an enzyme that degrades the incretin hormones glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Thus, linagliptin increases the concentrations of active incretin hormones, stimulating the release of insulin in a glucose-dependent manner and decreasing the levels of glucagon in the circulation. Both incretin hormones are involved in the physiological regulation of glucose homeostasis. Incretin hormones are secreted at a low basal level throughout the day and levels rise immediately after meal intake. GLP-1 and GIP increase insulin biosynthesis and secretion from pancreatic beta cells in the presence of normal and elevated blood glucose levels. Furthermore, GLP-1 also reduces glucagon secretion from pancreatic alpha cells, resulting in a reduction in hepatic glucose output.

12.2 Pharmacodynamics

Empagliflozin

Urinary Glucose Excretion

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

Urinary Volume

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

Cardiac Electrophysiology

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

Linagliptin

Linagliptin binds to DPP-4 in a reversible manner and increases the concentrations of incretin hormones. Linagliptin glucose-dependently increases insulin secretion and lowers glucagon secretion, thus resulting in a better regulation of the glucose homeostasis. Linagliptin binds selectively to DPP-4 and selectively inhibits DPP-4, but not DPP-8 or DPP-9 activity *in vitro* at concentrations approximating therapeutic exposures.

Cardiac Electrophysiology

In a randomized, placebo-controlled, active-comparator, 4-way crossover study, 36 healthy subjects were administered a single oral dose of linagliptin 5 mg, linagliptin 100 mg (20 times the recommended dose), moxifloxacin, and placebo. No increase in QTc was observed with either the recommended dose of 5 mg or the 100-mg dose. At the 100-mg dose, peak linagliptin plasma concentrations were approximately 38-fold higher than the peak concentrations following a 5-mg dose.

12.3 Pharmacokinetics

GLYXAMBI

The results of the bioequivalence study in healthy subjects demonstrated that GLYXAMBI (25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin) combination tablets are bioequivalent to coadministration of corresponding doses of empagliflozin and linagliptin as individual tablets. Administration of the fixed-dose combination with food resulted in no change in overall exposure of empagliflozin or linagliptin; however, the peak exposure was decreased 39% and 32% for empagliflozin and linagliptin, respectively. These changes are not likely to be clinically significant.

Absorption

Empagliflozin

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

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

Linagliptin

The absolute bioavailability of linagliptin is approximately 30%. High-fat meal reduced C_{\max} by 15% and increased AUC by 4%; this effect is not clinically relevant. Linagliptin may be administered with or without food.

Distribution

Empagliflozin

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

Linagliptin

The mean apparent volume of distribution at steady state following a single intravenous dose of linagliptin 5 mg to healthy subjects is approximately 1110 L, indicating that linagliptin extensively distributes to the tissues. Plasma protein binding of linagliptin is concentration-dependent, decreasing from about 99% at 1 nmol/L to 75% to 89% at ≥ 30 nmol/L, reflecting saturation of binding to DPP-4 with increasing concentration of linagliptin. At high concentrations, where DPP-4 is fully saturated, 70% to 80% of linagliptin remains bound to plasma proteins and 20% to 30% is unbound in plasma. Plasma binding is not altered in patients with renal or hepatic impairment.

Metabolism

Empagliflozin

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

Linagliptin

Following oral administration, the majority (about 90%) of linagliptin is excreted unchanged, indicating that metabolism represents a minor elimination pathway. A small fraction of absorbed linagliptin is metabolized to a pharmacologically inactive metabolite, which shows a steady-state exposure of 13.3% relative to linagliptin.

Elimination

Empagliflozin

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

Linagliptin

Following administration of an oral [^{14}C]-linagliptin dose to healthy subjects, approximately 85% of the administered radioactivity was eliminated via the enterohepatic system (80%) or urine (5%) within 4 days of dosing. Renal clearance at steady state was approximately 70 mL/min.

Specific Populations

Renal Impairment

GLYXAMBI: Studies characterizing the pharmacokinetics of empagliflozin and linagliptin after administration of GLYXAMBI in renally impaired patients have not been performed [*see Dosage and Administration (2.2)*].

Empagliflozin: In patients with mild (eGFR: 60 to less than 90 mL/min/1.73 m²), moderate (eGFR: 30 to less than 60 mL/min/1.73 m²), and severe (eGFR: less than 30 mL/min/1.73 m²) renal impairment and subjects with kidney failure/end stage renal disease (ESRD) patients, AUC of empagliflozin increased by approximately 18%, 20%, 66%, and 48%, respectively, compared to subjects with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were similar in subjects with moderate renal impairment and kidney failure/ESRD compared to patients with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were roughly 20% higher in subjects with mild and severe renal impairment as compared to subjects with normal renal function. Population pharmacokinetic analysis showed that the apparent oral clearance of empagliflozin decreased, with a decrease in eGFR leading to an increase in drug exposure. However, the fraction of empagliflozin that was excreted unchanged in urine, and urinary glucose excretion, declined with decrease in eGFR.

Linagliptin: An open-label pharmacokinetic study evaluated the pharmacokinetics of linagliptin 5 mg in male and female patients with varying degrees of chronic renal impairment. The study included 6 healthy subjects with normal renal function (creatinine clearance [CrCl] ≥ 80 mL/min), 6 patients with mild renal impairment (CrCl 50 to <80 mL/min), 6 patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to <50 mL/min), 10 patients with type 2 diabetes and severe renal impairment (CrCl <30 mL/min), and 11 patients with type 2 diabetes and normal renal function. Creatinine clearance was measured by 24-hour urinary creatinine clearance measurements or estimated from serum creatinine based on the Cockcroft-Gault formula.

Under steady-state conditions, linagliptin exposure in patients with mild renal impairment was comparable to healthy subjects.

In patients with moderate renal impairment under steady-state conditions, mean exposure of linagliptin increased (AUC_{τ,ss} by 71% and C_{max} by 46%) compared with healthy subjects. This increase was not associated with a prolonged accumulation half-life, terminal half-life, or an increased accumulation factor. Renal excretion of linagliptin was below 5% of the administered dose and was not affected by decreased renal function. Patients with type 2 diabetes and severe renal impairment showed steady-state exposure approximately 40% higher than that of patients with type 2 diabetes and normal renal function (increase in AUC_{τ,ss} by 42% and C_{max} by 35%). For both type 2 diabetes groups, renal excretion was below 7% of the administered dose.

These findings were further supported by the results of population pharmacokinetic analyses.

Hepatic Impairment

GLYXAMBI: Studies characterizing the pharmacokinetics of empagliflozin and linagliptin after administration of GLYXAMBI in hepatically impaired patients have not been performed.

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

Linagliptin: In patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A) steady-state exposure ($AUC_{\tau,ss}$) of linagliptin was approximately 25% lower and $C_{\max,ss}$ was approximately 36% lower than in healthy subjects. In patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), AUC_{ss} of linagliptin was about 14% lower and $C_{\max,ss}$ was approximately 8% lower than in healthy subjects. Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) had comparable exposure of linagliptin in terms of AUC_{0-24} and approximately 23% lower C_{\max} compared with healthy subjects. Reductions in the pharmacokinetic parameters seen in patients with hepatic impairment did not result in reductions in DPP-4 inhibition.

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

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

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

Pediatric

Studies characterizing the pharmacokinetics of empagliflozin or linagliptin after administration of GLYXAMBI in pediatric patients have not been performed.

Drug Interactions

Pharmacokinetic drug interaction studies with GLYXAMBI have not been performed; however, such studies have been conducted with the individual components of GLYXAMBI (empagliflozin and linagliptin).

Empagliflozin

In vitro Assessment of Drug Interactions

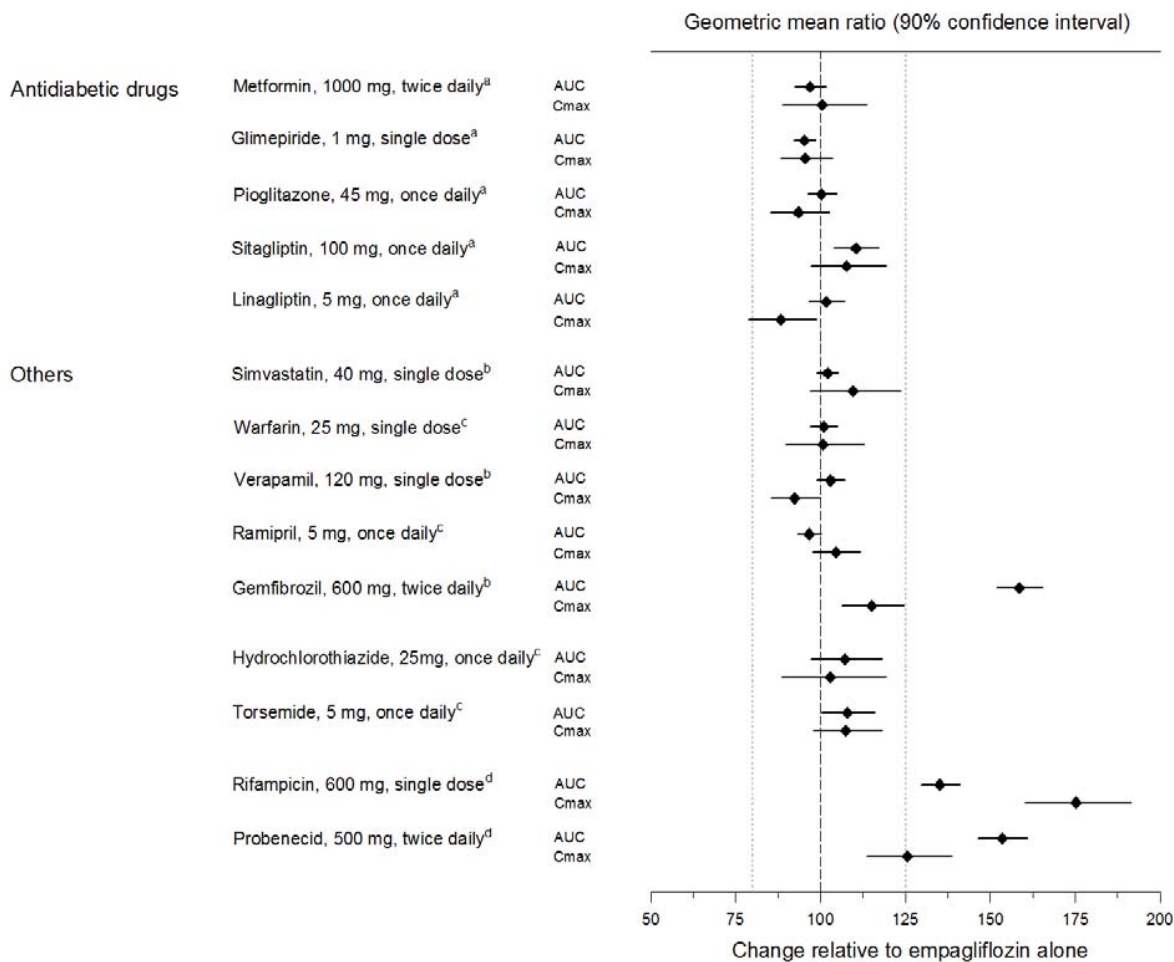
In vitro data suggest that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by the uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, and UGT1A9. Empagliflozin does not inhibit, inactivate, or induce CYP450 isoforms. Empagliflozin also does not inhibit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

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

In vivo Assessment of Drug Interactions

No dose adjustment of empagliflozin is recommended when coadministered with commonly prescribed medicinal products based on results of the described pharmacokinetic studies. Empagliflozin pharmacokinetics were similar with and without coadministration of metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, and simvastatin in healthy volunteers and with or without coadministration of hydrochlorothiazide and torsemide in patients with type 2 diabetes (see Figure 1). The observed increases in overall exposure (AUC) of empagliflozin following coadministration with gemfibrozil, rifampicin, or probenecid are not clinically relevant. In subjects with normal renal function, coadministration of empagliflozin with probenecid resulted in a 30% decrease in the fraction of empagliflozin excreted in urine without any effect on 24-hour urinary glucose excretion. The relevance of this observation to patients with renal impairment is unknown.

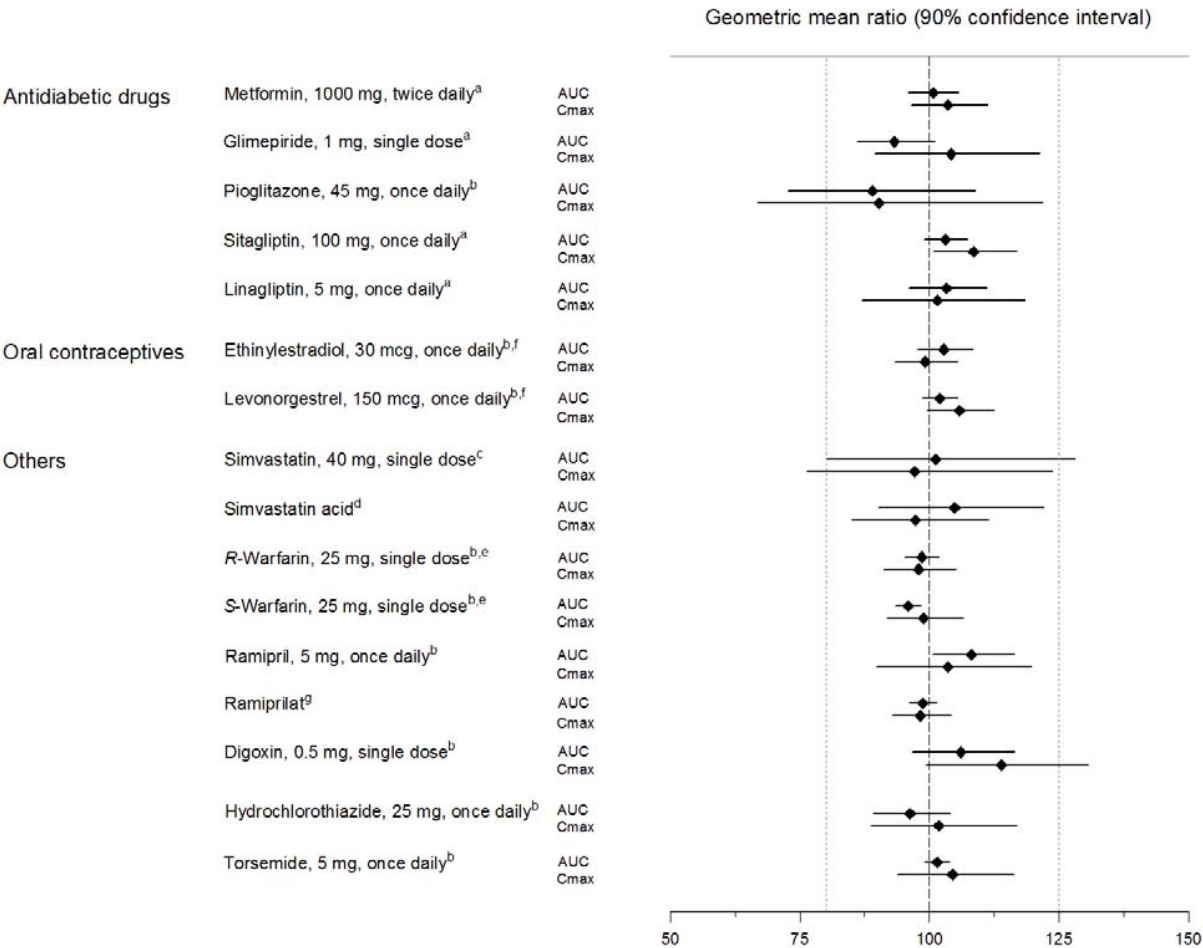
Figure 1 Effect of Various Medications on the Pharmacokinetics of Empagliflozin as Displayed as 90% Confidence Interval of Geometric Mean AUC and C_{max} Ratios [reference lines indicate 100% (80% - 125%)]



^aempagliflozin, 50 mg, once daily; ^bempagliflozin, 25 mg, single dose; ^cempagliflozin, 25 mg, once daily; ^dempagliflozin, 10 mg, single dose

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

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



^aempagliflozin, 50 mg, once daily; ^bempagliflozin, 25 mg, once daily; ^cempagliflozin, 25 mg, single dose; ^dadministered as simvastatin; ^eadministered as warfarin racemic mixture; ^fadministered as Microgynon[®]; ^gadministered as ramipril

Linagliptin

In vitro Assessment of Drug Interactions

Linagliptin is a weak to moderate inhibitor of CYP isozyme CYP3A4, but does not inhibit other CYP isozymes and is not an inducer of CYP isozymes, including CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 4A11.

Linagliptin is a P-glycoprotein (P-gp) substrate, and inhibits P-gp mediated transport of digoxin at high concentrations. Based on these results and *in vivo* drug interaction studies, linagliptin is considered unlikely to cause interactions with other P-gp substrates at therapeutic concentrations.

In vivo Assessment of Drug Interactions

Strong inducers of CYP3A4 or P-gp (e.g., rifampin) decrease exposure to linagliptin to subtherapeutic and likely ineffective concentrations. For patients requiring use of such drugs, an alternative to linagliptin is

strongly recommended. *In vivo* studies indicated evidence of a low propensity for causing drug interactions with substrates of CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp and organic cationic transporter (OCT). No dose adjustment of linagliptin is recommended based on results of the described pharmacokinetic studies.

Table 3 Effect of Coadministered Drugs on Systemic Exposure of Linagliptin

Coadministered Drug	Dosing of Coadministered Drug ^a	Dosing of Linagliptin ^a	Geometric Mean Ratio (ratio with/without coadministered drug) No effect = 1.0	
			AUC ^c	C _{max}
No dosing adjustments required for linagliptin when given with the following coadministered drugs:				
Metformin	850 mg TID	10 mg QD	1.20	1.03
Glyburide	1.75 mg ^b	5 mg QD	1.02	1.01
Pioglitazone	45 mg QD	10 mg QD	1.13	1.07
Ritonavir	200 mg BID	5 mg ^b	2.01	2.96
The efficacy of linagliptin may be reduced when administered in combination with strong inducers of CYP3A4 or P-gp (e.g., rifampin). Use of alternative treatments is strongly recommended[see Drug Interactions (7.2)].				
Rifampin	600 mg QD	5 mg QD	0.60	0.56

^aMultiple dose (steady state) unless otherwise noted

^bSingle dose

^cAUC = AUC(0 to 24 hours) for single dose treatments and AUC = AUC(TAU) for multiple dose treatments

QD = once daily

BID = twice daily

TID = three times daily

Table 4 Effect of Linagliptin on Systemic Exposure of Coadministered Drugs

Coadministered Drug	Dosing of Coadministered Drug ^a	Dosing of Linagliptin ^a	Geometric Mean Ratio (ratio with/without coadministered drug) No effect = 1.0		
				AUC ^c	C _{max}
No dosing adjustments required for the following coadministered drugs:					
Metformin	850 mg TID	10 mg QD	metformin	1.01	0.89
Glyburide	1.75 mg ^b	5 mg QD	glyburide	0.86	0.86
Pioglitazone	45 mg QD	10 mg QD	pioglitazone	0.94	0.86
			metabolite M-III	0.98	0.96
			metabolite M-IV	1.04	1.05
Digoxin	0.25 mg QD	5 mg QD	digoxin	1.02	0.94
Simvastatin	40 mg QD	10 mg QD	simvastatin	1.34	1.10
			simvastatin acid	1.33	1.21
Warfarin	10 mg ^b	5 mg QD	R-warfarin	0.99	1.00
			S-warfarin	1.03	1.01
			INR	0.93 ^d	1.04 ^d
			PT	1.03 ^d	1.15 ^d
Ethinylestradiol and levonorgestrel	ethinylestradiol 0.03 mg and levonorgestrel 0.150 mg QD	5 mg QD	ethinylestradiol	1.01	1.08
			levonorgestrel	1.09	1.13

^aMultiple dose (steady state) unless otherwise noted

^bSingle dose

^cAUC = AUC(INF) for single dose treatments and AUC = AUC(TAU) for multiple dose treatments

^dAUC = AUC(0-168) and C_{max} = E_{max} for pharmacodynamic end points

INR = International Normalized Ratio

PT = Prothrombin Time

QD = once daily

TID = three times daily

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

GLYXAMBI

No animal studies have been conducted with the combination of empagliflozin and linagliptin to evaluate carcinogenesis, mutagenesis, or impairment of fertility. General toxicity studies in rats up to 13 weeks were performed with the combined components. These studies indicated that no additive toxicity is caused by the combination of empagliflozin and linagliptin.

Empagliflozin

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

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

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

Linagliptin

Linagliptin did not increase the incidence of tumors in male and female rats in a 2-year study at doses of 6, 18, and 60 mg/kg. The highest dose of 60 mg/kg is approximately 418 times the clinical dose of 5 mg/day based on AUC exposure. Linagliptin did not increase the incidence of tumors in mice in a 2-year study at doses up to 80 mg/kg (males) and 25 mg/kg (females), or approximately 35- and 270-times the clinical dose based on AUC exposure. Higher doses of linagliptin in female mice (80 mg/kg) increased the incidence of lymphoma at approximately 215-times the clinical dose based on AUC exposure.

Linagliptin was not mutagenic or clastogenic with or without metabolic activation in the Ames bacterial mutagenicity assay, a chromosomal aberration test in human lymphocytes, and an *in vivo* micronucleus assay.

In fertility studies in rats, linagliptin had no adverse effects on early embryonic development, mating, fertility, or bearing live young up to the highest dose of 240 mg/kg (approximately 943-times the clinical dose based on AUC exposure).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 GLYXAMBI Glycemic Control Studies

Add-on Combination Therapy with Metformin

A total of 686 patients with type 2 diabetes participated in a double-blind, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin 10 mg or 25 mg in combination with linagliptin 5 mg compared to the individual components.

Patients with type 2 diabetes inadequately controlled on at least 1500 mg of metformin per day entered a single-blind placebo run-in period for 2 weeks. At the end of the run-in period, patients who remained inadequately controlled and had an HbA1c between 7 and 10.5% were randomized 1:1:1:1 to one of 5 active-treatment arms of empagliflozin 10 mg or 25 mg, linagliptin 5 mg, or linagliptin 5 mg in combination with 10 mg or 25 mg empagliflozin as a fixed dose combination tablet.

At Week 24, empagliflozin 10 mg or 25 mg used in combination with linagliptin 5 mg provided statistically significant improvement in HbA1c (p-value <0.0001) and FPG (p-value <0.001) compared to the individual components in patients who had been inadequately controlled on metformin (see Table 5, Figure 3). Treatment with GLYXAMBI 25 mg/5 mg or GLYXAMBI 10 mg/5 mg daily also resulted in a statistically significant reduction in body weight compared to linagliptin 5 mg (p-value <0.0001). There was no statistically significant difference compared to empagliflozin alone.

Table 5 Glycemic Parameters at 24 Weeks in a Study Comparing GLYXAMBI to the Individual Components as Add-on Therapy in Patients Inadequately Controlled on Metformin

	GLYXAMBI 10 mg/5 mg	GLYXAMBI 25 mg/5 mg	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Linagliptin 5 mg
HbA1c (%)					
Number of patients	n=135	n=133	n=137	n=139	n=128
Baseline (mean)	8.0	7.9	8.0	8.0	8.0
Change from baseline (adjusted mean)	-1.1	-1.2	-0.7	-0.6	-0.7
Comparison vs empagliflozin 25 mg or 10 mg (adjusted mean) (95% CI) ^a	-0.4 (-0.6, -0.2) ^d	-0.6 (-0.7, -0.4) ^d	--	--	--
Comparison vs linagliptin 5 mg (adjusted mean) (95% CI) ^a	-0.4 (-0.6, -0.2) ^d	-0.5 (-0.7, -0.3) ^d	--	--	--
Patients [n (%)] achieving HbA1c <7% ^b	74 (58)	76 (62)	35 (28)	43 (33)	43 (36)
FPG (mg/dL)					
Number of patients	n=133	n=131	n=136	n=137	n=125
Baseline (mean)	157	155	162	160	156
Change from baseline (adjusted mean)	-33	-36	-21	-21	-13
Comparison vs empagliflozin 25 mg or 10 mg (adjusted mean) (95% CI) ^a	-12 (-18, -5) ^d	-15 (-22, -9) ^d	--	--	--
Comparison vs linagliptin 5 mg (adjusted mean) (95% CI) ^a	-20 (-27, -13) ^d	-23 (-29, -16) ^d	--	--	--
Body Weight					
Number of patients	n=135	n=134	n=137	n=140	n=128
Baseline (mean) in kg	87	85	86	88	85
% change from baseline (adjusted mean)	-3.1	-3.4	-3.0	-3.5	-0.7
Comparison vs empagliflozin 25 mg or 10 mg (adjusted mean) (95% CI) ^c	0.0 (-0.9, 0.8)	0.1 (-0.8, 0.9)	--	--	--
Comparison vs linagliptin 5 mg (adjusted mean) (95% CI) ^c	-2.4 (-3.3, -1.5) ^d	-2.7 (-3.6, -1.8) ^d	--	--	--

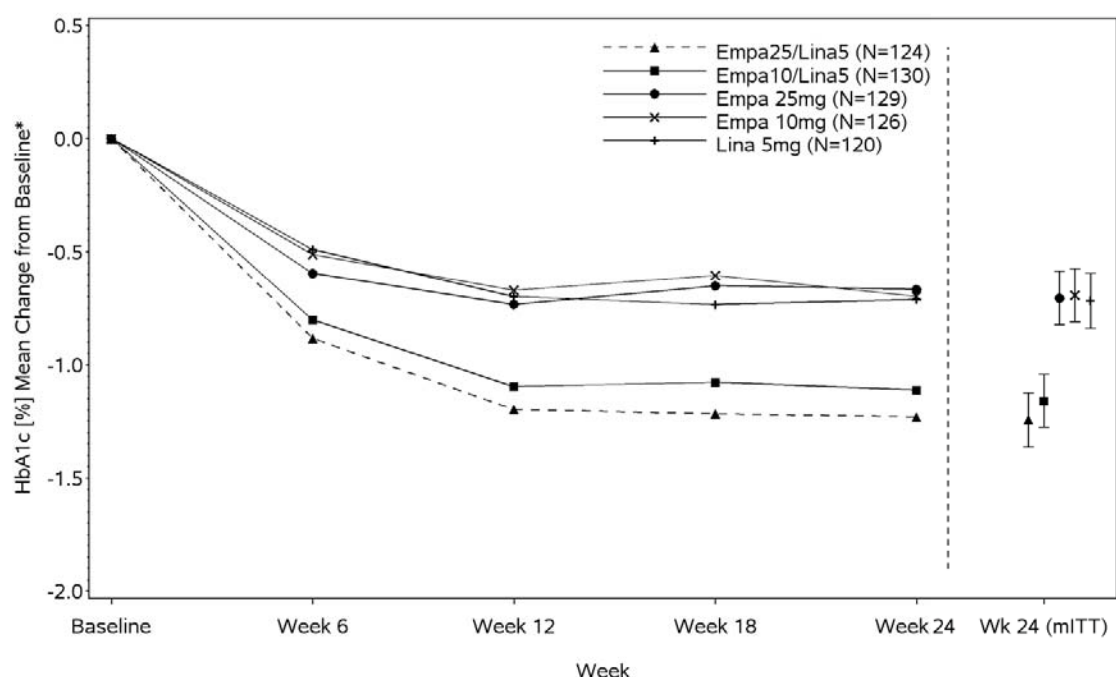
^aFull analysis is population (observed case) using MMRM. MMRM model included treatment, renal function, region, visit, visit by treatment interaction, and baseline HbA1c.

^bPatients with HbA1c above 7% at baseline: GLYXAMBI 25 mg/5 mg, n=123; GLYXAMBI 10 mg/5 mg, n=128; empagliflozin 25 mg, n=132; empagliflozin 10 mg, n=125; linagliptin 5 mg, n=119. Non-completers were considered failures (NCF).

^cFull analysis is population using last observation carried forward. ANCOVA model included treatment, renal function, region, baseline weight, and baseline HbA1c.

^dp<0.001 for FPG; p<0.0001 for HbA1c and body weight

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



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

14.2 Empagliflozin Cardiovascular Outcome Study in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Empagliflozin is indicated to reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease. However, the effectiveness of GLYXAMBI on reducing the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease has not been established. The effect of empagliflozin on cardiovascular risk in adult patients with type 2 diabetes and established, stable, atherosclerotic cardiovascular disease is presented below.

The EMPA-REG OUTCOME study, a multicenter, multi-national, randomized, double-blind parallel group trial compared the risk of experiencing a major adverse cardiovascular event (MACE) between empagliflozin and placebo when these were added to and used concomitantly with standard of care treatments for diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. Coadministered antidiabetic medications were to be kept stable for the first 12 weeks of the trial. Thereafter, antidiabetic and atherosclerotic therapies could be adjusted, at the discretion of investigators, to ensure participants were treated according to the standard care for these diseases.

A total of 7020 patients were treated (empagliflozin 10 mg = 2345; empagliflozin 25 mg = 2342; placebo = 2333) and followed for a median of 3.1 years. Approximately 72% of the study population was Caucasian, 22% was Asian, and 5% was Black. The mean age was 63 years and approximately 72% were male.

All patients in the study had inadequately controlled type 2 diabetes mellitus at baseline (HbA1c greater than or equal to 7%). The mean HbA1c at baseline was 8.1% and 57% of participants had had diabetes for more than 10 years. Approximately 31%, 22% and 20% reported a past history of neuropathy, retinopathy and nephropathy to investigators respectively and the mean eGFR was 74 mL/min/1.73 m². At baseline, patients were treated with one (~30%) or more (~70%) antidiabetic medications including metformin (74%), insulin (48%), sulfonylurea (43%) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (11%).

All patients had established atherosclerotic cardiovascular disease at baseline including one (82%) or more (18%) of the following; a documented history of coronary artery disease (76%), stroke (23%) or peripheral artery disease (21%). At baseline, the mean systolic blood pressure was 136 mmHg, the mean diastolic blood pressure was 76 mmHg, the mean LDL was 86 mg/dL, the mean HDL was 44 mg/dL, and the mean urinary albumin to creatinine ratio (UACR) was 175 mg/g. At baseline, approximately 81% of patients were treated with renin angiotensin system inhibitors, 65% with beta-blockers, 43% with diuretics, 77% with statins, and 86% with antiplatelet agents (mostly aspirin).

The primary endpoint in EMPA-REG OUTCOME was the time to first occurrence of a Major Adverse Cardiac Event (MACE). A major adverse cardiac event was defined as occurrence of either a cardiovascular death or a nonfatal myocardial infarction (MI) or a nonfatal stroke. The statistical analysis plan had pre-specified that the 10 and 25 mg doses would be combined. A Cox proportional hazards model was used to test for non-inferiority against the pre-specified risk margin of 1.3 for the hazard ratio of MACE and superiority on MACE if non-inferiority was demonstrated. Type-1 error was controlled across multiples tests using a hierarchical testing strategy.

Empagliflozin significantly reduced the risk of first occurrence of primary composite endpoint of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke (HR: 0.86; 95% CI 0.74, 0.99). The treatment effect was due to a significant reduction in the risk of cardiovascular death in subjects randomized to empagliflozin (HR: 0.62; 95% CI 0.49, 0.77), with no change in the risk of non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke (see Table 6 and Figure 4 and 5). Results for the 10 mg and 25 mg empagliflozin doses were consistent with results for the combined dose groups.

Table 6 Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint, and its Components^a

	Placebo N=2333	Empagliflozin N=4687	Hazard ratio vs placebo (95% CI)
Composite of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke (time to first occurrence) ^b	282 (12.1%)	490 (10.5%)	0.86 (0.74, 0.99)
Non-fatal myocardial infarction ^c	121 (5.2%)	213 (4.5%)	0.87 (0.70, 1.09)
Non-fatal stroke ^c	60 (2.6%)	150 (3.2%)	1.24 (0.92, 1.67)
Cardiovascular death ^c	137 (5.9%)	172 (3.7%)	0.62 (0.49, 0.77)

^aTreated set (patients who had received at least one dose of study drug)

^bp-value for superiority (2-sided) 0.04

^cTotal number of events

Figure 4 Estimated Cumulative Incidence of First MACE

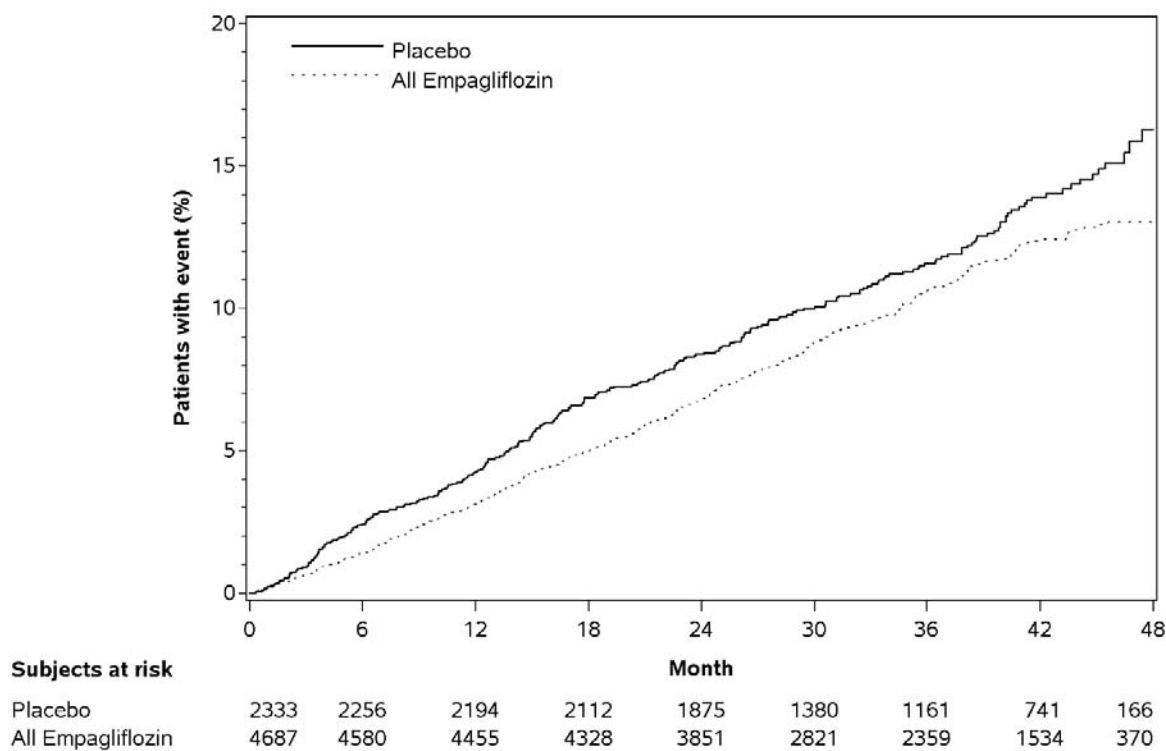
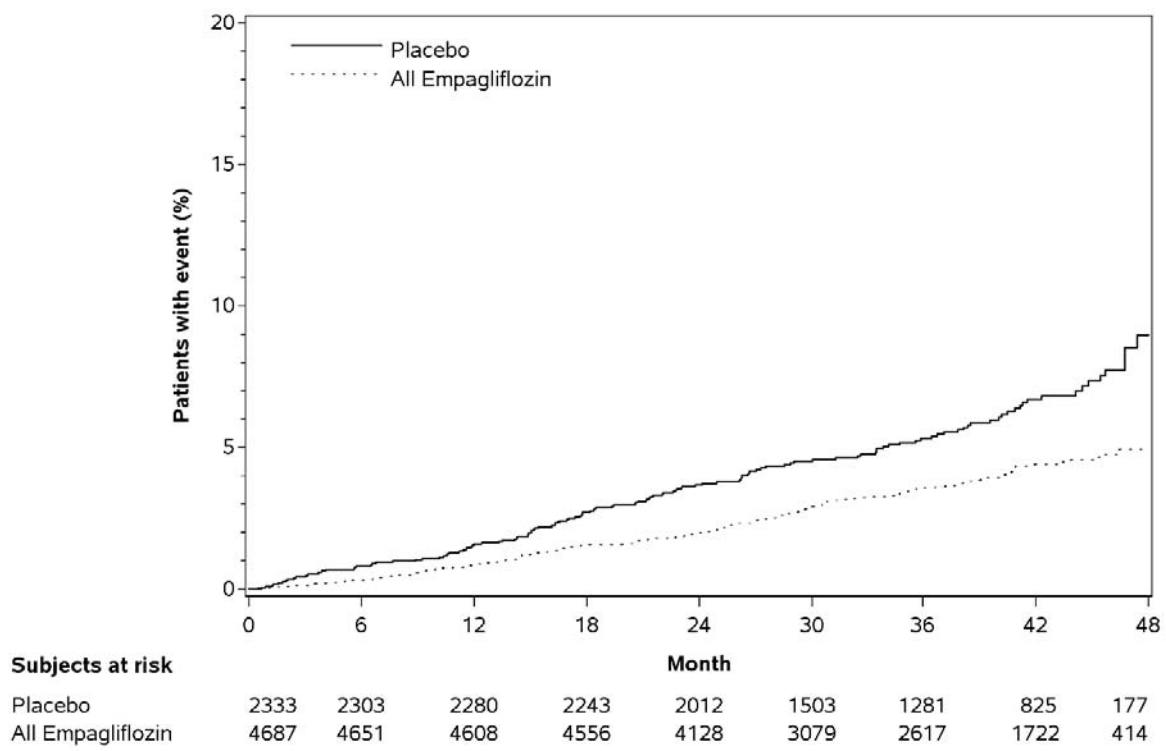


Figure 5 Estimated Cumulative Incidence of Cardiovascular Death



The efficacy of empagliflozin on cardiovascular death was generally consistent across major demographic and disease subgroups.

Vital status was obtained for 99.2% of subjects in the trial. A total of 463 deaths were recorded during the EMPA-REG OUTCOME trial. Most of these deaths were categorized as cardiovascular deaths. The non-cardiovascular deaths were only a small proportion of deaths, and were balanced between the treatment groups (2.1% in patients treated with empagliflozin, and 2.4% of patients treated with placebo).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

GLYXAMBI (empagliflozin and linagliptin) tablets are available in 10 mg/5 mg and 25 mg/5 mg strengths as follows:

10 mg/5 mg tablets: pale yellow, arc triangular, flat-faced, bevel-edged, film-coated tablets. One side is debossed with the Boehringer Ingelheim company symbol; the other side is debossed with "10/5".

Bottles of 30 (NDC 0597-0182-30)

Bottles of 90 (NDC 0597-0182-90)

Cartons containing 3 blister cards of 10 tablets each (3 x 10) (NDC 0597-0182-39), institutional pack.

25 mg/5 mg tablets: pale pink, arc triangular, flat-faced, bevel-edged, film-coated tablets. One side is debossed with the Boehringer Ingelheim company symbol; the other side is debossed with "25/5".

Bottles of 30 (NDC 0597-0164-30)

Bottles of 90 (NDC 0597-0164-90)

Cartons containing 3 blister cards of 10 tablets each (3 x 10) (NDC 0597-0164-39), institutional pack.

If repackaging is required, dispense in a tight container as defined in USP.

Storage

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Store in a safe place out of reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Instructions

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

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

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

Advise pregnant women, and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus with treatment with GLYXAMBI [see *Use in Specific Populations* (8.1)]. Instruct females of reproductive potential to report pregnancies to their physicians as soon as possible.

Advise women that breastfeeding is not recommended during treatment with GLYXAMBI [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

Pancreatitis

Inform patients that acute pancreatitis has been reported during postmarketing use of linagliptin. Inform patients that persistent severe abdominal pain, sometimes radiating to the back, which may or may not be accompanied by vomiting, is the hallmark symptom of acute pancreatitis. Instruct patients to discontinue GLYXAMBI promptly and contact their physician if persistent severe abdominal pain occurs [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Heart Failure

Inform patients of the signs and symptoms of heart failure. Before initiating GLYXAMBI, patients should be asked about a history of heart failure or other risk factors for heart failure including moderate to severe renal impairment. Instruct patients to contact their healthcare provider as soon as possible if they experience symptoms of heart failure, including increasing shortness of breath, rapid increase in weight or swelling of the feet [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Hypoglycemia

Inform patients that the incidence of hypoglycemia is increased when empagliflozin, linagliptin, or GLYXAMBI is added to a sulfonylurea or insulin and that a lower dose of the sulfonylurea or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia.

Hypotension

Inform patients that hypotension may occur with GLYXAMBI and advise them to contact their healthcare provider if they experience such symptoms [see *Warnings and Precautions* (5.3)]. Inform patients that dehydration may increase the risk for hypotension, and to have adequate fluid intake.

Ketoacidosis

Inform patients that ketoacidosis is a serious life-threatening condition. Cases of ketoacidosis have been reported during use of empagliflozin. Instruct patients to check ketones (when possible) if symptoms consistent with ketoacidosis occur even if blood glucose is not elevated. If symptoms of ketoacidosis (including nausea, vomiting, abdominal pain, tiredness, and labored breathing) occur, instruct patients to discontinue GLYXAMBI and seek medical advice immediately [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Acute Kidney Injury

Inform patients that acute kidney injury has been reported during use of empagliflozin. Advise patients to seek medical advice immediately if they have reduced oral intake (such as due to acute illness or fasting) or increased fluid losses (such as due to vomiting, diarrhea, or excessive heat exposure), as it may be appropriate to temporarily discontinue GLYXAMBI use in those settings [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Serious Urinary Tract Infections

Inform patients of the potential for urinary tract infections, which may be serious. Provide them with information on the symptoms of urinary tract infections. Advise them to seek medical advice if such symptoms occur [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Genital Mycotic Infections in Females (e.g., Vulvovaginitis)

Inform female patients that vaginal yeast infections may occur and provide them with information on the signs and symptoms of vaginal yeast infections. Advise them of treatment options and when to seek medical advice [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Genital Mycotic Infections in Males (e.g., Balanitis or Balanoposthitis)

Inform male patients that yeast infection of penis (e.g., balanitis or balanoposthitis) may occur, especially in uncircumcised males and patients with chronic and recurrent infections. Provide them with information on the signs and symptoms of balanitis and balanoposthitis (rash or redness of the glans or foreskin of the penis). Advise them of treatment options and when to seek medical advice [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that serious allergic reactions, such as anaphylaxis, angioedema, and exfoliative skin conditions, have been reported during postmarketing use of linagliptin or empagliflozin, components of GLYXAMBI. If symptoms of allergic reactions (such as rash, skin flaking or peeling, urticaria, swelling of the skin, or swelling of the face, lips, tongue, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing) occur, patients must stop taking GLYXAMBI and seek medical advice promptly [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

Severe and Disabling Arthralgia

Inform patients that severe and disabling joint pain may occur with this class of drugs. The time to onset of symptoms can range from one day to years. Instruct patients to seek medical advice if severe joint pain occurs [see *Warnings and Precautions* (5.11)].

Bullous Pemphigoid

Inform patients that bullous pemphigoid may occur with this class of drugs. Instruct patients to seek medical advice if blisters or erosions occur [see *Warnings and Precautions* (5.12)].

Laboratory Tests

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

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

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

Distributed by:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

Marketed by:

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

Licensed from:

Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. either owns or uses the Glyxambi®, Jardiance®, Tradjenta® and EMPA-REG OUTCOME® trademarks under license.

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

Copyright © 2017 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

IT5885KL112017

処方情報の重要事項

以下の重要事項には、GLYXAMBI を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は含まれていない。GLYXAMBI の処方情報の全文を参照すること。

GLYXAMBI® (エンパグリフロジン及びリナグリプチン)錠, 経口薬

米国での最初の承認: 2015 年

最近の主要な変更

禁忌 (4)	2017 年 12 月
警告及び使用上の注意 (5)	2017 年 12 月

効能・効果

GLYXAMBI はナトリウム-グルコース共役輸送担体 2 (SGLT2) 阻害薬のエンパグリフロジンとジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬のリナグリプチンの配合剤であり、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの両方の投与が適切な場合に、2 型糖尿病を有する成人の血糖コントロールを改善するために食事及び運動の補助療法として適用される。

エンパグリフロジンは、2 型糖尿病を有しており、心血管疾患の既往がある成人における心血管死のリスクを低減するために適用される。しかし、2 型糖尿病及び心血管疾患を有する成人での心血管死のリスク低減に対する GLYXAMBI の有効性は確立されていない (1)。

使用に関する制限事項:

- 1 型糖尿病患者又は糖尿病性ケトアシドーシスの治療には推奨されない (1)
- 膵炎の既往がある患者では検討されていない (1)

用法・用量

- GLYXAMBI の推奨用量は、エンパグリフロジン/リナグリプチン 10 mg/5 mg, 朝、1 日 1 回 (食事の有無を問わない) である (2.1)
- エンパグリフロジン/リナグリプチン 25 mg/5 mg, 1 日 1 回に増量することができる (2.1)
- GLYXAMBI の投与開始前に腎機能を評価する。eGFR が 45 mL/min/1.73m²未満の場合は、GLYXAMBI の投与を開始しない (2.2)
- eGFR が持続的に 45 mL/min/1.73m²未満になった場合は、GLYXAMBI の投与を中止する (2.2)

剤形及び含量

錠剤:
エンパグリフロジン 10 mg/リナグリプチン 5 mg
エンパグリフロジン 25 mg/リナグリプチン 5 mg (3)

禁忌

- 重度の腎機能障害、末期腎疾患、又は透析 (4)
- アナフィラキシー、血管浮腫、剥脱性皮膚状態、蕁麻疹、又は気管支反応性亢進などのエンパグリフロジン、リナグリプチン又は GLYXAMBI のいずれかの成分に対する重篤な過敏症反応の既往 (4)

警告及び使用上の注意

- 膵炎: 致死性の膵炎を含む急性膵炎の市販後報告がある。膵炎が疑われる場合、速やかに GLYXAMBI の投与を中止する (5.1)。
- 心不全: 他の 2 種の DPP-4 阻害剤で、心不全が認められた。心不全のリスクファクターが既知の患者に GLYXAMBI を投与する場合は、リスクベネフィットを考慮すること。また、本剤投与中は心不全の症状や徴候を注意深く観察すること。

- 低血圧: 腎機能障害を有する患者、高齢者、収縮期血圧低値の患者、及び利尿薬を投与中の患者では、GLYXAMBI 投与開始前に、体液量の状態を評価及び是正する。投与中は、徴候及び症状をモニターする (5.3)。
- ケトアシドーシス: 血糖値にかかわらず、代謝性アシドーシスの徴候及び症状を示す患者はケトアシドーシスについて評価する。疑われる場合は、GLYXAMBI の投与を中止し、速やかに評価及び治療を実施する。GLYXAMBI の投与開始前に、ケトアシドーシスの危険因子を検討する。GLYXAMBI 投与患者でケトアシドーシスを引き起こすことが既知の臨床状況では、モニタリング及び一時的な投与中止が必要な可能性がある (5.4)。
- 急性腎障害及び腎機能障害: 経口摂取減少又は体液喪失の状況では、一時的な投与中止を検討する。急性腎障害が発現した場合は、速やかに GLYXAMBI の投与を中止し、治療する。投与中は腎機能をモニターする (5.5)。
- 尿路性敗血症及び腎盂腎炎: 尿路感染の徴候及び症状について患者を評価し、必要であれば、速やかに治療する (5.6)。
- 低血糖: インスリン分泌促進薬又はインスリンの GLYXAMBI の投与を開始する際、低血糖のリスクを低減するために、インスリン分泌促進薬又はインスリンの減量を検討する (5.7)。
- 性器真菌感染: モニターし、適宜治療する (5.8)。
- 過敏症反応: GLYXAMBI の投与を中止し、症状が改善するまで適切な治療及びモニタリングを行う (5.9)。
- LDL-C 増加: モニターし、適宜治療する (5.10)。
- 関節痛: DPP-4 阻害薬を投与した患者において、重度及び障害をもたらす関節痛が報告されている。重度の関節痛の潜在的原因として検討し、適切な場合は、薬剤の投与を中止する (5.11)。
- 水疱性類天疱瘡: DPP-4 阻害薬を投与した患者において、入院を要する水疱性類天疱瘡の市販後報告がある。水疱又はびらんが発現した場合は報告するよう患者に説明する。水疱性類天疱瘡が疑われる場合は、GLYXAMBI の投与を中止する (5.12)。
- 大血管転帰: GLYXAMBI による大血管リスクの低減を決定的な証拠を立証した臨床試験はない (5.13)。

副作用

- GLYXAMBI に関連する最も一般的な副作用 (5%以上の発現率) は尿路感染、鼻咽頭炎、及び上気道感染であった (6.1)。

副作用が疑われる症例を報告する際は、以下に連絡すること ; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. (1-800-542-6257 又は 1-800-459-9906 TTY) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) 。

特別な患者集団への投与

- 妊婦: 妊娠中期及び後期は特に胎児への潜在的リスクについて女性に説明する (8.1)。
- 授乳婦: GLYXAMBI は授乳中は推奨されない (8.2)。
- 小児患者: 小児患者における GLYXAMBI の安全性及び有効性は確立されていない (8.4)。
- 高齢患者: 体液量減少及び腎機能低下に関連する副作用の発現率が増加する (5.2, 5.4, 8.5)。
- 腎機能障害: 腎機能低下に関連する副作用の発現率が増加する (2.2, 5.4, 8.6)。

「17 患者カウンセリング情報」及び「医薬品ガイド」を参照。

2017 年 12 月改訂

処方情報全文：目次*

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
- 2.1 推奨用量
- 2.2 腎機能障害患者
- 3 剤形及び含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
- 5.1 肺炎
- 5.2 心不全
- 5.3 低血圧
- 5.4 ケトアシドーシス
- 5.5 急性腎障害及び腎機能障害
- 5.6 尿路性敗血症及び腎盂腎炎
- 5.7 インスリン及びインスリン分泌促進薬の併用による低血糖
- 5.8 性器真菌感染
- 5.9 過敏症反応
- 5.10 低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 増加
- 5.11 重度及び障害をもたらす関節痛
- 5.12 水疱性類天疱瘡
- 5.13 大血管転帰
- 6 副作用
- 6.1 臨床試験経験
- 6.2 市販後経験
- 7 薬物相互作用
- 7.1 エンパグリフロジンとの薬物相互作用
- 7.2 リナグリプチンとの薬物相互作用

8 特別な患者集団への投与

- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎機能障害
- 8.7 肝機能障害

10 過量投与

11 組成・性状

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

- 13.1 がん原性，変異原性，受胎能低下

14 臨床試験

- 14.1 GLYXAMBI 血糖コントロール試験
- 14.2 2 型糖尿病およびアテローム動脈硬化性心血管疾患患者におけるエンパグリフロジンによる心血管転帰試験

16 包装/貯法および取り扱い

17 患者カウンセリング情報

*処方情報全文から省略されたセクションまたはサブセクションは掲示していない。

処方情報全文

1. 効能・効果

GLYXAMBI は、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの配合剤であり、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの両方の投与が適切な場合に、2 型糖尿病を有する成人の血糖コントロールを改善するために食事及び運動の補助療法として適用される。

エンパグリフロジンは、心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者における心血管死のリスク減少に係る適応を有している [臨床試験 (14.2) 参照]。しかし、心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者における心血管死のリスク減少に対する GLYXAMBI の有効性は確立されていない。

使用に関する制限事項

GLYXAMBI は、1 型糖尿病患者又は糖尿病性ケトアシドーシスの治療には推奨されない [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。

GLYXAMBI は、膵炎の既往を有する患者では検討されていない。膵炎の既往を有する患者で、GLYXAMBI の使用中に膵炎が発現するリスクが増大するかは不明である [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

2. 用法・用量

2.1 推奨用量

GLYXAMBI の推奨用量は、エンパグリフロジン/リナグリプチン 10 mg/5 mg、朝、1 日 1 回であり、食事の有無に関しては問わない。GLYXAMBI に忍容性がある患者においては、エンパグリフロジン/リナグリプチン 25 mg/5 mg、1 日 1 回に増量することができる。

体液量減少が認められる患者では、GLYXAMBI の投与開始前にこれを是正することが推奨される [警告及び使用上の注意 (5.3) 、特別な患者集団への投与 (8.5) 、及び患者カウンセリング情報 (17) 参照]。

過去に他の経口血糖降下剤を投与し、GLYXAMBI に切り替えた患者で、GLYXAMBI の安全性及び有効性を具体的に検討した試験は実施されていない。血糖コントロールの変化が生じた場合は、慎重かつ適切なモニタリングの上、2 型糖尿病の治療を変更すべきである。

2.2 腎機能障害患者

GLYXAMBI の投与開始前、及び以降の定期的な腎機能評価が推奨される。

GLYXAMBI は、eGFR が 45 mL/min/1.73m² 未満の患者では投与を開始すべきではない。

eGFR が 45 mL/min/1.73m² 以上の患者では、用量調節の必要はない。

eGFR が持続的に 45 mL/min/1.73m² 未満の場合は、GLYXAMBI の投与を中止すべきである [警告及び使用上の注意 (5.3, 5.5) , 及び特別な患者集団への投与 (8.6) 参照]。

3. 剤形及び含量

GLYXAMBI は、エンパグリフロジンとリナグリプチンの配合剤である。GLYXAMBI には以下の剤形及び含量がある。

- エンパグリフロジン/リナグリプチン 10 mg/5 mg 錠は、淡黄色で、円弧三角形の、表面が平らで、はす縁のあるフィルムコーティング錠である。片面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されており、もう片面には「10/5」と刻印されている。
- エンパグリフロジン/リナグリプチン 25 mg/5 mg 錠は、淡赤色で、円弧三角形の、表面が平らで、はす縁のあるフィルムコーティング錠である。片面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されており、もう片面には「25/5」と刻印されている。

4. 禁忌

GLYXAMBI は、以下の患者において禁忌である。

- 重度の腎機能障害、末期腎疾患、又は透析 [特別な患者集団への投与 (8.6) 参照]。
- アナフィラキシー、血管浮腫、剥脱性皮膚状態、蕁麻疹、又は気管支反応性亢進などのエンパグリフロジン、リナグリプチン、又は GLYXAMBI のいずれかの成分に対する重篤な過敏症反応の既往 [警告及び使用上の注意 (5.9) 及び副作用 (6) 参照]。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 膵炎

リナグリプチン投与患者において、致死的な膵炎を含む、急性膵炎の市販後報告がある。膵炎の徴候及び症状に十分注意すること。膵炎が疑われる場合は、速やかに GLYXAMBI の投与を中止し、適切な管理を開始すること。膵炎の既往を有する患者で、GLYXAMBI の使用中に膵炎が発現するリスクが増大するかは不明である。

5.2 心不全

他の 2 種の DPP-4 阻害剤での心血管アウトカムに関する大規模臨床試験において、当該 DPP-4 阻害剤投与群と心不全との間に関連性が認められた。

GLYXAMBI の投与を開始する前に患者の心不全リスク、例えば、心不全の既往症、腎不全の既往症について確認すること。また、本剤投与中は心不全の症状や徴候を注意深く観察すること。患者に心不全の特徴的な症状を説明し、それらが現れた際は速やかに受診するよう説明すること。心不全が発現した際は、GLYXAMBI の投与中止を考慮すること。

5.3 低血圧

エンパグリフロジンは血管内容量の減少を引き起こす。エンパグリフロジン投与開始後、特に腎機能障害を有する患者、高齢者、収縮期血圧低値の患者、及び利尿薬を投与中の患者では、症候性低血圧が発現する可能性がある〔副作用 (6.1) 参照〕。GLYXAMBI 投与開始前に、体液量減少について評価し、必要であれば、体液量の状態を是正すること。投与開始後は、低血圧の徴候及び症状をモニターし、体液量減少が予測される臨床状況ではモニタリング回数を増やすこと〔特別な患者集団への投与 (8.5) 参照〕。

5.4 ケトアシドーシス

エンパグリフロジンを含む、ナトリウム-グルコース共役輸送担体 2 (SGLT2) 阻害薬を投与した 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした市販後調査において、緊急入院を要する、重篤な生命を脅かす状態のケトアシドーシスの報告が確認されている。エンパグリフロジン投与患者では、ケトアシドーシスの致死症的症例が報告されている。GLYXAMBI は 1 型糖尿病患者の治療には適用されない〔効能・効果 (1) 参照〕。

GLYXAMBI 投与患者が、重度の代謝性アシドーシスと合致する徴候及び症状を示している場合は、血糖値が 250 mg/dL 未満でも、GLYXAMBI に関連するケトアシドーシスが発現している可能性があるため、血糖値にかかわらず、ケトアシドーシスについて評価すべきである。ケトアシドーシスが疑われる場合、GLYXAMBI の投与を中止し、患者を評価して、速やかに治療を開始すべきである。ケトアシドーシスの治療では、インスリン、補液及び炭水化物補充を要する可能性がある。

多くの市販後報告では、特に 1 型糖尿病患者の場合、ケトアシドーシスの発症はすぐには認識されず、糖尿病性ケトアシドーシスで通常予測されるより低い血糖値を示すため（多くの場合、250 mg/dL 未満）、治療開始が遅延していた。診察時の徴候及び症状は、脱水及び重度の代謝性アシドーシスと合致しており、悪心、嘔吐、腹痛、全身倦怠、及び息切れがあった。すべてではなく一部の症例で、インスリンの減量、急性発熱性疾患、疾患又は手術によるカロリー摂取減少、インスリン欠乏を示唆する膵臓障害（例：1 型糖尿病、膵炎の既往又は膵臓手術）、及びアルコール乱用などのケトアシドーシスを引き起こす要因が確認された。

GLYXAMBI の投与開始前に、何らかの原因による膵臓のインスリン欠乏、カロリー制限、及びアルコール乱用を含む、ケトアシドーシスを引き起こす可能性がある要因について、患者の既往を検討すること。GLYXAMBI 投与患者では、ケトアシドーシスのモニタリングを検討し、ケトアシドーシスを引き起こすことが既知の臨床状況（例：急性疾患又は手術による長時間の絶食）では、GLYXAMBI の投与を一時的に中止することを検討すること。

5.5 急性腎障害及び腎機能障害

エンパグリフロジンは血管内容量の減少を引き起こす [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。また、腎機能障害を引き起こす可能性がある [副作用 (6.1) 参照]。エンパグリフロジンを含む、SGLT2 阻害薬を投与した患者において、急性腎障害に関する市販後報告があり、一部は入院及び透析を要した。一部の報告は 65 歳未満の患者に関するものであった。

GLYXAMBI の投与開始前に、体液量減少、慢性腎機能不全、うっ血性心不全を含む急性腎障害を引き起こす可能性がある要因及び併用薬 (利尿薬, ACE 阻害薬, ARB, NSAID) を検討すること。経口摂取減少 (急性疾患又は絶食など) 又は体液喪失 (胃腸疾患又は過度の熱への曝露など) の状況では、GLYXAMBI の一時的な投与中止を検討すること。急性腎障害の徴候及び症状についてモニターすること。急性腎障害が発現した場合は、速やかに GLYXAMBI の投与を中止し、治療を開始すること。

エンパグリフロジンは血清クレアチニンを増加させ、eGFR を減少させる。体液量減少患者はこれらの変化の影響を受けやすい可能性がある。GLYXAMBI の投与開始後、腎機能異常が発現する可能性がある [副作用 (6.1) 参照]。GLYXAMBI の投与開始前に腎機能を評価し、以降も定期的にモニターすべきである。eGFR が 60 mL/min/1.73m² 未満の患者では、より頻回な腎機能のモニタリングが推奨される。GLYXAMBI の使用は、eGFR が継続して 45 mL/min/1.73m² 未満である場合は推奨されず、eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の患者では禁忌である [用法・用量 (2.2), 禁忌 (4), 特別な患者集団への投与 (8.6) 参照]。

5.6 尿路性敗血症及び腎盂腎炎

エンパグリフロジンを含む、SGLT2 阻害薬を投与した患者において、入院を要する、尿路性敗血症及び腎盂腎炎を含む重篤な尿路感染に関する市販後報告がある。SGLT2 阻害薬の投与は尿路感染のリスクを増大させる。尿路感染の徴候及び症状について評価し、必要であれば、速やかに治療すること [副作用 (6) 参照]。

5.7 インスリン及びインスリン分泌促進薬の併用による低血糖

インスリン及びインスリン分泌促進薬は、低血糖を引き起こすことが知られている。臨床試験において、エンパグリフロジン又はリナグリプチンと、インスリン分泌促進薬 (例: スルホニル尿素薬) 又はインスリンとの併用は、プラセボと比較して、低血糖のより高い発現率と関連した。したがって、GLYXAMBI と併用する際は、低血糖のリスクを低減するために、インスリン分泌促進薬又はインスリンの減量が必要である可能性がある。

5.8 性器真菌感染

エンパグリフロジンは性器真菌感染のリスクを増大させる〔副作用（6.1）参照〕。慢性又は再発性器真菌感染の既往がある患者では、性器真菌感染が発現する可能性が高かった。モニターし、適宜治療すること。

5.9 過敏症反応

リナグリプチン（GLYXAMBI の成分の 1 つ）を投与した患者において、重篤な過敏症反応の市販後報告がある。これらの反応にはアナフィラキシー、血管浮腫、及び剥脱性皮膚状態がある。これらの反応はリナグリプチンの投与開始後最初の 3 カ月以内に発現しており、一部の報告は初回投与後に発生した。

他の DPP-4 阻害薬でも血管浮腫が報告されている。もう 1 つの DPP-4 阻害薬に対する血管浮腫の既往がある患者が GLYXAMBI により血管浮腫が発現しやすいかは不明であるため、そのような患者では注意すること。

エンパグリフロジン（GLYXAMBI の成分の 1 つ）を投与した患者において重篤な過敏症反応（例えば、血管浮腫）の市販後報告がある。

重篤な過敏症反応が疑われる場合、GLYXAMBI の投与を中止し、速やかに標準的な治療を施し、症状が改善するまでモニタリングを行う。GLYXAMBI は重篤な過敏症反応の既往歴のある患者には禁忌である。

5.10 低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）増加

エンパグリフロジンにより LDL-C 増加が発現する可能性がある〔副作用（6.1）参照〕。モニターし、適宜治療すること。

5.11 重度及び障害をもたらす関節痛

DPP-4 阻害薬を投与した患者において、重度及び障害をもたらす関節痛の市販後報告がある。薬剤投与開始から症状発現までの期間は 1 日から数年と様々であった。薬剤の投与を中止すると、症状が緩和した。一部の患者では、同じ薬剤又は別の DPP-4 阻害薬の投与を再開した際に再発した。重度の関節痛の潜在的な原因として検討し、適切な場合は、薬剤の投与を中止すること。

5.12 水疱性類天疱瘡

DPP-4 阻害薬の使用で、入院を要する水疱性類天疱瘡の市販後症例が報告されている。報告症例では、通常、局所又は全身免疫抑制療法及び DPP-4 阻害薬の投与中止により回復した。GLYXAMBI の投与中に水疱又はびらんが発現した場合は報告するよう患者に説明すること。水疱

性類天疱瘡が疑われる場合は、GLYXAMBI の投与を中止し、診断及び適切な治療のため、皮膚科医に紹介することを検討すべきである。

5.13 大血管転帰

GLYXAMBI による大血管リスクの低減を検証した臨床試験はない。

6. 副作用

重要な副作用を下記又は参照先に記載する。

- 肺炎 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- 心不全 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- 低血圧 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- ケトアシドーシス [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]
- 急性腎障害及び腎機能障害 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]
- 尿路性敗血症及び腎盂腎炎 [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]
- インスリン及びインスリン分泌促進薬の併用による低血糖 [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]
- 性器真菌感染 [警告及び使用上の注意 (5.8) 参照]
- 過敏症反応 [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]
- 低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 増加 [警告及び使用上の注意 (5.10) 参照]
- 重度及び障害をもたらす関節痛 [警告及び使用上の注意 (5.11) 参照]
- 水疱性類天疱瘡 [警告及び使用上の注意 (5.12) 参照]

6.1 臨床試験経験

臨床試験は幅広い様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験の発現率と直接比較できず、実際の現場で認められた発現率を反映していない可能性がある。

エンパグリフロジン及びリナグリプチン

エンパグリフロジン (1 日用量 10 mg 又は 25 mg) 及びリナグリプチン (1 日用量 5 mg) を併用した場合の安全性は、合計 1363 名の 2 型糖尿病患者を対象とした実薬対照比較臨床試験において最長 52 週間にわたり評価されている。これらの試験の統合解析に基づき、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用で最も一般的な副作用を表 1 に示す。

表 1 エンパグリフロジン及びリナグリプチンを投与した患者の 5%以上で報告された副作用

	GLYXAMBI 10 mg/5 mg n=272	GLYXAMBI 25 mg/5 mg n=273
	n (%)	n (%)
尿路感染 ^a	34 (12.5)	31 (11.4)
鼻咽頭炎	16 (5.9)	18 (6.6)
上気道感染	19 (7.0)	19 (7.0)

^a あらかじめ定めた有害事象の分類（尿路感染，無症候性細菌尿，膀胱炎を含むが，これらに限定されない）

エンパグリフロジン

エンパグリフロジンを投与した患者の 2%以上で報告され，プラセボを投与した患者よりも多くみられた副作用には以下があった（10 mg，25 mg，及びプラセボ）：尿路感染（9.3%，7.6%，及び 7.6%），女性器真菌感染（5.4%，6.4%，及び 1.5%），上気道感染（3.1%，4.0%，及び 3.8%），排尿増加（3.4%，3.2%，及び 1.0%），脂質異常症（3.9%，2.9%，及び 3.4%），関節痛（2.4%，2.3%，及び 2.2%），男性器真菌感染（3.1%，1.6%，及び 0.4%），及び悪心（2.3%，1.1%，及び 1.4%）。

プラセボ，エンパグリフロジン 10 mg，及びエンパグリフロジン 25 mg を投与した患者のそれぞれ 0%，1.7%，及び 1.5%で，口渇（多飲症を含む）が報告された。

エンパグリフロジンは，血管内容量の減少及び体液量減少に関連する副作用につながる可能性のある，浸透圧利尿を引き起こす。

リナグリプチン

リナグリプチン 5 mg を投与した患者の 2%以上で報告され，プラセボを投与した患者よりも多くみられた副作用には以下があった：鼻咽頭炎（7.0%及び 6.1%），下痢（3.3%及び 3.0%），及び咳嗽（2.1%及び 1.4%）。

リナグリプチン単剤療法の臨床試験で報告された他の副作用は，過敏症（例：蕁麻疹，血管浮腫，局所性皮膚剥脱，又は気管支反応性亢進）及び筋肉痛であった。

臨床試験プログラムで，膵炎は，比較対照薬（プラセボ及び実薬比較対照薬，スルホニル尿素薬）投与中は 10,000 患者-年曝露あたり 3.7 例で報告されたのに対して，リナグリプチン投与中は 10,000 患者-年曝露あたり 15.2 例で報告された。リナグリプチンの最終投与後，3 件の追加の膵炎が報告された。

低血糖

表2に52週間の投与期間にわたりエンパグリフロジン及びリナグリプチンにより発現した低血糖の報告を要約する。

表2 全体^a及び重度^bの低血糖副作用の発現率

メトホルミンへの追加 (52 週間)	GLYXAMBI 10 mg/5 mg (n=136)	GLYXAMBI 25 mg/5 mg (n=137)
全体 (%)	2.2%	3.6%
重度 (%)	0%	0%

^a 全体の低血糖事象：血漿又は毛細血管ブドウ糖 70 mg/dL 以下又は救護を要する

^b 重度の低血糖事象：血中ブドウ糖にかかわらず、救護を要する

臨床検査

エンパグリフロジン及びリナグリプチン

エンパグリフロジン及びリナグリプチンを併用投与した患者における臨床検査所見の変化には、ベースラインからのコレステロール及びヘマトクリットの増加があった。

エンパグリフロジン

低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 増加：エンパグリフロジン投与患者において、投与に関連した LDL-C の増加が認められた。LDL-C は、プラセボ、エンパグリフロジン 10 mg、及びエンパグリフロジン 25 mg 投与患者でそれぞれ 2.3%、4.6%、及び 6.5%増加した [警告及び使用上の注意 (5.10) 参照]。投与群間での平均ベースライン LDL-C 値の範囲は 90.3～90.6 mg/dL であった。

ヘマトクリット増加：ヘマトクリット中央値はプラセボ投与患者では 1.3%低下、エンパグリフロジン 10 mg 投与患者では 2.8%上昇及びエンパグリフロジン 25 mg 投与患者では 2.8%上昇した。投与終了時、ヘマトクリットが最初は基準範囲内であった患者の 0.6%、2.7%、及び 3.5%がそれぞれ、プラセボ、エンパグリフロジン 10 mg、及びエンパグリフロジン 25 mg により、基準範囲の上限を超える値になった。

リナグリプチン

尿酸増加：リナグリプチン群でより多く発現し、プラセボ群で 1%以上発現した検査値の変化は尿酸増加であった (プラセボ群で 1.3%、リナグリプチン群で 2.7%)。

リパーゼ増加：微量アルブミン尿又は顕性アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者を対象としたリナグリプチンのプラセボ対照比較試験において、リパーゼ濃度は、ベースラインから第 24 週目までに、プラセボ群では平均 2%低下したのに対して、リナグリプチン投与群では平均 30%上昇し

た。リナグリプチン及びプラセボ群のそれぞれ 8.2%及び 1.7%の患者で、正常値の上限の 3 倍を超えるリパーゼ値が認められた。

6.2 市販後経験

リナグリプチン及びエンパグリフロジンの承認後の使用中に、追加の副作用が確認されている。これらの副作用は規模が不明な集団から自発的に報告されるため、高い信頼性で頻度を推定する又は薬剤曝露との因果関係を確立することは一般的に不可能である。

- 急性膵炎（致死性の膵炎を含む [効能・効果（1）及び警告及び使用上の注意（5.1）参照]）
- ケトアシドーシス [警告及び使用上の注意（5.4）参照]
- 尿路性敗血症及び腎盂腎炎 [警告及び使用上の注意（5.6）参照]
- 過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫、及び剥脱性皮膚状態を含む） [警告及び使用上の注意（5.9）参照]
- 重度及び障害をもたらす関節痛 [警告及び使用上の注意（5.11）参照]
- 水疱性類天疱瘡 [警告及び使用上の注意（5.12）参照]
- 皮膚反応（例えば、発疹、蕁麻疹）
- 口腔内潰瘍形成、口内炎

7. 薬物相互作用

7.1 エンパグリフロジンとの薬物相互作用

利尿薬

エンパグリフロジンを利尿薬と併用した場合、尿量及び排尿回数が増加し、体液量減少の可能性が高まる場合がある [警告及び使用上の注意（5.3）参照]。

インスリン又はインスリン分泌促進薬

エンパグリフロジンをインスリン又はインスリン分泌促進薬と併用した場合、低血糖のリスクが高まる [警告及び使用上の注意（5.7）参照]。

尿ブドウ糖試験陽性

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

1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）検査への影響

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

7.2 リナグリプチンとの薬物相互作用

P-糖蛋白又は CYP3A4 酵素誘導物質

リファンピンはリナグリプチン曝露を減少させるため、強力な P-gp 又は CYP3A4 誘導物質と併用投与した場合、リナグリプチンの有効性が低下する可能性が示唆される。したがって、リナグリプチンを強力な P-gp 又は CYP3A4 誘導物質と投与する場合は、別の治療の使用が強く推奨される [臨床薬理 (12.3) 参照]。

8. 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

リスクの要約

エンパグリフロジンの腎臓に対する有害な作用を示す動物データに基づき、GLYXAMBI は妊娠中期及び後期には推奨されない。

妊婦における GLYXAMBI、リナグリプチン、又はエンパグリフロジンに関する入手可能なデータは限られており、薬剤に関連する重大な先天性欠損及び自然流産のリスクを評価するのに十分ではない。妊娠中の糖尿病コントロール不良に関連する母親及び胎児へのリスクがある (臨床的検討事項を参照)。

動物試験において、ラットにヒトの妊娠中期後半及び妊娠後期に相当する腎臓発生の期間中にエンパグリフロジンを投与したところ、有害な腎臓の変化が認められた。最大推奨臨床用量の約 13 倍の用量により、回復可能な腎盂及び尿細管拡張が引き起こされた。器官形成期間中に、臨床曝露の約 253 倍及び 353 倍でリナグリプチン及びエンパグリフロジンの配合剤を妊娠ラットに投与した場合は、発生に関する有害作用は認められなかった (データを参照)。

重大な先天性欠損の推定背景リスクは、HbA1c が 7% 超の妊娠前糖尿病を有する女性で 6~10% 及び HbA1c が 10% 超の女性で 20~25% である。適応とされる集団での自然流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠での重大な先天性欠損及び自然流産の推定背景リスクはそれぞれ 2~4% 及び 15~20% である。

臨床的検討事項

疾患関連母体及び/又は胚胎児リスク: 妊娠中のコントロール不良の糖尿病は、糖尿病性ケトアシドーシス、子癇前症、自然流産、早期産、死産及び出産合併症の母体リスクを増大させる。コントロール不良の糖尿病は、重大な先天性欠損、死産、及び巨大児関連疾患の胎児リスクを増大させる。

データ

動物データ

ラットにおいて、臨床曝露の 253 倍及び 353 倍である、エンパグリフロジン 700 mg/kg/日及びリナグリプチン 140 mg/kg/日の併用量（同量を含む）までで、器官形成期間中に投与した併用成分は催奇形性を示さなかった。GLYXAMBI の併用成分について、出生前及び出生後の発生試験は実施されなかった。

エンパグリフロジン：エンパグリフロジンを出生後 21 日目から 90 日目までに 1, 10, 30 及び 100 mg/kg/日で幼若ラットに直接投与したところ、AUC に基づき、最大推奨臨床用量の 25 mg の約 13 倍である 100 mg/kg/日で腎臓重量増加並びに尿細管及び骨盤拡張が生じた。これらの所見は 13 週間の薬剤を投与しない回復期間後には認められなかった。これらの転帰はヒトの腎臓が発生する妊娠中期後半及び妊娠後期に相当するラットの腎臓発生期間中の薬剤曝露により生じた。

ラット及びウサギにおける胚・胎児発生試験では、ヒトでの器官形成の妊娠前期にあたる期間に、エンパグリフロジンを投与した。最大推奨臨床用量 25 mg（AUC に基づく）の約 48 倍（ラット）及び 128 倍（ウサギ）である最大 300 mg/kg/日の用量で、発生への有害作用は生じなかった。ラットでは、母動物毒性を引き起こすエンパグリフロジンのより高用量、最大推奨臨床用量 25 mg の 154 倍である 700 mg/kg/日で、胎児の四肢骨奇形が増加した。ラットでは、エンパグリフロジンは胎盤を通過して、胎児組織に到達する。ウサギでは、エンパグリフロジンのより高用量、最大推奨臨床用量 25 mg の 139 倍である 700 mg/kg/日で、母動物及び胎児毒性が生じた。

妊娠ラットでの出生前及び出生後発生試験では、妊娠 6 日目から授乳 20 日目（離乳）までエンパグリフロジンを最大 100 mg/kg/日（最大推奨臨床用量 25 mg の約 16 倍）投与したが、母動物毒性はなかった。30 mg/kg/日（最大推奨臨床用量 25 mg の約 4 倍）以上で、出生児の体重減少が認められた。

リナグリプチン：器官形成期間中、妊娠 Wistar Han ラット及びヒマラヤンウサギにそれぞれリナグリプチンを最大 240 mg/kg/日及び 150 mg/kg/日投与したところ、発生への有害転帰は認められなかった。これらの用量は曝露に基づき、最大推奨臨床用量 5 mg の約 943 倍（ラット）及び 1943 倍（ウサギ）を示す。妊娠 6 日目から授乳 21 日目までに、曝露に基づき、最大推奨臨床用量の約 49 倍でリナグリプチンを Wistar Han ラットに投与した後、出生児の機能、行動、又は生殖に有害転帰は認められなかった。

リナグリプチンは、妊娠ラット及びウサギでは、経口投与後、胎盤を通過して胎児に移行する。

8.2 授乳婦

リスクの要約

ヒト乳汁中における GLYXAMBI, 又は各成分の有無, 母乳で育てた乳児への影響, 又は乳汁分泌への影響に関する情報はない。エンパグリフロジン及びリナグリプチンはラット乳汁中に認められる (データを参照)。ヒト腎臓は子宮内 (*in utero*) 及び生後 2 年以内に成熟するため, 授乳曝露が生じると, ヒト腎臓発育へのリスクが生じる可能性がある。

母乳で育てた乳児では, エンパグリフロジンが生後の腎臓発育に影響する可能性を含む, 重篤な副作用の可能性があるため, GLYXAMBI の使用は授乳中は推奨されないことを患者に説明すること。

データ

エンパグリフロジンは, 妊娠 18 日目の母親ラットに単回経口投与後, ラット胎児組織に低値で認められた。ラット乳汁中, 平均乳汁/血漿比の範囲は 0.634~5 で, 投与から 2~24 時間後まで 1 超であった。投与から 8 時間後に平均最大乳汁/血漿比が 5 となり, 乳汁中へのエンパグリフロジンの蓄積が示唆された。エンパグリフロジンに直接曝露した幼若ラットは, 成熟中, 腎臓発育 (腎盂及び尿細管拡張) へのリスクを示した。

8.4 小児への投与

18 歳未満の小児患者での GLYXAMBI の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

GLYXAMBI

エンパグリフロジンは, 浸透圧利尿と関連していることから, 75 歳超の患者の水分補給状態に影響する可能性がある。

エンパグリフロジン

年齢によるエンパグリフロジンの用量変更は推奨されない [用法・用量 (2) 参照]。エンパグリフロジンを投与した合計 2721 名 (32%) の患者は 65 歳以上で, 491 名 (6%) は 75 歳以上であった。エンパグリフロジンは, 腎機能障害を有する高齢患者では有効性を減弱することが予測される [特別な患者集団への投与 (8.6) 参照]。体液量減少関連副作用のリスクは, 75 歳以上の患者では, プラセボ, エンパグリフロジン 10 mg, 及びエンパグリフロジン 25 mg で 2.1%, 2.3%, 及び 4.4% に増大した。尿路感染のリスクは, プラセボ, エンパグリフロジン 10 mg, 及びエンパグリフロジン 25 mg に無作為割付けされた 75 歳以上の患者でそれぞれ 10.5%, 15.7%, 及び 15.1% に増大した [警告及び使用上の注意 (5.3) 並びに副作用 (6.1) 参照]。

リナグリプチン

リナグリプチンに関する 15 件の臨床試験で 2 型糖尿病患者 4040 名にリナグリプチン 5 mg を投与した。1085 名 (27%) は 65 歳以上で、131 名 (3%) は 75 歳以上であった。これらの患者のうち、2566 名は 12 件の二重盲検プラセボ対照比較試験に登録された。591 名 (23%) は 65 歳以上で、82 名 (3%) は 75 歳以上であった。65 歳以上及び 65 歳未満の患者間で安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。したがって、高齢集団での用量調節は推奨されない。リナグリプチンの臨床試験では高齢患者及び若年患者間で効果の差は確認されなかったが、一部の高齢患者で感受性が高いことは否定できない。

8.6 腎機能障害

エンパグリフロジン

重度の腎機能障害患者、末期腎不全 (ESRD) 患者、又は透析患者では、エンパグリフロジンの有効性及び安全性は確立されていない。これらの患者集団では、エンパグリフロジンは有効ではないと予測される [用法・用量 (2.2)、禁忌 (4) 並びに警告及び使用上の注意 (5.3, 5.5) 参照]。

腎機能が悪化した患者では、エンパグリフロジン 25 mg の血糖降下作用が低下した。腎機能の悪化により、腎機能障害のリスク [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]、副作用の体液量減少及び尿路感染関連副作用が増加した。

8.7 肝機能障害

肝機能障害患者には GLYXAMBI を使用してもよい [臨床薬理 (12.3) 参照]。

10. 過量投与

GLYXAMBI を過量投与した場合、米国中毒管理センター (Poison Control Center) に連絡すること。患者の臨床状態に合わせて一般的な処置 (例: 消化管からの未吸収物質の除去、臨床的モニタリング、支持療法の開始) を施行すること。血液透析によるエンパグリフロジンの除去については試験されておらず、血液透析又は腹膜透析によるリナグリプチンの除去は可能性が低い。

11. 組成・性状

GLYXAMBI 錠は、2 型糖尿病の治療に使用される 2 種類の経口血糖降下薬エンパグリフロジン及びリナグリプチンを含有する。

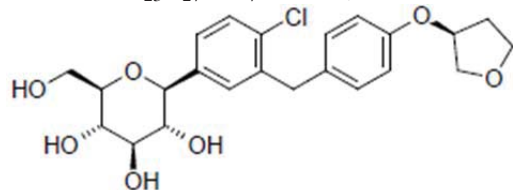
エンパグリフロジン

エンパグリフロジンは、経口ナトリウム-グルコース共役輸送担体 (SGLT2) 阻害薬である。

エンパグリフロジンの化学名は

D-Glucitol, 1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[[4-[[[(3S)-tetrahydro-3-furanyl]oxy]phenyl]methyl]phenyl]-, (1S) である。

分子式は $C_{23}H_{27}ClO_7$ であり、分子量は 450.91 である。化学式は下記のとおりである。



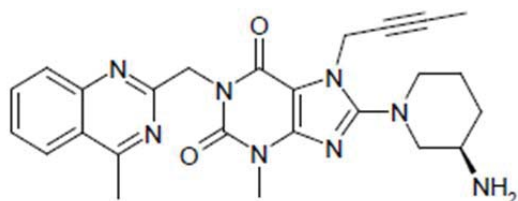
エンパグリフロジンは白色から帯黄色の非吸湿性粉末である。水に極めて溶けにくく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール及びアセトニトリルに溶けにくく、50%アセトニトリル/水にやや溶け易く、トルエンにほとんど溶けない。

リナグリプチン

リナグリプチンは経口ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 酵素阻害薬である。

リナグリプチンの化学名は 1H-Purine-2,6-dione, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-7-(2-butyn-1-yl)-3,7-dihydro-3-methyl-1-[(4-methyl-2-quinazoliny)methyl]-である。

分子式は $C_{25}H_{28}N_8O_2$ であり、分子量は 472.54 である。化学式は下記のとおりである。



リナグリプチンは白色から帯黄白色の非吸湿性又はわずかに吸湿性の固形物質である。水に極めて溶けにくい。リナグリプチンはメタノールにやや溶け易く、エタノールにやや溶けにくく、イソプロパノールに極めて溶けにくく、アセトンに極めて溶けにくい。

GLYXAMBI

GLYXAMBI 錠、経口薬には、エンパグリフロジン/リナグリプチン 10 mg/5 mg 又は 25 mg/5 mg の2種類の規格がある。GLYXAMBI の添加物は以下のとおりである。

核錠：マンニトール、アルファ化デンプン、トウモロコシデンプン、コポリドン、クロスポリドン、タルク及びステアリン酸マグネシウム。

コーティング：ヒプロメロース、マンニトール、タルク、二酸化チタン、ポリエチレングリコール、黄色三二酸化鉄 (10 mg/5 mg) 及び三二酸化鉄 (25 mg/5 mg)。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

GLYXAMBI

GLYXAMBIは、2型糖尿病患者における血糖コントロールを改善する補完的作用機序を有する、ナトリウム-グルコース共役輸送担体 2 (SGLT2) 阻害薬のエンパグリフロジンとジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬のリナグリプチンの2種類の血糖降下薬を配合している。

エンパグリフロジン

ナトリウム-グルコース共役輸送担体 2 (SGLT2) は、糸球体濾過液からグルコースを再吸収し循環させる役割を有する主な輸送担体である。エンパグリフロジンは SGLT2 の阻害薬である。SGLT2 を阻害することにより、エンパグリフロジンは濾過されたグルコースの腎再吸収を低下させ、グルコースの腎閾値を低下させるため、グルコースの尿中排泄量を増加させる。

リナグリプチン

リナグリプチンは、インクレチンホルモン、グルカゴン様ペプチド (GLP-1) 及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) を分解する酵素、DPP-4 の阻害薬である。そのため、リナグリプチンは活性インクレチンホルモンの濃度を上昇させ、グルコース依存的にインスリンの分泌を刺激し、循環中のグルカゴン濃度を低下させる。このインクレチンホルモンは両方ともグルコース恒常性の生理学的調節に関与する。インクレチンホルモンは1日を通して低い基礎値で分泌され、食事摂取直後から値が上昇する。GLP-1 及び GIP は、正常な血糖値及び高血糖下で、インスリン生合成及び膵β細胞からの分泌を増加させる。さらに、GLP-1 は膵α細胞からのグルカゴン分泌も減少させ、肝臓でのグルコース産生の減少を引き起こす。

12.2 薬力学

エンパグリフロジン

グルコースの尿中排泄

2型糖尿病患者では、エンパグリフロジンの投与直後にグルコースの尿中排泄量が増加し、平均するとエンパグリフロジン 10 mg 1日1回の投与では1日約 64 g 及びエンパグリフロジン 25 mg 1日1回の投与では1日 78 g の排泄量が4週間の投与期間終了時まで維持された。

尿量

5日間試験では、エンパグリフロジン 25 mg 1日1回投与で、平均24時間尿量が第1日にベースラインより 341 mL、及び第5日にベースラインより 135 mL 増加した。

心臓電気生理学

無作為化、プラセボ対照比較、実薬対照、クロスオーバー試験では、健康被験者 30 名にエンパグリフロジン 25 mg、エンパグリフロジン 200 mg (最大推奨臨床用量の8倍)、モキシフロキサ

シン、及びプラセボの単回経口投与を実施した。エンパグリフロジン 25 mg 又は 200 mg では、QTc 延長を認めなかった。

リナグリプチン

リナグリプチンは可逆的に DPP-4 に結合し、インクレチンホルモンの濃度を上昇させる。リナグリプチンはグルコース依存性にインスリン分泌を増加、グルカゴン分泌を減少させて、グルコース恒常性のよりよい調節をもたらす。リナグリプチンは DPP-4 に選択的に結合し、治療での曝露に近い濃度で、*in vitro* において、DPP-4 活性を選択的に阻害するが、DPP-8 又は DPP-9 活性は阻害しない。

心臓電気生理学

無作為化、プラセボ対照、実薬対照、4 期クロスオーバー試験では、健康被験者 36 名にリナグリプチン 5 mg、リナグリプチン 100 mg（最大推奨臨床用量の 20 倍）、モキシフロキサシン、及びプラセボの単回経口投与を実施した。推奨用量の 5 mg 又は 100 mg では、QTc 延長を認めなかった。100 mg 投与でのリナグリプチンのピーク血漿濃度は、5 mg 投与後のピーク濃度よりも約 38 倍高かった。

12.3 薬物動態

GLYXAMBI

健康被験者における生物学的同等性試験の結果、GLYXAMBI（エンパグリフロジン/リナグリプチン 25 mg/5 mg）配合錠は、エンパグリフロジン及びリナグリプチンを個別の錠剤として対応する用量で併用投与した場合と生物学的に同等であることが示された。食後の配合剤の投与では、エンパグリフロジン又はリナグリプチンの全体的曝露に変化はなかった。しかし、ピーク曝露はエンパグリフロジン及びリナグリプチンでそれぞれ 39% 及び 32% 減少した。これらの変化が臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。

吸収

エンパグリフロジン

健康被験者及び 2 型糖尿病患者を対象にエンパグリフロジンの薬物動態の特性評価を実施したところ、両集団間に臨床的に関連する差は認められなかった。経口投与から 1.5 時間後にエンパグリフロジンのピーク血漿中濃度に達した。その後、血漿中濃度は二相性、すなわち、急速な分布相と比較的緩慢な最終相で減少した。定常状態の平均血漿中 AUC 及び C_{max} は、エンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回の投与でそれぞれ 1870 nmol·h/L 及び 259 nmol/L、エンパグリフロジン 25 mg 1 日 1 回の投与でそれぞれ 4740 nmol·h/L 及び 687 nmol/L であった。エンパグリフロジンの全身曝露量は治療用量範囲において用量比例的に増加した。エンパグリフロジンの単剤投与及び定常状態の薬物動態パラメータは同様の値を示し、経時的に線形性の薬物動態が示された。

高脂質及び高カロリーの食事摂取後のエンパグリフロジン 25 mg 投与では、わずかな曝露量減少が認められた。空腹時と比較して、AUC は約 16%減少し C_{\max} は約 37%減少した。食事がエンパグリフロジンの薬物動態に及ぼした影響は臨床的に関連するとは考えられず、エンパグリフロジンは食事の有無にかかわらず投与可能と考えられる。

リナグリプチン

リナグリプチンの絶対的バイオアベイラビリティは約 30%である。高脂質の食事により C_{\max} は 15%減少し、AUC は 4%増加した。この影響は臨床的に関連しない。リナグリプチンは食事の有無にかかわらず投与可能と考えられる。

分布

エンパグリフロジン

定常状態での見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析に基づき、73.8 L と推定された。経口 [^{14}C]-エンパグリフロジン溶液を健康被験者に投与したところ、赤血球分配は約 36.8%、血漿蛋白結合は 86.2%であった。

リナグリプチン

リナグリプチン 5 mg を健康被験者に単回静脈内投与した後の定常状態での見かけの平均分布容積は約 1110 L で、リナグリプチンは組織に広範に分布することが示される。リナグリプチンの血漿蛋白結合は濃度依存性で、1 nmol/L での約 99%から 30 nmol/L 以上での 75%~89%まで低下し、リナグリプチンの濃度の上昇に伴う DPP-4 への結合の飽和を反映する。DPP-4 が完全に飽和する高濃度では、リナグリプチンの 70%~80%は血漿蛋白に結合したままで、20%~30%は血漿中で非結合である。血漿結合は腎又は肝機能障害患者で変化しない。

代謝

エンパグリフロジン

エンパグリフロジンの主要代謝物はヒト血漿中に検出されず、最も豊富な代謝物は 3 種類のグルクロン酸抱合体 (2-O-, 3-O-, 及び 6-O グルクロン酸) であった。各代謝物の全身曝露量は、薬物関連の全物質の 10%未満であった。*In vitro* 試験により、ヒトにおけるエンパグリフロジンの代謝の主要経路は、ウリジン 5'-ニリン酸グルクロン酸転移酵素 (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) の UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, 及び UGT1A9 によるグルクロン酸抱合であることが示唆された。

リナグリプチン

経口投与後、リナグリプチンの大部分 (約 90%) は未変化体として排泄され、代謝は小さな排泄経路であることが示された。吸収されたリナグリプチンのごく一部は薬理学的に不活性の代謝物に代謝され、リナグリプチンに対して 13.3%の定常状態での曝露を示す。

排泄

エンパグリフロジン

母集団薬物動態解析に基づき、エンパグリフロジンの見かけの終末排泄半減期は 12.4 時間と推定され、見かけの経口クリアランスは 10.6 L/h であった。1 日 1 回投与後、定常状態で、血漿中 AUC の累積は 22% まで認められ、エンパグリフロジンの半減期と一致した。経口 ^{14}C -エンパグリフロジン溶液を健康被験者に投与したところ、薬物関連の放射能の約 95.6% が糞中 (41.2%) 又は尿中 (54.4%) に排泄された。糞中に回収された薬物関連放射能の大部分は未変化体で、尿中に回収された薬物関連放射能の約半分が未変化体であった。

リナグリプチン

経口 ^{14}C -リナグリプチンを健康被験者に投与したところ、投与した放射能の約 85% は、投与から 4 日以内に腸肝系 (80%) 及び尿 (5%) を介して排泄された。定常状態での腎クリアランスは約 70 mL/分であった。

特別な集団

腎機能障害

GLYXAMBI : 腎機能障害患者において **GLYXAMBI** の投与後のエンパグリフロジン及びリナグリプチンの薬物動態を特性評価した試験は実施されていない [用法・用量 (2.2) 参照]。

エンパグリフロジン: 軽度 ($\text{eGFR} : 60 \text{ mL/min/1.73m}^2 \sim 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満), 中等度 ($\text{eGFR} : 30 \text{ mL/min/1.73m}^2 \sim 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満), 及び重度 ($\text{eGFR} : 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満) の腎機能障害患者, 並びに腎不全/末期腎不全 (ESRD) 患者のエンパグリフロジン AUC は腎機能が正常な被験者と比較して, それぞれ約 18%, 20%, 66%, 及び 48% 増加した。エンパグリフロジンのピーク血漿中濃度は, 中等度の腎機能障害及び腎不全/ESRD 患者で, 腎機能が正常な被験者と同様の結果を示した。軽度から重度の腎機能障害患者におけるエンパグリフロジンのピーク血漿中濃度は, 腎機能が正常な被験者と比較して, およそ 20% 高かった。母集団薬物動態解析により, エンパグリフロジンの見かけの経口クリアランスは eGFR 低下とともに減少した結果, 薬物曝露量が増加することが示された。しかし, 未変化体として尿中に排泄されたエンパグリフロジンの一部, 及びグルコースの尿中排泄量は eGFR の低下に伴い減少した。

リナグリプチン: 様々な程度の慢性腎機能障害を有する男性及び女性患者を対象とした非盲検薬物動態試験で, リナグリプチン 5 mg の薬物動態を評価した。本試験では, 腎機能が正常な健康被験者 (クレアチニンクリアランス $[\text{CrCl}]$ 80 mL/分以上) 6 名, 軽度の腎機能障害 (CrCl 50~80 mL/分未満) を有する患者 6 名, 中等度の腎機能障害 (CrCl 30~50 mL/分未満) を有する患者 6 名, 2 型糖尿病及び重度の腎機能障害 (CrCl 30 mL/分未満) を有する患者 10 名, 及び 2 型糖尿病及び腎機能が正常な患者 11 名を対象とした。24 時間尿中クレアチニンクリアランス測定によ

リクレアチニークリアランスを測定、又は Cockcroft-Gault 式に基づき、血清クレアチニンから推定した。

定常状態条件下では、軽度の腎機能障害患者におけるリナグリプチン曝露は健康被験者と同等であった。

定常状態条件下での中等度の腎機能障害患者では、リナグリプチンの平均曝露は健康被験者と比較して増加した ($AUC_{\tau,ss}$ は 71%, C_{max} は 46%)。この増加は蓄積半減期、終末半減期の延長、蓄積率の増加とは関連していなかった。リナグリプチンの腎排泄は投与した用量の 5% 未満で、腎機能低下による影響はなかった。2 型糖尿病及び重度の腎機能障害患者は、2 型糖尿病及び腎機能が正常な患者よりも約 40% 高い定常状態曝露を示した ($AUC_{\tau,ss}$ は 42%, C_{max} は 35% 増加)。2 つの 2 型糖尿病群では、腎排泄は投与した用量の 7% 未満であった。

これらの所見は母集団薬物動態解析の結果によりさらに裏付けられた。

肝機能障害

GLYXAMBI : 肝機能障害患者において GLYXAMBI の投与後のエンパグリフロジン及びリナグリプチンの薬物動態を特性評価した試験は実施されていない。

エンパグリフロジン : Child-Pugh 分類による軽度、中等度、及び重度の肝機能障害患者において、エンパグリフロジン AUC は肝機能が正常な被験者と比較して、それぞれ約 23%, 47%, 及び 75%, 並びに C_{max} は約 4%, 23%, 及び 48% 増加した。

リナグリプチン : 軽度の肝機能障害 (Child-Pugh クラス A) 患者において、リナグリプチンの定常状態曝露 ($AUC_{\tau,ss}$) は健康被験者よりも約 25% 低く、 $C_{max,ss}$ は約 36% 低かった。中等度の肝機能障害 (Child-Pugh クラス B) 患者において、リナグリプチンの AUC_{ss} は健康被験者よりも約 14% 低く、 $C_{max,ss}$ は約 8% 低かった。重度の肝機能障害 (Child-Pugh クラス C) 患者において、 AUC_{0-24} に関するリナグリプチンの曝露は健康被験者と比較して同等で、 C_{max} は約 23% 低かった。肝機能障害患者で認められた薬物動態パラメータの低下により、DPP-4 阻害の低下は生じなかった。

年齢、体格指数、性別、及び人種の影響

エンパグリフロジン : 母集団 PK 解析に基づき、年齢、体格指数 (BMI)、性別及び人種 (アジア人 vs 主に白人) は、エンパグリフロジンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を示さない [特別な患者集団への投与 (8.5) 参照]。

リナグリプチン : 母集団 PK 解析に基づき、年齢、体格指数 (BMI)、性別及び人種は、リナグリプチンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を示さない [特別な患者集団への投与 (8.5) 参照]。

小児

小児患者における GLYXAMBI 投与後のエンパグリフロジン又はリナグリプチンの薬物動態を特性評価した試験は実施されていない。

薬物相互作用

GLYXAMBI の薬物動態相互作用試験は実施されていないが、そのような試験は GLYXAMBI(エンパグリフロジン及びリナグリプチン) の各成分について実施されている。

エンパグリフロジン

In vitro 薬物相互作用評価

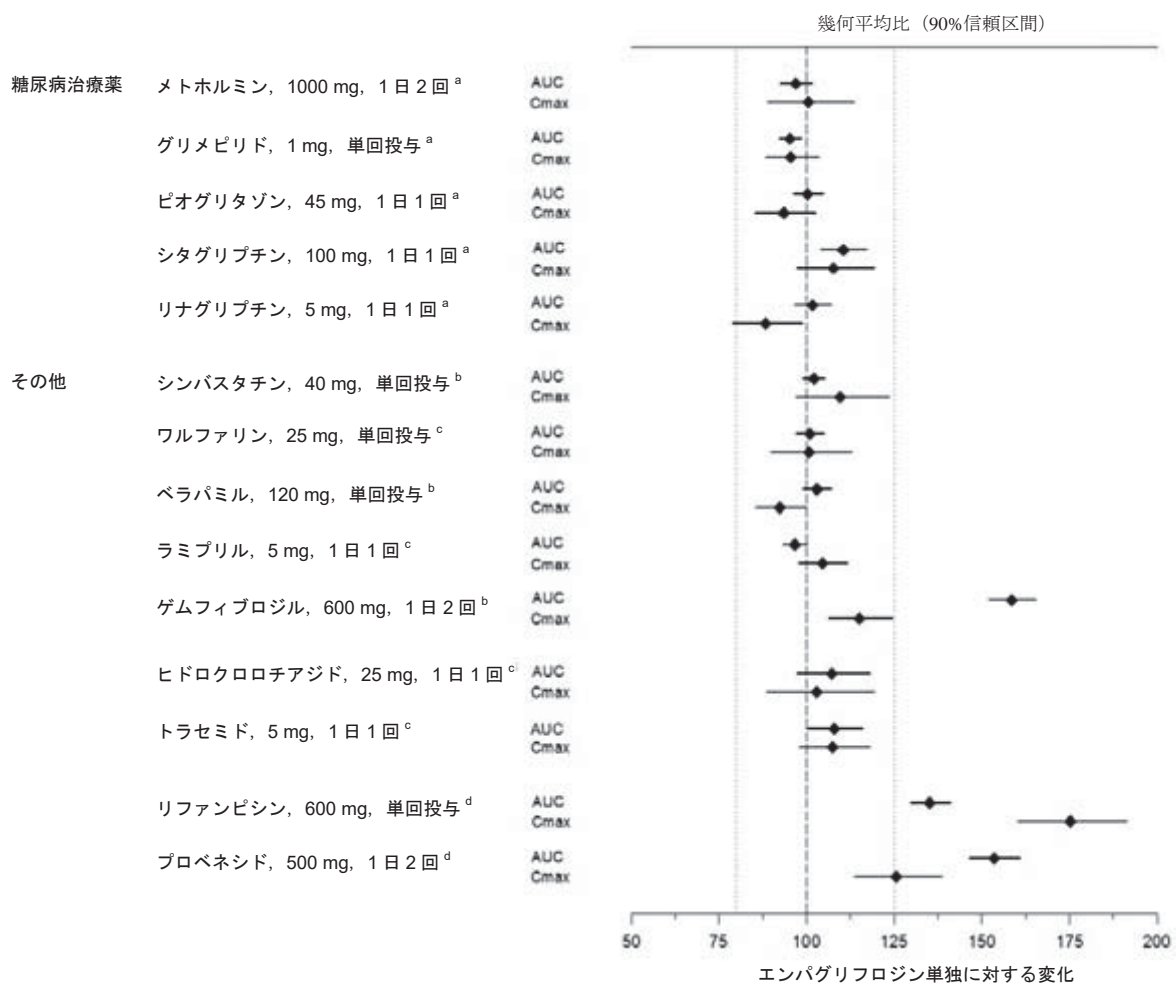
In vitro データにより、ヒトにおけるエンパグリフロジン代謝の主要経路が、ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素の UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, 及び UGT1A9 によるグルクロン酸抱合であることが示唆される。エンパグリフロジンは CYP450 アイソフォームを阻害、不活化、又は誘導しない。また、エンパグリフロジンは UGT1A1 を阻害しない。したがって、主要な CYP450 アイソフォーム、UGT1A1 の基質である併用投与薬剤へのエンパグリフロジンの影響はないものと予想される。UGT 誘導 (例: リファンピシン又は他の UGT 酵素誘導物質による誘導) のエンパグリフロジン曝露に対する影響は評価されていない。

エンパグリフロジンは、P-糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であるが、治療用量ではこれらの排出輸送担体を阻害しない。*In vitro* 試験に基づき、エンパグリフロジンは P-gp 基質である薬剤との相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。エンパグリフロジンはヒト取込輸送担体である OAT3, OATP1B1, 及び OATP1B3 の基質であるが、OAT1 及び OCT2 の基質ではない。エンパグリフロジンは臨床的に関連する血漿中濃度ではこれらのヒト取込輸送担体を阻害しないため、これらの取込輸送担体の基質である併用投与薬剤へのエンパグリフロジンの影響はないものと予想される。

In vivo 薬物相互作用評価

既述の薬物動態試験の結果に基づき、一般に処方される医薬品と併用投与する場合、エンパグリフロジンの用量調整は推奨されない。エンパグリフロジンの薬物動態は、健康被験者におけるメトホルミン、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、及びシンバスタチンの併用投与の有無並びに 2 型糖尿病患者におけるヒドロクロロチアジド及びトラセミドの併用の有無にかかわらず、同様であった (図 1 を参照)。ゲムフィブロジル、リファンピシン、又はプロベネシドの併用投与後に認められたエンパグリフロジンの全曝露量 (AUC) 増加は臨床的に関連しない。腎機能が正常な被験者において、エンパグリフロジンとプロベネシドの併用では、尿中に排泄されるエンパグリフロジンの割合が 30%低下し、24 時間のグルコースの尿中排泄への影響はなかった。腎機能障害患者に対するこの観察所見の関連性は不明である。

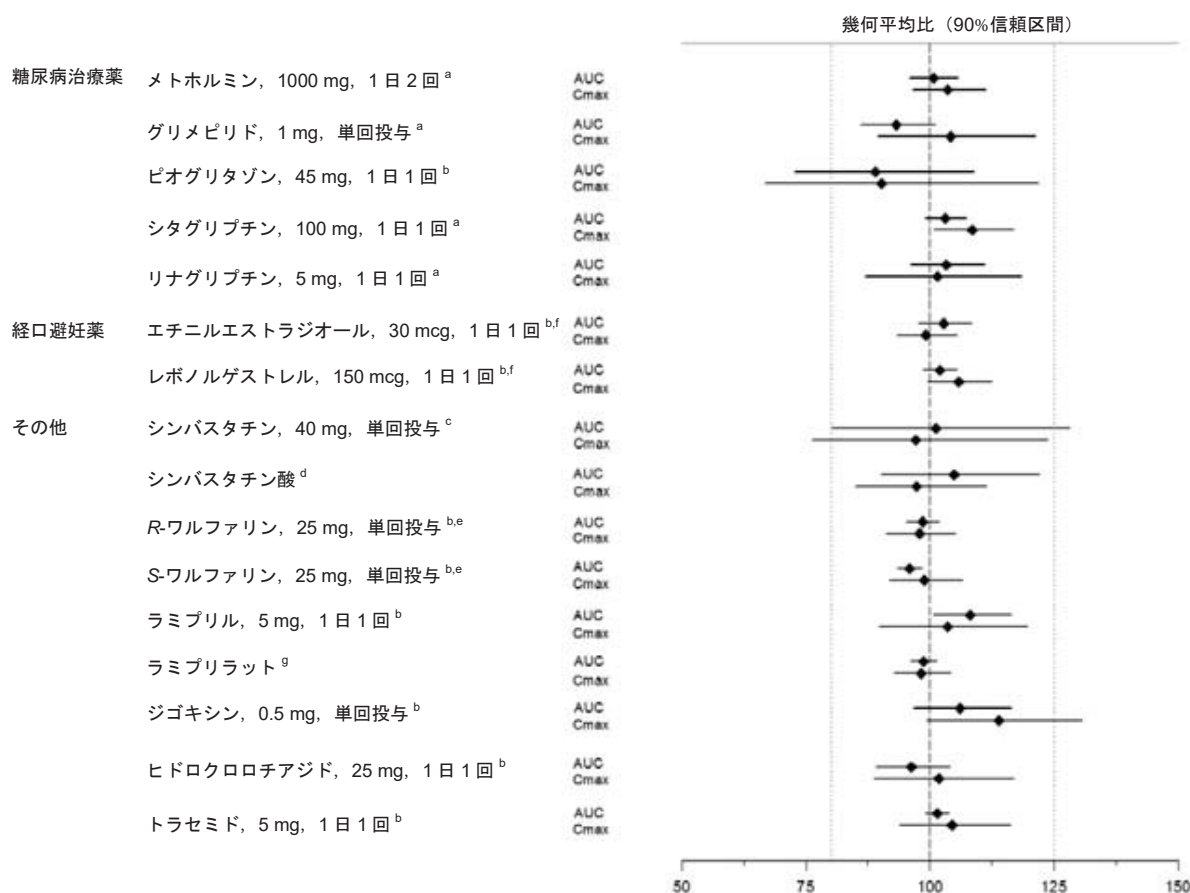
図 1 幾何平均 AUC 及び C_{max} 比の 90%信頼区間で示すエンパグリフロジンの薬物動態に対する各薬剤の影響 [基準線は 100%を示す (80%~125%)]



^aエンパグリフロジン, 50 mg, 1日1回; ^bエンパグリフロジン, 25 mg, 単回投与; ^cエンパグリフロジン, 25 mg, 1日1回; ^dエンパグリフロジン, 10 mg, 単回投与

健康被験者において、エンパグリフロジンをメトホルミン、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、及び経口避妊薬と併用投与したところ、薬物動態への臨床的に関連する影響はなかった (図 2 を参照)。

図 2 幾何平均 AUC 及び C_{max} 比の 90%信頼区間で示す各薬剤の薬物動態に対するエンパグリフロジンの影響 [基準線は 100%を示す (80%~125%)]



^aエンパグリフロジン, 50 mg, 1日1回; ^bエンパグリフロジン, 25 mg, 1日1回; ^cエンパグリフロジン, 25 mg, 単回投与; ^dシンバスタチンとして投与; ^eワルファリン/ラセミ混合物として投与; ^fマイクロジノン[®]として投与; ^gラミプリルとして投与

リナグリプチン

In vitro 薬物相互作用評価

リナグリプチンは CYP アイソザイム CYP3A4 に対して弱～中程度の阻害作用を示すが、他の CYP アイソザイムは阻害せず、CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 及び 4A11 を含む CYP アイソザイムを誘導しない。

リナグリプチンは P-糖蛋白 (P-gp) の基質であり、高濃度でジゴキシシンの P-gp 介在性輸送を阻害する。これらの結果及び *in vivo* 薬物相互作用試験に基づくと、リナグリプチンが治療濃度で他の P-gp 基質と薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

In vivo 薬物相互作用評価

CYP3A4 又は P-gp の強力な誘導物質 (例: リファンピン) は、治療量以下及び有効でない可能性が高い濃度でリナグリプチンの曝露を減少させる。このような薬剤の使用を要する患者では、リナグリプチンの代替薬が強く推奨される。*In vivo* 試験では、CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp

及び有機カチオン輸送体（OCT）との薬物相互作用を引き起こす傾向が低いことが示された。既述の薬物動態試験の結果に基づくと、リナグリプチンの用量調節は推奨されない。

表 3 リナグリプチンの全身曝露への併用薬剤の影響

併用薬剤	併用薬剤の用量 ^a	リナグリプチンの 用量 ^a	幾何平均比（併用薬剤の有無による比） 影響なし = 1.0	
			AUC ^c	C _{max}
以下の併用薬剤と投与した場合、リナグリプチンの用量調節は不要：				
メトホルミン	850 mg TID	10 mg QD	1.20	1.03
グリブリド	1.75 mg ^b	5 mg QD	1.02	1.01
ピオグリタゾン	45 mg QD	10 mg QD	1.13	1.07
リトナビル	200 mg BID	5 mg ^b	2.01	2.96
CYP3A4 又は P-gp の強力な誘導物質（例：リファンピン）と併用投与した場合、リナグリプチンの有効性は低下する可能性がある。代替治療薬の使用が強く推奨される [薬物相互作用 (7.2) 参照]。				
リファンピン	600 mg OD	5 mg OD	0.60	0.56

^a特に記載のない限り、複数回投与（定常状態）

^b単回投与

^c単回投与では AUC = AUC（0～24 時間）及び複数回投与では AUC = AUC（TAU）

QD = 1 日 1 回

BID = 1 日 2 回

TID = 1 日 3 回

表 4 併用薬剤の全身曝露へのリナグリプチンの影響

併用薬剤	併用薬剤の用量 ^a	リナグリブチンの用量 ^a	幾何平均比（併用投与の有無による比） 影響なし = 1.0		
				AUC ^c	C _{max}
以下の併用薬剤では用量調節は不要：					
メトホルミン	850 mg TID	10 mg QD	メトホルミン	1.01	0.89
グリブリド	1.75 mg ^b	5 mg QD	グリブリド	0.86	0.86
ピオグリタゾン	45 mg QD	10 mg QD	ピオグリタゾン	0.94	0.86
			代謝物 M-III	0.98	0.96
			代謝物 M-IV	1.04	1.05
ジゴキシン	0.25 mg QD	5 mg QD	ジゴキシン	1.02	0.94
シンバスタチン	40 mg QD	10 mg QD	シンバスタチン	1.34	1.10
			シンバスタチン酸	1.33	1.21
ワルファリン	10 mg ^b	5 mg QD	R-ワルファリン	0.99	1.00
			S-ワルファリン	1.03	1.01
			INR	0.93 ^d	1.04 ^d
			PT	1.03 ^d	1.15 ^d
エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル	エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.150 mg QD	5 mg QD	エチニルエストラジオール	1.01	1.08
			レボノルゲストレル	1.09	1.13

^a特に記載のない限り、複数回投与（定常状態）

^b単回投与

^c単回投与では AUC = AUC（INF）及び複数回投与では AUC = AUC（TAU）

^d薬力学エンドポイントでは AUC=AUC（0-168）及び C_{max}=E_{max}

INR = 国際標準比

PT = プロトロンビン時間

QD = 1 日 1 回

TID = 1 日 3 回

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性, 変異原性, 受胎能低下

GLYXAMBI

がん原性, 変異原性, 又は受胎能低下を評価するエンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用に関する動物試験は実施されていない。併用成分に関する最大 13 週間のラットにおける一般毒性試験が実施された。これらの試験では, エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用により追加毒性は生じないことが示された。

エンパグリフロジン

CD-1 マウス及び Wistar ラットの 2 年間試験においてがん原性を評価した。エンパグリフロジンを 100, 300, 又は 700 mg/kg/日 (最大推奨臨床用量 25 mg の曝露量の最大 72 倍相当まで) で投与した雌ラットにおいて, 腫瘍の発現率は上昇しなかった。雄ラットにおいて, 700 mg/kg/日, すなわち臨床用量 25 mg の約 42 倍で, 腸間膜リンパ節の血管腫が有意に増加した。エンパグリフロジンを 100, 300, 又は 1000 mg/kg/日 (最大推奨臨床用量 25 mg による曝露量の最大 62 倍相当まで) で投与した雌マウスにおいて, 腫瘍の発現率は上昇しなかった。最大推奨臨床用量 25 mg の曝露の約 45 倍である 1000 mg/kg/日の雄ラットでは, 尿細管腺腫及び腺癌が認められた。これらの腫瘍は雄マウス腎臓に主に存在する代謝経路と関連する可能性がある。

エンパグリフロジンは, ラットにおける *in vitro* Ames 細菌変異原性試験, *in vitro* L5178Y tk⁺/マウスリンパ腫細胞試験, 及び *in vivo* 小核試験で, 代謝活性化の有無にかかわらず, 変異原性又は染色体異常誘発性を示さなかった。

エンパグリフロジンは, 高用量 700 mg/kg/日 (男性及び女性それぞれにおける臨床用量 25 mg の約 155 倍) までを投与した雄又は雌ラットにおける交配, 受胎能又は初期胚発生への影響を示さなかった。

リナグリプチン

リナグリプチンを 6, 18, 又は 60 mg/kg で投与した雄及び雌ラットの 2 年間試験において, 腫瘍の発現率は上昇しなかった。最高用量の 60 mg/kg は, AUC 曝露に基づき, 臨床用量 5 mg/日の約 418 倍である。最大 80 mg/kg (雄) 及び 25 mg/kg (雌), すなわち AUC 曝露に基づき臨床用量の約 35 倍及び 270 倍のリナグリプチンを投与したマウスにおける 2 年間試験では, 腫瘍の発現率は上昇しなかった。雌ラットにおけるより高用量のリナグリプチン (80 mg/kg) では, AUC 曝露に基づき臨床用量の約 215 倍で, リンパ腫の発現率が増加した。

リナグリプチンは, Ames 細菌変異原性試験, ヒトリンパ球における染色体異常試験, 及び *in vivo* 小核試験において, 代謝活性化の有無にかかわらず, 変異原性又は染色体異常誘発性を示さなかった。

リナグリプチンは、ラットにおける受胎能試験において、最高用量 240 mg/kg (AUC 曝露に基づき臨床用量の約 943 倍) まで、初期胚発生、交配、受胎能、又は生児出産への有害な影響を示さなかった。

14. 臨床試験

14.1 GLYXAMBI 血糖コントロール試験

メトホルミン追加併用投与

エンパグリフロジン 10 mg 又は 25 mg とリナグリプチン 5 mg との併用の有効性及び安全性を各成分と比較評価する二重盲検、実薬対照比較試験に、合計 686 名の 2 型糖尿病患者が参加した。

メトホルミン 1500 mg/日以上でコントロールが不良であった 2 型糖尿病患者が、2 週間の単盲検プラセボ投与導入期間に参加した。導入期間終了時、コントロール不良のままで、HbA1c が 7 ~10.5%の間であった患者を、エンパグリフロジン 10 mg 又は 25 mg, リナグリプチン 5 mg, 又は配合剤としてエンパグリフロジン 10 mg 又は 25 mg とリナグリプチン 5 mg 併用の 5 つの実薬投与群の 1 つに 1:1:1:1:1 で無作為割付けした。

第 24 週時、エンパグリフロジン 10 mg 又は 25 mg とリナグリプチン 5 mg との併用は、メトホルミンでコントロール不良であった患者において、各成分と比較して、HbA1c (p 値<0.0001) 及び FPG (p 値<0.001) に統計的に有意な改善を示した (表 5, 図 3 を参照)。GLYXAMBI 25 mg/5 mg 又は GLYXAMBI 10 mg/5 mg/日の投与でも、リナグリプチン 5 mg と比較して、体重に統計的に有意な減少が生じた (p 値<0.0001)。エンパグリフロジン単剤と比較して、統計的に有意な差はなかった。

表 5 **メトホルミンでコントロール不良であった患者における追加療法である**
GLYXAMBI と各成分を比較した試験での第 24 週目の血糖パラメータ

	GLYXAMBI 10 mg/5 mg	GLYXAMBI 25 mg/5 mg	エンパグリフ ロジン 10 mg	エンパグリフ ロジン 25 mg	リナグリプ チン 5 mg
HbA1c (%)					
患者数	n=135	n=133	n=137	n=139	n=128
ベースライン (平均)	8.0	7.9	8.0	8.0	8.0
ベースラインからの変化 (調 整平均)	-1.1	-1.2	-0.7	-0.6	-0.7
エンパグリフロジン 25 mg 又 は 10 mg との比較 (調整平均) (95% CI) ^a	-0.4 (-0.6, -0.2) ^d	-0.6 (-0.7, -0.4) ^d	--	--	--
リナグリプチン 5 mg との比較 (調整平均) (95% CI) ^a	-0.4 (-0.6, -0.2) ^d	-0.5 (-0.7, -0.3) ^d	--	--	--
HbA1c 7%未満を達成した患 者 [n (%)] ^b	74 (58)	76 (62)	35 (28)	43 (33)	43 (36)
FPG (mg/dL)					
患者数	n=133	n=131	n=136	n=137	n=125
ベースライン (平均)	157	155	162	160	156
ベースラインからの変化 (調 整平均)	-33	-36	-21	-21	-13
エンパグリフロジン 25 mg 又 は 10 mg との比較 (調整平均) (95% CI) ^a	-12 (-18, -5) ^d	-15 (-22, -9) ^d	--	--	--
リナグリプチン 5 mg との比較 (調整平均) (95% CI) ^a	-20 (-27, -13) ^d	-23 (-29, -16) ^d	--	--	--
体重					
患者数	n=135	n=134	n=137	n=140	n=128
ベースライン (平均)	87	85	86	88	85
ベースラインからの変化% (調 整平均)	-3.1	-3.4	-3.0	-3.5	-0.7
エンパグリフロジン 25 mg 又 は 10 mg との比較 (調整平均) (95% CI) ^c	0.0 (-0.9, 0.8)	0.1 (-0.8, 0.9)	--	--	--
リナグリプチン 5 mg との比較 (調整平均) (95% CI) ^c	-2.4 (-3.3, -1.5) ^d	-2.7 (-3.6, -1.8) ^d	--	--	--

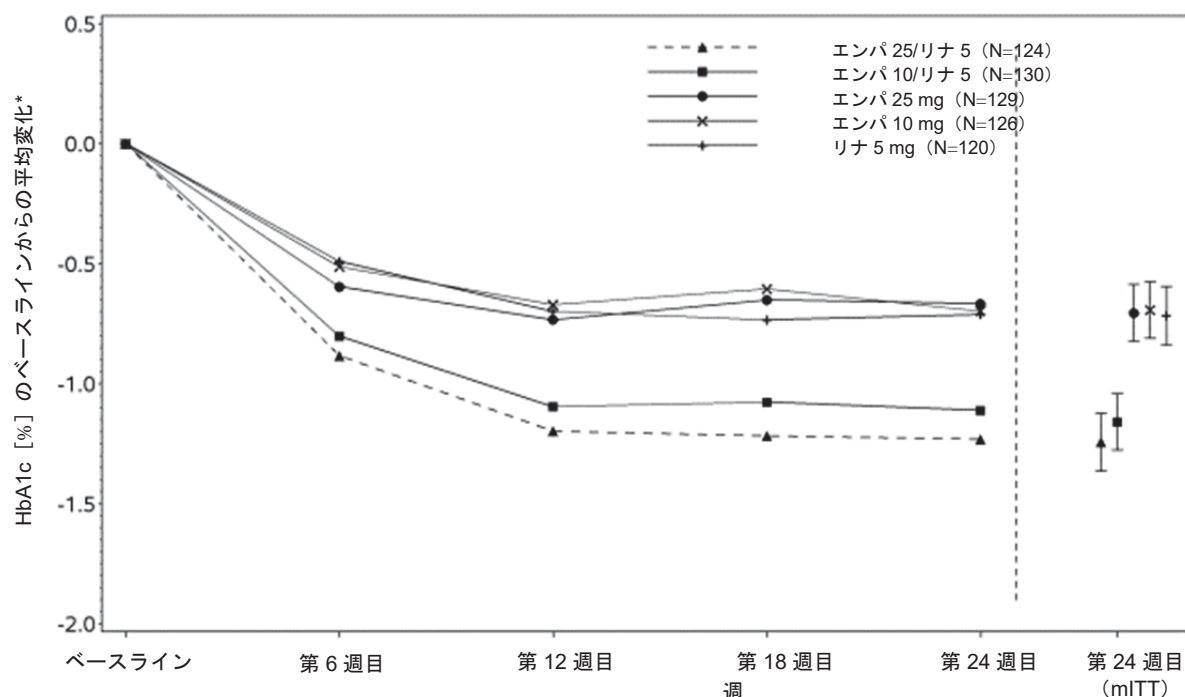
^a MMRM を使用した最大解析対象集団 (観察した症例)。MMRM モデルには投与、腎機能、地域、来院、来院と投与の相互作用、及びベースライン HbA1c を含めた。

^b ベースライン時に HbA1c が 7% 超の患者: GLYXAMBI 25 mg/5 mg, n=123; GLYXAMBI 10 mg/5 mg, n=128; エンパグリフロジン 25 mg, n=132; エンパグリフロジン 10 mg, n=125; リナグリプチン 5 mg, n=119。非完了者を無効と判断した (NCF)。

^c 最終観察繰越法を使用した最大解析対象集団。ANCOVA モデルには投与、腎機能、地域、ベースライン時体重、及びベースライン HbA1c を含めた。

^d FPG では p<0.001; HbA1c 及び体重では p<0.0001

図 3 各時点（完了者）及び第 24 週目（mITT 集団）における調整平均 HbA1c の変化



* ベースライン HbA1c, 地理的地域, 及びベースライン eGFR について調整したベースラインからの平均変化。

14.2 2 型糖尿病及びアテローム動脈硬化性心血管疾患患者におけるエンパグリフロジンによる心血管転帰試験

エンパグリフロジンは、心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者における心血管死のリスク減少に係る適応を有している。しかし、心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者における心血管死のリスク減少に対する GLYXAMBI の有効性は確立されていない。安定したアテローム動脈硬化性心血管疾患の既往がある 2 型糖尿病患者の心血管リスクに対するエンパグリフロジンの作用を以下に示す。

多施設共同、多国間、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験、EMPA-REG OUTCOME 試験では、糖尿病及びアテローム動脈硬化性心血管疾患に対する標準的治療に追加及び併用した場合の主要複合有害心血管イベント（MACE）発現リスクをエンパグリフロジンとプラセボ間で比較した。併用投与の糖尿病治療薬は試験の最初の 12 週間、一定とした。その後は、治験責任医師の判断で、糖尿病及びアテローム動脈硬化治療を調整でき、参加者がこれらの疾患に対する標準的治療に従って治療されるようにした。

合計 7020 名の患者を治療し（エンパグリフロジン 10 mg = 2345 名、エンパグリフロジン 25 mg = 2342 名、プラセボ = 2333 名）、追跡調査した（期間中央値 3.1 年間）。試験対象集団の約 72% は白人、22% はアジア人、5% は黒人であった。平均年齢は 63 歳で、約 72% は男性であった。

本試験の患者はすべて、ベースライン時、2 型糖尿病のコントロールが不良であった (HbA1c が 7% 以上)。ベースライン時の平均 HbA1c は 8.1% で、参加者の 57% が 10 年超、糖尿病を有していた。約 31%、22% 及び 20% がそれぞれニューロパチー、網膜症及び腎症の既往を治験責任医師に報告し、平均 eGFR は 74 mL/min/1.73m² であった。ベースライン時、メトホルミン (74%)、インスリン (48%)、スルホニル尿素薬 (43%) 及びジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬 (11%) を含む 1 剤 (約 30%) 又はそれ以上の (約 70%) 糖尿病治療薬を使用していた。

ベースライン時、すべての患者が、以下のうち 1 つ (82%) 又はそれ以上 (18%) を含む、アテローム動脈硬化性心血管疾患の既往を有していた。冠動脈疾患 (76%)、脳卒中 (23%) 又は末梢動脈疾患 (21%) の既往がみられた。ベースライン時、平均収縮期血圧は 136 mmHg、平均拡張期血圧は 76 mmHg、平均 LDL は 86 mg/dL、平均 HDL は 44 mg/dL、及び平均尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) は 175 mg/g であった。ベースライン時、約 81% の患者がレニン-アンジオテンシン系阻害薬、65% が β 遮断薬、43% が利尿薬、77% がスタチン薬、及び 86% が抗血小板薬 (ほとんどがアスピリン) を使用していた。

EMPA-REG OUTCOME の主要評価項目は、主要複合有害心血管イベント (MACE) の最初の発現までの時間であった。主要複合有害心血管イベントは、心血管死又は非致死性心筋梗塞 (MI) 又は非致死性脳卒中のいずれかの発現と定義された。統計解析計画では、10 及び 25 mg 用量を統合することがあらかじめ規定された。Cox 比例ハザードモデルを使用して、MACE のハザード比についてあらかじめ規定したリスクマージン 1.3 に対する非劣性を検討し、非劣性が証明された場合は MACE における優越性を検討した。第一種の過誤は階層的検定戦略を使用して複数回の検定間でコントロールした。

エンパグリフロジンは主要評価項目の心血管死、非致死性心筋梗塞、又は非致死性脳卒中の最初の発現までのリスクを有意に短縮した (HR : 0.86 ; 95%CI 0.74, 0.99)。治療効果はエンパグリフロジンに無作為割付けされた被験者における心血管死のリスクの有意な低下によるもので (HR : 0.62 ; 95%CI 0.49, 0.77)、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中のリスクに変化はなかった (表 6、図 4 及び 5 を参照)。エンパグリフロジン 10 mg 及び 25 mg 投与の結果は統合した投与群の結果と一致した。

表 6 主要複合エンドポイントに関する治療効果, 及び各成分^a

	プラセボ N=2333	エンパグリフロジン N=4687	プラセボに対する ハザード比 (95%CI)
心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性 脳卒中の複合 (最初の発現までの時間) ^b	282 (12.1%)	490 (10.5%)	0.86 (0.74, 0.99)
非致死性心筋梗塞 ^c	121 (5.2%)	213 (4.5%)	0.87 (0.70, 1.09)
非致死性脳卒中 ^c	60 (2.6%)	150 (3.2%)	1.24 (0.92, 1.67)
心血管死 ^c	137 (5.9%)	172 (3.7%)	0.62 (0.49, 0.77)

^a 投与した集団 (少なくとも 1 回治療薬を投与した患者)^b 優越性 (両側) についての p 値は 0.04^c 事象の総数

図 4 最初の MACE の推定累積発現率

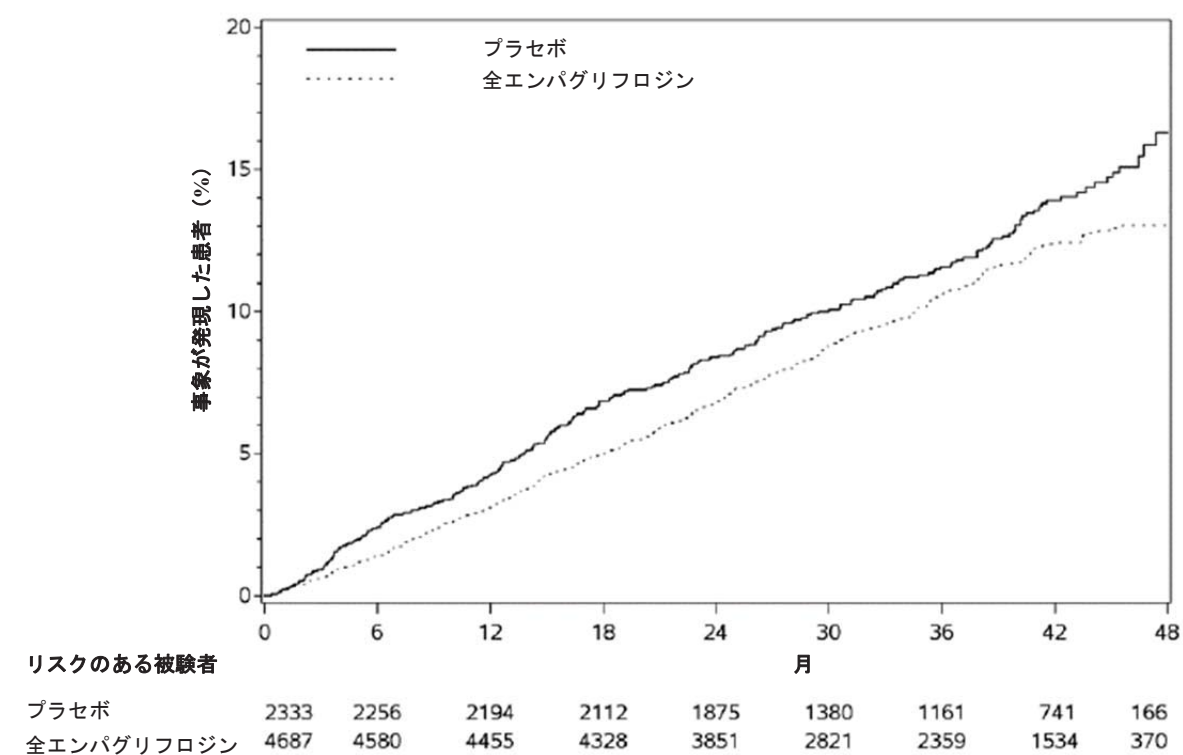
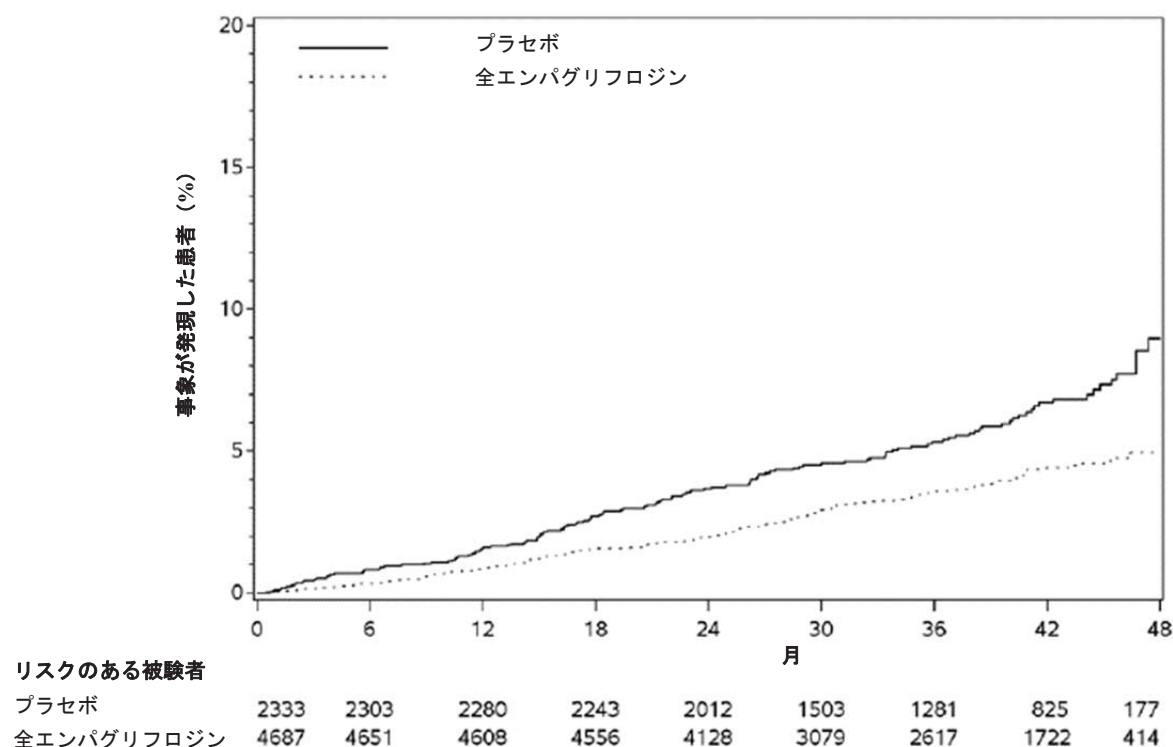


図 5 心血管死の推定累積発現率



エンパグリフロジンの心血管死への有効性は一般的に主要人口動態及び疾患サブグループ間で一貫していた。

本試験では、99.2%の被験者で、バイタル状態を入手した。EMPA-REG OUTCOME 試験中、合計 463 件の死亡が記録された。これらの死亡のほとんどは心血管死として分類された。心血管以外の死亡の割合はごくわずかで、投与群間でバランスが取れていた（エンパグリフロジン投与患者の 2.1%及びプラセボ投与患者の 2.4%）。

16. 包装/貯法及び取扱い

GLYXAMBI（エンパグリフロジン及びリナグリプチン）錠には以下の 10 mg/5 mg 及び 25 mg/5 mg の含量がある。

10 mg/5 mg 錠：淡黄色で、円弧三角形の、表面が平らで、はす縁のあるフィルムコーティング錠。片面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されており、もう片面には「10/5」と刻印されている。

30 錠ボトル (NDC 0597-0182-30)

90 錠ボトル (NDC 0597-0182-90)

各 10 錠入りの 3 枚のブリスターカード (3×10) 入りの箱 (NDC 0597-0182-39) , 業務用包装

25 mg/5 mg 錠：淡赤色で、円弧三角形の、表面が平らで、はす縁のあるフィルムコーティング錠。片面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されており、もう片面には「25/5」と刻印されている。

30 錠ボトル (NDC 0597-0164-30)

90 錠ボトル (NDC 0597-0164-90)

各 10 錠入りの 3 枚のブリスターカード (3×10) 入りの箱 (NDC 0597-0164-39) , 業務用包装

再包装が必要な場合は、USP で定められた気密容器を使用すること。

貯法

25°C (77°F) で保存すること。変動の許容範囲は 15~30°C (59~86°F) である [USP の「管理された室温」を参照]。子供の手の届かない安全な場所に保存すること。

17. 患者カウンセリング情報

FDA が承認した患者向けラベリング (医薬品ガイド) を参照するよう患者に助言すること。

インストラクション

GLYXAMBI の投与を開始する前に、医薬品ガイドを読み、新たに処方されるたびに再読するよう患者に指示すること。異常な症状が発現した場合や、既知の症状が継続している又は悪化した場合は、担当の医師又は薬剤師に連絡するよう患者に指示すること。

GLYXAMBI 及び代替治療法の潜在的リスク及びベネフィットを患者に説明すること。また、食事指導の遵守、定期的な運動、定期的な血糖モニタリング及び HbA1c 検査、低血糖及び高血糖の認識と管理、並びに糖尿病合併症の評価が重要であることを患者に説明すること。発熱、外傷、感染、又は外科手術などのストレスが発生した場合は、薬剤の必要量が変化している可能性があるため、速やかに医師の助言を求めるよう患者に指示すること。

処方どおりに GLYXAMBI を服用するよう患者に指示すること。服用を忘れた場合は患者が思い出した時点で直ちに服用すること。次の服用時に 2 回分を服用しないよう患者に指示すること。

妊婦、及び妊娠の可能性がある女性には、GLYXAMBI の投与による胎児への潜在的リスクについて説明すること [特別な患者集団への投与 (8.1) 参照]。妊娠の可能性がある女性には、妊娠した場合は、可能な限り迅速に担当の医師に報告するよう指示すること。

GLYXAMBI 投与中、授乳は推奨されないことを女性に説明すること [特別な患者集団への投与 (8.2) 参照]。

膵炎

リナグリプチンの市販後の使用経験において急性膵炎が報告されていることを患者に説明すること。嘔吐を伴う場合と伴わない場合があり、時々背部への放散がある継続的な重度の腹痛が急性膵炎の顕著な症状であることを患者に説明すること。継続的な重度の腹痛が発現した場合は、速やかに GLYXAMBI の投与を中止し、担当の医師に連絡するよう患者に指示すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

心不全

心不全の症状や徴候を患者に説明すること。GLYXAMBI の投与を開始する前に患者の心不全の既往症又は心不全リスクとなる中等度から高度の腎機能障害の既往症について確認すること。息切れ、急速な体重増加又は足部腫脹を含む特徴的な症状が現れた際は速やかに受診するよう患者に説明すること [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

低血糖

エンパグリフロジン、リナグリプチン、又は GLYXAMBI をスルホニル尿素薬又はインスリンに追加した場合、低血糖の発現率が上昇すること、及び低血糖のリスクを低減するために、より低用量のスルホニル尿素薬又はインスリンとする必要があることを患者に説明すること。

過敏症反応

GLYXAMBI の成分であるリナグリプチン又はエンパグリフロジンの市販後の使用経験においてアナフィラキシー、血管浮腫、及び剥脱性皮膚状態などの重篤なアレルギー反応が報告されていることを患者に説明すること。アレルギー反応の症状（発疹、皮膚薄片剥離又は剥離、蕁麻疹、皮膚腫脹、あるいは呼吸又は嚥下困難を引き起こす可能性がある顔面、口唇、舌、及び咽喉腫脹など）が発現した場合は、患者は速やかに GLYXAMBI の投与を中止し、医師の助言を求めなければならない [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]。

低血圧

GLYXAMBI により低血圧が発現する可能性があることを患者に説明し、そのような症状が発現した場合は担当の医療従事者に連絡するよう指示すること [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。脱水は低血圧のリスクを増大させる可能性があるため、十分な水分を摂取するよう患者に説明すること。

ケトアシドーシス

ケトアシドーシスは重篤な生命を脅かす病態であることを患者に説明すること。エンパグリフロジンの使用中のケトアシドーシス症例が報告されている。ケトアシドーシスと一致する症状が発現した場合は、血糖値が上昇していなくても、（可能な場合）ケトンをチェックするよう患者に指示すること。ケトアシドーシス（悪心、嘔吐、腹痛、疲労、及び努力性呼吸を含む）の症状

が発現した場合は、GLYXAMBI の投与を中止し、直ちに医師の助言を求めるよう患者に指示すること〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕。

急性腎障害

エンパグリフロジンの使用中に急性腎障害が報告されていることを患者に説明すること。経口摂取が減少した（急性疾患又は絶食のためなど）又は体液喪失が増加した場合（嘔吐、下痢、又は過度の熱への曝露のためなど）、GLYXAMBI の投与を一時的に中止することが適切な可能性があるため、直ちに医師の助言を求めるよう患者に指示すること〔警告及び使用上の注意（5.5）参照〕。

重篤な尿路感染

重篤な尿路感染の可能性を患者に説明すること。尿路感染の症状に関する情報を提供すること。そのような症状が発現した場合は、医師の助言を求めるよう患者に指示すること〔警告及び使用上の注意（5.6）参照〕。

女性における性器真菌感染（例：外陰腭炎）

女性患者に腔酵母菌感染が発現する可能性があることを説明し、腔酵母菌感染の徴候及び症状に関する情報を提供すること。治療選択肢及び医師の助言を求めるべき場合について説明すること〔警告及び使用上の注意（5.8）参照〕。

男性における性器真菌感染（例：亀頭炎又は亀頭包皮炎）

男性患者に、特に包皮非切除男性並びに慢性及び再発性感染を有する患者では、陰茎の酵母菌感染（例：亀頭炎又は亀頭包皮炎）が発現する可能性があることを説明すること。亀頭炎及び亀頭包皮炎の徴候及び症状（陰茎の亀頭又は包皮の発疹又は発赤）に関する情報を提供すること。治療選択肢及び医師の助言を求めるべき場合について説明すること〔警告及び使用上の注意（5.8）参照〕。

重度及び障害をもたらす関節痛

このクラスの薬剤では、重度及び障害をもたらす関節痛が発現する可能性があることを患者に説明すること。症状が発現するまでの時間は 1 日から数年である。重度の関節痛が発現した場合は、医師の助言を求めるよう患者に指示すること〔警告及び使用上の注意（5.11）参照〕。

水疱性類天疱瘡

このクラスの薬剤では、水疱性類天疱瘡が発現する可能性があることを患者に説明すること。水疱又はびらんが発現した場合は、医師の助言を求めるよう患者に指示すること〔警告及び使用上の注意（5.12）参照〕。

臨床検査

GLYXAMBI の投与開始前に腎機能を評価し、以降も定期的にモニターすべきであることを患者に説明すること。

GLYXAMBI 投与時には尿検査でのブドウ糖増加が予測されることを患者に説明すること。

すべての糖尿病治療に対する反応は、血糖及び HbA1c 値を正常範囲まで低下させることを目標として、これらの定期的な測定によりモニターすべきであることを患者に説明すること。HbA1c は、長期的な血糖コントロールを評価する上で特に有用である。

供給元：

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Ridgefield, CT 06877 USA

販売元：

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Ridgefield, CT 06877 USA

及び

Eli Lilly and Company

Indianapolis, IN 46285 USA

ライセンス提供元：

Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Incはライセンスに基づき、Glyxambi[®]、Jardiance[®]、Tadajenta[®] 及びEMPA-REG OUTCOME[®]の商標を所有・使用する。

参照するその他の商標はBoehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.と提携しない第三者が所有する。

©Copyright 2017 Boehringer Ingelheim International GmbH

不許複製・禁無断転載

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

<p>JAN あるいは販売名： エンパグリフロジン＋リナグリプチン</p>		
<p>剤形・含量： 錠剤（配合錠）・1 錠中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</p>		
<p>文書名： 1.7 同種同効品一覧表</p>		
<p>文書作成日： 28 June 2018</p>	<p>Page 1 of 34</p>	
<p align="center">Proprietary confidential information</p> <p>© 2018 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</p>		

目 次

目 次.....	2
1. 同種同効品一覧表.....	3

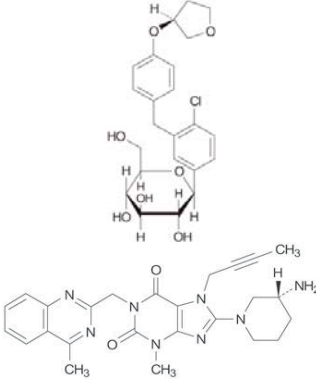
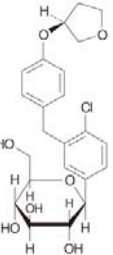
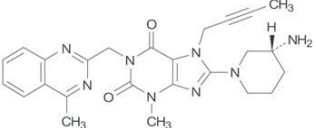
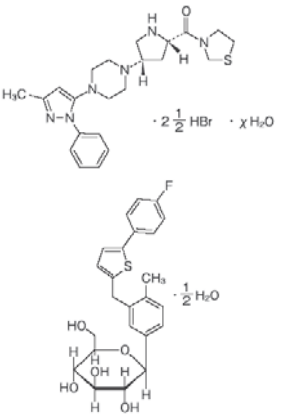
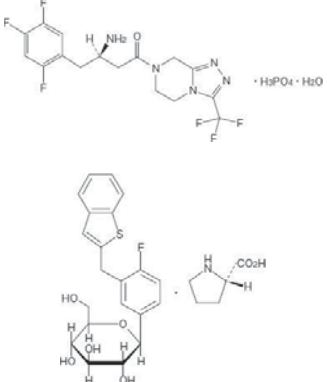
1. 同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品を表 1.7: 1 に示す。本剤の有効成分であるエンパグリフロジン及びリナグリプチンに加え、SGLT2 阻害薬と DPP-4 阻害薬の成分を組み合わせた配合剤として国内で承認されているカナリア配合錠及びスージャヌ配合錠を同種同効品とした。

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-プ ロリン
販売名	トラディアンス配合錠 AP トラディアンス配合錠 BP	ジャディアンス錠 10mg ジャディアンス錠 25mg	トラゼンタ錠 5mg	カナリア配合錠	スージャヌ配合錠
会社名	日本ベーリンガーインゲルハ イム株式会社	日本ベーリンガーインゲルハ イム株式会社	日本ベーリンガーインゲルハ イム株式会社	田辺三菱製薬株式会社	MSD 株式会社
承認年 月日	—	2014 年 12 月 26 日	2011 年 7 月 1 日 2013 年 3 月 25 日 (効能追加)	2017 年 7 月 3 日	2018 年 3 月 23 日
規制区 分	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋によ り使用すること)	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋によ り使用すること)	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋によ り使用すること)	処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により 使用すること	処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により 使用すること
化学構 造式					
剤形・ 含量	フィルムコート錠 配合錠 AP : 1 錠中エンパグリ フロジン 10 mg, リナグリプチ ン 5 mg 配合錠 BP : 1 錠中エンパグリ フロジン 25 mg, リナグリプチ ン 5 mg	フィルムコート錠 1 錠中エンパグリフロジン 10 mg, 25 mg	フィルムコート錠 1 錠中リナグリプチン 5 mg	フィルムコーティング錠 テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物 31 mg (テネリグリプ チンとして 20 mg) , カナグリフロジン水和物 102 mg (カナグリフロジンとし て 100 mg)	フィルムコーティング錠 シタグリプチンとして 50mg イブラグリフロジンとして 50mg

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-プ ロリン
効能・ 効果	<p>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。</p> <p><効能・効果に関連する使用 上の注意> (1) 本剤を 2 型糖尿病治療の第 一選択薬として用いないこと。 (2) トラディアンズ配合錠 AP (エンパグリフロジン/リナグ リプチンとして 10mg/5mg) に ついては、原則として以下の場 合に使用を検討すること。 - 既にエンパグリフロジン 10mg 及びリナグリプチン 5mg を併用し状態が安定し ている場合 - エンパグリフロジン 10mg の単剤治療により効果不十分 な場合 - リナグリプチン 5mg の単剤 治療により効果不十分な場 合 (3) トラディアンズ配合錠 BP (エンパグリフロジン/リナグ リプチンとして 25mg/5mg) に ついては、原則として以下の場 合に使用を検討すること。 - 既にエンパグリフロジン</p>	<p>2 型糖尿病</p> <p><効能・効果に関連する使用 上の注意> (1) 本剤は 2 型糖尿病と診断さ れた患者に対してのみ使用し、 1 型糖尿病の患者には投与を しないこと。 (2) 高度腎機能障害患者又は 透析中の末期腎不全患者では 本剤の効果が期待できないた め、投与しないこと。[「重要 な基本的注意 (6)」、「薬物 動態」の項参照] (3) 中等度腎機能障害患者で は本剤の効果が十分に得られ ない可能性があるため投与の 必要性を慎重に判断すること。 [「重要な基本的注意 (6)」、「 薬物動態」、「臨床成績」の 項参照]</p>	<p>2 型糖尿病</p>	<p>2 型糖尿病 ただし、テネリグリプチン臭化 水素酸塩水和物及びカナグリ フロジン水和物の併用による 治療が適切と判断される場合 に限る。</p> <p><効能・効果に関連する使用 上の注意> (1) 本剤を 2 型糖尿病治療の第 一選択薬として用いないこと。 (2) 原則として、既にテネリグ リプチン臭化水素酸塩水和物 (テネリグリプチンとして 1 日 20mg) 及びカナグリフロジ ン水和物(カナグリフロジンと して 1 日 100mg)を併用し状態 が安定している場合、あるいは テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物(テネリグリプチンと して 1 日 20mg) 又はカナグリ フロジン水和物(カナグリフロ ジンとして 1 日 100mg)の単剤 治療により効果不十分な場合 に、使用を検討すること。 (3) 本剤は 2 型糖尿病と診断さ れた患者に対してのみ使用し、 1 型糖尿病の患者には投与を しないこと。 (4) 高度腎機能障害患者又は 透析中の末期腎不全患者では</p>	<p>2 型糖尿病 ただし、シタグリプチンリン酸 塩水和物及びイブラグリフロ ジン L-プロリンの併用による 治療が適切と判断される場合 に限る。</p> <p><効能・効果に関連する使用 上の注意> (1) 本剤を 2 型糖尿病治療の第 一選択薬として用いないこと。 (2) 本剤は、原則として以下の 場合に使用を検討すること。 1) 既にシタグリプチン 50mg 1 日 1 回及びイブラグリフ ロジン 50mg 1 日 1 回を併 用し状態が安定している 場合 2) シタグリプチン 50mg 1 日 1 回の単剤治療により効果 不十分な場合 3) イブラグリフロジン 50mg 1 日 1 回の単剤治療により 効果不十分な場合 (3) 本剤投与中において、本剤 の投与がシタグリプチン及び イブラグリフロジンの各単剤 の併用よりも適切であるか慎 重に判断すること。 (4) 重度の腎機能障害のある 患者又は透析中の末期腎不全</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	<p>25mg 及びリナグリプチン 5mg を併用し状態が安定し ている場合</p> <ul style="list-style-type: none"> - エンパグリフロジン 10mg 及びリナグリプチン 5mg の 治療により効果不十分な場 合 - エンパグリフロジン 25mg の単剤治療により効果不十 分な場合 <p>(4) 本剤は 2 型糖尿病と診断さ れた患者に対してのみ使用し、 1 型糖尿病の患者には投与を しないこと。</p> <p>(5) 高度腎機能障害患者又は 透析中の末期腎不全患者では 本剤の成分であるエンパグリ フロジンの効果が期待できな いため、投与しないこと。 [「重要な基本的注意 (6)」、 「薬物動態」の項参照]</p> <p>(6) 中等度腎機能障害患者で は本剤の成分であるエンパグ リフロジンの効果が十分に得 られない可能性があるので投 与の必要性を慎重に判断する こと。 [「重要な基本的注意 (6)」、 「薬物動態」の項参照]</p> <p>(7) 本剤投与中において、本剤 の投与がエンパグリフロジン 及びリナグリプチンの各単剤</p>			<p>本剤の有効成分であるカナグ リフロジン水和物の効果が期 待できないため、投与しないこ と。[「重要な基本的注意(10)」, 「薬物動態」の項参照]</p> <p>(5) 中等度腎機能障害患者で は本剤の有効成分であるカナ グリフロジン水和物の効果が 十分に得られない可能性がある ので投与の必要性を慎重に 判断すること。[「重要な基本 的注意(10)」, 「薬物動態」の 項参照]</p> <p>(6) 本剤投与中において、本剤 の投与がテネリグリプチン臭 化水素酸塩水和物及びカナグ リフロジン水和物の各単剤の 併用よりも適切であるか慎重 に判断すること。</p>	<p>患者ではイブラグリフロジン の効果が期待できず、また、こ れらの患者に対するシタグリ プチンの最大投与量は 25mg 1 日 1 回であることから、本剤を 投与しないこと。[「重要な基 本的注意」及び「薬物動態」の 項参照]</p> <p>(5) 中等度の腎機能障害のあ る患者ではイブラグリフロジ ンの効果が十分に得られない 可能性があるので投与の必要 性を慎重に判断すること。[「用 法・用量に関連する使用上の注 意」、「重要な基本的注意」及 び「薬物動態」の項参照]</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。				
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。	通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25mg 1日1回に増量することができる。	通常、成人にはリナグリプチンとして 5mg を1日1回経口投与する。	通常、成人には1日1回1錠（テネリグリプチン/カナグリフロジンとして 20mg/100mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。	通常、成人には1日1回1錠（シタグリプチン/イブラグリフロジンとして 50mg/50mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 中等度の腎機能障害のある患者では、シタグリプチンの用量調節が必要であることから、以下の場合に本剤の使用を検討すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕 1) シタグリプチン 25mg 1日1回（中等度の腎機能障害のある患者での開始用量）及びイブラグリフロジン 50mg 1日1回の併用により効果不十分な場合 2) シタグリプチン 50mg 1日1回（中等度の腎機能障害のある患者での最大投与量）の単剤治療により効果不十分な場合 3) 既にシタグリプチン 50mg 1日1回及びイブラグリフ

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
					<p>ロジン 50mg 1 日 1 回を併 用し状態が安定している 場合</p> <p>(2) 重度の肝機能障害のある 患者では、イブラグリフロジン の使用経験がなく安全性が確 立していないため、シタグリプ チン治療中の患者にイブラグ リフロジンを併用する場合は、 本剤を使用せず、イブラグリフ ロジンの低用量から投与を開 始するなど慎重に投与するこ と。〔「慎重投与」及び「薬物 動態」の項参照〕</p>
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこ と）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症 の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重症ケトーシス、糖尿病性 昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の 患者 〔輸液及びインスリンによる 速やかな高血糖の是正が必須 となるので本剤の投与は適さ ない。〕</p> <p>(3) 重症感染症、手術前後、重 篤な外傷のある患者 〔インスリン注射による血糖 管理が望まれるので本剤の投 与は適さない。〕</p>	<p>（次の患者には投与しないこ と）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症 の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重症ケトーシス、糖尿病性 昏睡又は前昏睡の患者 〔輸液及びインスリンによる 速やかな高血糖の是正が必須 となるので本剤の投与は適さ ない。〕</p> <p>(3) 重症感染症、手術前後、重 篤な外傷のある患者 〔インスリン注射による血糖 管理が望まれるので本剤の投 与は適さない。〕</p>	<p>（次の患者には投与しないこ と）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症 の既往歴のある患者</p> <p>(2) 糖尿病性ケトアシドーシ ス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、 1 型糖尿病の患者 〔輸液及びインスリンによる 速やかな高血糖の是正が必須 となるので本剤を投与すべき でない。〕</p> <p>(3) 重症感染症、手術前後、重 篤な外傷のある患者 〔インスリン注射による血糖 管理が望まれるので本剤の投 与は適さない。〕</p>	<p>（次の患者には投与しないこ と）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症 の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重症ケトーシス、糖尿病性 昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の 患者〔輸液及びインスリンによ る速やかな高血糖の是正が必 須となるので本剤の投与は適 さない。〕</p> <p>(3) 重症感染症、手術前後、重 篤な外傷のある患者〔インスリ ン注射による血糖管理が望ま れるので本剤の投与は適さな い。〕</p>	<p>（次の患者には投与しないこ と）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症 の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重症ケトーシス、糖尿病性 昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の 患者〔輸液及びインスリンによ る速やかな高血糖の是正が必 須となるので本剤の投与は適 さない。〕</p> <p>(3) 重症感染症、手術前後、重 篤な外傷のある患者〔インスリ ン注射による血糖管理が望ま れるので本剤の投与は適さな い。〕</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
使用上 の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 次に掲げる患者又は状態 〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p>(2) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者 〔併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(3) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等） 〔本剤の成分であるエンパグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（8）」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）〕</p> <p>(4) 尿路感染、性器感染のある</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 次に掲げる患者又は状態 〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p>(2) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者 〔併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕</p> <p>(3) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等） 〔本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（8）」、「相互作用」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」の項参照）〕</p> <p>(4) 尿路感染、性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者 〔併用により低血糖のリスクが増加するおそれがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(2) 次に掲げる患者又は状態 〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p>(3) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 〔腸閉塞を起こすおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 高度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(2) 心不全（NYHA 心機能分類 III～IV）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕</p> <p>(3) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(4) 次に掲げる患者又は状態 〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p>(5) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）〔脱水を起こすおそ</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 中等度の腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(2) 重度の肝機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(3) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすことがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(4) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p>5) 高齢者</p> <p>(5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔シタグリ</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	<p>患者 〔症状を悪化させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意(7)」の項参照）</p> <p>(5) 高度肝機能障害患者 〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(6) 中等度腎機能障害患者 〔「重要な基本的注意（6）及び（8）」、「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(7) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>(7) 〕の項参照）</p> <p>(5) 高度肝機能障害患者 〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(6) 中等度腎機能障害患者 〔「重要な基本的注意（6）及び（8）」、「薬物動態」の項参照〕</p>		<p>れがある。〕（「重要な基本的注意」, 「相互作用」, 「重大な副作用」, 「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(6) 中等度腎機能障害患者 （「重要な基本的注意(2)及び(10)」, 「薬物動態」の項参照）</p> <p>(7) 尿路感染, 性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(8) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(9) QT 延長を起こしやすい患者（重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者, うっ血性心不全等の心疾患のある患者, 低カリウム血症の患者等）〔QT 延長を起こすおそれがある。〕（「重要な基本的注意」, 「薬物動態」の項参照）</p>	<p>プチンにより腸閉塞を起こすおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(6) 尿路感染, 性器感染のある患者〔イブラグリフロジンにより症状を悪化させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(7) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者, 高齢者, 利尿薬併用患者等）〔イブラグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。〕（「重要な基本的注意」, 「相互作用」, 「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スル</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。イン</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スル</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤, スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスク</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤, スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスク</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	<p>ホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。</p> <p>〔「慎重投与（2）」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。</p> <p>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有</p>	<p>スリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。</p> <p>〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。</p> <p>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有</p>	<p>ホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。</p> <p>〔「慎重投与」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。</p> <p>〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(4) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(5) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食</p>	<p>が増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。</p> <p>（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起しやすき患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(3) 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの投与により、尿路感染を起し、腎盂腎炎、</p>	<p>が増加する。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕</p> <p>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(4) 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</p> <p>(5) 投与の継続中に、投与の必</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	<p>無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(6) 本剤の成分であるエンパグリフロジン投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。</p> <p>〔「慎重投与 (6)」、「その他の副作用」の項参照〕</p> <p>(7) 本剤の成分であるエンパグリフロジン投与により、尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、腔カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。</p> <p>〔「慎重投与 (4)」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照〕</p>	<p>の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(6) 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。</p> <p>〔「慎重投与」の項参照〕</p> <p>(7) 尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、腔カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。</p> <p>〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(8) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分</p>	<p>後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</p> <p>(6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(7) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。</p> <p>(8) 本剤とインスリン製剤との併用についての有効性及び安全性は検討されていない。</p> <p>(9) 本剤と GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。</p>	<p>敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、腔カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。（「慎重投与」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3 カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。</p> <p>(7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、ま</p>	<p>要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となったりする場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(6) イブラグリフロジンにより血清クレアチニンの上昇又は推定糸球体濾過量（eGFR）の低下がみられることがあり、また、腎機能障害のある患者ではシタグリプチンの排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(7) シタグリプチンにより急性膀胱炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔「重大な副作用」及</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	<p>(8) 本剤の成分であるエンパグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。</p> <p>〔「慎重投与（3）及び（6）」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(9) 本剤の成分であるエンパグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。</p> <p>1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹</p>	<p>行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。</p> <p>〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(9) 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。</p> <p>1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>		<p>た、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(8) 本剤と他の糖尿病薬の併用における安全性は検討されていない。</p> <p>(9) 本剤の有効成分であるテネリグリプチンと GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p>(10) 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。（「慎重投与」の項参照）</p> <p>(11) 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進</p>	<p>び「その他の副作用」の項参照〕</p> <p>(8) インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対するシタグリプチンとインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。</p> <p>(9) イブラグリフロジンにより尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(10) イブラグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認めら</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	<p>痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分にを行うこと。</p> <p>3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。</p> <p>〔「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照〕</p> <p>(10) 本剤の成分であるリナグリプチン投与により、急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合に</p>	<p>2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分にを行うこと。</p> <p>3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。</p> <p>〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(10) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。</p> <p>(11) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。</p> <p>(12) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。</p> <p>〔「重大な副作用」の項参照〕</p>		<p>作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照）</p> <p>1) 悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分にを行うこと。</p> <p>3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状</p>	<p>れた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。</p> <p>〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(11) イブラグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>1) 悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 特に、インスリン分泌能の</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	<p>は、速やかに医師の診察を受け るよう患者に指導すること。 [「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(11) 本剤の成分であるエンパ グリフロジンは、尿中グルコー ス排泄促進作用を有する。排尿 困難、無尿、乏尿あるいは尿閉 の症状を呈する患者において は、その治療を優先するととも に他剤での治療を考慮するこ と。</p> <p>(12) 本剤の成分であるエンパ グリフロジン投与による体重 減少が報告されているため、過 度の体重減少に注意すること。 [「その他の副作用」の項参照]</p> <p>(13) 低血糖症状を起こすこと があるので、高所作業、自動車 の運転等に従事している患者 に投与するときは注意すること。</p> <p>[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(14) 本剤と他の糖尿病用薬の 併用における安全性は検討さ れていない。</p> <p>(15) 本剤の成分であるリナグ リプチンと GLP-1 受容体作動 薬はいずれも GLP-1 受容体を 介した血糖降下作用を有して いる。両剤を併用した際の臨床 試験成績はなく、有効性及び安 全性は確認されていない。</p>	<p>(13) 本剤とインスリン製剤又 は GLP-1 受容体作動薬との併 用における有効性及び安全性 は検討されていない。</p>		<p>が認められた場合には直ち に医療機関を受診するよう 指導すること。</p> <p>(12) 本剤の有効成分であるカ ナグリフロジンは、尿中グルコ ース排泄促進作用を有する。排 尿困難、無尿、乏尿あるいは尿 閉の症状を呈する患者におい ては、その治療を優先すると もに他剤での治療を考慮する こと。</p> <p>(13) 本剤の有効成分であるカ ナグリフロジンの投与による 体重減少が報告されているた め、過度の体重減少に注意する こと。</p> <p>(14) 低血糖症状を起こすこと があるので、高所作業、自動車 の運転等に従事している患者 に投与するときは注意すること。 （「重大な副作用」の項参 照）</p> <p>(15) 本剤の有効成分であるテ ネリグリプチンにより、QT 延 長等の副作用が発現するおそ れがあるので、QT 延長又はそ の既往のある患者（先天性 QT 延長症候群等）、Torsades de pointes の既往のある患者では 投与を避けることが望ましい。 （「薬物動態」の項参照）</p> <p>(16) 急性膵炎があらわれるこ</p>	<p>低下、インスリン製剤の減 量や中止、過度な糖質摂取 制限、食事摂取不良、感染 症、脱水を伴う場合にはケ トアシドーシスを発現しや すいので、観察を十分に行 うこと。</p> <p>3) 患者に対し、ケトアシドー シスの症状（悪心・嘔吐、 食欲減退、腹痛、過度な口 渇、倦怠感、呼吸困難、意 識障害等）について説明す るとともに、これらの症状 が認められた場合には直ち に医療機関を受診するよう 指導すること。</p> <p>(12) イブラグリフロジンは、 尿中グルコース排泄促進作用 を有する。排尿困難、無尿、乏 尿あるいは尿閉の症状を呈す る患者においては、その治療 を優先するとともに他剤での治 療を考慮すること。</p> <p>(13) イブラグリフロジンによ る体重減少が報告されている ため、過度の体重減少に注意 すること。</p> <p>(14) 低血糖症状を起こすこと があるので、高所作業、自動車 の運転等に従事している患者 に投与するときは注意する こと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン																														
				とがあるので、持続的な激しい 腹痛、嘔吐等の初期症状があら われた場合には、速やかに医師 の診察を受けるよう患者に指 導すること。（「重大な副作用」 の項参照）	(15) 本剤と他の糖尿病用薬の 併用における安全性は検討さ れていない。 (16) シタグリプチンと GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降 下作用を有している。両剤を併 用した際の臨床試験成績はな く、有効性及び安全性は確認さ れていない。																														
	3. 相互作用 本剤の成分であるエンパグリ フロジンは投与後血漿中には 主に未変化体として存在する が、一部は UGT2B7、UGT1A3、 UGT1A8 及び UGT1A9 による グルクロン酸抱合により代謝 される。また、P 糖蛋白（P-gp） 及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の 基質である。本剤の成分である リナグリプチンは主に糞中に 未変化体のまま排泄される。尿 中に排泄される割合は少量で ある。 〔「薬物動態」の項参照〕 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤 名等</td><td>臨床症 状・措置 方法</td><td>機 序・ 危険 因子</td></tr><tr><td>糖尿病用 薬： スルホニ ルアミド 系薬剤 スルホニ ルウレア 剤 ビグアナ イド系薬 剤 インスリ ン製剤</td><td>糖尿病用薬 との併用時 には、特に 低血糖症状 の発現に注 意すること。 〔「慎重投 与」の項参 照〕 特に、スル ホニルウレ ア剤と併用</td><td>糖尿病用 薬との併 用時には、 本剤の血 糖コント ロール改 善により、 低血糖の リスクが増 加するお それがある。</td></tr></table>	薬剤 名等	臨床症 状・措置 方法	機 序・ 危険 因子	糖尿病用 薬： スルホニ ルアミド 系薬剤 スルホニ ルウレア 剤 ビグアナ イド系薬 剤 インスリ ン製剤	糖尿病用薬 との併用時 には、特に 低血糖症状 の発現に注 意すること。 〔「慎重投 与」の項参 照〕 特に、スル ホニルウレ ア剤と併用	糖尿病用 薬との併 用時には、 本剤の血 糖コント ロール改 善により、 低血糖の リスクが増 加するお それがある。	3. 相互作用 本剤は投与後血漿中には主に 未変化体として存在するが、一 部は UGT2B7、UGT1A3、 UGT1A8 及び UGT1A9 による グルクロン酸抱合により代謝 される（グルクロン酸抱合体と して血漿中放射能の 3.3～7.4% 存在する）。また、本剤は P- 糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である。 〔「薬物動態」の項参照〕 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名 等</td><td>臨床症 状・措置 方法</td><td>機 序・ 危険 因子</td></tr><tr><td>糖尿病用 薬 スルホニ ルウレア</td><td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖が起るおそれ</td><td>血糖降 下作用 が増強 され</td></tr></table>	薬剤名 等	臨床症 状・措置 方法	機 序・ 危険 因子	糖尿病用 薬 スルホニ ルウレア	糖尿病用薬との併用時には、低血糖が起るおそれ	血糖降 下作用 が増強 され	3. 相互作用 本剤は主に糞中に未変化体の まま排泄される。尿中に排泄さ れる割合は少量である（5%）。 〔「薬物動態」の項参照〕 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名 等</td><td>臨床症 状・措置 方法</td><td>機序・ 危険因 子</td></tr><tr><td>糖尿病用 薬： スルホニ ルアミド 系薬剤 スルホニ ルウレア 剤 ビグアナ イド系薬 剤 インスリ ン製剤</td><td>糖尿病用薬との併用時には、特に低血糖症状の発現に注意すること。 〔「慎重投与」の項参照〕 特に、スルホニルウレア剤と併用</td><td>糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。</td></tr></table>	薬剤名 等	臨床症 状・措置 方法	機序・ 危険因 子	糖尿病用 薬： スルホニ ルアミド 系薬剤 スルホニ ルウレア 剤 ビグアナ イド系薬 剤 インスリ ン製剤	糖尿病用薬との併用時には、特に低血糖症状の発現に注意すること。 〔「慎重投与」の項参照〕 特に、スルホニルウレア剤と併用	糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。	3. 相互作用 テネリグリプチンは、主として CYP3A4 及びフラビン含有モ ノオキシゲナーゼ（FMO1 及び FMO3）により代謝され、未変 化体の尿中排泄率は 14.8～ 22.1%であった。また、カナグ リフロジンは、主として UGT1A9 及び UGT2B4 により 代謝され、未変化体の尿中排泄 率は 1%未満であった。テネリ グリプチン及びカナグリフロ ジンは P-糖蛋白質の基質であ り、弱い阻害作用を示した。 （「薬物動態」の項参照） 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名 等</td><td>臨床症 状・措置 方法</td><td>機序・ 危険因 子</td></tr><tr><td>糖尿病用 薬 スルホニ ルウレア</td><td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖が起るおそれ</td><td>血糖降下 作用が増</td></tr></table>	薬剤名 等	臨床症 状・措置 方法	機序・ 危険因 子	糖尿病用 薬 スルホニ ルウレア	糖尿病用薬との併用時には、低血糖が起るおそれ	血糖降下 作用が増	3. 相互作用 シタグリプチン シタグリプチンは主に腎臓から 未変化体として排泄され、その 排泄には能動的な尿細管分泌 の関与が推察される。〔「薬 物動態」の項参照〕 イブラグリフロジン イブラグリフロジンは主として UGT2B7 によるグルクロン 酸抱合代謝を受ける。〔「薬物 動態」の項参照〕 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名 等</td><td>臨床症 状・措置 方法</td><td>機序・ 危険因 子</td></tr><tr><td>糖尿病用 薬： インスリ ン製剤 スルホニ ルウレア</td><td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。 〔「慎重投与」の項参照〕 特に、インスリン製剤と併用</td><td>糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。</td></tr></table>	薬剤名 等	臨床症 状・措置 方法	機序・ 危険因 子	糖尿病用 薬： インスリ ン製剤 スルホニ ルウレア	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。 〔「慎重投与」の項参照〕 特に、インスリン製剤と併用	糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
薬剤 名等	臨床症 状・措置 方法	機 序・ 危険 因子																																	
糖尿病用 薬： スルホニ ルアミド 系薬剤 スルホニ ルウレア 剤 ビグアナ イド系薬 剤 インスリ ン製剤	糖尿病用薬 との併用時 には、特に 低血糖症状 の発現に注 意すること。 〔「慎重投 与」の項参 照〕 特に、スル ホニルウレ ア剤と併用	糖尿病用 薬との併 用時には、 本剤の血 糖コント ロール改 善により、 低血糖の リスクが増 加するお それがある。																																	
薬剤名 等	臨床症 状・措置 方法	機 序・ 危険 因子																																	
糖尿病用 薬 スルホニ ルウレア	糖尿病用薬との併用時には、低血糖が起るおそれ	血糖降 下作用 が増強 され																																	
薬剤名 等	臨床症 状・措置 方法	機序・ 危険因 子																																	
糖尿病用 薬： スルホニ ルアミド 系薬剤 スルホニ ルウレア 剤 ビグアナ イド系薬 剤 インスリ ン製剤	糖尿病用薬との併用時には、特に低血糖症状の発現に注意すること。 〔「慎重投与」の項参照〕 特に、スルホニルウレア剤と併用	糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。																																	
薬剤名 等	臨床症 状・措置 方法	機序・ 危険因 子																																	
糖尿病用 薬 スルホニ ルウレア	糖尿病用薬との併用時には、低血糖が起るおそれ	血糖降下 作用が増																																	
薬剤名 等	臨床症 状・措置 方法	機序・ 危険因 子																																	
糖尿病用 薬： インスリ ン製剤 スルホニ ルウレア	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。 〔「慎重投与」の項参照〕 特に、インスリン製剤と併用	糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。																																	

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	<p>用薬 スルホ ニルウ レア剤 速効型 インス リン分 泌促進 薬 α-グル コシダ ーゼ阻 害薬 ビグア ナイド 系薬剤 チアゾ リジン 系薬剤 GLP-1 受容体 作動薬 インス リン製 剤等</p> <p>の併用時には、 低血糖が起こ るおそれがあ る。特に、スル ホニルウレア 剤又はインス リン製剤によ る低血糖のリ スクを軽減す るため、これら の薬剤と併用 する場合には スルホニルウ レア剤又はイン スリン製剤の 減量を検討す ること。 低血糖症状が 認められた場 合には、通常は ショ糖を投与 し、α-グルコ シダーゼ阻害薬 との併用時に はブドウ糖を 投与すること。 [「慎重投与 (2)」、「重 要な基本的注 意(1)」の項 参照]</p> <p>下作用 が増強 され る。</p>	<p>剤 速効型イン スリン製 剤 分泌促進 薬 α-グルコ シダーゼ 阻害薬 ビグアナ イド系薬 剤 チアゾリ ジン系薬 剤 DPP-4 阻 害薬 GLP-1 受 容体作動 薬 インスリ ン製剤等</p> <p>がある。特に、 スルホニルウ レア剤又はイン スリン製剤 による低血糖 のリスクを軽 減するため、 これらの薬剤 と併用する場 合にはスルホ ニルウレア剤 又はインスリ ン製剤の減量 を検討するこ と。 低血糖症状が 認められた場 合には、通常 はショ糖を投 与し、α-グル コシダーゼ阻 害薬との併用 時にはブドウ 糖を投与する こと。 [「重要な基 本的注意」の 項参照]</p> <p>る。</p>	<p>チアゾリ ジン系薬 剤 α-グルコ シダーゼ 阻害薬 速効型イン スリン分 泌促進 薬 GLP-1 受 容体作動 薬 SGLT2 阻害剤等</p> <p>する場合、 低血糖のリ スクが増加 するおそれ がある。ス ルホニルウ レア剤によ る低血糖の リスクを軽 減するた め、スルホ ニルウレア 剤の減量を 検討するこ と。 [「重要な 基本的注 意」及び「重 大な副作 用」の項参 照] インスリン 製剤と併用 する場合、 低血糖のリ スクが増加 するおそれ がある。低 血糖のリス クを軽減す るため、イン スリン製 剤の減量を 検討するこ と（外国人 の高度の腎 機能障害の</p>	<p>スルホニ ルウレア 剤 速効型イン スリン分 泌促進 薬 α-グルコ シダーゼ 阻害薬 ビグアナ イド系薬 剤 チアゾリ ジン系薬 剤 GLP-1 受 容体作動 薬 インスリ ン製剤等</p> <p>それがある ので、患者 の状態を十 分観察しな がら投与す ること。特 に、インス リン製剤、 スルホニル ウレア剤又 は速効型イン スリン分 泌促進薬と 併用する場 合、低血糖 のリスクが 増加するお それがある。 これらの 薬剤による 低血糖の リスクを軽 減するた め、これら の薬剤の減 量を検討す ること。 (「慎重投 与」、「重 要な基本的 注意」、「重 大な副作 用」の項参 照) 低血糖症状 が認められ た場合に</p> <p>強され る。</p>	<p>ルウレア 剤 チアゾリ ジン系薬 剤 ビグアナ イド系薬 剤 α-グルコ シダーゼ 阻害薬 速効型イン スリン分 泌促進 薬 GLP-1 受 容体作動 薬等</p> <p>と。 特に、イン スリン製 剤、スルホ ニルウレア 剤又は速効 型インスリ ン分泌促進 薬と併用す る場合、低 血糖のリス クが増加す る。これら の薬剤によ る低血糖の リスクを軽 減するた め、インス リン製剤、 スルホニル ウレア剤又 は速効型イン スリン分 泌促進薬の 減量を検討 すること。 低血糖症状 が認められ た場合には、 糖質を含 む食品を 摂取する など適切 な処置を 行うこと。 α-グル コシダーゼ 阻害剤との</p> <p>剤又は速 効型イン スリン分 泌促進 薬)との 併用時に は、本剤 の血糖降 下作用が 加わるこ とによ り、低血 糖のリス クが増加 するおそ れがある。 スルホニ ルウレア 剤又は速 効型イン スリン分 泌促進薬 の減量を 検討する こと。 低血糖症 状が認め られた場 合には、 糖質を含 む食品を 摂取する など適切 な処置を 行うこと。 α-グル コシダーゼ 阻害剤との</p>
	<p>血糖降 下作用 を増強 する薬 剤 β遮断</p> <p>さらに血糖が 低下するおそ れがあるため、 併用する場合 には、血糖値そ の他患者の状</p> <p>血糖降 下作用 が増強 され る。</p>	<p>血糖降下 作用を増 強する薬 剤 β遮断薬 サリチル 酸剤 モノアミ ン酸化酵</p> <p>さらに血糖が 低下するおそ れがあるた め、併用する 場合には、血 糖値その他患 者の状態を十 分観察しなが ら投与するこ</p> <p>血糖降 下作用 が増強 され る。</p>			

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン			エンパグリフロジン			リナグリプチン			テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物			シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン		
	薬 サリチ ル酸剤 モノア ミン酸 化酵素 阻害剤 等	態を十分観察 しながら投与 すること。	リナ グリ プチ ンの 代謝 酵素 である CYP 3A4 阻 害 及 び 排泄 に関 与す る P-gp 阻 害 作用 によ る。 〔薬物 動態の 項参 照〕	素阻害剤 等	と。		ある患者に おいて、イン スリン製 剤と併用し た場合、低 血糖のリス クの増加が 認められて いる）。 α-グルコシ ダーゼ阻害 剤との併用 により低血 糖症状が認 められた場 合にはショ 糖ではなく ブドウ糖を 投与すること。			は、通常は ショ糖を投 与し、α-グ ルコシダー ゼ阻害薬と の併用時 にはブドウ 糖を投与す ること。		併用により 低血糖症状 が認められ た場合には、 ブドウ糖を 投与すること。 〔「慎重投 与」、「重 要な基本的 注意」及び 「重大な副 作用」の項 参照〕			
	血糖降下 作用を減 弱する薬 剤 アドレナ リン 副腎皮質 ホルモン 甲状腺ホ ルモン等			血糖降下作用 の減弱により 血糖が上昇す るおそれがある ため、併用 する場合に は、血糖値そ の他患者の状 態を十分観察 しながら投与 すること。	血糖降 下作用 が減弱 され る。										
	利尿薬 チアジド 系薬剤 ループ利 尿薬等			利尿作用が増 強されるおそ れがあるた め、必要に応 じ利尿薬の用 量を調整する など注意す ること。	利尿作 用が増 強され るおそ れがあ る。										
	血糖降下 作用を増 強する薬 剤 サリチル 酸剤 モノアミ ン酸化酵 素阻害剤 リトナビ ル等			左記薬剤と 本剤を併用 する場合には、 血糖降下作 用の増強によ り更に血糖が 低下する可能 性があるため、 併用する場 合には、血糖 値その他患者 の状態を十分 観察しながら 投与すること。	左記薬剤と の併用によ り血糖降下 作用が増強 されるおそ れがある。										
	血糖降 下作用 を減弱 する薬 剤	血糖降下作用 の減弱により 血糖が上昇す るおそれがある ため、併用す る。	血糖降 下作用 が減弱 され る。						血糖降下 作用を増 強する薬 剤 β-遮断剤 サリチル 酸剤 モノアミ ン酸化酵 素阻害剤 等	更に血糖が 低下する可 能性がある ため、血糖 値その他患 者の状態を 十分観察し ながら投与 すること。		血糖降下 作用を減 弱する薬 剤： β-遮断薬 サリチル 酸剤 モノアミ ン酸化酵 素阻害剤 フィブラ ート系薬 剤等	左記薬剤と 本剤を併用 する場合に は、血糖降 下作用の増 強によりさ らに血糖が 低下する可 能性がある ため、併用 する場合には、 血糖値その 他患者の状 態を十分観察 しながら投与 すること。	左記薬剤 との併用 により血 糖降下作 用が増強 されるお それがある。	
	血糖降 下作用 を減弱 する薬 剤	血糖降下作用 の減弱により 血糖が上昇す るおそれがある ため、併用す る。	血糖降 下作用 が減弱 され る。						QT 延長 を起こす ことが知 られてい る薬剤 クラス IA 抗不	QT 延長等 が起こるお それがあ る。	これらの 薬剤では 単独投与 でも QT 延長がみ られている。	血糖降下 作用を減 弱する薬 剤： アドレナ リン	左記薬剤と 本剤を併用 する場合に は、血糖降 下作用の減 弱により血	左記薬剤 との併用 により血 糖降下作 用が減弱 されるお	

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	<div>アドレナリン副腎皮質ホルモン等</div> <div>リファンピシン</div>	<div>る場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</div> <div>リナグリプチンの代謝酵素である CYP3A4 誘導及び排泄に与る P-gp 誘導による。[薬物動態の項参照]</div>	<div>「[薬物動態]」の項参照</div> <div>血糖降下作用を減弱する薬剤：アドレナリン副腎皮質ホルモン等</div> <div>左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「薬物動態」の項参照]</div> <div>左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。</div>	<div>整脈薬 キニジン硫酸塩水和物, プロカインアミド塩酸塩等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン塩酸塩, ソタロール塩酸塩等</div> <div>ジゴキシン</div> <div>カナグリフロジン 300mg との併用によりジゴキシンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 36% 及び 20% 上昇したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。</div> <div>リファンピシン, フェニトイン, フェノバルビタール, リト</div> <div>カナグリフロジンとリファンピシンの併用によりカナグリフロジンの C_{max} 及</div> <div>カナグリフロジンの P-糖蛋白阻害作用による。</div> <div>カナグリフロジンの代謝酵素である UGT1A9 及び UGT2B4 をこれら</div>	<div>副腎皮質ホルモン等</div> <div>糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</div> <div>それがあ</div> <div>利尿作用を有する薬剤：ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等</div> <div>左記薬剤とイブラグリフロジンの併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照]</div> <div>シタグリプチンとの併用によりジ</div> <div>機序不明</div>
	利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等	利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	エンパグリフロジン：利尿作用が増強される		

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物			シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン		
	<div> <div></div> <div> <div>「重要な基本 的注意 (8)」 の項参照</div> <div>おそれ があ る。</div> </div> </div>			ナビル等	び AUC が それぞれ 28%及び 51%低下し たとの報告 があるため、 適切な観察を 行うこと。	の薬剤が 誘導する ことによ り、カナ グリフロ ジンの代 謝が促進 される。		ゴキシンの 血漿中濃度 がわずかに 増加したと の報告があ るので、適 切な観察を 行うこと。 〔「薬物動 態」の項参 照〕	
				利尿作用 を有する 薬剤 ループ利 尿薬 サイアザ イド系利 尿薬等	左記薬剤と カナグリフ ロジンの併 用により、 利尿作用が 過剰にみら れるおそれ があるため、 必要に応じ 利尿薬の用 量を調整す るなど注意 すること。	左記薬剤 との併用 により利 尿作用が 増強され るおそれ がある。			

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	<p>4. 副作用 国内で実施された臨床試験では、405 例中 83 例 (20.5%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は血中ケトン体増加 26 例 (6.4%)、無症候性細菌尿 11 例 (2.7%)、膀胱炎 6 例 (1.5%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 低血糖 (0.5%) : 他の糖尿病用薬 (特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤) との併用で低血糖があらわれることがある。なお、他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。 [「慎重投与 (2)」、「重要な基本的注意 (1)」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照]</p>	<p>4. 副作用 国内で実施された臨床試験では、1834 例中 277 例 (15.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頻尿 70 例 (3.8%)、低血糖 43 例 (2.3%)、口渇 29 例 (1.6%)、便秘 25 例 (1.4%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 低血糖 (2.3%) : 他の糖尿病用薬 (特にスルホニルウレア剤) との併用で低血糖が報告されている。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。 [「慎重投与」、「重要な基本的注意 (1)」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照] 2) 脱水 (0.1%) : 脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があら</p>	<p>4. 副作用 国内で実施された臨床試験では、1170 例中 134 例 (11.5%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は低血糖症 24 例 (2.1%)、便秘 20 例 (1.7%)、鼓腸 12 例 (1.0%)、腹部膨満 7 例 (0.6%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 低血糖 (2.1%) : 本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。なお、他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。 [「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照] 2) 腸閉塞 (頻度不明) : 腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には</p>	<p>4. 副作用 国内第 III 相試験において、300 例中 47 例 (15.7%) 60 件の副作用 (臨床検査値の異常も含む) が認められた。主な副作用は、頻尿、血中ケトン体増加、外陰部腔カンジダ症、便秘、口渇等であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 低血糖 : 低血糖症状が発現するおそれがある。他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例やカナグリフロジンの海外臨床試験では、インスリン製剤との併用で低血糖が報告されている。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあることから、これらの薬剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取</p>	<p>4. 副作用 臨床試験 (治験) 国内臨床試験 (シタグリプチン 50mg 及びイブラグリフロジン 50mg を 1 日 1 回併用投与) において、220 例中 28 例 (12.7%) に副作用が認められた。主なものは頻尿 13 例 (5.9%)、口渇 6 例 (2.7%)、便秘 6 例 (2.7%) 等であった。〔承認時〕 以下の副作用は、上記の試験又はシタグリプチン、イブラグリフロジンの各薬剤で認められているものである。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 低血糖 (頻度不明) : 他の糖尿病用薬 (特にインスリン製剤、スルホニルウレア剤や速効型インスリン分泌促進薬) との併用で低血糖があらわれることがある。シタグリプチンとインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。したがって、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合には、これ</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般の 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	<p>2) 脱水 (頻度不明) : 脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。</p> <p>〔「慎重投与 (3)」、「重要な基本的注意 (8)」、「相互作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>3) ケトアシドーシス (頻度不明) : ケトアシドーシス (糖尿病性ケトアシドーシスを含む) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>〔「重要な基本的注意 (9)」の項参照〕</p> <p>4) 腎盂腎炎 (頻度不明)、敗血症 (頻度不明) : 腎盂腎炎があらわれ、敗血症 (敗血症性ショックを含む) に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>〔「重要な基本的注意 (7)」</p>	<p>われ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。</p> <p>〔「慎重投与」、「重要な基本的注意 (8)」、「相互作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>3) ケトアシドーシス (頻度不明^{※1)}) : ケトアシドーシス (糖尿病性ケトアシドーシスを含む) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>〔「重要な基本的注意 (9)」の項参照〕</p> <p>4) 腎盂腎炎 (頻度不明^{※2)})、敗血症 (頻度不明^{※2)}) : 腎盂腎炎があらわれ、敗血症 (敗血症性ショックを含む) に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>〔「重要な基本的注意 (7)」</p>	<p>投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>〔「慎重投与」の項参照〕</p> <p>3) 肝機能障害 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 類天疱瘡 (頻度不明) : 類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 間質性肺炎 (頻度不明) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常 (捻髪音) 等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 急性膵炎 (頻度不明) :</p>	<p>するなど適切な処置を行うこと。 (「慎重投与」、「重要な基本的注意 (1)」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照)</p> <p>2) 脱水 (頻度不明) : 脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。 (「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>3) ケトアシドーシス (頻度不明) : ケトアシドーシス (糖尿病性ケトアシドーシスを含む) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>4) 腎盂腎炎、敗血症 (頻度不</p>	<p>らの薬剤の減量を検討すること。また、シタグリプチン及びイブラグリフロジンにおいて、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</p> <p>〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕</p> <p>2) アナフィラキシー反応 (頻度不明) : アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>3) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎 (いずれも頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、こ</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン																																																															
	<p>至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>〔「重要な基本的注意（7）」の項参照〕</p> <p>5) 腸閉塞（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>〔「慎重投与（7）」の項参照〕</p> <p>6) 肝機能障害（0.2%）：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 類天疱瘡（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>の項参照]</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table><tr><th></th><th>0.1～ 5%</th><th>0.1% 未満</th><th>頻度 不明 注1)</th></tr><tr><td>感染症</td><td>膀胱炎、 尿路感 染、無症 候性細菌 尿、外陰 部腔カン ジダ症</td><td>トリコ モナス 症、細菌 性腔炎、 外陰部 腔炎</td><td>腔モニ リア症</td></tr><tr><td>生殖系 障害</td><td>亀頭炎、 陰部そう 痒症</td><td>亀頭包 皮炎、外 陰腔不 快感、外 陰腔そう 痒症</td><td></td></tr><tr><td>代謝及 び栄養 障害</td><td>高脂血症</td><td></td><td>体液量 減少</td></tr><tr><td>血液及 びリン パ系障 害</td><td>血液濃縮</td><td></td><td></td></tr><tr><td>神経障 害</td><td>めまい、 味覚異常</td><td></td><td></td></tr><tr><td>胃腸障 害</td><td>便秘、腹 部膨満</td><td></td><td></td></tr><tr><td>皮膚及 び皮下 組織障 害</td><td>発疹</td><td></td><td>そう痒 症、蕁 麻疹</td></tr><tr><td>腎及び 尿路障 害</td><td>頻尿、多 尿、尿量 増加</td><td></td><td>排尿困 難</td></tr></table>		0.1～ 5%	0.1% 未満	頻度 不明 注1)	感染症	膀胱炎、 尿路感 染、無症 候性細菌 尿、外陰 部腔カン ジダ症	トリコ モナス 症、細菌 性腔炎、 外陰部 腔炎	腔モニ リア症	生殖系 障害	亀頭炎、 陰部そう 痒症	亀頭包 皮炎、外 陰腔不 快感、外 陰腔そう 痒症		代謝及 び栄養 障害	高脂血症		体液量 減少	血液及 びリン パ系障 害	血液濃縮			神経障 害	めまい、 味覚異常			胃腸障 害	便秘、腹 部膨満			皮膚及 び皮下 組織障 害	発疹		そう痒 症、蕁 麻疹	腎及び 尿路障 害	頻尿、多 尿、尿量 増加		排尿困 難	<p>急性膵炎があらわれること があるので、観察を十分に 行い、持続的な激しい腹 痛、嘔吐等の異常が認めら れた場合には投与を中止 し、適切な処置を行うこと。</p> <p>〔「重要な基本的注意」の項 参照〕</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table><tr><th></th><th>0.3%以 上</th><th>頻度不 明</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>蕁麻疹、 血管浮 腫、気管 支収縮</td></tr><tr><td>代謝及び 栄養障害</td><td></td><td>高トリグ リセリド 血症、高 脂血症</td></tr><tr><td>神経系障 害</td><td>浮動性め まい</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器、胸 郭及び縦 隔障害</td><td>鼻咽頭炎</td><td>咳嗽</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>腹部膨満、 便秘、鼓 腸、胃腸炎</td><td>口内炎</td></tr><tr><td>皮膚及び 皮下組織 障害</td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>全身障害 及び投与 局所様態</td><td>浮腫</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>体重増加、</td><td></td></tr></table>		0.3%以 上	頻度不 明	過敏症		蕁麻疹、 血管浮 腫、気管 支収縮	代謝及び 栄養障害		高トリグ リセリド 血症、高 脂血症	神経系障 害	浮動性め まい		呼吸器、胸 郭及び縦 隔障害	鼻咽頭炎	咳嗽	胃腸障害	腹部膨満、 便秘、鼓 腸、胃腸炎	口内炎	皮膚及び 皮下組織 障害		発疹	全身障害 及び投与 局所様態	浮腫		臨床検査	体重増加、		<p>明）：腎盂腎炎があらわれ、 敗血症（敗血症性ショック を含む）に至ることがある ので、観察を十分に行い、 異常が認められた場合は 投与を中止するなど適切 な処置を行うこと。（「重 要な基本的注意(3)」の項参 照）</p> <p>5) 腸閉塞（頻度不明）：腸閉 塞があらわれることがあ るので、観察を十分に行 い、高度の便秘、腹部膨満、 持続する腹痛、嘔吐等の異 常が認められた場合には 投与を中止し、適切な処置 を行うこと。（「慎重投与」 の項参照）</p> <p>6) 肝機能障害（頻度不明）： AST(GOT)、ALT(GPT)の上 昇等を伴う肝機能障害が あらわれることがあるの で、観察を十分に行い、異 常が認められた場合には 投与を中止するなど適切 な処置を行うこと。</p> <p>7) 間質性肺炎（頻度不明）： 間質性肺炎があらわれる ことがあるので、咳嗽、呼 吸困難、発熱、肺音の異常 （捻髪音）等が認められた 場合には、速やかに胸部 X</p>	<p>のような症状があらわれ た場合には投与を中止し、 適切な処置を行うこと。</p> <p>〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>4) 肝機能障害、黄疸（いづれ も頻度不明）：AST（GOT）、 ALT（GPT）等の著しい上 昇を伴う肝機能障害、黄疸 があらわれることがある ので、観察を十分に行い、 異常が認められた場合に は、投与を中止するなど適 切な処置を行うこと。</p> <p>5) 急性腎不全（頻度不明）： 急性腎不全があらわれる ことがあるので、観察を十 分に行い、異常が認められ た場合には、投与を中止す るなど適切な処置を行う こと。</p> <p>6) 急性膵炎（頻度不明）：急 性膵炎があらわれること があるので、観察を十分に 行い、持続的な激しい腹 痛、嘔吐等の異常が認めら れた場合には投与を中止 し、適切な処置を行うこ と。シタグリプチンの海外 の自発報告においては、出 血性膵炎又は壊死性膵炎 も報告されている。〔「重 要な基本的注意」の項参</p>
	0.1～ 5%	0.1% 未満	頻度 不明 注1)																																																																	
感染症	膀胱炎、 尿路感 染、無症 候性細菌 尿、外陰 部腔カン ジダ症	トリコ モナス 症、細菌 性腔炎、 外陰部 腔炎	腔モニ リア症																																																																	
生殖系 障害	亀頭炎、 陰部そう 痒症	亀頭包 皮炎、外 陰腔不 快感、外 陰腔そう 痒症																																																																		
代謝及 び栄養 障害	高脂血症		体液量 減少																																																																	
血液及 びリン パ系障 害	血液濃縮																																																																			
神経障 害	めまい、 味覚異常																																																																			
胃腸障 害	便秘、腹 部膨満																																																																			
皮膚及 び皮下 組織障 害	発疹		そう痒 症、蕁 麻疹																																																																	
腎及び 尿路障 害	頻尿、多 尿、尿量 増加		排尿困 難																																																																	
	0.3%以 上	頻度不 明																																																																		
過敏症		蕁麻疹、 血管浮 腫、気管 支収縮																																																																		
代謝及び 栄養障害		高トリグ リセリド 血症、高 脂血症																																																																		
神経系障 害	浮動性め まい																																																																			
呼吸器、胸 郭及び縦 隔障害	鼻咽頭炎	咳嗽																																																																		
胃腸障害	腹部膨満、 便秘、鼓 腸、胃腸炎	口内炎																																																																		
皮膚及び 皮下組織 障害		発疹																																																																		
全身障害 及び投与 局所様態	浮腫																																																																			
臨床検査	体重増加、																																																																			

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン	
8) 間質性肺炎（頻度不明）： 間質性肺炎があらわれる ことがあるので、咳嗽、呼 吸困難、発熱、肺音の異常 （捻髪音）等が認められた 場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカ ー等の検査を実施するこ と。間質性肺炎が疑われた 場合には投与を中止し、副 腎皮質ホルモン剤の投与 等の適切な処置を行うこ と。 9) 急性膵炎（頻度不明）：急 性膵炎があらわれること があるので、観察を十分に 行い、持続的な激しい腹 痛、嘔吐等の異常が認めら れた場合には投与を中止 し、適切な処置を行うこ と。 [「重要な基本的注意（10）」 の項参照]	一般・全身障 害 臨床検査 口渇、空 腹感 体重減 少、尿中 ケトン体 陽性 血中ケ トン体 陽性	注 1) 海外において認められて いる副作用あるいは国内 自発報告であるため、頻 度不明 注 2) 海外でのみ認められてい る副作用のため、頻度不 明	膵酵素（血 中アミラー ゼ、リパー ゼ）増加、 肝酵素 （AST （GOT）、 ALT （GPT）） 上昇	線、胸部 CT、血清マーカ ー等の検査を実施するこ と。間質性肺炎が疑われた 場合には投与を中止し、副 腎皮質ホルモン剤の投与 等の適切な処置を行うこ と。 8) 類天疱瘡（頻度不明）：類 天疱瘡があらわれること があるので、水疱、びらん 等があらわれた場合には、 皮膚科医と相談し、投与を 中止するなど適切な処置 を行うこと。 9) 急性膵炎：急性膵炎があら われることがあるので、観 察を十分に行い、持続的な 激しい腹痛、嘔吐等の異常 が認められた場合には投 与を中止し、適切な処置を 行うこと。（「重要な基本 的注意（16）」の項参照） (2) その他の副作用 以下の副作用があらわれた場 合には、症状に応じて適切な処 置を行うこと。	照] 7) 間質性肺炎（頻度不明）： 間質性肺炎があらわれる ことがあるので、咳嗽、呼 吸困難、発熱、肺音の異常 （捻髪音）等が認められた場 合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカ ー等の検査を実施するこ と。間質性肺炎が疑われた 場合には投与を中止し、副 腎皮質ホルモン剤の投与 等の適切な処置を行うこ と。 8) 腸閉塞（頻度不明）：腸閉 塞があらわれることがあ るので、観察を十分に行 い、高度の便秘、腹部膨満、 持続する腹痛、嘔吐等の異 常が認められた場合には 投与を中止し、適切な処置 を行うこと。[「慎重投与」 の項参照] 9) 横紋筋融解症（頻度不 明）：筋肉痛、脱力感、CK （CPK）上昇、血中及び尿 中ミオグロビン上昇の特 徴とする横紋筋融解症が あらわれることがあるの で、このような場合には投 与を中止し、適切な処置を 行うこと。	
						(2) その他の副作用
	1%以上	0.2～ 1%未満 ^{注)}	頻度不明			
過敏症			血管浮 腫、蕁 麻疹、気 管支収 縮			
感染症	尿路感 染、膀					
				頻度 種類	1%以 上	0.1～1% 未満
				精神・ 神経系		浮動性め まい、感 覚鈍 麻
				消化器	口渇、便	裂肛、消 化

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般の 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン			エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物			シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
		膀胱、 性器感 染（外 陰部腔 炎、膣 モニリ ア症、 亀頭炎 等）					秘	器カンジダ 症	<p>10) 血小板減少（頻度不明）： 血小板減少があらわれる ことがあるので、観察を十 分に行い、異常が認められ た場合には投与を中止し、 適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 類天疱瘡（頻度不明）： 類天疱瘡があらわれるこ とがあるので、水疱、びら ん等があらわれた場合に は、皮膚科医と相談し、投 与を中止するなど適切な 処置を行うこと。</p> <p>12) 腎盂腎炎、敗血症（い ずれも頻度不明）：腎盂腎 炎があらわれ、敗血症(敗血 症性ショックを含む)に至 ることがあるので、観察を十 分に行い、異常が認められ た場合には投与を中止し、 適切な処置を行うこと。 〔「慎重投与」及び「重要 な基本的注意」の項参照〕</p> <p>13) 脱水（頻度不明）：脱水 があらわれることがあ るので、適度な水分補給を行 うよう指導し、観察を十分 に行うこと。口渇、多尿、 頻尿、血圧低下等の症状が あらわれ脱水が疑われる 場合には、休薬や補液等の 適切な処置を行うこと。脱</p>
	循環器							心筋梗塞、 高血圧、起 立性低血圧	
	泌尿器	頻尿、 多尿						膀胱炎、尿 閉	
	皮膚	湿疹						発疹、酒さ、 足部白癬	
	耳							耳不快感	
	生殖器	外陰部腔 カンジダ 症						亀頭包皮 炎、外陰腔 そう痒症、 陰部そう痒 症	
	臨床検査	血中ケト ン体増加						血中ブドウ 糖減少	
	全身症状							疲労	
	その他							熱中症	
	代謝及 び栄養 障害	脂質異 常症	体液量 減少						
	血液及 びリン パ系障 害							血液濃縮	
	神経障 害							めまい、 味覚異常	
	呼吸 器、胸 郭及び 縦隔障 害							鼻咽頭 炎、咳嗽	
	胃腸障 害	便秘	鼓腸					腹部膨 満、胃腸 炎、口内 炎	
	皮膚及 び皮下 組織障 害		発疹					そう痒症	
	腎及び 尿路障 害	頻尿	多尿					尿量増 加、排尿 困難	
	生殖系 障害		外陰腔 そう痒 症					陰部そう 痒症	

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン				エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン																							
	<table><tr><td>一般・ 全身障 害</td><td></td><td>口渇</td><td>空腹感、 浮腫</td></tr><tr><td>臨床検 査</td><td>血中ケ トン体 陽性、 膵酵素 （血中 アミラ ーゼ、 リパー ゼ）増 加、尿 中ケト ン体陽 性</td><td>体重減 少、血 中クレ アチニ ン上昇</td><td>体重増 加、糸球 体濾過量 減少、ヘ マトクリ ット上昇</td></tr></table>	一般・ 全身障 害		口渇	空腹感、 浮腫	臨床検 査	血中ケ トン体 陽性、 膵酵素 （血中 アミラ ーゼ、 リパー ゼ）増 加、尿 中ケト ン体陽 性	体重減 少、血 中クレ アチニ ン上昇	体重増 加、糸球 体濾過量 減少、ヘ マトクリ ット上昇						<p>水に引き続き脳梗塞を含 む血栓・塞栓症等を発現し た例が報告されているの で、十分注意すること。 〔「慎重投与」、「重要な 基本的注意」、「相互作用」 及び「高齢者への投与」の 項参照〕</p> <p>14) ケトアシドーシス（頻度 不明）：ケトアシドーシス （糖尿病性ケトアシドー シスを含む）があらわれる ことがあるので、観察を十 分に行い、異常が認められ た場合には投与を中止し、 適切な処置を行うこと。 〔「重要な基本的注意」の 項参照〕</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table><tr><td>種類／ 頻度</td><td>5%以 上</td><td>1~5% 未満</td><td>頻度不明^{注1)}</td></tr><tr><td>神経系 障害</td><td></td><td></td><td>浮動性めまい、 感覚鈍麻、糖尿 病性ニューロ パチー、体位性 めまい、頭痛</td></tr><tr><td>血液及 びリン パ系障 害</td><td></td><td></td><td>貧血</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>糖尿病網膜症、 糖尿病網膜症 の悪化、眼瞼浮</td></tr></table>	種類／ 頻度	5%以 上	1~5% 未満	頻度不明 ^{注1)}	神経系 障害			浮動性めまい、 感覚鈍麻、糖尿 病性ニューロ パチー、体位性 めまい、頭痛	血液及 びリン パ系障 害			貧血	眼障害			糖尿病網膜症、 糖尿病網膜症 の悪化、眼瞼浮
一般・ 全身障 害		口渇	空腹感、 浮腫																												
臨床検 査	血中ケ トン体 陽性、 膵酵素 （血中 アミラ ーゼ、 リパー ゼ）増 加、尿 中ケト ン体陽 性	体重減 少、血 中クレ アチニ ン上昇	体重増 加、糸球 体濾過量 減少、ヘ マトクリ ット上昇																												
種類／ 頻度	5%以 上	1~5% 未満	頻度不明 ^{注1)}																												
神経系 障害			浮動性めまい、 感覚鈍麻、糖尿 病性ニューロ パチー、体位性 めまい、頭痛																												
血液及 びリン パ系障 害			貧血																												
眼障害			糖尿病網膜症、 糖尿病網膜症 の悪化、眼瞼浮																												
	注) エンパグリフロジン、リナグ リプチン単剤で認められている副 作用又は海外で認められている本 剤の副作用のため、頻度不明																														

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
					腫
					耳及び 迷路障 害
					回転性めまい
					心臓障 害
					上室性期外収 縮、心室性期外 収縮、動悸
					呼吸 器、胸 郭及び 縦隔障 害
					上気道の炎症、 上気道感染
					感染症
					膀胱炎、外陰部 膣カンジダ症、 鼻咽頭炎
					胃腸障 害
					便秘 腹部不快感 (胃 不快感を含 む)、腹部膨満、 腹痛、上腹部 痛、悪心、下痢、 鼓腸、胃ポリ プ、胃炎、萎縮 性胃炎、びらん 性胃炎、歯周 炎、胃食道逆流 性疾患、口内 炎、嘔吐
					肝胆道 系障害
					肝機能異常
					腎及び 尿路障 害
					頻尿 多尿、尿管結 石、腎結石症
					生殖系 及び乳 房障害
					陰部そう痒症
					皮膚及 び皮下
					発疹 ^{注2)} 、湿疹 ^{注2)} 、冷汗、多

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン			
					組織障 害			汗症、蕁麻疹 ^{注2)} 、皮膚血管 炎、血管浮腫、 そう痒症 ^{注2)}
					筋骨格 系及び 結合組 織障害			関節痛、筋肉 痛、四肢痛、背 部痛、RS3PE 症候群
					全身障 害及び 投与局 所様態	口渇		空腹、浮腫、倦 怠感、体重減 少、顔面浮腫、 脱力感
					血管障 害			高血圧
					臨床検 査			心電図T波振 幅減少、体重 増、赤血球数減 少、ヘモグロビ ン減少、ヘマト クリット減少、 白血球数増加、 ALT (GPT) 増 加、AST (GOT) 増加、γ-GTP増 加、血中ビリル ビン増加、血中 LDH増加、CK (CPK) 増加、 血中コレステ ロール増加、血 中尿酸増加、血 中尿素増加、血 中クレアチニ ン増加、血中ブ ドウ糖減少、低 比重リポ蛋白 増加、血中トリ

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン				
					<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>グリセリド増 加、尿中蛋白陽 性、尿中β2ミク ログロブリン 増加、尿中β-N アセチルDグ ルコサミニダ ーゼ増加、尿潜 血陽性、尿中ア ルブミン/ク レアチニン比 増加、尿中ケト ン体陽性、血中 ケトン体増加、 尿中α1ミクロ グロブリン増 加</td></tr></table> <p>注 1) いずれかの有効成分（シタ グリプチンあるいはイブラグリフ ロジン）の自発報告あるいは海外 又は国内臨床試験で認められてい る。</p> <p>注 2) イブラグリフロジンの投与 初期に比較的多く発現しているこ とから、本剤投与後は十分な観察 を行い、症状がみられた場合は投 与を中止するなどし、必要に応じ て皮膚科医と相談して適切な処置 を行うこと。</p>				グリセリド増 加、尿中蛋白陽 性、尿中β2ミク ログロブリン 増加、尿中β-N アセチルDグ ルコサミニダ ーゼ増加、尿潜 血陽性、尿中ア ルブミン/ク レアチニン比 増加、尿中ケト ン体陽性、血中 ケトン体増加、 尿中α1ミクロ グロブリン増 加
			グリセリド増 加、尿中蛋白陽 性、尿中β2ミク ログロブリン 増加、尿中β-N アセチルDグ ルコサミニダ ーゼ増加、尿潜 血陽性、尿中ア ルブミン/ク レアチニン比 増加、尿中ケト ン体陽性、血中 ケトン体増加、 尿中α1ミクロ グロブリン増 加						

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能 が低下しているため、患者の 状態を観察しながら慎重に投 与すること。なお、本剤の成分 であるエンパグリフロジンの 国内外の臨床試験の併合解析 において、75 歳以上の患者で は 75 歳未満の患者と比較し、 エンパグリフロジン 25mg 群で 体液量減少の有害事象の発現 割合が高かった。 [「重要な基本的注意（8）」 の項参照] (2) 高齢者では脱水症状（口渇 等）の認知が遅れるおそれがある ので、注意すること。	5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能 が低下しているため、患者の 状態を観察しながら慎重に投 与すること。なお、国内外の臨 床試験の併合解析において、75 歳以上の患者では 75 歳未満の 患者と比較し、本剤 25mg 群で 体液量減少の有害事象の発現 割合が高かった。 [「重要な基本的注意（8）」 の項参照] (2) 高齢者では脱水症状（口渇 等）の認知が遅れるおそれがある ので、注意すること。	5. 高齢者への投与 高齢者への使用経験が少ない ため、副作用発現に留意し、経過 を十分観察しながら慎重に 投与すること。	5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能 が低下しているため、患者の 状態を観察しながら慎重に投 与すること。（「重要な基本的 注意(2)」の項参照） (2) 高齢者では脱水症状（口渇 等）の認知が遅れるおそれがある ので注意すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が 低下しているため、腎機能が低下 していることが多く、また脱水 症状（口渇等）の認知が遅れる などのおそれがあることから、 患者の状態を観察しながら慎重 に投与すること。[「用法・ 用量に関連する使用上の注意」、 「慎重投与」、「重要な 基本的注意」、「相互作用」、 「重大な副作用」及び「薬物動態」 の項参照]
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への 投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性 のある婦人には、本剤を投 与せず、インスリン製剤等を使用 すること。 [妊娠中の投与に関する安全性 は確立していない。本剤の成分 であるエンパグリフロジンの動物 実験（ラット）で、ヒトの妊娠 中期及び後期にあたる幼若動物 への曝露により、腎盂及び尿管 の拡張が報告されている。また、 動物実験（ラット）で胎児への 移行が報告されている。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への 投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性 のある婦人には、本剤を投 与せず、インスリン製剤等を使用 すること。 [妊娠中の投与に関する安全性 は確立していない。本剤の動物 実験（ラット）で、ヒトの妊娠 中期及び後期にあたる幼若動物 への曝露により、腎盂及び尿管 の拡張が報告されている。また、 動物実験（ラット）で胎児への 移行が報告されている。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への 投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性 のある婦人には治療上の 有益性が危険性を上回ると判断 された場合にのみ投与を考慮 すること。 [妊娠中の投与に関する安全性 は確立していない。また、動物 実験（ラット及びウサギ）で、 胎児への移行が報告されている。] (2) 授乳中の婦人には投与す ることを避け、やむを得ず投与 する場合には授乳を中止させ	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への 投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性 のある婦人には、本剤を投 与せず、インスリン製剤等を使用 すること。[カナグリフロジンの 動物実験（ラット）で、ヒトの 妊娠中期及び後期にあたる幼若 動物に腎盂及び尿管の拡張が報告 されている。また、動物実験 （ラット）でテネリグリプチン 及びカナグリフロジンが胎児へ 移行することが報告されている。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への 投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性 のある婦人にはイブラグリ フロジンを含む本剤を投与 せず、インスリン製剤等を使用 すること。[妊娠中の投与に関する 安全性は確立していない。イブラ グリフロジンの類薬の動物実験 （ラット）でヒトの妊娠中期 及び後期にあたる幼若動物への 曝露により、腎盂及び尿管の 拡張が報告されている。イブラ グリフロジンの動物実験（ラット） で胎児への移行

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	ている。本剤の成分であるリナ グリプチンの動物実験（ラット 及びウサギ）で、胎児への移行 が報告されている。] (2) 授乳中の婦人には本剤投 与中は授乳を避けさせること。 [本剤の成分であるエンパグ リフロジン及びリナグリプチ ンの動物実験（ラット）で、乳 汁中への移行が報告されてい る。]	(2) 授乳中の婦人には本剤投 与中は授乳を避けさせること。 [動物実験（ラット）で、乳汁 中への移行が報告されてい る。]	ること。 [動物実験（ラット）で、乳汁 中へ移行することが報告され ている。]	(2) 授乳中の婦人には、本剤投 与中は授乳を避けさせること。 [動物実験（ラット）でテネリ グリプチン及びカナグリフロ ジンの乳汁中への移行が報告 されている。]	が報告されている。なお、シタ グリプチンの動物実験（ラッ ト）で 1,000mg/kg/日（シタグ リプチンの臨床での最大投与 量 100mg/日の約 100 倍の曝露 量に相当する）経口投与によ り、胎児肋骨の欠損、形成不全 及び波状肋骨の発現率の軽度 増加が認められたとの報告が ある。] (2) 授乳中の婦人には本剤投 与中は授乳を避けさせること。 [動物実験（ラット）でシタグ リプチンの乳汁中への移行が 報告されている。また、動物実 験（ラット）でイブラグリフロ ジンの乳汁中への移行及び出 生児の体重増加抑制が報告さ れている。]
	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立 していない(使用経験がない)。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立 していない(使用経験がない)。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立 していない(使用経験がない)。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、 幼児又は小児に対する安全性 は確立していない(使用経験が ない)。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、 幼児又は小児に対する本剤の 安全性及び有効性は確立して いない。 [使用経験がない。]
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の成分であるエンパグ リフロジンの作用機序により、本 剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG (1,5-アンヒドログルシ トール) 低値を示す。尿糖及び 血清 1,5-AG の検査結果は、血 糖コントロールの参考とはな らない。	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の作用機序により、本剤服 用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG (1,5-アンヒドログルシトール) 低値を示す。尿糖及び血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コ ントロールの参考とはならない ので注意すること。		8. 臨床検査結果に及ぼす影響 カナグリフロジンの作用機序 により、本剤服用中は尿糖陽 性、血清 1,5-AG (1,5-アンヒド ログルシトール) 低値を示す。 尿糖及び血清 1,5-AG の検査結 果は、血糖コントロールの参考 とはならないので注意するこ	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 イブラグリフロジンの作用機 序により、本剤服用中は尿糖陽 性、血清 1,5-AG (1,5-アンヒド ログルシトール) 低値を示す。 尿糖、血清 1,5-AG の検査結果 は、血糖コントロールの参考と はならないので注意すること。

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-プ ロリン
	らないので注意すること。			と。	
			8. 過量投与 (1) 症状 海外の臨床試験において、健康成人に 600mg (通常の 1 日投与量の 120 倍) まで単回投与したところ、忍容性は良好であった。ヒトにおいて 1 回 600mg を超える用量が投与された経験はない。 (2) 処置過量 投与が生じた場合は、一般的な対症療法 (未吸収薬剤を消化管から除去するなど) を行い、臨床症状をモニタリングしながら、必要に応じて適切な処置を行うこと。		
	9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	9. 適用上の注意 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	9. 適用上の注意 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
	10. その他の注意 本剤の成分であるエンパグリフロジンの雌雄マウスを用い	10. その他の注意 雌雄マウスを用いた 2 年間反復投与がん原性試験 (100、300		10. その他の注意 (1) 海外臨床試験においてテネリグリプチン 160mg を 1 日 1	10. その他の注意 (1) 雌雄ラットにシタグリプチン 50、150 及び 500mg/kg/日

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水和物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-ブ ロリン
	<p>た 2 年間反復投与がん原性試験 (100、300 及び 1000mg/kg/日) において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。雌雄ラットを用いたエンパグリフロジンの 2 年間反復投与がん原性試験 (100、300 及び 700mg/kg/日) において、300mg/kg/日以上以上の雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。マウスにエンパグリフロジン 1000mg/kg/日 (雄) 及びラットにエンパグリフロジン 300mg/kg/日 (雄) を反復経口投与したときの曝露量 (AUC_{0-24h}) は、エンパグリフロジンの最大臨床推奨用量 (1 日 1 回 25mg) のそれぞれ約 33 倍及び約 19 倍であった。</p>	<p>及び 1000mg/kg/日) において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。雌雄ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験 (100、300 及び 700mg/kg/日) において、300mg/kg/日以上以上の雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。マウスに本剤 1000mg/kg/日 (雄) 及びラットに本剤 300mg/kg/日 (雄) を反復経口投与したときの曝露量 (AUC_{0-24h}) は、最大臨床推奨用量 (1 日 1 回 25mg) のそれぞれ約 33 倍及び約 19 倍であった。</p>		<p>回投与したときに QT 延長が報告されている。 (「薬物動態」の項参照)</p> <p>(本剤の有効成分であるテネリグリプチンの承認された用法及び用量は 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回である。)</p> <p>(2) カニクイザルを用いたテネリグリプチンの 52 週間反復経口投与毒性試験において、75mg/kg/日投与で尾、四肢及び耳介等に表皮剥脱・痂皮・潰瘍等の皮膚症状が認められた。このときの AUC_{0-24h} は、1 日 40mg をヒトに投与したときの約 45 倍に達していた。なお、同様の毒性所見は、他の動物種 (ラット、マウス及びウサギ) 及びヒトでは報告されていない。</p> <p>(3) 雌雄ラットを用いたカナグリフロジンの 2 年間反復投与がん原性試験 (10、30 及び 100mg/kg/日) において、10mg/kg/日以上以上の雄で精巣に間細胞腫、100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットにカナグリフロジン 10mg/kg/日 (雄) 又は 100mg/kg/日 (雌) を反復経口投与したときの曝露量 (AUC_{0-24h}) は、最大臨床推奨</p>	<p>を 2 年間経口投与したがん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床でのシタグリプチンの最大投与量 100mg/日の約 58 倍の曝露量に相当する。雌雄マウスにシタグリプチン 50、125、250 及び 500mg/kg/日を 2 年間経口投与したがん原性試験では、シタグリプチン 500mg/kg/日 (臨床での最大投与量 100mg/日の約 68 倍の曝露量に相当する) までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。</p> <p>(2) 雌雄ラットにイブラグリフロジン 12.5、40、125、250mg/kg/日 (250mg/kg/日群は雌のみで実施) を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上以上の雄及び 125mg/kg/日以上以上の雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットにイブラグリフロジン 40mg/kg/日 (雄) 又は 125mg/kg/日 (雌) を反復経口投与したときの曝露量 (AUC_{0-24hr}) は、イブラグ</p>

1.7 同種同効品一覧表

エンパグリフロジン+リナグリプチン

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称	エンパグリフロジン, リナグリ プチン	エンパグリフロジン	リナグリプチン	テネリグリプチン臭化水素酸 塩水合物, カナグリフロジン水 和物	シタグリプチンリン酸塩水和 物, イブラグリフロジン L-プ ロリン
				用量（1 日 1 回 100mg）の約 6 倍又は約 84 倍であった。	リフロジンの最大臨床推奨用 量（1 日 1 回 100mg）の約 10 倍又は約 60 倍であった。
備考	医薬品部会時添付文書案	2017 年 10 月改訂（第 4 版） 対照薬	2018 年 3 月改訂（第 11 版） 対照薬	2018 年 3 月改訂（第 3 版）	2018 年 3 月作成（第 1 版）

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名： エンパグリフロジン+リナグリプチン	
剤形・含量： 錠剤（配合錠）・1 錠中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	
文書名： 1.8 添付文書（案）	
文書作成日： 29 June 2018	Page 1 of 16
<p style="text-align: center;">Proprietary confidential information</p> <p>© 2018 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</p>	

目 次

目 次	2
1. 効能・効果の設定根拠	3
2. 用法・用量の設定根拠	5
2.1 用法の設定根拠	5
2.2 用量の設定根拠	5
3. 使用上の注意の設定根拠	7

1. 効能・効果の設定根拠

【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。

設定根拠

国内第 III 相試験（1275.13 試験及び 1275.19 試験）を有効性、安全性の評価資料とした。

1275.13 試験の Part A では、エンパグリフロジン 10 mg 単剤では血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、エンパグリフロジン 10 mg/リナグリプチン 5 mg 配合錠 (empa 10/lina 5 FDC) を 24 週間投与したときの有効性、安全性をエンパグリフロジン 10 mg 単剤投与と比較検討した。

1275.13 試験の Part B では、エンパグリフロジン 25 mg 単剤では血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、エンパグリフロジン 25 mg/リナグリプチン 5 mg 配合錠 (empa 25/lina 5 FDC) を 24 週間投与したときの有効性、安全性をエンパグリフロジン 25 mg 単剤投与と比較検討した。続いて、52 週間投与したときの安全性、有効性を評価するため、さらに 28 週間の延長投与期間を設定した。

1275.19 試験では、リナグリプチン 5 mg 単剤では血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、empa 10/lina 5 FDC を 24 週間投与したときの有効性、安全性をリナグリプチン 5 mg 単剤投与と比較検討した。投与 24 週間後の血糖コントロールの状況に基づき、28 週時以降は empa 25/lina 5 FDC に増量するか、empa 10/lina 5 FDC を継続、又はリナグリプチン 5 mg 単剤投与を継続して、さらに 24 週間投与したときの有効性、安全性を評価した。

いずれの試験/Part も有効性主要評価項目は投与 24 週後の HbA1c 変化量とし、主要解析はベースラインからの変化量を比較する制限付き最尤法（REML）による混合効果モデル反復測定（MMRM）法を用いた。

エンパグリフロジン 10 mg 単剤で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者（HbA1c 7.5～10%）を対象とした 1275.13 試験 Part A では、投与 24 週後の HbA1c 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 10 mg/リナグリプチン 5 mg 配合剤（empa 10/lina 5）群で-0.94%であり、対照群であるエンパグリフロジン 10 mg 及びプラセボ（empa 10+plc）群に対する差は-0.82%で、統計学的に有意な HbA1c の低下がみられ、empa 10/lina 5 FDC の empa 10+plc に対する優越性が検証された。また、投与 24 週後に HbA1c 値 7.0%未満を達成した患者の割合においても、empa 10/lina 5 群（27.1%）が empa 10+plc 群（1.9%）に比べて有意に高かった。

エンパグリフロジン 25 mg 単剤で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者（HbA1c 7.5～10%）を対象とした 1275.13 試験 Part B では、投与 24 週後の HbA1c 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/リナグリプチン 5 mg 配合剤（empa 25/lina 5）群で-0.91%であり、対照群であるエンパグリフロジン 25 mg 及びプラセボ（empa 25+plc）に対する差は-0.59%で、統計学的に有意な HbA1c の低下がみられ、empa 25/lina 5 FDC の empa 25+plc に対する優越性

が検証された。また、投与 24 週後に HbA1c 値 7.0%未満を達成した患者の割合においても、empa 25/lina 5 群（29.3%）は empa 25+plc 群（6.9%）に比べて有意に高かった。

リナグリプチン 5 mg 単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者（HbA1c 7.5～10%）を対象とした 1275.19 試験では、投与 24 週後の HbA1c のベースラインからの調整平均変化量は empa 10/lina 5 群で-0.93%であり、対照群である lina 5+plc 10 に対する差は-1.14%で、統計学的に有意な HbA1c の低下が認められ、empa 10/lina 5 FDC の lina 5+plc 10 に対する優越性が検証された。また、投与 24 週後に HbA1c 値 7.0%未満を達成した患者の割合においても、empa 10/lina 5 群（27.5%）は lina 5+plc10 群（5.4%）に比べて有意に高かった。

以上の結果から、エンパグリフロジン又はリナグリプチンの単剤投与で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対して、本配合剤は血糖コントロールを改善することが確認された。

さらに、本配合剤による血糖改善効果は長期間持続し、長期にわたり血糖コントロールを必要とする 2 型糖尿病患者の治療に適した薬剤であると考えられた。また、同試験の結果から、本配合剤投与では各単剤投与を上回る安全性上の懸念を生じる可能性は低く、本配合剤のリスクは各単剤でのリスクと同様であると考えられた。

以上の臨床試験成績に基づき効能・効果を上記のとおり設定した。

2. 用法・用量の設定根拠

【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。

2.1 用法の設定根拠

リナグリプチンの用法は「1 日 1 回経口投与」、エンパグリフロジンの用法は「1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与」と規定されている。有効性及び安全性の評価資料とした 1275.13 試験及び 1275.19 試験では、治験薬の服薬について、エンパグリフロジンの用法と合うように「1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与」とし、両試験において empa 10/lina 5 FDC 及び empa 25/lina 5 FDC の有効性が検証され、安全性に問題は認められなかった。また、FDC 投与時の食事の影響を検討した 1275.3 試験及び 1275.17 試験において、食後投与では空腹時投与に比べてエンパグリフロジン及びリナグリプチンの曝露が低下することが示されたが、臨床的に問題となるものではなく、空腹時又は食後のいずれに投与してもよいと結論された。

以上のことから、本配合錠の用法は「1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与」とした。

2.2 用量の設定根拠

1) Empa 10/lina 5 FDC

Empa 10/lina 5 FDC の有効性及び安全性は、1275.13 試験の Part A 及び 1275.19 試験において検討し、以下の結論が得られた。

- 1275.13 試験の Part A では、エンパグリフロジン 10 mg 単剤の治療で効果不十分な場合に empa 10/lina 5 FDC に切り替えることにより、血糖コントロールを改善することが示された。
- 1275.19 試験では、リナグリプチン 5 mg 単剤の治療で効果不十分な場合に empa 10/lina 5 FDC に切り替えることにより、血糖コントロールを改善することが示された。
- 1275.13 試験の Part A 及び 1275.19 試験において、empa 10/lina 5 FDC の安全性プロファイルは、各単剤治療の安全性プロファイルと同様であり、本配合剤による新たな安全性の懸念は示唆されなかった。
- 両試験におけるサブグループ解析の結果から empa 10/lina 5 FDC は、患者背景による用法・用量の調整を考慮せず使用が可能な薬剤であると考えられた。

また、Empa 10/lina 5 FDC とエンパグリフロジン 10 mg 及びリナグリプチン 5 mg の併用が生物学的に同等であることが 1275.21 試験で確認された。

2) Empa 25/lina 5 FDC

Empa 25/lina 5 FDC の有効性及び安全性は、1275.13 試験の Part B 及び 1275.19 試験の増量期において検討し、以下の結論が得られた。

- 1275.13 試験の Part B では、エンパグリフロジン 25 mg 単剤の治療で効果不十分な場合に empa 25/lina 5 FDC に切り替えることにより、血糖コントロールを改善することが示された。
- 1275.19 試験では、empa 10/lina 5 FDC の投与 24 週後に HbA1c 値 7.0%未満を達成しなかった患者に対して empa 25/lina 5 FDC への増量を行った。この結果、増量により血糖コントロールがさらに改善することが示された。
- 1275.13 試験の Part B 及び 1275.19 試験において、empa 25/lina 5 FDC の安全性プロファイルは、各成分の単剤治療の安全性プロファイルと同様であり、配合剤による新たな安全性の問題が認められることはなかった。
- 1275.13 試験の Part B におけるサブグループ解析の結果から、empa 25/lina 5 FDC は、患者背景による用法・用量の調整を考慮せず使用が可能であると考えられた。

Empa 25/lina 5 FDC とエンパグリフロジン 25 mg 及びリナグリプチン 5 mg の併用が生物学的に同等であることが 1275.3 試験で確認された。

1275.19 試験では増量の有無にかかわらず本配合剤の投与を受けた all empa/lina 5 群で、対照となる lina 5+all plc 群に比較して血糖コントロールを改善することが示されている。このことは、血糖コントロールの状況に応じて本配合剤の用量を維持又は増量することを支持するものである。

以上の臨床試験成績に基づき用法・用量を設定した。

3. 使用上の注意の設定根拠

本剤の企業中核データシート（CCDS），エンパグリフロジン（ジャディアンス[®]錠 10mg，同錠 25mg）及びリナグリプチン（トラゼンタ[®]錠 5mg）の各添付文書の記載に沿って設定した。各項目の設定根拠の詳細を以下に示す。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者
[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

設定根拠

- (1) ～ (3) エンパグリフロジン及びリナグリプチンの各添付文書の記載に沿った。

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

- (1) 本剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (2) トラディアンス配合錠 AP（エンパグリフロジン/リナグリプチンとして 10 mg/5 mg）については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
 - － 既にエンパグリフロジン 10mg 及びリナグリプチン 5mg を併用し状態が安定している場合
 - － エンパグリフロジン 10mg の単剤治療により効果不十分な場合
 - － リナグリプチン 5mg の単剤治療により効果不十分な場合
- (3) トラディアンス配合錠 BP（エンパグリフロジン/リナグリプチンとして 25 mg/5 mg）については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
 - － 既にエンパグリフロジン 25mg 及びリナグリプチン 5mg を併用し状態が安定している場合
 - － エンパグリフロジン 10mg 及びリナグリプチン 5mg の治療により効果不十分な場合
 - － エンパグリフロジン 25mg の単剤治療により効果不十分な場合
- (4) 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- (5) 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の成分であるエンパグリフロジンの効果が期待できないため、投与しないこと。
[「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」の項参照]
- (6) 中等度腎機能障害患者では本剤の成分であるエンパグリフロジンの効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。
[「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」の項参照]
- (7) 本剤投与中において、本剤の投与がエンパグリフロジン及びリナグリプチンの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

設定根拠

- (1) 国内で実施された臨床試験においては、本剤の臨床効果はエンパグリフロジン、リナグリプチン各単剤又は当該組み合わせの低用量で効果不十分な患者において確認されたものであることから、既承認の2型糖尿病に適応を有する配合剤を参考に設定した。
- (2), (3) リナグリプチンの通常用量は5 mgであり、エンパグリフロジンの通常用量は10 mgで、効果不十分な場合には25 mgに増量することができると規定されている。また、有効性及び安全性の評価資料とした1275.13試験及び1275.19試験では、empa 10/lina 5 FDC及びempa 25/lina 5 FDCの2用量を検討し、いずれの用量についても有効性及び安全性が確認された。さらに、1275.21試験及び1275.3試験において、本配合剤（empa 10/lina 5 FDC及びempa 25/lina 5 FDC）と各単剤の併用が生物学的に同等であることが確認された。以上のことから、本剤による治療が適切な患者での使用法として設定した。なお、(3)の二点目に関しては、単剤同士の併用投与及び低用量配合剤のいずれから高用量配合剤に切り替えが可能であることを包含した記載として「エンパグリフロジン10 mg及びリナグリプチン5 mgの治療により効果不十分な場合」とした。
- (4) ～ (6) エンパグリフロジンの添付文書の記載に沿った。
- (7) 本剤と同様のSGLT2阻害薬とDPP-4阻害薬の成分を組み合わせた配合剤として既に承認されている経口血糖降下薬の記載を参考に設定した。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 次に掲げる患者又は状態
[低血糖を起こすおそれがある。]
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
- (2) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者
[併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）]
- (3) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）
[本剤の成分であるエンパグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（8）」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）]
- (4) 尿路感染、性器感染のある患者
[症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意（7）」の項参照）]
- (5) 高度肝機能障害患者
[使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）]

- | |
|--|
| (6) 中等度腎機能障害患者
[「重要な基本的注意（6）及び（8）」、「薬物動態」の項参照] |
| (7) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者
[腸閉塞を起こすおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）] |

設定根拠

- (1), (2) エンパグリフロジン及びリナグリプチンの各添付文書の記載に沿った。
- (3) ～ (6) エンパグリフロジンの添付文書の記載に沿った。
- (7) リナグリプチンの添付文書の記載に沿った。

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。
[「慎重投与（2）」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照]
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 本剤の成分であるエンパグリフロジン投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45 mL/min/1.73 m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。
[「慎重投与（6）」、「その他の副作用」の項参照]
- (7) 本剤の成分であるエンパグリフロジン投与により、尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。
[「慎重投与（4）」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照]
- (8) 本剤の成分であるエンパグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。
[「慎重投与（3）及び（6）」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の副作用」及び「高齢者への投与」の項参照]
- (9) 本剤の成分であるエンパグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用によ

り、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。

- 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
- 3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。

〔「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照〕

- (10) 本剤の成分であるリナグリプチン投与により、急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

〔「重大な副作用」の項参照〕

- (11) 本剤の成分であるエンパグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

- (12) 本剤の成分であるエンパグリフロジン投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

〔「その他の副作用」の項参照〕

- (13) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。

〔「重大な副作用」の項参照〕

- (14) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。

- (15) 本剤の成分であるリナグリプチンと GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

設定根拠

(1) ～ (5) エンパグリフロジン及びリナグリプチンの各添付文書の記載に沿った。

(6) ～ (9), (11), (12) エンパグリフロジンの添付文書の記載に沿った。

(13) エンパグリフロジン及びリナグリプチンの各添付文書の記載に沿った。

(14) 本剤と他の糖尿病薬の併用における安全性は検討されていないことから、既承認の 2 型糖尿病に適応を有する配合剤を参考に設定した。

(10), (15) リナグリプチンの添付文書の記載に沿った。

3. 相互作用

本剤の成分であるエンパグリフロジンは投与後血漿中には主に未変化体として存在するが、一部は UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8 及び UGT1A9 によるグルクロン酸抱合により代謝される。また、P 糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である。本剤の成分であるリナグリプチンは主に糞中に未変化体のまま排泄される。尿中に排泄される割合は少量である。
 [「薬物動態」の項参照]

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α -グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。 [「慎重投与 (2)」、「重要な基本的注意 (1)」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β 遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	さらに血糖が低下するおそれがあるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
リトナビル		リナグリプチンの代謝酵素である CYP3A4 阻害及び排泄に関与する P-gp 阻害作用による。 [薬物動態の項参照]
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
リファンピシン		リナグリプチンの代謝酵素である CYP3A4 誘導及び排泄に関与する P-gp 誘導による。 [薬物動態の項参照]
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等	利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。 [「重要な基本的注意 (8)」の項参照]	エンパグリフロジン：利尿作用が増強されるおそれがある。

設定根拠

CCDS に基づき、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの各添付文書の記載に沿って設定した。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験では、405 例中 83 例（20.5%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は血中ケトン体増加 26 例（6.4%）、無症候性細菌尿 11 例（2.7%）、膀胱炎 6 例（1.5%）等であった。

(1) 重大な副作用：

低血糖（0.5%）：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤）との併用で低血糖があらわれることがある。なお、他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。

〔「慎重投与（2）」、「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照〕

4) 脱水（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。

〔「慎重投与（3）」、「重要な基本的注意（8）」、「相互作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照〕

5) ケトアシドーシス（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔「重要な基本的注意（9）」の項参照〕

6) 腎盂腎炎（頻度不明）、敗血症（頻度不明）：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔「重要な基本的注意（7）」の項参照〕

7) 腸閉塞（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔「慎重投与（7）」の項参照〕

8) 肝機能障害（0.2%）：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 類天疱瘡（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモ

1.8 添付文書（案）

エンパグリフロジン+リナグリプチン

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 11) 急性膵炎（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 [「重要な基本的注意（10）」の項参照]

(2) その他の副作用

	1%以上	0.2～1%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症			血管浮腫、蕁麻疹、気管支収縮
感染症	尿路感染、膀胱炎、性器感染（外陰部炎症、膣モニリア症、龟头炎等）		
代謝及び栄養障害	脂質異常症	体液量減少	
血液及びリンパ系障害			血液濃縮
神経障害			めまい、味覚異常
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻咽頭炎、咳嗽
胃腸障害	便秘	鼓腸	腹部膨満、胃腸炎、口内炎
皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿量増加、排尿困難
生殖系障害		外陰膺そう痒症	陰部そう痒症
一般・全身障害		口渇	空腹感、浮腫
臨床検査	血中ケトン体陽性、膵酵素（血中アマラーゼ、リパーゼ）増加、尿中ケトン体陽性	体重減少、血中クレアチニン上昇	体重増加、糸球体濾過量減少、ヘマトクリット上昇

注) エンパグリフロジン、リナグリプチン単剤で認められている副作用又は海外で認められている本剤の副作用のため、頻度不明

設定根拠

(1) 重大な副作用

- 1) エンパグリフロジン及びリナグリプチンの各添付文書の記載に沿った。また、エンパグリフロジンの海外臨床試験では、インスリン製剤との併用で低血糖が報告されていることを記載した。
- 2) ～4) エンパグリフロジンの添付文書の記載に沿った。
- 5) ～9) リナグリプチンの添付文書の記載に沿った。

(2) その他の副作用

国内で実施した本剤の臨床試験成績に基づき設定した。また、各単剤において報告されている副作用及び海外で認められている本剤の副作用を頻度不明として設定した。

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、本剤の成分であるエンパグリフロジンの国内外の臨床試験の併合解析において、75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、エンパグリフロジン 25 mg 群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。
- 〔「重要な基本的注意（8）」の項参照〕
- (2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。

設定根拠

- (1), (2) エンパグリフロジンの添付文書の記載に沿って設定した。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。
- 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の成分であるエンパグリフロジンの動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。本剤の成分であるリナグリプチンの動物実験（ラット及びウサギ）で、胎児への移行が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
- 〔本剤の成分であるエンパグリフロジン及びリナグリプチンの動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。〕

設定根拠

- (1), (2) CCDS に基づき、エンパグリフロジンの添付文書の記載に沿って設定した。動物実験の記述はエンパグリフロジン及びリナグリプチンの各添付文書の記載に沿った。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

設定根拠

エンパグリフロジン及びリナグリプチンの各添付文書の記載に沿った。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

設定根拠

エンパグリフロジンの添付文書の記載に沿った。

9. 適用上の注意

薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

設定根拠

エンパグリフロジン及びリナグリプチンの各添付文書の記載に沿った。

10. その他の注意

本剤の成分であるエンパグリフロジンの雌雄マウスを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（100、300 及び 1000 mg/kg/日）において、1000 mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。雌雄ラットを用いたエンパグリフロジンの 2 年間反復投与がん原性試験（100、300 及び 700 mg/kg/日）において、300 mg/kg/日以上雄で精巣に間細胞腫、700 mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。マウスにエンパグリフロジン 1000 mg/kg/日（雄）及びラットにエンパグリフロジン 300 mg/kg/日（雄）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{0-24h}）は、エンパグリフロジンの最大臨床推奨用量（1 日 1 回 25 mg）のそれぞれ約 33 倍及び約 19 倍であった。

設定根拠

エンパグリフロジンの添付文書の記載に沿った。



第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

<p>JAN あるいは販売名： エンパグリフロジン+リナグリプチン</p> <p>剤形・含量： 錠剤（配合錠）・1 錠中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</p>	
<p>文書名： 1.8 -02 添付文書（案）</p>	
<p>文書作成日： 6 July 2018</p>	<p>Page 1 of 13</p>
<p style="text-align: center;">Proprietary confidential information</p> <p>© 2018 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</p>	

目 次

目 次	2
1. 添付文書（案）	3

1. 添付文書（案）

貯法	室温保存
有効期間	36 カ月
規制区分	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により 使用すること)

日本標準商品分類番号
873969

	配合錠 AP	配合錠 BP
承認番号		
薬価収載	201X 年 XX 月	
販売開始	201X 年 XX 月	
国際誕生	2015 年 1 月	

選択的 SGLT2 阻害薬／胆汁排泄型選択的 DPP-4 阻害薬配合剤

－2 型糖尿病治療剤－

トラディアンス®配合錠 AP

トラディアンス®配合錠 BP

Tradiance® combination Tablets AP・BP




(エンパグリフロジン/リナグリプチン配合錠)

®＝登録商標

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者
[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

【組成・性状】

販売名	トラディアンス配合錠 AP	トラディアンス配合錠 BP
成分・分量	1 錠中エンパグリフロジン 10 mg、リナグリプチン 5 mg	1 錠中エンパグリフロジン 25 mg、リナグリプチン 5 mg
添加物	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、クロスボビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000 EP、黄色三二酸化鉄	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、クロスボビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000 EP、三二酸化鉄
剤形	淡黄色のフィルムコート錠	淡赤色のフィルムコート錠
外形		
垂線	約 8.1 mm	約 8.1 mm
厚さ	約 3.2 mm	約 3.2 mm
重さ	約 185 mg	約 185 mg
識別コード	 10/5	 25/5

【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。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (2) トラディアンス配合錠 AP (エンパグリフロジン/リナグリプチンとして 10mg/5mg) については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
 - 既にエンパグリフロジン 10mg 及びリナグリプチン 5mg を併用し状態が安定している場合
 - エンパグリフロジン 10mg の単剤治療により効果不十分な場合
 - リナグリプチン 5mg の単剤治療により効果不十分な場合
- (3) トラディアンス配合錠 BP (エンパグリフロジン/リナグリプチンとして 25mg/5mg) については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
 - 既にエンパグリフロジン 25mg 及びリナグリプチン 5mg を併用し状態が安定している場合
 - エンパグリフロジン 10mg 及びリナグリプチン 5mg の治療により効果不十分な場合
 - エンパグリフロジン 25mg の単剤治療により効果不十分な場合
- (4) 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- (5) 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の成分であるエンパグリフロジンの効果が期待できないため、投与しないこと。
[「重要な基本的注意 (6)」、「薬物動態」の項参照]
- (6) 中等度腎機能障害患者では本剤の成分であるエンパグリフロジンの効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。
[「重要な基本的注意 (6)」、「薬物動態」の項参照]
- (7) 本剤投与中において、本剤の投与がエンパグリフロジン及びリナグリプチンの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

【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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 次に掲げる患者又は状態
 [低血糖を起こすおそれがある。]
 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 3) 激しい筋肉運動
 4) 過度のアルコール摂取者
- (2) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者
 [併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）]
- (3) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）
 [本剤の成分であるエンパグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（8）」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）]
- (4) 尿路感染、性器感染のある患者
 [症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意（7）」の項参照）]
- (5) 高度肝機能障害患者
 [使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）]
- (6) 中等度腎機能障害患者
 [「重要な基本的注意（6）」及び（8）」、「薬物動態」の項参照]
- (7) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者
 [腸閉塞を起こすおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。
 [「慎重投与（2）」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照]
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

- (4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 本剤の成分であるエンパグリフロジン投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。
 [「慎重投与（6）」、「その他の副作用」の項参照]
- (7) 本剤の成分であるエンパグリフロジン投与により、尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、腔カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。
 [「慎重投与（4）」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照]
- (8) 本剤の成分であるエンパグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。
 [「慎重投与（3）」及び（6）」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の副作用」及び「高齢者への投与」の項参照]
- (9) 本剤の成分であるエンパグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。
 - 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- 3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。
- 〔「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照〕
- (10) 本剤の成分であるリナグリプチン投与により、急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。
- 〔「重大な副作用」の項参照〕
- (11) 本剤の成分であるエンパグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- (12) 本剤の成分であるエンパグリフロジン投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- 〔「その他の副作用」の項参照〕
- (13) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。
- 〔「重大な副作用」の項参照〕
- (14) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
- (15) 本剤の成分であるリナグリプチンと GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用

本剤の成分であるエンパグリフロジンは投与後血漿中には主に未変化体として存在する¹⁾が、一部は UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8 及び UGT1A9 によるグルクロン酸抱合により代謝される²⁾。また、P 糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質である³⁾。本剤の成分であるリナグリプチンは主に糞中に未変化体のまま排泄される。尿中に排泄される割合は少量である。

〔「薬物動態」の項参照〕

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。 低血糖症状が認めら	血糖降下作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を増強する薬剤 β 遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等 リトナビル	さらには血糖が低下するおそれがあるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等 リファンピシン	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	リナグリプチンの代謝酵素である CYP3A4 阻害及び排泄に関連する P-gp 阻害作用による。〔「薬物動態」の項参照〕
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等	利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。 〔「重要な基本的注意 (8)」の項参照〕	エンパグリフロジン：利尿作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験では、405 例中 83 例 (20.5%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は血中ケトン体増加 26 例 (6.4%)、無症候性細菌尿 11 例 (2.7%)、膀胱炎 6 例 (1.5%) 等であった。

(I) 重大な副作用：

- 1) 低血糖 (0.5%)：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤）との併用で低血糖があらわれることがある。なお、他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認め

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

られた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。

〔「慎重投与（2）」、「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照〕

- 2) 脱水（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。

〔「慎重投与（3）」、「重要な基本的注意（8）」、「相互作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照〕

- 3) ケトアシドーシス（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔「重要な基本的注意（9）」の項参照〕

- 4) 腎盂腎炎（頻度不明）、敗血症（頻度不明）：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔「重要な基本的注意（7）」の項参照〕

- 5) 腸閉塞（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔「慎重投与（7）」の項参照〕

- 6) 肝機能障害（0.2%）：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 7) 類天疱瘡（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 8) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 9) 急性膵炎（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔「重要な基本的注意（10）」の項参照〕

(2) その他の副作用

	1%以上	0.2～1%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症			血管浮腫、蕁麻疹、気管支

	1%以上	0.2～1%未満	頻度不明 ^{注)}
感染症	尿路感染、膀胱炎、性器感染（外陰部炎症、陰モニア症、龟头炎等）		収縮
代謝及び栄養障害	脂質異常症	体液量減少	
血液及びリンパ系障害			血液濃縮
神経障害			めまい、味覚異常
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻咽頭炎、咳嗽
胃腸障害	便秘	鼓腸	腹部膨満、胃腸炎、口内炎
皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿量増加、排尿困難
生殖系障害		外陰部そう痒症	陰部そう痒症
一般・全身障害		口渇	空腹感、浮腫
臨床検査	血中ケトン体陽性、酢酸素（血中アミラーゼ、リパーゼ）増加、尿中ケトン体陽性	体重減少、血中クレアチニン上昇	体重増加、糸球体濾過量減少、ヘマトクリット上昇

注）エンパグリフロジン、リナグリプチン単剤で認められている副作用又は海外で認められている本剤の副作用のため、頻度不明

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、本剤の成分であるエンパグリフロジンの国内外の臨床試験の併合解析において、75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、エンパグリフロジン 25mg 群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。

〔「重要な基本的注意（8）」の項参照〕

- (2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の成分であるエンパグリフロジンの動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。本剤の成分であるリナグリプチンの動物実験（ラット及びウサギ）で、胎児への移行が報告されている。〕

- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

〔本剤の成分であるエンパグリフロジン及びリナグリプチンの動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

本剤の成分であるエンパグリフロジンの雌雄マウスを用いた 2 年間反復投与ががん原性試験（100、300 及び 1000mg/kg/日）において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。雌雄ラットを用いたエンパグリフロジンの 2 年間反復投与ががん原性試験（100、300 及び 700mg/kg/日）において、300mg/kg/日以上雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。マウスにエンパグリフロジン 1000mg/kg/日（雄）及びラットにエンパグリフロジン 300mg/kg/日（雄）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{0-24h}）は、エンパグリフロジンの最大臨床推奨用量（1 日 1 回 25mg）のそれぞれ約 33 倍及び約 19 倍であった。

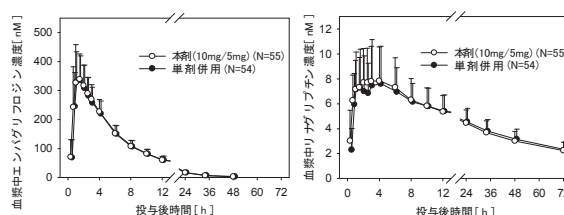
【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与（外国人データ）^{4）、5）}

健康成人を対象として、本剤又は単剤併用をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した。本剤（エンパグリフロジン/リナグリプチン 10mg/5mg）と単剤併用（エンパグリフロジン 10mg とリナグリプチン 5mg）投与後（56 例）、並びに本剤（エンパグリフロジン/リナグリプチン 25mg/5mg）と単剤併用（エンパグリフロジン 25mg とリナグリプチン 5mg）投与後（42 例）の血漿中濃度推移データを図 1 に、薬物動態パラメータを表 1 に示す。本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、単剤併用時と類似しており、生物学的同等性の基準を満たす製剤であることが確認されている。

エンパグリフロジン/リナグリプチン 10mg/5mg



エンパグリフロジン/リナグリプチン 25mg/5mg

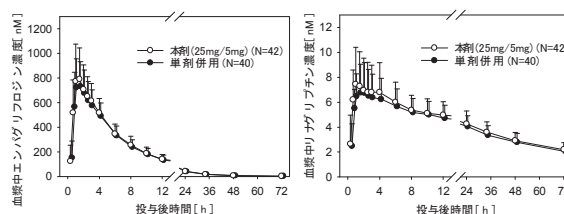


図 1 健康成人に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移（算術平均値 + 標準偏差）

表 1 健康成人に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	エンパグリフロジン		リナグリプチン	
	本剤	単剤併用	本剤	単剤併用
10mg/5mg	N=55	N=54	N=55	N=54
AUC _{0-tz} [nM・h]	2590 (17.5)	2560 (19.3)	288 (23.0)	291 (23.6)
C _{max} [nM]	380 (24.6)	374 (22.4)	9.92 (36.6)	9.35 (42.7)
t _{max} [h]	1.50 (0.667-4.00)	1.02 (0.667-4.00)	2.02 (0.333-6.03)	2.00 (0.333-6.02)
t _{1/2} [h]	10.1 (27.4)	10.3 (24.1)	54.4 (21.0)	55.1 (22.9)
25mg/5mg	N=42	N=40	N=42	N=40
AUC _{0-tz} [nM・h]	6110 (21.2)	5840 (20.5)	271 (22.1)	256 (21.7)
C _{max} [nM]	892 (26.5)	826 (23.5)	8.71 (37.0)	7.83 (30.5)
t _{max} [h]	1.50 (0.667-4.00)	1.25 (0.667-3.98)	1.50 (0.333-6.03)	1.75 (0.667-10.0)
t _{1/2} [h]	14.0 (35.6)	13.7 (37.4)	55.3 (18.7)	56.0 (26.6)

算術平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値－最大値）

(2) 食事の影響^{6）}

日本人健康成人男性（22 例）に、本剤（エンパグリフロジン/リナグリプチン 25mg/5mg）を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC_{0-tz} の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）とその 90%信頼区間は、エンパグリフロジンで 74.9[66.3, 84.6]% 及び 86.0[83.4, 88.7]%, リナグリプチンで 55.7[48.2, 64.3]% 及び 82.2[78.4, 86.2]% であった。空腹時投与に比べて t_{max} の中央値はエンパグリフロジンで 1.0 時間、リナグリプチンで 0.5 時間延長した。

2. 吸収

(1) エンパグリフロジン

エンパグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティの検討は行っていない。

(2) リナグリプチン

（外国人データ）健康成人男性に、リナグリプチン 10mg を錠剤として経口投与したとき及び 5mg を静脈内投与したとき（各 10 例）のデータを用いて絶対バイオアベイラビリティを算出した結果、約 30% であった（母集団薬物動態解析による推定値）⁷⁾。

（リナグリプチンの承認用量は 5mg である。）

3. 分布

(1) エンパグリフロジン

日本人 2 型糖尿病患者（腎機能正常、8 例）にエンパグリフロジン 25mg を単回経口投与したときのエンパグリフロジンの血漿蛋白結合率は 84.7% であった⁸⁾。外国人健康成人男性（8 例）に ¹⁴C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を経口投与したときの血球/血漿の放射能濃度の分布比は 28.6~36.8% であった⁹⁾。

（エンパグリフロジンの承認用量は 10mg 及び 25mg である。）

(2) リナグリプチン

リナグリプチンの *in vitro* 血漿蛋白結合率は濃度依存的であり、2nM での 98.8% から 20nM での 84% へと減少した。30nM 以上では蛋白結合率はほぼ一定であった¹⁰⁾。

4. 代謝

(1) エンパグリフロジン

- 1) (*in vitro* データ) ヒトの肝ミクロソーム及び単離肝細胞では、エンパグリフロジンはほとんど代謝を受けなかった¹¹⁾。主たる代謝物の生成には UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8 及び UGT1A9 が関与しており、CYP 酵素の関与はほとんどなかった²⁾、¹¹⁾。

エンパグリフロジンはヒト肝ミクロソームの CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 を阻害せず¹²⁾、¹³⁾、CYP1A2、2B6、3A4 を誘導しなかった¹⁴⁾。

- 2) (外国人データ) 健康成人男性に ¹⁴C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を経口投与したとき（8 例）、血漿中には主に未変化体が認められ（血漿中放射能に対する割合は 75% 超）、主な代謝物はグルクロン酸抱合体であった（血漿中放射能に対する割合は約 3.3~7.4%）¹⁾。

（エンパグリフロジンの承認用量は 10mg 及び 25mg である。）

(2) リナグリプチン

- 1) (*in vitro* データ) ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞での ¹⁴C-リナグリプチンの代謝は極めて低い。主たる代謝物の生成には CYP3A4 のみが関与していた¹⁵⁾。

リナグリプチンはヒト肝ミクロソームの CYP3A4 活性を競合的に阻害するがその程度は弱く (Ki=115µM)、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、4A11 を阻害しなかった。また、ヒト肝ミクロソームの CYP3A4

を弱~中程度に不可逆的に阻害した¹⁶⁾。CYP1A2、2B6、3A4 を誘導しなかった¹⁷⁾。

- 2) (外国人データ) 健康成人に ¹⁴C-リナグリプチン 10 mg を経口投与したとき（6 例）、血漿中には主に未変化体が認められ（血漿中放射能に対する割合は約 62%）、主な代謝物は CYP3A4 によって生成するピペリジニル基の水酸化体であった（血漿中放射能に対する割合は約 5%）¹⁸⁾。

（リナグリプチンの承認用量は 5mg である。）

5. 排泄

(1) エンパグリフロジン

- 1) 日本人健康成人男性（各 6 例）にエンパグリフロジン 10mg 及び 25mg を単回経口投与したときの投与後 72 時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ投与量の 21.3% 及び 22.9% であった¹⁹⁾。
- 2) (外国人データ) 健康成人男性（8 例）に ¹⁴C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を単回経口投与したとき、投与放射能の約 54.4% が尿中に、約 41.2% が糞中に排泄された¹⁾。

（エンパグリフロジンの承認用量は 10mg 及び 25mg である。）

- 3) (*in vitro* データ) エンパグリフロジンは P-gp、BCRP、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であった。また、エンパグリフロジンは BCRP、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 に対して弱い阻害作用 (IC₅₀ 値: 各 114、295、71.8、58.6µM) を示したが、P-gp に対して阻害作用を示さなかった。³⁾、²⁰⁾、²¹⁾

(2) リナグリプチン

- 1) 日本人健康成人（6 例）にリナグリプチン 5mg を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率は約 0.6% であった²²⁾。
- 2) (外国人データ) 健康成人（6 例）に ¹⁴C-リナグリプチン 10mg を単回経口投与したとき、投与後 96 時間までに投与放射能の約 5% が尿中に、約 80% が糞中に排泄された¹⁸⁾。

（リナグリプチンの承認用量は 5mg である。）

- 3) (*in vitro* データ) リナグリプチンは P-gp の基質であり、弱い阻害剤であった (IC₅₀: 約 55µM)²³⁾。

6. 腎機能障害患者

(1) エンパグリフロジン

日本人腎機能正常（推定糸球体濾過量 [eGFR] ≥90mL/min/1.73m²、8 例）及び軽度 (eGFR 60~<90mL/min/1.73m²、8 例)、中等度 (eGFR 30~<60mL/min/1.73m²、8 例)、高度腎機能障害 (eGFR 15~<30mL/min/1.73m²、8 例) の 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン 25mg 単回経口投与を行った。単回投与後の薬物動態パラメータの正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は、軽度、中等度、高度腎機能障害患者でそれぞれ C_{max} について、93.5 [72.2, 121] %、92.2 [71.2, 119] %、94.0 [72.6, 122] % であり、AUC_{0-∞} について 129 [106, 157] %、144 [118, 175] %、152 [125, 185] % であった。投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量

(UGE_{0-24h}) のベースラインからの変化量の平均値は、腎機能正常患者で 75.0 g、軽度腎機能障害患者で 62.6 g、中等度腎機能障害患者で 57.9 g、高度腎機能障害患者で 23.7 g と腎機能の低下とともに減少した。⁸⁾

(外国人データ) 末期腎不全患者 (8 例) にエンパグリフロジン 50mg 単回経口投与を行った場合、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の正常腎機能患者 (8 例) に対する幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、104 [81.2, 133] % 及び 148 [120, 183] % であった。 UGE_{0-24h} のベースラインからの変化量の平均値は 0.78g であった²⁴⁾。

(エンパグリフロジンの承認用量は 10mg 及び 25mg である。)

(2) リナグリプチン (外国人データ)²⁵⁾

健康被験者 (クレアチニンクリアランス [C_{cr}] > 80mL/min、6 例) 及び軽度 (C_{cr} > 50 ~ ≤ 80mL/min、6 例)、中等度腎機能障害患者 (C_{cr} > 30 ~ ≤ 50mL/min、6 例) にリナグリプチン 5 mg 単回及び反復投与、ならびに高度 (C_{cr} ≤ 30mL/min、6 例) 及び末期腎機能障害患者 (C_{cr} ≤ 30mL/min で血液透析が必要、6 例) にリナグリプチン 5 mg 単回投与を行った。単回投与後の AUC_{0-24h} は健康被験者に比べて、軽度、中等度、高度、末期腎機能障害患者でそれぞれ約 1.3 倍、1.6 倍、1.4 倍、1.5 倍であり、 C_{max} はそれぞれ約 1.3 倍、1.6 倍、1.5 倍、1.5 倍であった。反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ は健康被験者に比べて、軽度及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ約 1.1 倍及び 1.7 倍であり、 $C_{max,ss}$ はそれぞれ約 1.0 倍及び 1.5 倍であった。

腎機能正常 (11 例) 及び高度腎機能障害を有する (10 例) 2 型糖尿病患者にリナグリプチン 5 mg 反復投与を行った。高度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は腎機能正常 2 型糖尿病患者に比べて、ともに約 1.4 倍であった。腎機能障害患者の累積係数は健康被験者と同程度であり、尿中排泄率は腎機能障害の程度によらず全群で低かった。

7. 肝機能障害患者

(1) エンパグリフロジン (外国人データ)²⁶⁾

肝機能正常被験者 (12 例) 及び軽度 (Child-Pugh スコア 5 又は 6、8 例)、中等度 (Child-Pugh スコア 7~9、8 例)、高度 (Child-Pugh スコア 10~15、8 例) 肝機能障害者にエンパグリフロジン 50mg 単回経口投与を行った。単回投与後の薬物動態パラメータの肝機能正常被験者に対する幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、軽度、中等度及び高度肝機能障害患者でそれぞれ C_{max} について 104 [82.3, 131] %、123 [97.7, 156] %、148 [118, 187] % であり、 $AUC_{0-\infty}$ について 123 [98.9, 153] %、147 [118, 183] %、175 [140, 218] % であった。

(エンパグリフロジンの承認用量は 10mg 及び 25mg である。)

(2) リナグリプチン (外国人データ)²⁷⁾

健康被験者 (8 例) 及び軽度 (Child-Pugh スコア 6、8 例)、中等度 (Child-Pugh スコア 7~9、9 例)、高度 (Child-Pugh スコア 10~15、8 例) 肝機能障害患者にリナグリプチン 5mg 単回投与、ならびに健康被験者及び軽度、中等度肝機能障害患者にリナグリプ

チン 5mg 1 日 1 回 7 日間反復投与を行った。反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ は健康被験者に比べて軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ約 0.8 倍及び 0.9 倍であり、 $C_{max,ss}$ は約 0.6 倍及び 0.9 倍であった。また、高度肝機能障害患者の AUC_{0-24h} は健康被験者に比べて 1.0 倍、 C_{max} は 0.8 倍であった。

肝機能障害患者におけるリナグリプチンの曝露は健康被験者よりやや低く (最大 36% : 軽度肝機能障害患者の $C_{max,ss}$)、肝機能の低下に伴う曝露の増加はみられなかった。

8. 高齢者

(1) エンパグリフロジン²⁸⁾

2 型糖尿病患者 3208 例 (日本人患者 628 例を含む) を用いた母集団薬物動態解析の結果、年齢が 50 歳の場合に比べてエンパグリフロジンの $AUC_{\tau,ss}$ は 65 歳では 8.00%、75 歳では 12.5% 高くなると予測された。

(2) リナグリプチン²⁹⁾

日本人 2 型糖尿病患者 (159 例) にリナグリプチン 5mg を 1 日 1 回 26 週間投与したときのトラフ時の血漿中濃度の幾何平均値 (幾何変動係数%) は 65 歳未満で 6.57 nM (31.1%)、65 歳以上で 7.66 nM (26.9%) であった。

9. 薬物相互作用

薬物相互作用の *in vitro* における評価については 4. 代謝の項及び 5. 排泄の項を参照。

(1) エンパグリフロジンとリナグリプチンの併用 (外国人データ)³⁰⁾

健康成人男性 (16 例) にエンパグリフロジン 50mg とリナグリプチン 5mg を 1 日 1 回 7 日間反復併用投与した場合、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった。

(2) エンパグリフロジン

1) エンパグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

メトホルミン³¹⁾、グリメピリド³²⁾、ピオグリタゾン³³⁾、³⁴⁾、シタグリプチン³⁵⁾、ワルファリン³⁶⁾、ベラパミル³⁷⁾、ラミプリル³⁷⁾、シンバスタチン³⁸⁾、利尿薬 (ヒドロクロロチアジド及びトラセミド)³⁹⁾ との併用によるエンパグリフロジンの薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった。

ゲムフィブロジル⁴⁰⁾、リファンピシン⁴¹⁾ 及びプロベネシド⁴¹⁾ との併用投与によりエンパグリフロジンの AUC は 59%、35% 及び 53%、 C_{max} は 15%、75% 及び 26% 上昇した。これらの薬物動態の変化は臨床的に問題ないと考えられた。

2) 併用薬の薬物動態に及ぼすエンパグリフロジンの影響

エンパグリフロジンの併用によるメトホルミン³¹⁾、グリメピリド³²⁾、ピオグリタゾン³³⁾、³⁴⁾、シタグリプチン³⁵⁾、ワルファリン³⁶⁾、ジゴキシシン³⁷⁾、ラミプリル³⁷⁾、シンバスタチン³⁸⁾、利尿薬 (ヒドロクロロチアジド及びトラセミド)³⁹⁾、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

⁴²⁾ の薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった。

(3) リナグリプチン

1) リナグリプチンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

メトホルミン⁴³⁾、ピオグリタゾン⁴⁴⁾、グリベンクラミド⁴⁵⁾との併用によるリナグリプチンの薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった。

リトナビル⁴⁶⁾及びリファンピシン⁴⁷⁾との併用投与により、リナグリプチンの AUC は 2 倍上昇及び 40%低下、C_{max} は 3 倍上昇及び 44%低下した。

2) 併用薬の薬物動態に及ぼすリナグリプチンの影響

リナグリプチンの併用によるシンバスタチン⁴⁸⁾、メトホルミン⁴³⁾、ピオグリタゾン⁴⁴⁾、グリベンクラミド⁴⁴⁾、ワルファリン⁴⁹⁾、ジゴキシン⁵⁰⁾、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）⁵¹⁾の薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった。

【臨床成績】

1. リナグリプチン単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした本配合剤とリナグリプチン単剤の比較・検証試験⁵²⁾

食事・運動療法に加え、リナグリプチン 5 mg（L5）による単剤治療で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、エンパグリフロジン 10 mg / リナグリプチン 5 mg 配合錠（E10/L5 配合錠）を 1 日 1 回 24 週間経口投与し、L5 投与と比較した。HbA1c（主要評価項目：NGSP 値）及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は表 2 のとおりであった。

表 2 24 週時の結果

	HbA1c (NGSP 値) (%)		空腹時血糖値 (mg/dl)	
	L5 投与群 (N=93)	E10/L5 配合錠投与群 (N=182)	L5 投与群 (N=93)	E10/L5 配合錠投与群 (N=182)
投与前値	8.36 (0.08)	8.27 (0.05)	178.39 (3.43)	177.25 (2.57)
24 週時の投与前値からの変化量	0.21 (0.09)	-0.93 (0.06)	4.34 (2.81)	-35.84 (1.79)
対照群との差 [95%CI]	—	-1.14 (0.11) [-1.36, -0.91]*	—	-40.18 (3.33) [-46.74, -33.62]*

L5: リナグリプチン 5 mg、E10/L5: エンパグリフロジン 10 mg / リナグリプチン 5 mg

投与前値: 平均値 (SE)、投与前値からの変化量及び対照群との差: 調整平均変化量 (SE)

*: P<0.0001

(MMRM: OC)

さらに 24 週投与時の HbA1c（NGSP 値）が 7.0%未満の患者には引き続き E10/L5 配合錠を、7.0%以上の患者にはエンパグリフロジン 25mg / リナグリプチン

5mg 配合錠（E25/L5 配合錠）を 28 週目以降 24 週間継続投与し（計 52 週間）、L5 投与と比較した。HbA1c 及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は表 3 のとおりであった。

表 3 52 週時の結果

	HbA1c (NGSP 値) (%)		空腹時血糖値 (mg/dl)	
	L5 投与群 (N=93)	本配合錠投与群 (E10/L5, E25/L5) ¹⁾ (N=182)	L5 投与群 (N=93)	本配合錠投与群 (E10/L5, E25/L5) ¹⁾ (N=182)
投与前値	8.36 (0.08)	8.27 (0.05)	178.39 (3.43)	177.25 (2.57)
52 週時の投与前値からの変化量	0.06 (0.10)	-1.16 (0.06)	1.63 (3.05)	-38.48 (1.67)
対照群との差 [95%CI]	—	-1.22 (0.12) [-1.45, -0.99]	—	-40.11 (3.48) [-46.98, -33.25]

L5: リナグリプチン 5 mg、E10/L5: エンパグリフロジン 10 mg / リナグリプチン 5 mg、E25/L5: エンパグリフロジン 25 mg / リナグリプチン 5 mg

投与前値: 平均値 (SE)、投与前値からの変化量及び対照群との差: 調整平均変化量 (SE)

1): 投与 28 週時の増量の有無に関わらない集団 (E10/L5 を継続投与した患者及び E25/L5 に増量して投与した患者) (MMRM: OC)

なお、28 週目以降に E25/L5 配合錠に増量した E25/L5 投与群 (124 例) における増量前 [HbA1c (NGSP 値) (SE): 7.48% (0.04)] からの HbA1c 変化量は -0.21% (0.03) であった。

低血糖の副作用発現割合は、本配合錠投与群 1.1% (2/182 例)、L5 投与群 1.1% (1/93 例) であった。

2. エンパグリフロジン 10 mg 又は 25 mg 単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした本配合剤とエンパグリフロジン単剤の比較・検証試験⁵³⁾

食事・運動療法に加え、エンパグリフロジン 10 mg（E10）又は 25 mg（E25）による単剤治療で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、E10/L5 配合錠又は E25/L5 配合錠を 1 日 1 回 24 週間経口投与し、さらに E25/L5 配合錠を投与した患者には引き続き計 52 週まで投与を継続し、それぞれ E10、E25 投与と比較した。HbA1c（主要評価項目（24 週時）: NGSP 値）及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は表 4、表 5 のとおりであった。低血糖の副作用は E25 投与群の 0.9% (1/116 例) にみられ、E10 投与群、E10/L5 配合錠投与群、及び E25/L5 配合錠投与群ではみられなかった。

表 4 E10 投与群と E10/L5 配合錠投与群との比較

	HbA1c (NGSP 値) (%)		空腹時血糖値 (mg/dl)	
	E10 投与 群 (N=108)	E10/L5 配 合錠投与 群 (N=107)	E10 投与 群 (N=108)	E10/L5 配 合錠投与 群 (N=107)
投与前値	8.40 (0.07)	8.34 (0.05)	159.04 (2.31)	159.25 (2.53)
24 週時の投与 前値からの変 化量	-0.12 (0.06)	-0.94 (0.05)	-2.09 (1.87)	-14.38 (1.81)
対照群との差 [95%CI]	—	-0.82 (0.08) [-0.97, -0.67]*	—	-12.29 (2.61) [-17.44, -7.15]*

E10 : エンパグリフロジン 10 mg、E10/L5 : エンパグリフロジン 10 mg / リナグリプチン 5 mg

投与前値 : 平均値 (SE)、投与前値からの変化量及び対照群との差 : 調整平均変化量 (SE)

* : P<0.0001

(MMRM: OC)

表 5 E25 投与群と E25/L5 配合錠投与群との比較

	HbA1c (NGSP 値) (%)		空腹時血糖値 (mg/dl)	
	E25 投与 群 (N=116)	E25/L5 配 合錠投与 群 (N=116)	E25 投与 群 (N=116)	E25/L5 配 合錠投与 群 (N=116)
投与前値	8.26 (0.06)	8.27 (0.05)	149.11 (1.95)	151.78 (2.09)
24 週時の投与 前値からの変 化量	-0.33 (0.05)	-0.91 (0.05)	-4.05 (1.71)	-9.45 (1.69)
対照群との差 [95%CI]	—	-0.59 (0.07) [-0.73, -0.45]*	—	-5.41 (2.41) [-10.16, -0.65]**
52 週時の投与 前値からの変 化量	-0.27 (0.06)	-0.86 (0.06)	-0.60 (2.12)	-7.13 (1.84)
対照群との差 [95%CI]	—	-0.59 (0.08) [-0.75, -0.42]	—	-6.53 (2.81) [-12.09, -0.97]

E25 : エンパグリフロジン 25 mg、E25/L5 : エンパグリフロジン 25 mg / リナグリプチン 5 mg

投与前値 : 平均値 (SE)、投与前値からの変化量及び対照群との差 : 調整平均変化量 (SE)

* : P<0.0001、** : P=0.0260

(MMRM: OC)

【薬効薬理】

1. 作用機序

(1) エンパグリフロジン

腎臓で濾過されたグルコースは近位尿細管に存在するヒトナトリウム-グルコース共役輸送担体 2 (SGLT2) によってほぼ完全に再吸収され、わずかなではあるが SGLT1 によっても再吸収される⁵⁴⁾。エンパグリフロジンは SGLT2 選択的な競合阻害剤で、腎臓によるグルコースの再吸収を阻害することにより尿中グルコース排泄量を増加させ、血糖を低下させる⁵⁵⁾。

(2) リナグリプチン

リナグリプチンはジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である。DPP-4 は膜結合型プロテアーゼで、腎臓、肝臓、腸、リンパ球及び血管内皮細胞など多くの組織に広く発現しており、インクレチンと呼ばれるグルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) とグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) を分解し、不活性化する。リナグリプチンは DPP-4 の活性を阻害することで、GLP-1 と GIP レベルを上昇させ、これらインクレチンによる強力なグルコース依存性インスリン分泌刺激作用により、インスリン分泌が促進される⁵⁶⁾。さらに、GLP-1 の作用によりグルカゴン放出も抑制される。この作用により食後の血糖コントロールを改善する。

2. 薬理作用

(1) エンパグリフロジンとリナグリプチンの併用時の血糖低下作用

Zucker 糖尿病肥満 (ZDF) ラットを用いた経口糖負荷試験において、エンパグリフロジンとリナグリプチンの単回併用投与により、いずれか単剤を投与した時に比べて血漿グルコース濃度上昇が抑制された⁵⁷⁾。

(2) エンパグリフロジン

1) SGLT2 阻害作用

In vitro 試験で、エンパグリフロジンは SGLT2 を選択的に阻害し (IC₅₀ : 1.3nM)、ヒト SGLT1 (IC₅₀ : 6278nM) と比較して約 5000 倍の選択性を示した⁵⁸⁾。

2) 尿中グルコース排泄促進作用

糖尿病モデル動物 (db/db マウス及び ZDF ラット) において、エンパグリフロジンは単回経口投与により尿中グルコース排泄量 (投与後 7 時間) を増加させた⁵⁵⁾。

日本人 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン 1mg、5mg、10mg、25mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べ投与 28 日目の投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた⁵⁹⁾。

3) 血糖低下作用

糖尿病モデル動物 (db/db マウス及び ZDF ラット) において、エンパグリフロジンは単回経口投与により血糖低下作用を示した⁵⁵⁾。さらに、ZDF ラットにおいて、エンパグリフロジンは 1 日 1 回 5 週間反復経口投与により、投与 22 日目 (摂食下) 及び投与 37 日目 (絶食下) の血中グルコース濃度並びに HbA1c を低下させた⁶⁰⁾。

日本人 2 型糖尿病患者にプラセボ、エンパグリフロジン 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べ HbA1c を低下させた⁶¹⁾。

(3) リナグリプチン

1) DPP-4 阻害作用

リナグリプチンは、*in vitro* において、ヒト DPP-4 (血漿、Caco-2 細胞由来) の活性を選択的に阻害する (IC₅₀ 値 : 1~3.6nM)⁶²⁾。リナグリプチン

1.8 -02 添付文書 (案)

エンパグリフロジン+リナグリプチン

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

の血漿中の DPP-4 活性に対する阻害作用 (80%以上) は、その薬物動態特性により、24 時間持続する²²⁾。

2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

リナグリプチンは正常動物において、GLP-1 とインスリンの分泌を増大し、グルコース負荷試験による血糖値上昇を有意に抑制した⁶²⁾。さらに、2 型糖尿病を示す数種の糖尿病モデル動物 (db/db マウス、肥満 Zucker Fatty ラット、ZDF ラット) においても、グルコース負荷試験による血糖値上昇を有意に抑制した⁶²⁾。重度のインスリン抵抗性を持つ db/db マウスにおいて、HbA1c を有意に低下させた⁶³⁾。

日本人の 2 型糖尿病患者において、リナグリプチンは血中 GLP-1 濃度を増加させ、血糖値を低下させた⁶⁴⁾。

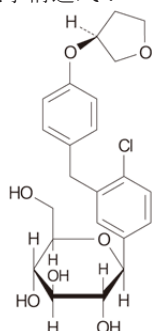
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エンパグリフロジン (JAN)

Empagliflozin (JAN, INN)

化学名：(1S)-1,5-Anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-{[(3S)-oxolan-3-yl]oxy}phenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol

化学構造式：



分子式：C₂₃H₂₇ClO₇

分子量：450.91

性状：白色から黄白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：150°C ± 2°C

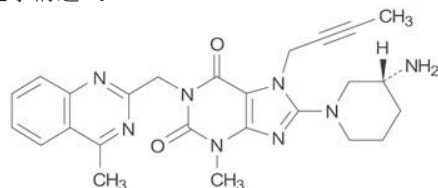
分配係数：logD (pH7.4) = logP = 1.7

一般名：リナグリプチン (JAN)

Linagliptin (JAN, INN)

化学名：8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3-methyl-1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

化学構造式：



分子式：C₂₅H₂₈N₈O₂

分子量：472.54

性状：白色～帯黄白色の粉末である。エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：202～209°C

分配係数：logD = 0.4 (pH7.4)

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

トラディアン配合錠 AP	100 錠 (10 錠×10) PTP
トラディアン配合錠 BP	100 錠 (10 錠×10) PTP

【主要文献】

- 1) Mao Y. et al. : 社内資料 エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 2) Mathur A. et al. : 社内資料 エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 3) Podila L. et al. : 社内資料 エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 4) Conrad A et al. : 社内資料 エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤の生物学的同等性試験
- 5) Rose P et al. : 社内資料 エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤の薬物動態試験
- 6) 遅野井 健ほか : Jpn Pharmacol Ther. 2018; 46 (3) : 343-353
- 7) Retlich S. et al. : Clin Pharmacokinet. 2010; 49 (12) : 829-840
- 8) 田中優子ほか : 社内資料 日本人 2 型糖尿病患者を対象としたエンパグリフロジンの腎機能障害試験
- 9) Jungnik A. et al. : 社内資料 エンパグリフロジンのヒト ADME 試験
- 10) Fuchs H. : 社内資料 リナグリプチン非臨床薬物動態試験 (血漿蛋白結合)
- 11) Ely D. et al. : 社内資料 エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 12) Sane RS. et al. : 社内資料 エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 13) McCabe M. et al. : 社内資料 エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 14) Jackson J. et al. : 社内資料 エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 15) Ludwig-Schwellinger E. et al. : 社内資料 リナグリプチン非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 16) Ludwig-Schwellinger E. et al. : 社内資料 リナグリプチン非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 17) Zhang G. : 社内資料 リナグリプチン非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 18) Hüttner S. et al. : 社内資料 健康成人を対象としたリナグリプチンの ¹⁴C 標識体単回投与試験
- 19) Sarashina A. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet. 2013; 28 (3) : 213-219
- 20) 石黒直樹 : 社内資料 エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験 (トランスポーター)
- 21) Podila L. et al. : 社内資料 エンパグリフロジン非臨床薬物動態試験 (トランスポーター)

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- 22) 林直之ほか：社内資料 健康成人を対象としたリナグリプチンの単回及び反復投与試験
- 23) Flototto T.：社内資料 リナグリプチン非臨床薬物動態試験（トランスポーター）
- 24) Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2014；16（3）：215-222
- 25) Graefe-Mody U. et al.：Diabetes Obes Metab. 2011；13（10）：939-946
- 26) Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2014；16（2）：118-123
- 27) Graefe-Mody U. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2012；74（1）：75-85
- 28) Riggs M. et al.：社内資料 エンパグリフロジンの2型糖尿病患者母集団薬物動態解析
- 29) 林直之ほか：社内資料 リナグリプチンの検証試験
- 30) Friedrich C. et al.：Clin. Ther. 2013；35（1）：A33-A42
- 31) Macha S. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013；51（2）：132-140
- 32) Macha S. et al.：J Diabetes Res. Clin. Metab. 2012；1：14
- 33) Hanrieder K. et al.：社内資料 エンパグリフロジンとピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- 34) Port A. et al.：社内資料 エンパグリフロジンとピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- 35) Brand T. et al.：Adv. Ther. 2012；29（10）：889-899
- 36) Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2013；15（4）：316-323
- 37) Macha S. et al.：Clin. Ther. 2013；35（3）：226-235
- 38) Giessmann T. et al.：社内資料 エンパグリフロジンとシンバスタチンとの薬物相互作用試験
- 39) Giessmann T. et al.：社内資料 エンパグリフロジンと利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）との薬物相互作用試験
- 40) Koenen R. et al.：社内資料 エンパグリフロジンとゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験
- 41) Sennewald R. et al.：社内資料 エンパグリフロジンとリファンピシン及びプロベネシドとの薬物相互作用試験
- 42) Macha S. et al.：Clin. Drug. Invest. 2013；33（5）：351-357
- 43) Graefe-Mody EU. et al.：Curr Med Res Opin. 2009；25（8）：1963-1972
- 44) Graefe-Mody EU. et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2010；48（10）：652-661
- 45) Graefe-Mody U. et al.：Drug Metab Pharmacokinet. 2011；26（2）：123-129
- 46) Brand T. et al.：社内資料 リナグリプチンとリトナビルとの薬物相互作用試験
- 47) Giessmann T. et al.：社内資料 リナグリプチンとリファンピシンとの薬物相互作用試験
- 48) Graefe-Mody U. et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2010；48（6）：367-374
- 49) Graefe-Mody EU. et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2011；49（5）：300-310
- 50) Friedrich C. et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2011；36（1）：17-24
- 51) Friedrich C. et al.：Clin Drug Investig. 2011；31（9）：643-653
- 52) 須崎恵子ほか：社内資料 エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤国内第 III 相検証・比較試験
- 53) 田中優子ほか：社内資料 エンパグリフロジン/リナグリプチン配合剤国内第 III 相検証・比較試験
- 54) Gerich JE.：Diabetic Med.：2010；27：136-142
- 55) Thomas L.：社内資料 エンパグリフロジン非臨床薬効薬理試験（*in vivo* 単回）
- 56) Rauch T. et al.：Diabetes Ther. 2012；3（1）：10
- 57) Mayoux E. et al.：社内資料 非臨床薬効薬理試験（*in vivo* 併用時）
- 58) Eickelmann P.：社内資料 エンパグリフロジン非臨床薬効薬理試験（*in vitro*）
- 59) 小岩井和樹ほか：社内資料 エンパグリフロジンの日本人2型糖尿病患者を対象とした4週間反復投与試験
- 60) Thomas L.：社内資料 エンパグリフロジン非臨床薬効薬理試験（*in vivo* 反復）
- 61) Eilbracht J. et al.：社内資料 エンパグリフロジンの日本人2型糖尿病患者を含む国際共同第 III 相24週投与試験
- 62) Tadayyon M. et al.：社内資料 リナグリプチン非臨床薬効薬理試験
- 63) Blüher M. et al.：社内資料 リナグリプチン非臨床薬効薬理試験
- 64) Horie Y. et al.：Clin Ther. 2011；33（7）：973-989

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DI センター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

0120-189-779

（受付時間）9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名 : エンパグリフロジン+リナグリプチン	
剤形・含量 : 錠剤（配合錠）・1 錠中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	
文書名 : 1.9 一般的名称に係る文書	
文書作成日 : 10 August 2017	Page 1 of 3
<p style="text-align: center;">Proprietary confidential information</p> <p>© 2017 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</p>	

目 次

目 次	2
1. 一般的名称	3
2. 試験名称	3
3. 販売名	3

1. 一般の名称

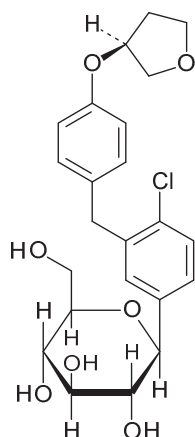
エンパグリフロジン

JAN（日本名）： エンパグリフロジン

JAN（英 名）： Empagliflozin

（平成 25 年 8 月 12 日付薬食審査発 0812 第 5 号）

化学構造式：



INN：empagliflozin（WHO Drug Information Vol. 25, No.3, 2011）

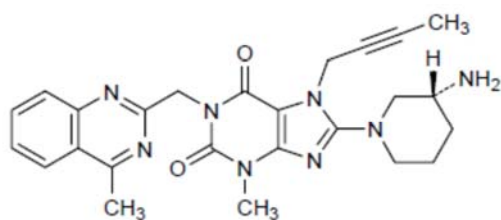
リナグリプチン

JAN（日本名）：リナグリプチン

JAN（英 名）：Linagliptin

（平成 22 年 5 月 27 日付 薬食審査発 0527 第 9 号）

化学構造式：



第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名 : エンパグリフロジン+リナグリプチン	
剤形・含量 : 錠剤（配合錠）・1 錠中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	
文書名 : 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	
文書作成日 : 21 June 2018	Page 1 of 5
<p style="text-align: center;">Proprietary confidential information</p> <p>© 2018 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</p>	

目 次

目 次	2
1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名							
構造式							
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 10mg/5mg 又は 25mg/5mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	トラディアンズ配合錠 AP：1 錠中にエンパグリフロジン 10 mg，リナグリプチン 5 mg を含有。 トラディアンズ配合錠 BP：1 錠中にエンパグリフロジン 25 mg，リナグリプチン 5 mg を含有。						
毒性	<エンパグリフロジン>						
	急性	動物種	投与経路		概略の致死量（mg/kg）		
		マウス♂♀	経口		>2000		
		マウス♂♀	腹腔内		>300～2000		
		ラット♂♀	経口		>2000		
ラット♂♀		腹腔内		>2000			
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
		マウス	13 週間	経口	500, 750, 1000	750	1000 mg/kg/日：尿細管単細胞壊死（雄），死亡 1 例（雄）
		ラット	4 週間	経口	30, 100, 1000	100	1000 mg/kg/日：軟便，トリグリセリド・BUN 増加（雌），ケトン尿，尿量増加（雌），副腎重量増加，雌 1 例 21 日目に死亡（腎盂腎炎・膀胱炎）
		ラット	13 週間	経口	30, 100, 700	100	700 mg/kg/日：軟便，白血球数減少，血中グルコース減少，BUN（雌）・トリグリセリド・無機リン増加，肝重量・副腎重量（雌）・腎重量増加（雌），腎盂腎炎（雄），雌 1 例 11 週目に死亡

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

エンパグリフロジン+リナグリプチン

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

毒性（つづき）

慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	26 週間	経口	30, 100, 700	100	700 mg/kg/日 ：雌 1 例 8 日目・雄 1 例 38 日目に死亡。被毛汚れ、軟便、腹部膨満（雄）、ヘマトクリット減少（雌）、ヘモグロビン減少、ALP・ALT・AST・無機リン増加、Na・Cl（雌）・アルブミン（雄）減少、ケトン尿（雌）
	イヌ	52 週間	経口	10, 30, 100	10	≥30 mg/kg/日 ：体重増加量減少、副腎球状帯空胞化 100 mg/kg/日 ：脱水、消瘦、摂餌量減少、体重減少、Na・Cl 減少、AST 増加、血中グルコース減少、間質性腎炎/尿細管腎症

<リナグリプチン>

急性	動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)
	マウス	経口	♂♀>1000~2000
	マウス	静脈内	♂♀>60
	ラット	経口	♂♀>1000~2000
	ラット	静脈内	♂♀>60~120
	ビーグル犬	経口	♂♀>300
	カニクイザル	経口	♂♀>300

亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	マウス	13 週間	経口	100, 300, 600	100	300mg/kg ：ビリルビン増加 肝細胞淡明化頻度減少、前胃上皮過形成 600mg/kg ：ALP・ALT・AST・ビリルビン増加、肝細胞淡明化頻度減少、腎：尿細管肥大・好塩基性尿細管・尿細管上皮空胞化・尿細管上皮単細胞壊死、前胃：穿孔性潰瘍、上皮過形成・上皮下炎症
	ラット	13 週間	経口	10, 30, 100, 300	30	100mg/kg ：ALP・クレアチニン・尿素増加、肺胞マクロファージ増加、肝細胞淡明化 300mg/kg ：ALP・ALT・AST・ビリルビン・クレアチニン・尿素増加、肺胞マクロファージ増加、肝細胞淡明化

エンパグリフロジン+リナグリプチン

毒性（つづき）	慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見	
		ラット	26 週間	経口	7, 30, 100, 300	30	100mg/kg : ALT・GLDH 増加 300mg/kg : ALT・AST・GLDH 増加, 腎: 好塩基性尿細管・尿細管色素沈着・間質炎症・円柱・腎盂腎炎, 肝: 肝細胞淡明化・小葉中心性肝細胞肥大・小葉中心性リポフスチン沈着・胆管過形成, 肺: 泡沫細胞集簇, 腺胃: び爛・粘膜表層炎症・腺萎縮	
		カンクイザル	52 週間	経口	1, 10, 100	10	100mg/kg : 嘔吐, 脾臓過形成	
副作用	副作用の発現率: 83 例/405 例=20.5%					臨床検査異常発現率: 40 例/405 例=9.9%		
	副作用の種類		例数 (%)			臨床検査異常の種類		例数 (%)
	無症候性細菌尿		11 (2.7)			血中ケトン体増加		26 (6.4)
	膀胱炎		6 (1.5)			リパーゼ増加		5 (1.2)
	便秘		5 (1.2)					
	頻尿		4 (1.0)					
会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社							

1.12 添付資料一覧

CTD No.		タイトル	評価/参考の別
3.2.P 製剤			
3.2.P.1 製剤及び処方			
	3.2.P.1-01		評価
	3.2.P.1-02		評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
	3.2.P.2-01		評価
	3.2.P.2-02		評価
	3.2.P.2-03		評価
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1 製造者	3.2.P.3.1-01		評価
3.2.P.3.2 製造処方	3.2.P.3.2-01		評価
	3.2.P.3.2-02		評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.P.3.3-01		評価
	3.2.P.3.3-02		評価
	3.2.P.3.3-03		評価
	3.2.P.3.3-04		評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	3.2.P.3.4-01		評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.P.3.5-01		評価
3.2.P.4 添加剤の管理			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法	3.2.P.4.1-01		評価
	3.2.P.4.1-02		評価
	3.2.P.4.1-03		評価
	3.2.P.4.1-04		評価
3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)	3.2.P.4.2-01		評価
	3.2.P.4.2-02		評価
	3.2.P.4.2-03		評価
	3.2.P.4.2-04		評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤	3.2.P.4.5-01		評価
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法	3.2.P.5.1-01		評価
	3.2.P.5.1-02		評価
3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)	3.2.P.5.2-01		評価
	3.2.P.5.2-02		評価

CTD No.		タイトル	評価/参考の別
	3.2.P.5.2-03		評価
	3.2.P.5.2-04		評価
	3.2.P.5.2-05		評価
3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション	3.2.P.5.3-01		評価
	3.2.P.5.3-02		評価
3.2.P.5.4 ロット分析	3.2.P.5.4-01		評価
3.2.P.5.5 不純物の特性	3.2.P.5.5-01		評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-01		評価
	3.2.P.5.6-02		評価
	3.2.P.5.6-03		評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質			
	3.2.P.6-01		評価
	3.2.P.6-02		評価
	3.2.P.6-03		評価
3.2.P.7 容器及び施栓系			
	3.2.P.7-01		評価
	3.2.P.7-02		評価
	3.2.P.7-03		評価
	3.2.P.7-04		評価
	3.2.P.7-05		評価
	3.2.P.7-06		評価
	3.2.P.7-07		評価
	3.2.P.7-08		評価
	3.2.P.7-09		評価
	3.2.P.7-10		評価
	3.2.P.7-11		評価
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	3.2.P.8.1-01		評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.P.8.2-01		評価
	3.2.P.8.2-02		評価
3.2.P.8.3 安定性データ	3.2.P.8.3-01		評価
	3.2.P.8.3-02		評価
	3.2.P.8.3-03		評価
	3.2.P.8.3-04		評価

CTD No.		タイトル	評価/参考の別
	3.2.P.8.3-05		評価
	3.2.P.8.3-06		評価
	3.2.P.8.3-07		評価
	3.2.P.8.3-08		評価
	3.2.P.8.3-09		評価

CTD No.		タイトル	評価/参考の別
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	4.2.1.1-01		評価
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用	4.2.2.6-01		評価
	4.2.2.6-02		評価
	4.2.2.6-03		評価
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.2 反復投与毒性試験	4.2.3.2-01		評価
	4.2.3.2-02		評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験	4.2.3.5.2-01		参考
	4.2.3.5.2-02		評価
4.2.3.5.4 幼若動物を用いた試験	4.2.3.5.4-01		評価

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
4.3 参考文献		
	4.3-01	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): assessment report: Forxiga (dapagliflozin), procedure no.: EMEA/H/C/002322 (note: assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted) (18 September 2012, EMA/689976/2012). London: European Medicines Agency (EMA). 2012.
	4.3-02	Guidance for industry: nonclinical safety evaluation of pediatric drug products (February 2006). Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2006.
	4.3-03	Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, Nyska A, Rousseaux C, Nolte T, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system. Toxicol Pathol. 2010;38(7S):5S-81S.
	4.3-04	Okazaki S, Kobayashi J, Tamura K, Nagatani M, Hamasu Y, Sumi N. 52-week oral toxicity study of lactitol (NS-4) in rats followed by 9-week recovery test. Original in Japanese. J Toxicol Sci. 1994;19(Suppl3):377-404.
	4.3-05	Roe FJC. Perspectives in carbohydrate toxicology with special reference to carcinogenicity. Swed Dent J. 1984;8(3):99-111.
	4.3-06	Woutersen RA. Chronic toxicity and carcinogenicity of lactitol in rats: comparison with lactose. Proc of the TNO-CIVO Workshop 'Low Digestibility Carbohydrates', Zeist, 27 - 28 Nov 1986. In: Leegwater DC, Feron VJ, Hermus RJJ, editors. Low-digestibility carbohydrates. Proceedings of a workshop held at the TNO-CIVO Institutes, Zeist, the Netherlands, 27 - 28 November, 1986. Wageningen: Pudoc; 1987. p. 51-60.
	4.3-07	Canagliflozin (Invokana), SGLT2 inhibitor, type 2 diabetes (Janssen Pharmaceuticals): pharmacology/toxicology review, application number: 204042Orig1s000. Website: accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000PharmR.pdf (access date: 21 January 2014) ; Center for Drug Evaluation and Research. 2013.

CTD No.		タイトル	評価/参考の別
5.2 全臨床試験一覧表			
	5.2-01	臨床試験一覧表	
5.3 試験報告書及び関連情報			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書	5.3.1.2-01	Relative bioavailability investigations of a 25 mg BI 10773 / 5 mg linagliptin fixed dose combination (FDC) tablet (formulation A1) including the comparison with its mono-components, the comparison with a second FDC tablet (formulation A3), and the investigation of food (an open-label, randomised, single dose, crossover, Phase I trial in healthy male and female volunteers)	評価
	5.3.1.2-02	Investigation of the effect of food on the bioavailability of empagliflozin / linagliptin fixed dose combination tablet in an open, randomised, single dose, two-way crossover study in healthy Japanese male subjects	評価
	5.3.1.2-03	Bioequivalence of a fixed dose combination tablet of empagliflozin/linagliptin compared with the free combination of empagliflozin tablet and linagliptin tablet in healthy male and female subjects (an open-label, randomised, single-dose, crossover study)	評価
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書	5.3.1.4-01		参考
	5.3.1.4-02		参考
	5.3.1.4-03		参考
	5.3.1.4-04		参考
	5.3.1.4-05		参考
	5.3.1.4-06		参考
	5.3.1.4-07		参考
	5.3.1.4-08		参考
	5.3.1.4-09		参考
	5.3.1.4-10		参考
	5.3.1.4-11		参考
	5.3.1.4-12		参考

CTD No.		タイトル	評価/参考の別
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	5.3.2.2-01		評価
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書			
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書	5.3.3.4-01	Relative bioavailability of multiple doses BI 10773 50 mg and linagliptin 5 mg after concomitant administration compared to multiple doses of BI 10773 50 mg and linagliptin 5 mg administered alone to healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study)	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	5.3.5.1-01	A phase III, randomised, double-blind, parallel group, 24-week study to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg and linagliptin 5 mg fixed dose combination compared with empagliflozin 10 mg plus placebo and a 52-week study to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 25 mg and linagliptin 5 mg fixed dose combination compared with empagliflozin 25 mg plus placebo	評価
	5.3.5.1-02	A phase III, randomised, double-blind, parallel group, 52-week study to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin and linagliptin fixed dose combination compared with linagliptin plus placebo in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with insufficient glycaemic control after 16 weeks treatment with once daily linagliptin 5 mg.	評価
	5.3.5.1-03	A phase III randomised, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of BI 10773 25 mg/linagliptin 5 mg and BI 10773 10 mg/linagliptin 5 mg Fixed Dose Combination tablets compared with the individual components (BI 10773 25 mg, BI 10773 10 mg, and linagliptin 5 mg) for 52 weeks in treatment naïve and metformin treated patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control	参考
	5.3.5.1-04	A phase III, randomised, double-blind, parallel group, 24 week study to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg and 25 mg compared to placebo, all administered as oral fixed dose combinations with linagliptin 5 mg, in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control after 16 weeks treatment with linagliptin 5 mg once daily on metformin background therapy.	参考
	5.3.5.1-05	A phase III, randomised, double-blind, parallel group study to evaluate efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combinations with empagliflozin 10 mg or 25 mg for 24 weeks, in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control after 16 weeks treatment with empagliflozin 10 mg or 25 mg once daily on metformin background therapy.	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書	5.3.5.3-01	Integrated summary of Safety (ISS) tables	評価
	5.3.5.3-02	Integrated summary of Safety (ISS) listings	評価
	5.3.5.3-03	Integrated summary of Safety (ISS) tables_final	評価
	5.3.5.3-04	Integrated summary of Safety (ISS) listings_final	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書	5.3.5.4-01	Additional analysis on Trial 1275.19	評価
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
	5.3.6-01	ジャディアンス錠新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(第5回)	参考
	5.3.6-02	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Jardiance, reporting interval 18 Apr 2016-17 Oct 2016)	参考
	5.3.6-03	トラゼンタ錠新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(第9回)	参考
	5.3.6-04	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Trajenta and Jentadueto, reporting interval 03 May 2016-02 May 2017)	参考
	5.3.6-05	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Glyxambi, reporting interval 11 Nov 2016-10 May 2017)	参考

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
5.4 参考文献		
	5.4-01	International Diabetes Federation (IDF). IDF diabetes atlas. Website:diabetesatlas.org/ (access date: 29 September 2016) ; 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation (IDF). 2015.
	5.4-02	平成24年国民健康・栄養調査(厚生労働省)
	5.4-03	平成27年国民健康・栄養調査(厚生労働省)
	5.4-04	日本糖尿病学会編・著:糖尿病治療ガイド2016-2017, 文光堂, 2016
	5.4-05	糖尿病診療ガイドライン2016
	5.4-06	Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):1239-1246.
	5.4-07	Bailey CJ, Kodack M. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2011;65(3):314-322.
	5.4-08	Garcia-Perez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. Diabetes Ther. 2013;4(2):175-194.
	5.4-09	Melikian C, White J, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. Clin Ther. 2002;24(3):460-467.
	5.4-10	Thayer S, Arondekar B, Harley C, Darkow TE. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulfonylurea. Ann Pharmacother. 2010;44(5):791-799.
	5.4-11	今井良, 田中慎治, 岩崎充博, 本田洋一郎. ビオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠(メタクト®配合錠)の特定使用成績調査結果, Jpn pharmacol ther(薬理と治療), 2015; 43(3):363-76.
	5.4-12	Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2012;28(6):969-977.
	5.4-13	Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes (December 2008). Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2008.
	5.4-14	平成28年国民健康・栄養調査(厚生労働省)

提出しない資料一覧

CTD No.	タイトル
M3	品質に関する文書
3.2.S	原薬
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.4.6	新規添加剤
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献
M4	非臨床試験報告書
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.1	分析方法及びバリデーション報告書
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
M5	臨床試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.3	<i>In vitro-In vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録