ジャディアンス錠 10mg

に関する資料

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

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

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
剤形・含量：	錠剤・10 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：	8 October 2021

Proprietary confidential information
© 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　起原又は発見の経緯 3
2.　開発の経緯 3
2.1　品質に関する試験の概略 3
2.2　非臨床試験の概略 3
2.3　臨床試験の概略 4
2.4　申請効能以外の開発状況 4

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 起原又は発見の経緯

エンパグリフロジンは，ベーリンガーインゲルハイム社が開発した経口投与可能な強力かつ選択性の高いナトリウム-グルコース共役輸送担体 2（SGLT2）阻害薬である。エンパグリフロジン（販売名ジャディアンス®）は，2 型糖尿病治療薬として全世界的に製造販売承認されており，日本では 2014 年 12 月に承認，2015 年 2 月より販売されている。さらに，米国，カナダ及びオーストラリアを含む 50 カ国（2021 年 9 月時点）では，2 型糖尿病患者の心血管アウトカムを評価するために実施された試験（1245.25 試験［EMPA-REG OUTCOME®］）の結果に基づき，「確定された心血管疾患を合併する 2 型糖尿病患者の心血管死のリスク減少」の効能・効果でも承認されている。また，欧州を含む 58 カ国（2021 年 9 月時点）では，効能・効果に修正が加えられ，国によっては, 添付文書の臨床試験の項に 1245.25 試験の心血管アウトカムの結果が明記されている。

2. 開発の経緯

1245.25 試験は，米国食品医薬品局（FDA）の「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価に関する新基準」に従って長期投与時の安全性を検討するため，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象として実施されたイベント主導型，国際共同，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験であった。当該試験結果に基づき，慢性心不全への適応拡大に向けた開発を開始した。

本剤の慢性心不全に対する開発において実施した試験は臨床試験のみであり，これらの種類及び実施期間を［図 2: 1］に示す。

なお，医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言における PMDA からの助言，及びそれらの反映を含む開発の経緯の詳細は［CTD2.5_1.1 項］に記載した。

資料の種類					CTD番号
臨床	第III相	比較対照試験（1245.121）	駆出率が低下した慢性心不全患者を対象としたプラセボ対象二重盲検国際共同試験（EMPEROR-Reduced試験）	[redacted]	5.3.5.1-01
		比較対照試験（1245.25）	心血管系リスクを有する2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対象二重盲検国際共同心血管系安全性試験（EMPA-REG OUTCOME試験）		5.3.5.1-02

図 2: 1 開発の経緯図

2.1 品質に関する試験の概略

品質に関する新たな試験は実施していない。

2.2 非臨床試験の概略

非臨床試験として，既公表文献の結果を用いて，*in vitro* における患者由来組織への作用や心不全に関する様々な動物モデルを用いた試験によって，エンパグリフロジンの有効性を検討した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

なお，その他の薬理，薬物動態，及び毒性試験成績は，2 型糖尿病に対する治療薬としての承認申請時に提出済みである。

2.3 臨床試験の概略

本申請の臨床データパッケージは，開発の経緯図［図 2: 1］に示した 1245.121 試験及び 1245.25 試験の 2 試験で構成される。これらの試験結果に基づき，このたび［表 2.3: 1］に示す効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更申請に至った。

なお，臨床試験結果の詳細は CTD 第 2 部，及び本剤の有効性，安全性に基づく有用性に関しては，［CTD2.5_6 項］をそれぞれ参照のこと。

表 2.3: 1 申請内容の概略（下線部：変更箇所）

効能又は効果（案）	<ジャディアンス錠 10mg・25mg> 2 型糖尿病 <ジャディアンス錠 10mg> 慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
用法及び用量（案）	<2 型糖尿病> 通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25mg1 日 1 回に増量することができる。 <慢性心不全> 通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

2.4 申請効能以外の開発状況

現在，国内においては慢性腎不全に対する本剤の有効性及び安全性を検討する国際共同第 III 相臨床試験が実施されている。また，インスリン抵抗性を伴う難治性糖尿病の患者（インスリン抵抗性，脂肪萎縮性糖尿病）に対する医師主導治験が実施されている。

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
剤形・含量：	錠剤・10 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：	8 October 2021

Proprietary confidential information
© 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1. 外国における使用状況 3
2. 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

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 外国における使用状況

2014 年 4 月以降，エンパグリフロジン（ジャディアンス錠 10 mg 及び同錠 25 mg）は，成人 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する，食事及び運動療法の補助療法としてオーストラリア（2014 年 4 月），欧州連合（以下 EU，2014 年 5 月承認），米国（2014 年 8 月承認）を含む 110 カ国で承認されている（2021 年 9 月時点，以下同様）。国内においても，「2 型糖尿病」の効能・効果にて 2014 年 12 月に承認された。

その他に，心血管アウトカム試験（EMPA-REG OUTCOME®）に基づき，米国，カナダ，オーストラリアなどの 50 カ国で「確定された心血管疾患を合併する 2 型糖尿病患者の心血管死のリスク減少」の効能・効果で承認された。EU を含む 58 カ国では，効能・効果に修正が加えられたり，国によっては，臨床試験の項に心血管アウトカム試験の肯定的な結果が明記された。

慢性心不全に関する適応は，EU（2021 年 6 月承認），英国（2021 年 7 月承認），米国（2021 年 8 月承認）を含む 16 カ国で承認されている。

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（2021 年 6 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（2021 年 8 月版）及び邦訳を添付する［CTD1.6-04］。

COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	Jardiance
[redacted]	Empagliflozin
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	

[redacted]

非開示情報のため，2-61頁削除

CCDS NO. [redacted] [redacted] **20**[redacted]

[redacted]

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jardiance 10 mg film-coated tablets
Jardiance 25 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Jardiance 10 mg film-coated tablets

Each tablet contains 10 mg empagliflozin.

Excipients with known effect
Each tablet contains lactose monohydrate equivalent to 154.3 mg lactose anhydrous.
Each tablet contains less than 1 mmol sodium (23 mg), that is to say essentially 'sodium free'.

Jardiance 25 mg film-coated tablets

Each tablet contains 25 mg empagliflozin.

Excipients with known effect
Each tablet contains lactose monohydrate equivalent to 107.4 mg lactose anhydrous.
Each tablet contains less than 1 mmol sodium (23 mg), that is to say essentially 'sodium free'.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Jardiance 10 mg film-coated tablets

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

Jardiance 25 mg film-coated tablets

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

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Type 2 diabetes mellitus

Jardiance is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise
- as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance
- in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes

For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.

Heart failure

Jardiance is indicated in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction.

4.2 Posology and method of administration

Posology

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

Heart failure
The recommended dose is 10 mg empagliflozin once daily.

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

If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers; however, a double dose should not be taken on the same day.

Special populations
Renal impairment
In patients with type 2 diabetes mellitus, the glycaemic efficacy of empagliflozin is dependent on renal function. For dose adjustment recommendations according to eGFR or CrCL refer to Table 1.

Table 1: Dose adjustment recommendations[a]

Indication	**eGFR [ml/min/1.73 m²] or CrCL [ml/min]**	**Total daily dose**
Type 2 diabetes mellitus	≥60	Initiate with 10 mg empagliflozin. In patients tolerating 10 mg empagliflozin and requiring additional glycaemic control, the dose can be increased to 25 mg empagliflozin.
	45 to <60	Do not initiate empagliflozin. Continue with 10 mg empagliflozin in patients already taking Jardiance.
	<45	Empagliflozin is not recommended.
Heart failure (with or without type 2 diabetes mellitus)	≥20	Recommended daily dose is 10 mg empagliflozin.
	<20	Empagliflozin is not recommended.

[a] See sections 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2

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

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

For treatment of heart failure in patients with or without type 2 diabetes mellitus, empagliflozin 10 mg may be initiated or continued down to an eGFR of 20 ml/min/1.73 m^2 or CrCl of 20 ml/min.

Empagliflozin should not be used in patients with end stage renal disease (ESRD) or in patients on dialysis. There are insufficient data to support use in these patients (see sections 4.4, 5.1 and 5.2).

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

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

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

Method of administration

The tablets can be taken with or without food, swallowed whole with water.

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Ketoacidosis

Rare cases of ketoacidosis, including life-threatening and fatal cases, have been reported in patients with diabetes mellitus 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 ketoacidosis is more likely to occur with higher doses of empagliflozin.

The risk of ketoacidosis 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 ketoacidosis 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. Monitoring of ketones is recommended in these patients. Measurement of

blood ketone levels is preferred to urine. Treatment with empagliflozin may be restarted when the ketone values are normal and 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 ketoacidosis 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 ketoacidosis while on SGLT-2 inhibitor treatment is not recommended, unless another clear precipitating factor is identified and resolved.

Jardiance should not be used for treatment of patients with type 1 diabetes. Data from a clinical trial program in patients with type 1 diabetes showed increased ketoacidosis occurrence with common frequency in patients treated with empagliflozin 10 mg and 25 mg as an adjunct to insulin compared to placebo.

Renal impairment

Empagliflozin should not be used in patients with ESRD or in patients on dialysis. There are insufficient data to support use in these patients (see sections 4.2, 5.1 and 5.2).

Type 2 diabetes mellitus
As glycaemic control depends on renal function, Jardiance should not be initiated in patients with an eGFR below 60 ml/min/1.73 m^2 or CrCl <60 ml/min. In patients tolerating empagliflozin whose eGFR is persistently below 60 ml/min/1.73 m^2 or CrCl <60 ml/min, the dose of empagliflozin should be adjusted to or maintained at 10 mg once daily. Empagliflozin is not recommended when eGFR is persistently below 45 ml/min/1.73 m^2 or CrCl persistently below 45 ml/min (see sections 4.2, 4.8, 5.1 and 5.2).

Heart failure
Jardiance is not recommended in patients with eGFR <20 ml/min/1.73 m^2.

Monitoring of renal function

Assessment of renal function is recommended as follows:
- Prior to empagliflozin initiation and periodically during treatment, i.e. at least yearly (see sections 4.2, 4.8, 5.1 and 5.2).
- Prior to initiation of any concomitant medicinal product that may have a negative impact on renal function.

Risk for volume depletion

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

In case of conditions that may lead to fluid loss (e.g. gastrointestinal illness), careful monitoring of volume status (e.g. physical examination, blood pressure measurements, laboratory tests including

haematocrit) and electrolytes is recommended for patients receiving empagliflozin. Temporary interruption of treatment with empagliflozin should be considered until the fluid loss is corrected.

Elderly

The effect of empagliflozin on urinary glucose excretion is associated with osmotic diuresis, which could affect the hydration status. Patients aged 75 years and older may be at an increased risk of volume depletion. A higher number of these patients treated with empagliflozin had adverse reactions related to volume depletion as compared to placebo (see section 4.8). 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 in patients aged 85 years and older is limited. Initiation of empagliflozin therapy in this population is not recommended (see section 4.2).

Complicated urinary tract infections

Cases of complicated urinary tract infections including pyelonephritis and urosepsis have been reported in patients treated with empagliflozin (see section 4.8). Temporary interruption of empagliflozin should be considered in patients with complicated urinary tract infections.

Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene)

Cases of necrotising fasciitis of the perineum, (also known as Fournier's gangrene), have been reported in female and male patients with diabetes mellitus taking SGLT2 inhibitors. This is a rare but serious and potentially life-threatening event that requires urgent surgical intervention and antibiotic treatment.

Patients should be advised to seek medical attention if they experience a combination of symptoms of pain, tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, with fever or malaise. Be aware that either uro-genital infection or perineal abscess may precede necrotising fasciitis. If Fournier´s gangrene is suspected, Jardiance should be discontinued and prompt treatment (including antibiotics and surgical debridement) should be instituted.

Lower limb amputations

An increase in cases of lower limb amputation (primarily of the toe) has been observed in 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.

Elevated haematocrit

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

Urine laboratory assessments

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

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

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

Lactose

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

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

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

Pharmacokinetic interactions

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

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

The effect of UGT induction (e.g. induction by rifampicin or phenytoin) on empagliflozin has not been studied. Co-treatment with known inducers of UGT enzymes is not recommended due to a potential risk of decreased efficacy. If an inducer of these UGT enzymes must be co-administered, monitoring of glycaemic control to assess response to Jardiance is appropriate.

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.

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

Interaction studies 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
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.

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

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

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

Breast-feeding

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

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Type 2 diabetes mellitus
A total of 15,582 patients with type 2 diabetes were included in clinical studies to evaluate the safety of empagliflozin, of which 10,004 patients received empagliflozin, either alone or in combination with metformin, a sulphonylurea, pioglitazone, DPP-4 inhibitors, or insulin.

In 6 placebo-controlled trials of 18 to 24 weeks duration, 3,534 patients were included of which 1,183 were treated with placebo and 2,351 with empagliflozin. The overall incidence of adverse events in patients treated with empagliflozin was similar to placebo. The most frequently reported adverse reaction was hypoglycaemia when used with sulphonylurea or insulin (see description of selected adverse reactions).

Heart failure
The EMPEROR-Reduced study included 3730 patients with heart failure and reduced ejection fraction treated with empagliflozin 10 mg or placebo. Approximately half of the patients had type 2 diabetes mellitus. The most frequent adverse reaction was volume depletion (empagliflozin 10 mg: 10.6%. placebo: 9.9%). Major hypoglycaemia (events requiring assistance) was observed only in patients with diabetes mellitus.

The overall safety profile of empagliflozin was generally consistent across the studied indications. No new adverse reactions were identified in the EMPEROR-Reduced heart failure study.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions classified by system organ class and MedDRA preferred terms reported in patients who received empagliflozin in placebo-controlled studies are presented in the table below (Table 2).

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

Table 2: Tabulated list of adverse reactions (MedDRA) from reported placebo-controlled studies and from post-marketing experience

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Infections and infestations		Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infection[a] Urinary tract infection (including pyelonephritis and urosepsis)[a]		Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier´s gangrene)[b,*]
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia (when used with sulphonylurea or insulin)[a]	Thirst		Diabetic ketoacidosis[*]
Gastrointestinal disorders		Constipation		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus (generalised) Rash	Urticaria Angioedema	
Vascular disorders	Volume depletion[a]			
Renal and urinary disorders		Increased urination[a]	Dysuria	
Investigations		Serum lipids increased[a]	Blood creatinine increased/ Glomerular filtration rate decreased[a] Haematocrit increased[a]	

[a] see subsections below for additional information

[b] In the EMPEROR-Reduced heart failure study, one case (<0.1%) of necrotising fasciitis of the perineum (Fournier´s gangrene) was observed in a patient with heart failure and diabetes mellitus treated with empagliflozin.

* see section 4.4

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia

The frequency of hypoglycaemia depended on the background therapy in the respective studies and was similar for empagliflozin and placebo as monotherapy, add-on to metformin, add-on to pioglitazone with or without metformin, as add-on to linagliptin and metformin, and as adjunct to standard care therapy and for the combination of empagliflozin with metformin in drug-naïve patients compared to those treated with empagliflozin and metformin as individual components. An increased frequency was noted when given as add-on to metformin and a sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 16.1%, empagliflozin 25 mg: 11.5%, placebo: 8.4%), add-on to basal insulin with or without metformin and with or without a 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).

In the EMPEROR-Reduced heart failure study, similar frequency of hypoglycaemia was noted when used add-on to sulphonylurea or insulin (empagliflozin 10 mg: 4.2%, placebo: 4.6%).

Major hypoglycaemia (events requiring assistance)
No increase in major hypoglycaemia was observed with empagliflozin compared to placebo as monotherapy, add-on to metformin, add-on to metformin and a sulphonylurea, add-on to pioglitazone with or without metformin, add-on to linagliptin and metformin, as adjunct to standard care therapy and for the combination of empagliflozin with metformin in drug-naïve patients compared to those treated with empagliflozin and metformin as individual components. An increased frequency was noted when given as add-on to basal insulin with or without metformin and with or without a 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: 0.5%, empagliflozin 25 mg: 0.5%, placebo: 0.5% during initial 18 weeks treatment when insulin could not be adjusted; empagliflozin 10 mg: 1.6%, empagliflozin 25 mg: 0.5%, placebo: 1.6% over the 52-week trial).

In the EMPEROR-Reduced heart failure study, major hypoglycaemia was observed only in patients with diabetes mellitus when used as add-on to sulphonylurea or insulin (empagliflozin 10 mg: 1.2%, placebo: 1.5%).

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infection
Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infections were reported more frequently in patients treated with empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4.0%, empagliflozin 25 mg: 3.9%) compared to placebo (1.0%). These infections were reported more frequently in females treated with empagliflozin compared to placebo, and the difference in frequency was less pronounced in males. The genital tract infections were mild or moderate in intensity.

In the EMPEROR-Reduced heart failure study, the frequency of these infections was more pronounced in patients with diabetes mellitus (empagliflozin 10 mg: 1.9%; placebo: 0.4%) than in patients without diabetes mellitus (empagliflozin 10 mg: 1.4%; placebo: 0.9%) when treated with empagliflozin compared to placebo.

Increased urination
Increased urination (including the predefined terms pollakiuria, polyuria, and nocturia) was observed at higher frequencies in patients treated with empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.5%, 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 similar for placebo and empagliflozin (<1%).

In the EMPEROR-Reduced heart failure study, increased urination was observed at similar frequencies in patients treated with empagliflozin and placebo (empagliflozin 10 mg: 0.7%, placebo 0.4%).

Urinary tract infection
The overall frequency of urinary tract infection reported as adverse event was similar in patients treated with empagliflozin 25 mg and placebo (7.0% and 7.2%) and higher in 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 (mild, moderate, severe) of urinary tract infection was similar in patients treated with empagliflozin and placebo. Urinary tract infection was reported more frequently in females treated with empagliflozin compared to placebo; there was no difference in males.

Volume depletion
The overall frequency of volume depletion (including the predefined terms blood pressure (ambulatory) decreased, blood pressure systolic decreased, dehydration, hypotension, hypovolaemia, orthostatic hypotension, and syncope) was similar in patients treated with empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0.6%, 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
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%).
Initial increases in creatinine and initial decreases in estimated glomerular filtration rates in patients treated with empagliflozin were generally transient during continuous treatment or reversible after drug discontinuation of treatment.
Consistently, in the EMPA-REG OUTCOME study, patients treated with empagliflozin experienced an initial fall in eGFR (mean: 3 ml/min/1.73 m^2). Thereafter, eGFR was maintained during continued treatment. Mean eGFR returned to baseline after treatment discontinuation suggesting acute haemodynamic changes may play a role in these renal function changes.

Serum lipids increased
Mean percent increases from baseline for empagliflozin 10 mg and 25 mg versus placebo, respectively, were total cholesterol 4.9% and 5.7% versus 3.5%; HDL-cholesterol 3.3% and 3.6% versus 0.4 %; LDL-cholesterol 9.5% and 10.0% versus 7.5%; triglycerides 9.2% and 9.9% versus 10.5%.

Haematocrit increased
Mean changes from baseline in haematocrit were 3.4% and 3.6% for empagliflozin 10 mg and 25 mg, respectively, compared to 0.1% for placebo. In the EMPA-REG Outcome study, haematocrit values returned towards baseline values after a follow-up period of 30 days after treatment stop.

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 in healthy volunteers and multiple daily doses of up to 100 mg empagliflozin in patients with type 2 diabetes did not show any toxicity. Empagliflozin increased urine glucose excretion leading to an increase in urine volume. The observed increase in urine volume was not dose-dependent and is not clinically meaningful. There is no experience with doses above 800 mg in humans.

Therapy

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, ATC code: A10BK03

Mechanism of action

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

Empagliflozin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes by reducing renal glucose reabsorption. The amount of glucose removed by the kidney through this glucuretic mechanism is dependent on blood glucose concentration and GFR. Inhibition of SGLT2 in patients with type 2 diabetes and hyperglycaemia leads to excess glucose excretion in the urine. In 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 is continuous over the 24 hour dosing interval. Increased urinary glucose excretion was maintained at the end of the 4-week treatment period, averaging approximately 78 g/day. Increased urinary glucose excretion resulted in an immediate reduction in plasma glucose levels in patients with type 2 diabetes.

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

Empagliflozin also reduces sodium reabsorption and increases the delivery of sodium to the distal tubule. This may influence several physiological functions including, but not restricted to, increasing tubuloglomerular feedback and reducing intraglomerular pressure, lowering both pre- and afterload of the heart, and downregulating of sympathetic activity.

Clinical efficacy and safety

Type 2 diabetes mellitus
Both improvement of glycaemic control and reduction of cardiovascular morbidity and mortality are an integral part of the treatment of type 2 diabetes.

Glycaemic efficacy and cardiovascular outcomes have been assessed in a total of 14,663 patients with type 2 diabetes who were treated in 12 double-blind, placebo- and active-controlled clinical studies, of which 9,295 received empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4,165 patients; empagliflozin 25 mg: 5,130 patients). Five studies had treatment durations of 24 weeks; extensions of those and other studies had patients exposed to empagliflozin for up to 102 weeks.

Treatment with empagliflozin as monotherapy and in combination with metformin, pioglitazone, a sulphonylurea, DPP-4 inhibitors, and insulin lead to clinically relevant improvements in HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), body weight, and systolic and diastolic blood pressure. Administration of empagliflozin 25 mg resulted in a higher proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7% and fewer patients needing glycaemic rescue compared to empagliflozin 10 mg and placebo. Higher baseline HbA1c was associated with a greater reduction in HbA1c. In addition, empagliflozin as adjunct to standard care therapy reduced cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease.

Monotherapy

The efficacy and safety of empagliflozin as monotherapy was evaluated in a double-blind, placebo- and active-controlled study of 24 weeks duration in treatment-naïve patients. Treatment with empagliflozin resulted in a statistically significant ($p<0.0001$) reduction in HbA1c compared to placebo (Table 3) and a clinically meaningful decrease in FPG.
In a pre-specified analysis of patients (N=201) with a baseline HbA1c ≥8.5%, treatment resulted in a reduction in HbA1c from baseline of -1.44% for empagliflozin 10 mg, -1.43% for empagliflozin 25 mg, -1.04% for sitagliptin, and an increase of 0.01% for placebo.
In the double-blind placebo-controlled extension of this study, reductions of HbA1c, body weight and blood pressure were sustained up to Week 76.

Table 3: Efficacy results of a 24 week placebo-controlled study of empagliflozin as monotherapy[a]

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

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

Combination therapy

Empagliflozin as add-on to metformin, sulphonylurea, pioglitazone

Empagliflozin as add-on to metformin, metformin and a sulphonylurea, or pioglitazone with or without metformin resulted in statistically significant ($p<0.0001$) reductions in HbA1c and body weight compared to placebo (Table 4). In addition it resulted in a clinically meaningful reduction in FPG, systolic and diastolic blood pressure compared to placebo.

In the double-blind placebo-controlled extension of these studies, reduction of HbA1c, body weight and blood pressure were sustained up to Week 76.

Table 4: Efficacy results of 24 week placebo-controlled studies[a]

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

SBP (mmHg)[2]			
Baseline (mean)	128.8	128.7	129.3
Change from baseline[1]	-1.4	-4.1	-3.5
Difference from placebo[1] (95% CI)		-2.7 (-4.6, -0.8)	-2.1 (-4.0, -0.2)
Add-on to pioglitazone +/- metformin therapy			
	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.16	8.07	8.06
Change from baseline[1]	-0.11	-0.59	-0.72
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.48* (-0.69, -0.27)	-0.61* (-0.82, -0.40)
N	155	151	160
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	7.7	24	30
N	165	165	168
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	78.1	77.97	78.93
Change from baseline[1]	0.34	-1.62	-1.47
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-1.95* (-2.64, -1.27)	-1.81* (-2.49, -1.13)
N	165	165	168
SBP (mmHg)[3]			
Baseline (mean)	125.7	126.5	126
Change from baseline[1]	0.7	-3.1	-4.0
Difference from placebo[1] (95% CI)		-3.9 (-6.23, -1.50)	-4.7 (-7.08, -2.37)

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

[1] Mean adjusted for baseline value

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

[3] LOCF, values after antihypertensive rescue censored

* p-value <0.0001

In combination with metformin in drug-naïve patients

A factorial design study of 24 weeks duration was conducted to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin in drug-naïve patients. Treatment with empagliflozin in combination with metformin (5 mg and 500 mg; 5 mg and 1000 mg; 12.5 mg and 500 mg, and 12.5 mg and 1000 mg given twice daily) provided statistically significant improvements in HbA1c (Table 5) and led to greater reductions in FPG (compared to the individual components) and body weight (compared to metformin).

Table 5: Efficacy results at 24 week comparing empagliflozin in combination with metformin to the individual components[a]

	Empagliflozin 10 mg[b]			Empagliflozin 25 mg[b]			Metformin[c]	
	+ Met 1000 mg[c]	+ Met 2000 mg[c]	No Met	+ Met 1000 mg[c]	+ Met 2000 mg[c]	No Met	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Baseline (mean)	8.68	8.65	8.62	8.84	8.66	8.86	8.69	8.55
Change from baseline[1]	-1.98	-2.07	-1.35	-1.93	-2.08	-1.36	-1.18	-1.75
Comparison vs. empa (95% CI)[1]	-0.63* (-0.86, -0.40)	-0.72* (-0.96, -0.49)		-0.57* (-0.81, -0.34)	-0.72* (-0.95, -0.48)			
Comparison vs. met (95% CI)[1]	-0.79* (-1.03, -0.56)	-0.33* (-0.56, -0.09)		-0.75* (-0.98 -0.51)	-0.33* (-0.56, -0.10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

[1] mean adjusted for baseline value

[a] Analyses were performed on the full analysis set (FAS) using an observed cases (OC) approach

[b] Given in two equally divided doses per day when given together with metformin

[c] Given in two equally divided doses per day

*$p \leq 0.0062$ for HbA1c

Empagliflozin in patients inadequately controlled with metformin and linagliptin

In patients inadequately controlled with metformin and linagliptin 5 mg, treatment with both empagliflozin 10 mg or 25 mg resulted in statistically significant ($p<0.0001$) reductions in HbA1c and body weight compared to placebo (Table 6). In addition it resulted in clinically meaningful reductions in FPG, systolic and diastolic blood pressure compared to placebo.

Table 6: Efficacy results of a 24 week placebo-controlled study in patients inadequately controlled with metformin and linagliptin 5 mg

Add-on to metformin and linagliptin 5 mg			
	Placebo[5]	**Empagliflozin[6]**	
		10 mg	**25 mg**
N	106	109	110
HbA1c (%)[3]			
Baseline (mean)	7.96	7.97	7.97
Change from baseline[1]	0.14	-0.65	-0.56
Difference from placebo (95% CI)		-0.79* (-1.02, -0.55)	-0.70* (-0.93, -0.46)
N	100	100	107
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	17.0	37.0	32.7
N	106	109	110
Body Weight (kg)[3]			
Baseline (mean)	82.3	88.4	84.4
Change from baseline[1]	-0.3	-3.1	-2.5
Difference from placebo (95% CI)		-2.8* (-3.5, -2.1)	-2.2* (-2.9, -1.5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)[4]			
Baseline (mean)	130.1	130.4	131.0
Change from baseline[1]	-1.7	-3.0	-4.3
Difference from placebo (95% CI)		-1.3 (-4.2, 1.7)	-2.6 (-5.5, 0.4)

[1] Mean adjusted for baseline value
[2] Not evaluated for statistical significance; not part of sequential testing procedure for the secondary endpoints
[3] MMRM model on FAS (OC) included baseline HbA1c, baseline eGFR (MDRD), geographical region, visit, treatment, and treatment by visit interaction. For weight, baseline weight was included.
[4] MMRM model included baseline SBP and baseline HbA1c as linear covariate(s), and baseline eGFR, geographical region, treatment, visit, and visit by treatment interaction as fixed effects.
[5] Patients randomized to the placebo group were receiving the placebo plus linagliptin 5 mg with background metformin
[6] Patients randomized to the empagliflozin 10 mg or 25 mg groups were receiving empagliflozin 10 mg or 25 mg and linagliptin 5 mg with background metformin
* p-value <0.0001

In a pre-specified subgroup of patients with baseline HbA1c greater or equal than 8.5% the reduction from baseline in HbA1c was -1.3% with empagliflozin 10 mg or 25 mg at 24 weeks (p<0.0001) compared to placebo.

Empagliflozin 24 months data, as add-on to metformin in comparison to glimepiride
In a study comparing the efficacy and safety of empagliflozin 25 mg versus glimepiride (up to 4 mg per day) in patients with inadequate glycaemic control on metformin alone, treatment with empagliflozin daily resulted in superior reduction in HbA1c (Table 7), and a clinically meaningful reduction in FPG, compared to glimepiride. Empagliflozin daily resulted in a statistically significant reduction in body weight, systolic and diastolic blood pressure and a statistically significantly lower proportion of patients with hypoglycaemic events compared to glimepiride (2.5% for empagliflozin, 24.2% for glimepiride, p<0.0001).

Table 7: Efficacy results at 104 week in an active controlled study comparing empagliflozin to glimepiride as add-on to metformin[a]

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

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

[b] Up to 4 mg glimepiride

[1] Mean adjusted for baseline value

[2] LOCF, values after antihypertensive rescue censored

* p-value <0.0001 for non-inferiority, and p-value = 0.0153 for superiority

** p-value <0.0001

Add-on to insulin therapy

Empagliflozin as add-on to multiple daily insulin

The efficacy and safety of empagliflozin as add-on to multiple daily insulin with or without concomitant metformin therapy was evaluated in a double-blind, placebo-controlled trial of 52 weeks duration. During the initial 18 weeks and the last 12 weeks, the insulin dose was kept stable, but was adjusted to achieve pre-prandial glucose levels <100 mg/dl [5.5 mmol/l], and post-prandial glucose levels <140 mg/dl [7.8 mmol/l] between Weeks 19 and 40.

At Week 18, empagliflozin provided statistically significant improvement in HbA1c compared with placebo (Table 8).

At Week 52, treatment with empagliflozin resulted in a statistically significant decrease in HbA1c and insulin sparing compared with placebo and a reduction in FPG and body weight.

Table 8: Efficacy results at 18 and 52 weeks in a placebo-controlled study of empagliflozin as add on to multiple daily doses of insulin with or without metformin

	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	188	186	189
HbA1c (%) at week 18			
Baseline (mean)	8.33	8.39	8.29
Change from baseline[1]	-0.50	-0.94	-1.02
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.44* (-0.61, -0.27)	-0.52* (-0.69, -0.35)
N	115	119	118
HbA1c (%) at week 52[2]			
Baseline (mean)	8.25	8.40	8.37
Change from baseline[1]	-0.81	-1.18	-1.27
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.38*** (-0.62, -0.13)	-0.46* (-0.70, -0.22)
N	113	118	118
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7% at week 52	26.5	39.8	45.8
N	115	118	117
Insulin dose (IU/day) at week 52[2]			
Baseline (mean)	89.94	88.57	90.38
Change from baseline[1]	10.16	1.33	-1.06
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-8.83# (-15.69, -1.97)	-11.22** (-18.09, -4.36)
N	115	119	118
Body Weight (kg) at week 52[2]			
Baseline (mean)	96.34	96.47	95.37
Change from baseline[1]	0.44	-1.95	-2.04
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-2.39* (-3.54, -1.24)	-2.48* (-3.63, -1.33)

[1] Mean adjusted for baseline value

[2] Week 19-40: treat-to-target regimen for insulin dose adjustment to achieve pre-defined glucose target levels (pre-prandial <100 mg/dl (5.5 mmol/l), post-prandial <140 mg/dl (7.8 mmol/l)

* p-value <0.0001

** p-value = 0.0003

*** p-value = 0.0005

p-value = 0.0040

Empagliflozin as add-on to basal insulin

The efficacy and safety of empagliflozin as add-on to basal insulin with or without metformin and/or a sulphonylurea was evaluated in a double-blind, placebo-controlled trial of 78 weeks duration. During the initial 18 weeks the insulin dose was kept stable, but was adjusted to achieve a FPG <110 mg/dl in the following 60 weeks.

At week 18, empagliflozin provided statistically significant improvement in HbA1c (Table 9).

At 78 weeks, empagliflozin resulted in a statistically significant decrease in HbA1c and insulin sparing compared to placebo. Furthermore, empagliflozin resulted in a reduction in FPG, body weight, and blood pressure.

Table 9: Efficacy results at 18 and 78 weeks in a placebo-controlled study of empagliflozin as add-on to basal insulin with or without metformin or a sulphonylurea[a]

	Placebo	**Empagliflozin 10 mg**	**Empagliflozin 25 mg**
N	125	132	117
HbA1c (%) at week 18			
Baseline (mean)	8.10	8.26	8.34
Change from baseline[1]	-0.01	-0.57	-0.71
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.56* (-0.78, -0.33)	-0.70* (-0.93, -0.47)
N	112	127	110
HbA1c (%) at week 78			
Baseline (mean)	8.09	8.27	8.29
Change from baseline[1]	-0.02	-0.48	-0.64
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-0.46* (-0.73, -0.19)	-0.62* (-0.90, -0.34)
N	112	127	110
Basal insulin dose (IU/day) at week 78			
Baseline (mean)	47.84	45.13	48.43
Change from baseline[1]	5.45	-1.21	-0.47
Difference from placebo[1] (97.5% CI)		-6.66** (-11.56, -1.77)	-5.92** (-11.00, -0.85)

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

Patients with renal impairment, 52 week placebo controlled data
The efficacy and safety of empagliflozin as add-on to antidiabetic therapy was evaluated in patients with renal impairment in a double-blind, placebo-controlled study for 52 weeks. Treatment with empagliflozin led to a statistically significant reduction of HbA1c (Table 10) and clinically meaningful improvement in FPG compared to placebo at Week 24. The improvement in HbA1c, body weight, and blood pressure was sustained up to 52 weeks.

Table 10: Results at 24 week in a placebo-controlled study of empagliflozin in renally impaired type 2 diabetes patients[a]

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥60 to <90 ml/min/1.73 m²			eGFR ≥30 to <60 ml/min/1.73 m²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Baseline (mean)	8.09	8.02	7.96	8.04	8.03
Change from baseline[1]	0.06	-0.46	-0.63	0.05	-0.37
Difference from placebo[1] (95% CI)		-0.52* (-0.72, -0.32)	-0.68* (-0.88, -0.49)		-0.42* (-0.56, -0.28)
N	89	94	91	178	175
Patients (%) achieving HbA1c <7% with baseline HbA1c ≥7%[2]	6.7	17.0	24.2	7.9	12.0
N	95	98	97	187	187
Body Weight (kg)[2]					
Baseline (mean)	86.00	92.05	88.06	82.49	83.22
Change from baseline[1]	-0.33	-1.76	-2.33	-0.08	-0.98
Difference from placebo[1] (95% CI)		-1.43 (-2.09, -0.77)	-2.00 (-2.66, -1.34)		-0.91 (-1.41, -0.41)
N	95	98	97	187	187
SBP (mmHg)[2]					
Baseline (mean)	134.69	137.37	133.68	136.38	136.64
Change from baseline[1]	0.65	-2.92	-4.47	0.40	-3.88
Difference from placebo[1] (95% CI)		-3.57 (-6.86, -0.29)	-5.12 (-8.41, -1.82)		-4.28 (-6.88, -1.68)

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

[1] Mean adjusted for baseline value

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

* p<0.0001

Cardiovascular outcome

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 HbA1c 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 m^2, 17.8% of 45-60 ml/min/1.73 m^2 and 7.7% of 30-45 ml/min/1.73 m^2.

At week 12, an adjusted mean (SE) improvement in HbA1c 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 preventing the primary combined endpoint of cardiovascular death, non-fatal 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 (Figure 1) and confirmed by an improved overall survival (Table 11).

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

Table 11: 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)

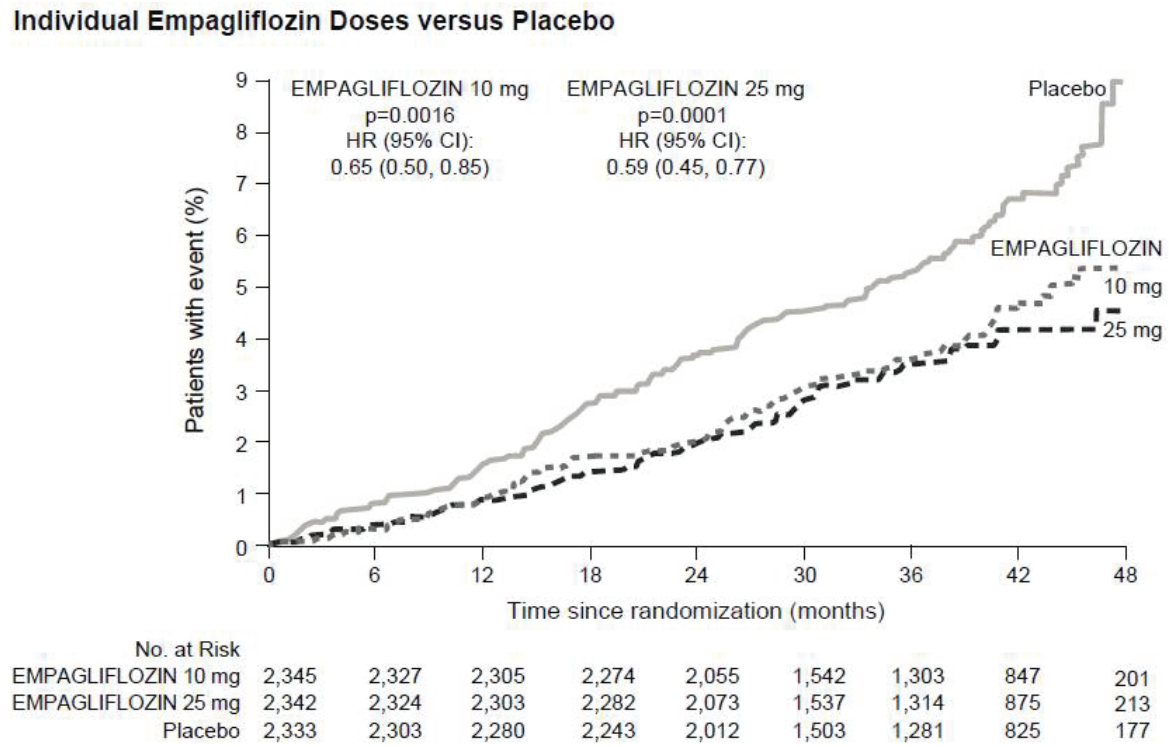
CV = cardiovascular, MI = myocardial infarction

[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.

Figure 1 Time to occurrence of cardiovascular death in the EMPA-REG OUTCOME study



Heart failure requiring hospitalization
In the EMPA-REG OUTCOME study, empagliflozin reduced the risk of heart failure requiring hospitalization compared with placebo (empagliflozin 2.7 %; placebo 4.1 %; HR 0.65, 95 % CI 0.50, 0.85).

Nephropathy
In the EMPA-REG OUTCOME study, for time to first nephropathy event, the HR was 0.61 (95 % CI 0.53, 0.70) for empagliflozin (12.7 %) vs placebo (18.8 %).

In addition, empagliflozin showed a higher (HR 1.82, 95 % CI 1.40, 2.37) occurrence of sustained normo- or micro-albuminuria (49.7 %) in patients with baseline macro-albuminuria compared with placebo (28.8 %).

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

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

Patients with high baseline HbA1c >10%
In a pre-specified pooled analysis of three phase 3 studies, treatment with open-label empagliflozin 25 mg in patients with severe hyperglycaemia (N=184, mean baseline HbA1c 11.15%) resulted in a clinically meaningful reduction in HbA1c from baseline of 3.27% at week 24; no placebo or empagliflozin 10 mg arms were included in these studies.

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

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

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

	Placebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	271	276	276
HbA1c (%) at week 12[1]			
Baseline (mean)	7.90	7.87	7.92
Change from baseline[2]	0.03	-0.59	-0.62
Difference from placebo[2] (95% CI)		-0.62* (-0.72, -0.52)	-0.65* (-0.75, -0.55)
24 hour SBP at week 12[3]			
Baseline (mean)	131.72	131.34	131.18
Change from baseline[4]	0.48	-2.95	-3.68
Difference from placebo[4] (95% CI)		-3.44* (-4.78, -2.09)	-4.16* (-5.50, -2.83)
24 hour DBP at week 12[3]			
Baseline (mean)	75.16	75.13	74.64
Change from baseline[5]	0.32	-1.04	-1.40
Difference from placebo[5] (95% CI)		-1.36** (-2.15, -0.56)	-1.72* (-2.51, -0.93)

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

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

Heart failure

A randomized, double-blind, placebo-controlled study (EMPEROR-Reduced) was conducted in 3730 patients with chronic heart failure (New York Heart Association [NYHA] II-IV) and reduced ejection fraction (LVEF ≤40 %) to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin 10 mg once daily as adjunct to standard of care heart failure therapy. The primary endpoint was the time to adjudicated first event of either cardiovascular (CV) death or hospitalisation for heart failure (HHF). Occurrence of adjudicated HHF (first and recurrent) and eGFR$(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ slope of change from baseline were included in the confirmatory testing. Heart Failure therapy at baseline included ACE inhibitors/angiotensin receptor blockers/angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (88.3%), beta blockers (94.7%), mineralocorticoid receptor antagonists (71.3%) and diuretics (95.0%).

A total of 1863 patients were randomized to empagliflozin 10 mg (placebo: 1867) and followed for a median of 15.7 months. The study population consisted of 76.1% men and 23.9% women with a mean age of 66.8 years (range: 25-94 years), 26.8% were 75 years of age or older. 70.5% of the study population were White, 18.0% Asian and 6.9% Black/African American. At randomization, 75.1% of patients were NYHA class II, 24.4% were class III and 0.5% were class IV. The mean LVEF was 27.5%. At baseline, the mean eGFR was 62.0 ml/min/1.73 m^2 and the median urinary albumin to creatinine ratio (UACR) was 22 mg/g. About half of the patients (51.7%) had an eGFR of ≥60 ml/min/1.73 m^2, 24.1% of 45 to <60 ml/min/1.73 m^2, 18.6% of 30 to <45 ml/min/1.73 m^2 and 5.3% 20 to <30 ml/min/1.73 m^2.

Empagliflozin was superior in reducing the risk of the primary composite endpoint of cardiovascular death or hospitalization for heart failure compared with placebo. Additionally, empagliflozin significantly reduced the risk of occurrence of HHF (first and recurrent), and significantly reduced the rate of eGFR decline (Table 13; figure 2 and 3).

Table 13: Treatment effect for the primary composite endpoint, its components and the two key secondary endpoints included in the pre-specified confirmatory testing

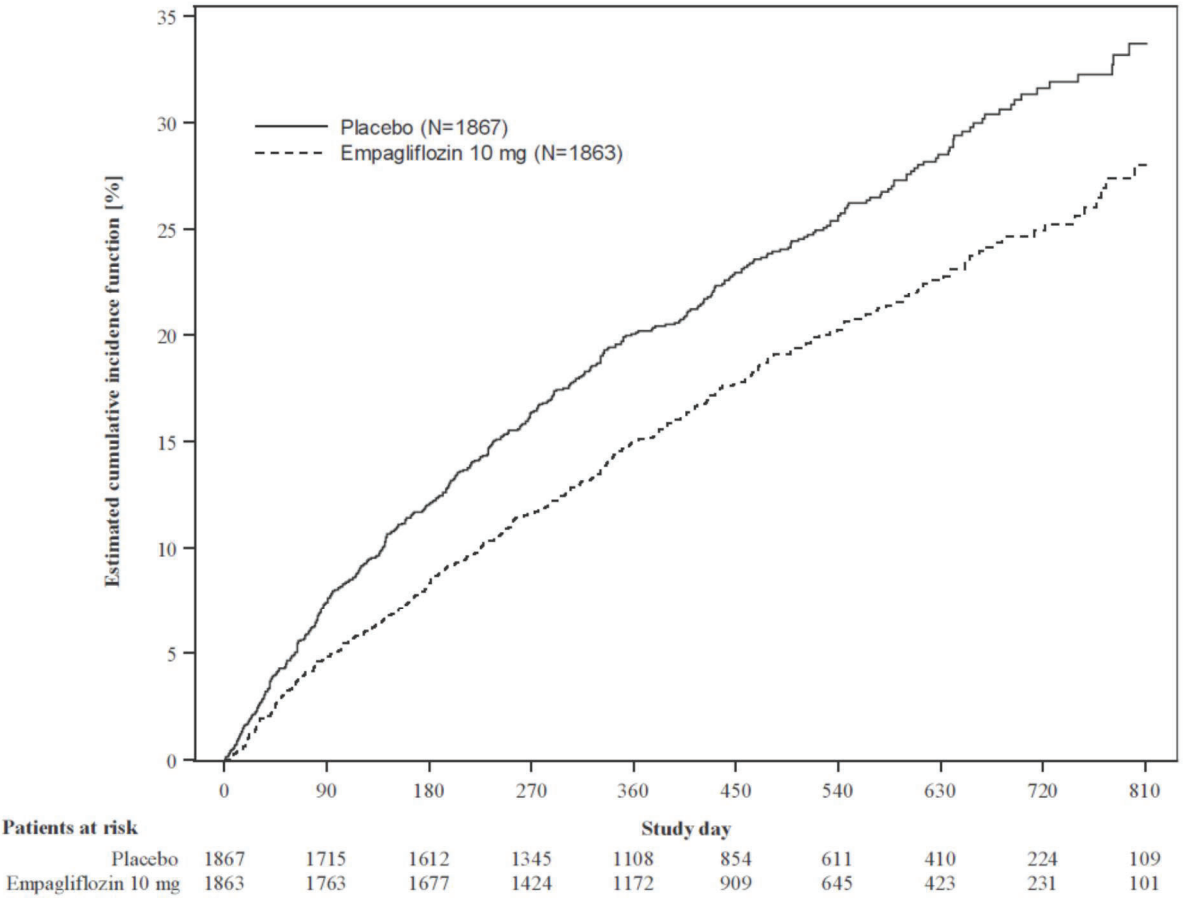
	Placebo	**Empagliflozin 10 mg**
N	1867	1863
Time to first event of CV death or HHF, N (%)	462 (24.7)	361 (19.4)
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)*		0.75 (0.65, 0.86)
p−value for superiority		<0.0001
CV Death, N (%)	202 (10.8)	187 (10.0)
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.92 (0.75, 1.12)
HHF (first occurrence), N (%)	342 (18.3)	246 (13.2)
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.69 (0.59, 0.81)
HHF (first and recurrent), N of events	553	388
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)*		0.70 (0.58, 0.85)
p−value		0.0003
eGFR (CKD EPI)cr slope, Rate of decline (ml/min/1.73m^2/year)**	-2.28	-0.55
Treatment difference vs. placebo (95% CI)		1.73 (1.10, 2.37)
p-value		p< 0.0001

CV = cardiovascular, HHF = hospitalization for heart failure, eGFR = Estimated glomerular filtration rate, CKD EPI = Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation

* CV death and HHF events were adjudicated by an independent clinical event committee and analysed based on the randomized set.

**eGFR slope was analysed based on the treated set. Intercept is -0.95 ml/min/1.73 m^2 for placebo and -3.02 ml/min/1.73 m^2 for empagliflozin. The intercept represents the acute effect on eGFR while the slope represents the long-term effect.

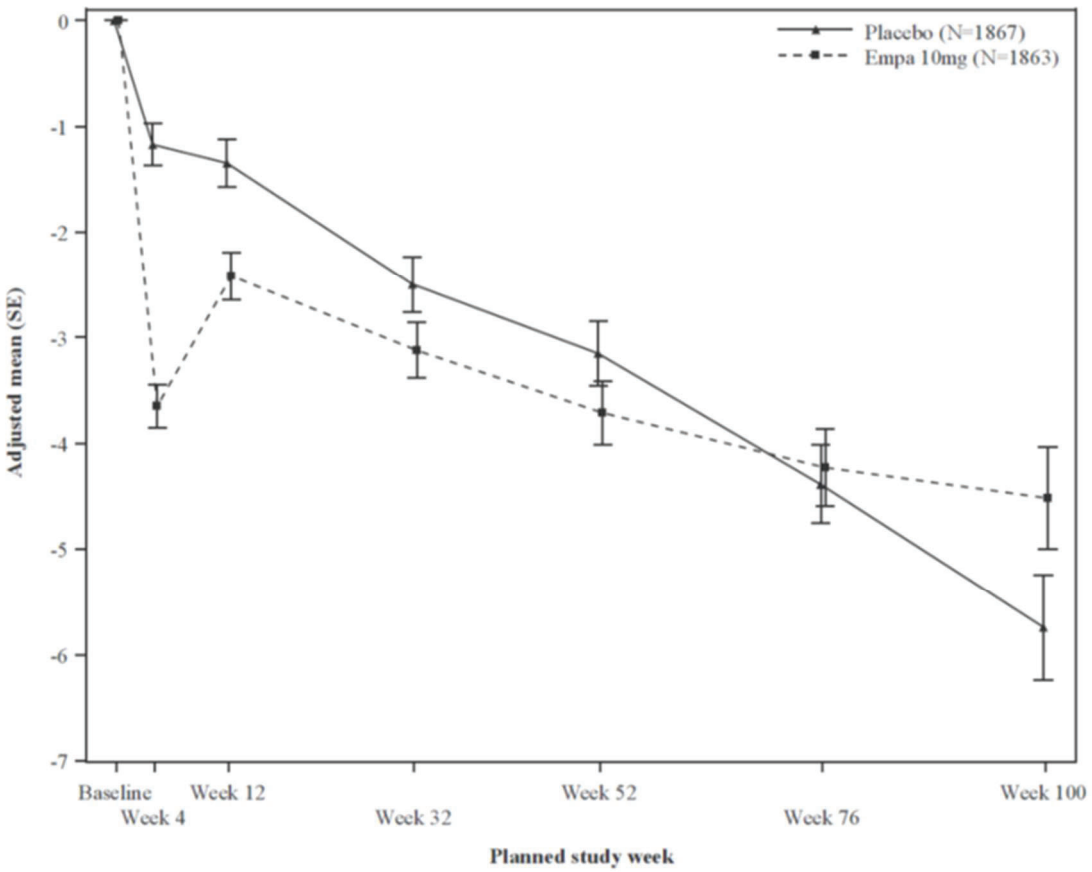
Figure 2 Time to first event of adjudicated CV death or HHF



The results of the primary composite endpoint were generally consistent with a hazard ratio (HR) below 1 across the pre-specified subgroups, including patients with heart failure, with or without type 2 diabetes mellitus and with or without renal impairment (down to an eGFR of 20 ml/min/1.73 m^2).

During treatment, eGFR decline over time was slower in the empagliflozin group compared to the placebo group (Figure 3). Treatment with empagliflozin 10 mg significantly reduced the rate of eGFR decline (Table 13) and the effect was consistent across all pre-specified subgroups. Patients treated with empagliflozin experienced an initial drop in eGFR which returned towards baseline after treatment discontinuation supporting that haemodynamic changes play a role in the acute effects of empagliflozin on eGFR.

Figure 3 Change in eGFR over time*



*eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73m^2) MMRM results over time - treated set.

Paediatric population

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

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Jardiance in all subsets of the paediatric population in heart failure (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Special populations

Renal impairment

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

Hepatic impairment

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

Body Mass Index

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

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

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

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

Paediatric population
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.

5.3 Preclinical safety data

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

In long term toxicity studies in rodents and dogs, signs of toxicity were observed at exposures greater than or equal to 10-times the clinical dose of empagliflozin. Most toxicity was consistent with secondary pharmacology related to urinary glucose loss and electrolyte imbalances including decreased body weight and body fat, increased food consumption, 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.

Empagliflozin is not genotoxic.

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 1000 mg/kg/day, which corresponds to approximately 62-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. Empagliflozin induced renal tumours in male mice at 1000 mg/kg/day, but not at 300 mg/kg/day, which corresponds to approximately 11-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. The mode of action for these 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 in rats, reduced weight gain of offspring was observed at maternal exposures approximately 4-times the maximal clinical exposure to empagliflozin. No such effect was seen at systemic exposure equal to the maximal clinical exposure to empagliflozin. The relevance of this finding to humans is unclear.

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.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

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

Film coating

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

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

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

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Jardiance 10 mg film-coated tablets
EU/1/14/930/010
EU/1/14/930/011
EU/1/14/930/012
EU/1/14/930/013
EU/1/14/930/014
EU/1/14/930/015
EU/1/14/930/016
EU/1/14/930/017
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg film-coated tablets
EU/1/14/930/001
EU/1/14/930/002
EU/1/14/930/003
EU/1/14/930/004
EU/1/14/930/005
EU/1/14/930/006
EU/1/14/930/007
EU/1/14/930/008
EU/1/14/930/009

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 May 2014
Date of latest renewal: 14 February 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 医薬品名

Jardiance 10 mg フィルムコート錠

Jardiance 25 mg フィルムコート錠

2. 定性的及び定量的組成

Jardiance 10 mg フィルムコート錠

1 錠中にエンパグリフロジンとして 10 mg を含有する。

既知の作用を有する添加剤

添加剤として 1 錠中に 154.3 mg のラクトース一水和物を含有する。

1 錠中に 1 mmol 未満（23 mg）のナトリウムを含有する，すなわち基本的にナトリウムを含有しない。

Jardiance 25 mg フィルムコート錠

1 錠中にエンパグリフロジンとして 25 mg を含有する。

既知の作用を有する添加剤

添加剤として 1 錠中に 107.4 mg のラクトース一水和物を含有する。

1 錠中に 1 mmol 未満（23 mg）のナトリウムを含有する，すなわち基本的にナトリウムを含有しない。

全添加剤の一覧については，6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコート錠（錠剤）

10 mg 錠：

円形，うすい黄色，はす縁の両凸のフィルムコート錠で，片面に「S10」，反対面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されている。

25 mg 錠：

楕円形，うすい黄色，両凸のフィルムコート錠で，片面に「S25」，反対面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

2 型糖尿病

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Jardiance はコントロール不十分な成人の 2 型糖尿病の治療において食事療法及び運動療法の補助療法として適応される。

－ 忍容性がないため，メトホルミンの使用が不適切と考えられる場合の単独療法

－ 他の糖尿病治療薬剤との併用療法

併用療法，血糖コントロール及び心血管イベントに対する効果，及び試験対象とした患者集団に関しては 4.4，4.5 及び 5.1 項参照のこと。

心不全

Jardiance は成人における駆出率が低下した症候性慢性心不全の治療として適応される。

4.2 用量及び用法

用量

2 型糖尿病

推奨される開始用量は，単独療法及び他の糖尿病治療薬との併用療法について，エンパグリフロジンとして 1 日 1 回 10 mg である。10 mg のエンパグリフロジンの 1 日 1 回投与に忍容性があり，eGFR が 1 回の測定で 60 ml/min/1.73 m^2以上であり，より厳格な血糖コントロールが必要な患者では，用量を 1 日 1 回 25 mg に増量することができる。1 日最高投与量は 25 mg である（下記及び 4.4 項参照）。

心不全

推奨される用量はエンパグリフロジンとして 1 日 1 回 10 mg である。

全ての適応症

本剤をスルホニル尿素薬又はインスリンと併用する場合，低血糖症のリスクを低減するためにスルホニル尿素薬又はインスリンの減量を検討してもよい（4.5 及び 4.8 項参照）。

服用を忘れた場合は，患者が気付いたときに直ちに服用することが望ましい。同日に倍量を服用しないこと。

特殊な集団

腎機能障害患者

2 型糖尿病患者では、エンパグリフロジンの血糖降下は腎機能に依存している。推算糸球体濾過量（eGFR）又はクレアチニンクリアランス（CrCL）に応じた用量調節に関する推奨事項については，表 1 を参照すること。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1：用量調節に関する推奨事項[a]

適応症	**eGFR [ml/min/1.73 m²]又は CrCL [ml/min]**	**1 日総投与量**
2 型糖尿病	60 以上	エンパグリフロジン 10 mg で開始。 エンパグリフロジン 10 mg に忍容性を示し，追加の血糖コントロールを要する患者には，エンパグリフロジンを 25 mg に増量することができる。
	45～60 未満	エンパグリフロジンの投与を開始しないこと。 既に Jardiance を服用している患者には，エンパグリフロジン 10 mg で投与を継続すること。
	45 未満	エンパグリフロジンは推奨されない。
心不全（2 型糖尿病の有無に関係なく）	20 以上	推奨される 1 日投与量はエンパグリフロジン 10 mg である。
	20 未満	エンパグリフロジンは推奨されない。

[a] 4.4，4.8，5.1 及び 5.2 項参照

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

2 型糖尿病の治療の場合には，eGFR が 60 ml/min/1.73 m^2未満又は CrCl が 60 ml/min 未満の患者にはエンパグリフロジンの投与を開始しないこと。eGFR の 60 ml/min/1.73 m^2未満又は CrCl の 60 ml/min 未満への低下が持続し，エンパグリフロジンに忍容性がある患者では，エンパグリフロジンの用量を調整するか，又は，1 日 1 回 10 mg で維持すべきである。eGFR が継続して 60 ml/min/1.73 m^2未満又は CrCl が継続して 45 ml/min 未満の場合は，エンパグリフロジンを中止すべきである（4.4，4.8，5.1 及び 5.2 項参照）。

2 型糖尿病の有無に関係なく心不全の治療の場合には，eGFR が 20 ml/min/1.73m^2又は CrCl の低が 20 ml/min に低下するまではエンパグリフロジン 10 mg の投与を開始又は継続することができる。

末期腎疾患（ESRD）の患者又は透析を受けている患者に対し，エンパグリフロジンを投与しないこと。これらの患者への投与を裏付ける十分なデータは得られていない（4.4，5.1 及び 5.2 項参照）。

肝機能障害患者

肝機能障害患者には用量調節を必要としない。重度の肝機能障害患者でエンパグリフロジンの曝露量が増加する。重度の肝機能障害患者の治療経験は少ないため，この集団での使用は推奨されない（5.2 項参照）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

高齢患者

年齢による用量調節は推奨されない。75 歳以上の患者では，体液量減少のリスク増加を考慮すること（4.4 項及び 4.8 項参照）。85 歳以上の患者では治療経験が少ないため，これらの患者でエンパグリフロジン療法を開始することは推奨されない（4.4 項参照）。

小児患者

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

用法

本剤は食事の有無にかかわらず投与でき，かまずに水で服用する。

4.3 禁忌

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

4.4 特別な警告及び使用上の注意

ケトアシドーシス

まれに生命を脅かす症例及び死亡症例を含むケトアシドーシスがエンパグリフロジンなどの SGLT2 阻害薬を投与された糖尿病患者に報告されている。多数の症例での臨床症状は非定型であり，血糖値は 14 mmol/L（250 mg/dL）未満と中等度の増加に過ぎなかった。高用量のエンパグリフロジンによりケトアシドーシス出現の可能性が高くなる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症状が発現した場合には，ケトアシドーシスのリスクを考慮する必要がある。血糖値にかかわらず，これらの症状が出現した場合には，すぐにケトアシドーシスを評価すべきである。

ケトアシドーシス疑い又はケトアシドーシスと診断された場合には，エンパグリフロジンの投与をすぐに中止すべきである。

大手術や急性で重篤な疾患のために入院した患者においては，投与を中断すべきである。これらの患者に対しては，ケトンのモニタリングが推奨される。尿中よりも血中ケトン値測定が望ましい。ケトン値が正常であり，患者の状態が安定している場合は，エンパグリフロジン投与を再開してもよい。

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り得る病歴の要因を考慮すること。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ケトアシドーシスのリスクが増加するおそれがある患者には，β 細胞の予備能が低い患者（例えば，低 C-ペプチドや成人潜在性自己免疫性糖尿病［LADA］を有する 2 型糖尿病患者や膵炎の既往を有する患者），摂食制限や重度の脱水に至る病態を有する患者，インスリンを減量した患者，及び急性疾患，外科手術，又はアルコール乱用のためインスリン必要量が増加した患者が含まれる。これらの患者には SGLT2 阻害薬を慎重に使用すべきである。

SGLT2 阻害薬の投与中にケトアシドーシスの既往を有する患者には，その他の明らかな増悪因子が特定され，それが解決されない限り，SGLT2 阻害薬の投与再開は推奨されない。

Jardiance は 1 型糖尿病患者の治療として投与しないこと。1 型糖尿病患者の臨床試験プログラムから得られたデータから，プラセボと比較してインスリンの補助療法としてエンパグリフロジン 10 mg 及び 25 mg を投与された患者にケトアシドーシスの発現が増加し一般的にみられたことが判明した。

腎機能障害患者への使用

ESRD 患者及び透析を受けている患者に対し，エンパグリフロジンを投与しないこと。これらの患者への投与を裏付ける十分なデータは得られていない（4.2，5.1 及び 5.2 項参照）。

2 型糖尿病

血糖コントロールが腎機能に依存しているため，1 回の測定で eGFR が 60 ml/min/1.73 m^2未満又は CrCl が 60 ml/min 未満の患者では本剤を開始すべきではない。eGFR が継続して 60 ml/min/1.73 m^2未満又は CrCl が継続して 60 ml/min 未満でエンパグリフロジンに忍容性がある患者では，エンパグリフロジンの用量を調整するか，又は，1 日 1 回 10 mg で維持すべきである。eGFR が継続して 45 ml/min/1.73 m^2未満又は CrCl が継続して 45 ml/min 未満である場合には，エンパグリフロジンの投与は推奨されない（4.2，4.8，5.1 及び 5.2 項参照）。

心不全

eGFR が 20 ml/min/1.73 m^2未満の患者には，エンパグリフロジンの投与は推奨されない。

腎機能のモニタリング

以下のとおり腎機能を評価することを推奨する。

－ 本剤の投与開始前，及び投与中は 1 年に 1 回以上定期的に（4.2, 4.8, 5.1 及び 5.2 項参照）
－ 腎機能に対して悪影響を及ぼすおそれがある併用薬の投与を開始する前に

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

体液量減少のリスクがある患者への投与

SGLT2 阻害薬の作用機序に基づき，糖尿を伴う浸透圧利尿は軽微な血圧低下につながる可能性がある（5.1 項参照）。したがって，心血管系疾患を有することが知られている患者，低血圧の既往歴があり血圧降下薬による治療を受けている患者，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，下痢）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エンパグリフロジンの投与の一時中止を考慮すべきである。

高齢患者

尿中グルコース排泄に対するエンパグリフロジンの作用は，水分補給状態に影響する可能性のある浸透圧利尿と関連性がある。これらは 75 歳以上の患者が対象となる可能性があり，体液量減少のリスク増加のおそれがある。エンパグリフロジンを投与したこれらの患者の多くが，体液量減少に関連した副作用を発症しているがプラセボと同等である（4.8 項参照）。したがって，体液量減少に至る可能性のある医薬品（例えば，利尿薬や ACE 阻害薬）を併用投与している場合，水分摂取量に特別な注意を払うべきである。

85 歳以上の患者における治療経験が少ない。この集団でエンパグリフロジン療法を開始することは推奨されない（4.2 項参照）。

複雑性尿路感染

エンパグリフロジンを投与した患者において，腎盂腎炎や尿路性敗血症などの複雑性尿路感染の症例が報告されている（4.8 項参照）。エンパグリフロジンを投与した患者において，市販後に腎盂腎炎や尿路性敗血症などの合併症を伴う尿路感染が報告されている。合併症を伴う尿路感染患者に対して，エンパグリフロジンの一時中止を考慮すべきである。

会陰の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）

SGLT2 阻害薬を服用した糖尿病患者（男女）において，会陰の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽としても知られる）の症例が報告されている。本疾患はまれだが重篤であり，緊急の外科的介入及び抗生物質投与を要する，生命を脅かす可能性のある事象である。

性器や会陰部の疼痛，圧痛，紅斑，又は腫脹の症状が発熱や倦怠感に伴って合併した場合，患者に対して治療を求めるよう助言すべきである。泌尿生殖器感染又は会陰膿瘍のいずれかが壊死性筋膜炎に先行する可能性があることに留意すること。フルニエ壊疽が疑われる場合，Jardiance を中止してすぐに治療を開始すべきである（抗生物質や外科的デブリードマンなど）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

下肢切断

他の SGLT2 阻害薬を用いた長期臨床試験において，下肢切断（主に足指）症例の増加がみられる。これがクラス効果によるものかは不明である。全ての糖尿病患者と同様に，日常の予防的フットケアについて患者に助言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。

ヘマトクリット増加

エンパグリフロジン投与によりヘマトクリット増加がみられた（4.8 項参照）。

尿検査評価

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

1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）アッセイへの影響

SGLT2 阻害薬を服用している患者の 1,5-AG の測定値には信頼性がないため，1,5-AG アッセイによって血糖コントロールをモニタリングすることは推奨されない。他の方法で血糖コントロールをモニタリングすることが推奨される。

ラクトース（乳糖）

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

4.5 薬剤相互作用及びその他の相互作用

薬力学的相互作用

利尿薬

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

インスリン及びインスリン分泌促進薬

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

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

薬物動態学的相互作用

他の薬剤がエンパグリフロジンに及ぼす影響

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

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

UGT 誘導（リファンピシン又はフェニトインによる誘導など）がエンパグリフロジンに及ぼす作用については検討されていない。効果が減弱するリスクがあるため，既知の UGT 酵素の誘導物質との併用投与は推奨されない。これらの UGT 酵素の誘導物質を併用投与しなければならない場合，Jardiance に対する反応を評価するために血糖コントロールをモニタリングすることが適切である。

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。

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

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。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

エンパグリフロジンが他の薬剤に及ぼす影響

In vitro 試験に基づくと，エンパグリフロジンは CYP450 アイソフォームを阻害，不活性化，又は誘導しない。エンパグリフロジンは，UGT1A1，UGT1A3，UGT1A8，UGT1A9，又は UGT2B7 を阻害しない。したがって，エンパグリフロジンと併用投与されるこれらの酵素の基質に主要 CYP450 アイソフォーム又は及び UGT アイソフォームが関与する薬物相互作用は，生じる可能性が低いと考えられる。

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

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

健康被験者を対象として実施した薬物相互作用試験によると，エンパグリフロジンはメトホルミン，グリメピリド，ピオグリタゾン，シタグリプチン，リナグリプチン，シンバスタチン，ワルファリン，ラミプリル，ジゴキシン，利尿薬，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。

4.6 生殖系，妊娠及び授乳

妊婦

妊婦に対しエンパグリフロジンを投与したデータはない。動物試験では妊娠後期におけるエンパグリフロジンの胎盤通過の程度が極めて少なく，早期胚発生に対する直接的又は間接的な悪影響は示されていない。しかし，動物試験では出生後の発達に対する有害作用がみられている（5.3 項参照）。予防措置として，妊娠中は Jardiance 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の乳汁中への分泌に関するデータは得られていない。動物における毒性学的データではエンパグリフロジンの乳汁中への分泌が示されている。新生児／乳児に対するリスクを排除することはできないことから, 授乳中には Jardiance を使用すべきではない。

生殖系

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

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.7 運転及び機械操作能に対する影響

Jardiance 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，特に本剤をスルホニル尿素薬及び／又はインスリンと併用した場合は，運転及び機械の使用中に低血糖症を起こさないように注意を促すこと。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

2 型糖尿病

合計 15,582 例の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験においてエンパグリフロジンの安全性を評価した。このうち 10,004 例にエンパグリフロジンを単剤か，メトホルミン，スルホニル尿素薬，ピオグリタゾン，DPP-4 阻害剤，又はインスリンとの併用のいずれかで投与した。

6 件のプラセボ対照臨床試験の 18～24 週間にわたる継続期間中に 3534 例を組み入れ，このうち 1183 例にはプラセボを，2351 例にはエンパグリフロジンを投与した。エンパグリフロジンを投与した患者における有害事象の発現率は，全体としてプラセボ投与患者の場合と類似していた。スルホニル尿素薬やインスリンと併用した場合に最も多く報告された副作用は低血糖症であった（特定の副作用の詳細を参照）。

心不全

EMPEROR-Reduced 試験では，駆出率が低下した心不全患者 3730 例がエンパグリフロジン 10 mg 又はプラセボの投与を受けた。約半数の患者には 2 型糖尿病があった。最も多く認められた副作用は体液量減少であった（エンパグリフロジン 10 mg 群：10.6%，プラセボ群：9.9%）。重度の低血糖（介助を必要とする事象）は糖尿病患者にのみ認められた。

エンパグリフロジンの全般的な安全性プロファイルは，これまでに検討された適応症のものと概ね一致していた。EMPEROR-Reduced 試験では新たな副作用は認められなかった。

副作用の一覧表

プラセボ対照臨床試験においてエンパグリフロジンを投与した患者において報告された，器官別大分類及び MedDRA 基本語により分類された副作用を下表（表 2）に表す。

副作用は発現頻度により列記する。頻度の定義は，極めて一般的（≥1/10），一般的（≥1/100 ～ <1/10），一般的でない（≥1/1,000 ～ <1/100），まれ（≥1/10,000 ～ <1/1,000），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。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2　プラセボ対照臨床試験及び市販後の使用経験において報告された副作用（MedDRA）

器官別大分類	極めて一般的	一般的	一般的でない	まれ
感染症及び寄生虫症		腟モニリア症，外陰部腟炎，亀頭炎及びその他の性器感染[a]，尿路感染（腎盂腎炎及び尿路性敗血症を含む）[a]		会陰の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）[b,*]
代謝及び栄養障害	低血糖症（スルホニル尿素薬やインスリンと併用した場合）[a]	口渇		糖尿病性ケトアシドーシス[*]
胃腸障害		便秘		
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症（全身性）	蕁麻疹 血管浮腫	
血管障害	体液量減少[a]			
腎及び尿路障害		排尿増加[a]	排尿困難	
臨床検査		血清脂質増加[a]	血中クレアチニン増加／糸球体濾過率減少[a] ヘマトクリット増加[a]	

a　その他の情報については下記の細別を参照すること。
b　EMPEROR-Reduced 試験では，エンパグリフロジンの投与を受けた心不全及び糖尿病を有する患者に会陰の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の 1 例（0.1%未満）が認められた。
*　4.4 項参照。

選択した副作用に関する説明

低血糖症

低血糖症の頻度はそれぞれの試験で用いた基礎治療薬によって左右され，個々の構成要素として，エンパグリフロジンとメトホルミンを投与された患者と比較して，単剤療法としてのエンパグリフロジンとプラセボ，メトホルミンへの追加療法，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，リナグリプチンとメトホルミンへの追加療法，並びに糖尿病治療薬による治療を受けていない患者における標準療法の補助及びエンパグリフロジンとメトホルミンへの併用療法と類似していた。メトホルミンとスルホニル尿素薬への追加療法（エンパグリフロジン 10 mg 群 16.1%，エンパグリフロジン 25 mg 群 11.5%，プラセボ群 8.4%），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（インスリン投与量調節

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

不可能だった場合の初回 18 週治療で：エンパグリフロジン 10 mg 群 19.5%，エンパグリフロジン 25 mg 群 28.4%，プラセボ群 20.6%，78 週試験全体で：エンパグリフロジン 10 mg 及び 25 mg 群 36.1%，プラセボ群 35.3%），及びメトホルミンの有無にかかわらず MDI インスリンへの追加療法（エンパグリフロジン 10 mg 群 39.8%, エンパグリフロジン 25 mg 群 41.3%, プラセボ群 37.2%，52 週試験全体で：エンパグリフロジン 10 mg 群 51.1%，エンパグリフロジン 25 mg 群 57.7%，プラセボ群 58%）として投与したところ，発現頻度の増加が認められた。

EMPEROR-Reduced 試験では，スルホニル尿素又はインスリンへの追加療法として投与された場合, 低血糖は同様の頻度で認められた（エンパグリフロジン 10 mg 群:4.2%, プラセボ群:4.6%）。

重度低血糖症（介助を必要とする低血糖症）

重度低血糖症は，個々の構成要素としてエンパグリフロジンとメトホルミンを投与された患者と比較して，単独療法，メトホルミンへの追加療法，メトホルミンとスルホニル尿素薬への追加療法，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，リナグリプチンとメトホルミンへの追加療法，標準治療の補助，及び糖尿病治療薬による治療を受けていない患者におけるエンパグリフロジンとメトホルミンとの併用療法の場合，プラセボ群と比べて増加していなかった。メトホルミンの有無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（インスリン投与量調節不可能だった場合の初回 18 週の治療で：エンパグリフロジン 10 mg 群 0%，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.3%，プラセボ群 0%，78 週試験全体で：エンパグリフロジン 10 mg 群：0%，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.3%，プラセボ群 0%），またメトホルミンの有無にかかわらず MDI インスリンへの追加療法として投与したところ, 発現頻度の増加が認められた（インスリン投与量調節不可能だった場合の初回 18 週治療で：エンパグリフロジン 10 mg 群 0.5%，エンパグリフロジン 25 mg 群 0.5%，プラセボ群 0.5%；52 週試験全体で：エンパグリフロジン 10 mg 群 1.6%，エンパグリフロジン 25 mg 群 0.5%，プラセボ群 1.6%）。

EMPEROR-Reduced 試験では，スルホニル尿素又はインスリンへの追加療法として投与された糖尿病患者にのみ重大な低血糖が認められた（エンパグリフロジン 10 mg 群：1.2%，プラセボ群：1.5%）。

膣モニリア症，外陰部膣炎，亀頭炎及びその他の性器感染

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がプラセボ群患者（1.0%）と比較してエンパグリフロジン群患者の方が高かった（エンパグリフロジン 10 mg 群：4.0%，エンパグリフロジン 25 mg 群：3.9%）。これらの感染症の報告頻度はプラセボ群患者と比較してエンパグリフロジン群の女性患者の方が高く，男性患者では頻度の差が比較的小さかった。性器感染の程度は軽度ないし中等度であった。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

EMPEROR-Reduced 試験では，エンパグリフロジンとプラセボによる投与を比較した場合，これらの感染症の頻度は糖尿病患者（エンパグリフロジン 10 mg 群：1.9%，プラセボ群：0.4%）の方が非糖尿病患者（エンパグリフロジン 10 mg 群：1.4%，プラセボ群：0.9%）よりも顕著であった。

排尿増加

排尿増加（事前定義された用語である頻尿，多尿，夜間頻尿を含む）が，プラセボ群（1.4%）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。

EMPEROR-Reduced 試験では，排尿増加の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（エンパグリフロジン 10 mg 群：0.7%，プラセボ群：0.4%）。

尿路感染

有害事象として報告された尿路感染の全般的な発現頻度は， エンパグリフロジン 25 mg 群（7.0%）とプラセボ群で類似しており（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（軽度，中等度，重度）は，エンパグリフロジン治療群とプラセボ群患者で類似していた。女性では，プラセボ群と比較しエンパグリフロジン治療群の方が尿路感染の報告が多かったが，男性では差異は認められなかった。

体液量減少

体液量減少（事前に定義された用語である血圧低下［外来］，収縮期血圧低下，脱水，低血圧，血液量減少症，起立性低血圧，失神などを含む）の全般的な発症頻度は，エンパグリフロジン群（エンパグリフロジン 10 mg：0.6%，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（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

血中クレアチニン増加及び糸球体濾過率減少を有する患者の全体的な頻度は，エンパグリフロジンとプラセボで類似していた（血中クレアチニン増加：エンパグリフロジン 10 mg 群 0.6%，エンパグリフロジン 25 mg 群 0.1%，プラセボ群 0.5%，糸球体濾過率減少：エンパグリフロジン 10 mg 群 0.1%，エンパグリフロジン 25 mg 群 0%，プラセボ群 0.3%）。

エンパグリフロジン投与患者におけるクレアチニンの初回増加及び糸球体濾過率の初回減少は，通常，継続投与中に一過性，又は投与中止後に可逆的であった。

EMPA-REG OUTCOME 試験では，エンパグリフロジン投与患者に一貫して eGFR の初回低下が発現した（平均：3 mL/分/1.73 m^2）。その後，継続投与中に eGFR は維持された。投与中止後に平

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

均 eGFR はベースライン値に回復したが，血行動態の急激な変化は，これらの腎機能の変化に役割を果たした可能性を示唆した。

血清脂質増加

エンパグリフロジン 10 mg 群，エンパグリフロジン 25 mg 群，プラセボ群におけるベースラインからの平均増加率はそれぞれ，総コレステロールでは 4.9%，5.7%，3.5%，HDL コレステロールでは 3.3%，3.6%，0.4 %，LDL コレステロールでは 9.5%，10.0%，7.5%，トリグリセリドでは 9.2%，9.9%，10.5%であった。

ヘマトクリット増加

ヘマトクリットのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群の 0.1%に対してエンパグリフロジン 10 mg 群では 3.4%，エンパグリフロジン 25 mg 群では 3.6%であった。EMPA-REG OUTCOME 試験では，ヘマトクリット値は治療の中止から 30 日間の追跡調査期間後にベースライン値に回復した。

副作用の疑いがある事象の報告

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

4.9 過量投与

症状

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

治療

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

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

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

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	8/2021
Dosage and Administration (2.1)	6/2021
Dosage and Administration (2.2)	8/2021
Dosage and Administration (2.3) – Removed	8/2021
Contraindications (4)	6/2021
Warnings and Precautions (5.1, 5.2)	6/2021
Warnings and Precautions (5.3, 5.5)	8/2021
Warnings and Precautions (5.9) – Removed	6/2021

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

JARDIANCE is a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor indicated:

- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. (1)
- to reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease. (1)
- to reduce the risk of cardiovascular death plus hospitalization for heart failure in adults with heart failure and reduced ejection fraction. (1)

Limitations of Use:

- Not recommended in patients with type 1 diabetes mellitus. It may increase the risk of diabetic ketoacidosis in these patients (1)
- Not recommended for use to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2 (1)

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

- Assess volume status and correct volume depletion before initiating (2.1)
- The recommended dose of JARDIANCE is 10 mg once daily in the morning, taken with or without food (2.2)
- For additional glycemic control, dose may be increased to 25 mg in patients tolerating JARDIANCE (2.2)

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

Tablets: 10 mg, 25 mg (3)

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

- Hypersensitivity to empagliflozin or any of the excipients in JARDIANCE (4)
- Patients on dialysis (4)

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

- *Ketoacidosis:* Assess patients who present with signs and symptoms of metabolic acidosis for ketoacidosis, regardless of blood glucose level. If suspected, discontinue JARDIANCE, evaluate and treat promptly. Before initiating JARDIANCE, consider risk factors for ketoacidosis. Patients on JARDIANCE may require monitoring and temporary discontinuation of therapy in clinical situations known to predispose to ketoacidosis. (5.1)
- *Volume Depletion:* Before initiating JARDIANCE, assess volume status and renal function in patients with impaired renal function, elderly patients, or patients on loop diuretics. Monitor for signs and symptoms during therapy. (5.2, 6.1)
- *Urosepsis and Pyelonephritis:* Evaluate patients for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated (5.3)
- *Hypoglycemia:* Consider lowering the dose of insulin secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia when initiating JARDIANCE (5.4)
- *Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene):* Serious, life-threatening cases have occurred in both females and males. Assess patients presenting with pain or tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, along with fever or malaise. If suspected, institute prompt treatment. (5.5)
- *Genital Mycotic Infections:* Monitor and treat as appropriate (5.6)
- *Hypersensitivity Reactions:* Serious hypersensitivity reactions (e.g., angioedema) have occurred with JARDIANCE. If hypersensitivity reactions occur, discontinue JARDIANCE, treat promptly, and monitor until signs and symptoms resolve. (5.7)

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

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

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-542-6257 or 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:* JARDIANCE is not recommended when breastfeeding (8.2)
- *Geriatric Patients:* Higher incidence of adverse reactions related to volume depletion and reduced renal function (5.2, 8.5, 8.6)
- *Renal Impairment:* Higher incidence of adverse reactions related to reduced renal function (2.2, 5.2, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 8/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Prior to Initiation of JARDIANCE
2.2 Recommended Dosage
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Ketoacidosis
5.2 Volume Depletion
5.3 Urosepsis and Pyelonephritis
5.4 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues
5.5 Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)
5.6 Genital Mycotic Infections
5.7 Hypersensitivity Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
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
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

JARDIANCE is indicated:

- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.
- to reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease.
- to reduce the risk of cardiovascular death plus hospitalization for heart failure in adults with heart failure and reduced ejection fraction.

Limitations of Use

JARDIANCE is not recommended in patients with type 1 diabetes mellitus. It may increase the risk of diabetic ketoacidosis in these patients *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

JARDIANCE is not recommended for use to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2. JARDIANCE is likely to be ineffective in this setting based upon its mechanism of action.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Prior to Initiation of JARDIANCE

- Assess renal function before initiating JARDIANCE and as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- In patients with volume depletion, correct this condition before initiating JARDIANCE *[see Warnings and Precautions (5.2), Use in Specific Populations (8.5, 8.6)]*.

2.2 Recommended Dosage

- The recommended dose of JARDIANCE is 10 mg once daily in the morning, taken with or without food.
- For additional glycemic control, the dose may be increased to 25 mg in patients tolerating JARDIANCE.
- Use for glycemic control is not recommended in patients with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2.
- Data are insufficient to provide a dosing recommendation in patients;
  - who have type 2 diabetes and established cardiovascular disease with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2, or
  - who have heart failure with reduced ejection fraction with an eGFR less than 20 mL/min/1.73 m^2 *[see Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.6)]*.
- JARDIANCE is contraindicated in patients on dialysis *[see Contraindications (4)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

JARDIANCE tablets available as:

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

4 CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to empagliflozin or any of the excipients in JARDIANCE, reactions such as angioedema have occurred *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Patients on dialysis *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Ketoacidosis

Reports of ketoacidosis, a serious life-threatening condition requiring urgent hospitalization have been identified in clinical trials and postmarketing surveillance in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus receiving sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, including JARDIANCE. Fatal cases of ketoacidosis have been reported in patients taking JARDIANCE. In placebo-controlled trials of patients with type 1 diabetes, the risk of ketoacidosis was increased in patients who received SGLT2 inhibitors compared to patients who received placebo. JARDIANCE is not indicated for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus *[see Indications and Usage (1)]*.

Patients treated with JARDIANCE 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 JARDIANCE may be present even if blood glucose levels are less than 250 mg/dL. If ketoacidosis is suspected, JARDIANCE 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, surgery, pancreatic disorders suggesting insulin deficiency (e.g., type 1 diabetes, history of pancreatitis or pancreatic surgery), and alcohol abuse were identified.

Before initiating JARDIANCE, consider factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis including pancreatic insulin deficiency from any cause, caloric restriction, and alcohol abuse.

For patients who undergo scheduled surgery, consider temporarily discontinuing JARDIANCE for at least 3 days prior to surgery *[see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*.

Consider monitoring for ketoacidosis and temporarily discontinuing JARDIANCE in other clinical situations known to predispose to ketoacidosis (e.g., prolonged fasting due to acute illness or post-surgery). Ensure risk factors for ketoacidosis are resolved prior to restarting JARDIANCE.

Educate patients on the signs and symptoms of ketoacidosis and instruct patients to discontinue JARDIANCE and seek medical attention immediately if signs and symptoms occur.

5.2 Volume Depletion

JARDIANCE can cause intravascular volume depletion which may sometimes manifest as symptomatic hypotension or acute transient changes in creatinine *[see Adverse Reactions (6.1)]*. There have been post-marketing reports of acute kidney injury, some requiring hospitalization and dialysis, in patients with type 2 diabetes mellitus receiving SGLT2 inhibitors, including JARDIANCE. Patients with impaired renal function (eGFR less than 60 mL/min/1.73 m^2), elderly patients, or patients on loop diuretics may be at increased risk for volume depletion or hypotension. Before initiating JARDIANCE in patients with one or more of these characteristics, assess volume status and renal function. In patients with volume depletion, correct this condition

before initiating JARDIANCE. Monitor for signs and symptoms of volume depletion, and renal function after initiating therapy.

5.3 Urosepsis and Pyelonephritis

There have been reports of serious urinary tract infections including urosepsis and pyelonephritis requiring hospitalization in patients receiving SGLT2 inhibitors, including JARDIANCE. 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)]*.

5.4 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues

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

5.5 Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)

Reports of necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene), a rare but serious and life-threatening necrotizing infection requiring urgent surgical intervention, have been identified in patients with diabetes mellitus receiving SGLT2 inhibitors, including JARDIANCE. Cases have been reported in both females and males. Serious outcomes have included hospitalization, multiple surgeries, and death.

Patients treated with JARDIANCE presenting with pain or tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, along with fever or malaise, should be assessed for necrotizing fasciitis. If suspected, start treatment immediately with broad-spectrum antibiotics and, if necessary, surgical debridement. Discontinue JARDIANCE, closely monitor blood glucose levels, and provide appropriate alternative therapy for glycemic control.

5.6 Genital Mycotic Infections

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

5.7 Hypersensitivity Reactions

There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions (e.g., angioedema) in patients treated with JARDIANCE. If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue JARDIANCE; treat promptly per standard of care, and monitor until signs and symptoms resolve. JARDIANCE is contraindicated in patients with hypersensitivity to empagliflozin or any of the excipients in JARDIANCE *[see Contraindications (4)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Ketoacidosis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Volume Depletion *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Urosepsis and Pyelonephritis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene) *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Genital Mycotic Infections *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

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.

JARDIANCE has been evaluated in clinical trials in patients with type 2 diabetes mellitus and in patients with heart failure. The overall safety profile of JARDIANCE was generally consistent across the studied indications.

Clinical Trials in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

The data in Table 1 are derived from a pool of four 24-week placebo-controlled trials and 18-week data from a placebo-controlled trial with insulin in patients with type 2 diabetes. JARDIANCE was used as monotherapy in one trial and as add-on therapy in four trials *[see Clinical Studies (14)]*.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Volume Depletion
JARDIANCE causes an osmotic diuresis, which may lead to intravascular volume contraction and adverse reactions related to volume depletion. In the pool of five placebo-controlled clinical trials, adverse reactions related to volume depletion (e.g., blood pressure (ambulatory) decreased, blood pressure systolic decreased, dehydration, hypotension, hypovolemia, orthostatic hypotension, and syncope) were reported by 0.3%, 0.5%, and 0.3% of patients treated with placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg, respectively. JARDIANCE may increase the risk of hypotension in patients at risk for volume contraction *[see Use in Specific Populations (8.5, 8.6)]*.

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

Hypoglycemia
The incidence of hypoglycemia by study is shown in Table 2. The incidence of hypoglycemia increased when JARDIANCE was administered with insulin or sulfonylurea.

Table 2 Incidence of Overall[a] and Severe[b] Hypoglycemic Events in Placebo-Controlled Clinical Studies[c]

Monotherapy (24 weeks)	**Placebo (n=229)**	**JARDIANCE 10 mg (n=224)**	**JARDIANCE 25 mg (n=223)**
Overall (%)	0.4	0.4	0.4
Severe (%)	0	0	0
In Combination with Metformin (24 weeks)	**Placebo + Metformin (n=206)**	**JARDIANCE 10 mg + Metformin (n=217)**	**JARDIANCE 25 mg + Metformin (n=214)**
Overall (%)	0.5	1.8	1.4
Severe (%)	0	0	0
In Combination with Metformin + Sulfonylurea (24 weeks)	**Placebo (n=225)**	**JARDIANCE 10 mg + Metformin + Sulfonylurea (n=224)**	**JARDIANCE 25 mg + Metformin + Sulfonylurea (n=217)**
Overall (%)	8.4	16.1	11.5
Severe (%)	0	0	0
In Combination with Pioglitazone +/- Metformin (24 weeks)	**Placebo (n=165)**	**JARDIANCE 10 mg + Pioglitazone +/- Metformin (n=165)**	**JARDIANCE 25 mg + Pioglitazone +/- Metformin (n=168)**
Overall (%)	1.8	1.2	2.4
Severe (%)	0	0	0
In Combination with Basal Insulin +/- Metformin (18 weeks[d])	**Placebo (n=170)**	**JARDIANCE 10 mg (n=169)**	**JARDIANCE 25 mg (n=155)**
Overall (%)	20.6	19.5	28.4
Severe (%)	0	0	1.3
In Combination with MDI Insulin +/-Metformin (18 weeks[d])	**Placebo (n=188)**	**JARDIANCE 10 mg (n=186)**	**JARDIANCE 25 mg (n=189)**
Overall (%)	37.2	39.8	41.3
Severe (%)	0.5	0.5	0.5

[a]Overall hypoglycemic events: plasma or capillary glucose of less than or equal to 70 mg/dL
[b]Severe hypoglycemic events: requiring assistance regardless of blood glucose
[c]Treated set (patients who had received at least one dose of study drug)
[d]Insulin dose could not be adjusted during the initial 18 week treatment period

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

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

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

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

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

Clinical Trial in Patients with Heart Failure
The EMPEROR-Reduced study included 3726 patients with heart failure and reduced ejection fraction, treated with JARDIANCE 10 mg or placebo. No new adverse reactions were identified in the EMPEROR-Reduced heart failure study.

Laboratory Tests
Increases in Serum Creatinine and Decreases in eGFR
Initiation of JARDIANCE causes an increase in serum creatinine and decrease in eGFR within weeks of starting therapy and then these changes stabilize. In a study of patients with moderate renal impairment, larger mean changes were observed. In a long-term cardiovascular outcomes trial, the increase in serum creatinine and decrease in eGFR generally did not exceed 0.1 mg/dL and -9.0 mL/min/1.73 m^2, respectively, at Week 4, and reversed after treatment discontinuation, suggesting acute hemodynamic changes may play a role in the renal function changes observed with JARDIANCE.

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

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

6.2 Postmarketing Experience
Additional adverse reactions have been identified during postapproval use of JARDIANCE. 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.

- Ketoacidosis
- Urosepsis and Pyelonephritis
- Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's gangrene)
- Angioedema
- Acute Kidney Injury
- Skin Reactions (e.g., rash, urticaria)

7 DRUG INTERACTIONS

Table 3 Clinically Relevant Interactions with JARDIANCE

Diuretics	
Clinical Impact	Coadministration of empagliflozin with diuretics resulted in increased urine volume and frequency of voids, which might enhance the potential for volume depletion.
Intervention	Before initiating JARDIANCE, assess volume status and renal function. In patients with volume depletion, correct this condition before initiating JARDIANCE. Monitor for signs and symptoms of volume depletion, and renal function after initiating therapy.
Insulin or Insulin Secretagogues	
Clinical Impact	The risk of hypoglycemia is increased when JARDIANCE is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylurea) or insulin.
Intervention	Coadministration of JARDIANCE with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin may require lower doses of the insulin secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia.
Positive Urine Glucose Test	
Clinical Impact	SGLT2 inhibitors increase urinary glucose excretion and will lead to positive urine glucose tests.
Intervention	Monitoring glycemic control with urine glucose tests is not recommended in patients taking SGLT2 inhibitors. Use alternative methods to monitor glycemic control.
Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay	
Clinical Impact	Measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycemic control in patients taking SGLT2 inhibitors.
Intervention	Monitoring glycemic control with 1,5-AG assay is not recommended. Use alternative methods to monitor glycemic control.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

The limited available data with JARDIANCE in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy *[see 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 *[see Data]*.

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

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, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.

Data

Animal Data

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).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is limited information regarding the presence of JARDIANCE in human milk, the effects of JARDIANCE on the breastfed infant or the effects on milk production. Empagliflozin is present in the milk of lactating rats *[see 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 JARDIANCE 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 to 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

The safety and effectiveness of JARDIANCE have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

In glycemic control studies in patients with type 2 diabetes mellitus, a total of 2721 (32%) patients treated with JARDIANCE were 65 years of age and older, and 491 (6%) were 75 years of age and older. JARDIANCE is expected to have diminished glycemic efficacy in elderly patients with renal impairment *[see Use in Specific Populations (8.6)]*. The risk of volume depletion-related adverse reactions increased in patients who were 75 years of age and older to 2.1%, 2.3%, and 4.4% for placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg. The risk of urinary tract infections increased in patients who were 75 years of age and older to 10.5%, 15.7%, and 15.1% in patients randomized to placebo, JARDIANCE 10 mg, and JARDIANCE 25 mg, respectively *[see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)]*.

In the EMPEROR-Reduced study, a total of 1188 (64%) patients with heart failure 65 years of age and older were treated with 10 mg of JARDIANCE. Safety and efficacy were similar for patients 65 years and younger and those older than 65 years.

8.6 Renal Impairment

The efficacy and safety of JARDIANCE for glycemic control were evaluated in a study of patients with type 2 diabetes mellitus with mild and moderate renal impairment (eGFR 30 to less than 90 mL/min/1.73 m^2) *[see Clinical Studies (14)]*. In this study, 195 patients exposed to JARDIANCE had an eGFR between 60 and 90 mL/min/1.73 m^2, 91 patients exposed to JARDIANCE had an eGFR between 45 and 60 mL/min/1.73 m^2, and 97 patients exposed to JARDIANCE had an eGFR between 30 and 45 mL/min/1.73 m^2. The glucose lowering benefit of JARDIANCE 25 mg decreased in patients with worsening renal function. The risks of renal impairment, volume depletion adverse reactions and urinary tract infection-related adverse reactions increased with worsening renal function *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Use of JARDIANCE for glycemic control in patients without established cardiovascular disease or cardiovascular risk factors is not recommended when eGFR is less than 30 mL/min/1.73 m^2.

In a large cardiovascular outcomes study of patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, there were 1819 patients with eGFR below 60 mL/min/1.73 m^2. The cardiovascular death findings in this subgroup were consistent with the overall findings *[see Clinical Studies (14)]*.

In the study in patients with heart failure with reduced ejection fraction *[see Clinical Studies (14)]* patients with eGFR equal to or above 20 mL/min/1.73 m^2 were included. No dose adjustment is recommended for these patients. There is insufficient data to support a dosing recommendation in patients with eGFR below 20 mL/min/1.73 m^2.

Efficacy and safety studies with JARDIANCE did not enroll patients with an eGFR less than 20 mL/min/1.73 m^2. JARDIANCE is contraindicated in patients on dialysis *[see Contraindications (4)]*.

8.7 Hepatic Impairment

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

10 OVERDOSAGE

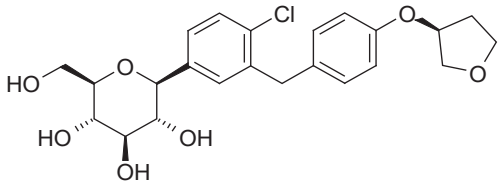
In the event of an overdose with JARDIANCE, contact the Poison Control Center. Removal of empagliflozin by hemodialysis has not been studied.

11 DESCRIPTION

JARDIANCE tablets for oral use contain empagliflozin, an inhibitor of the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2).

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

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



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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

Empagliflozin also reduces sodium reabsorption and increases the delivery of sodium to the distal tubule. This may influence several physiological functions such as lowering both pre-and afterload of the heart and downregulating sympathetic activity.

12.2 Pharmacodynamics

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 *[see Clinical Studies (14)]*. Data from single oral doses of empagliflozin in healthy subjects indicate that, on average, the elevation in urinary glucose excretion approaches baseline by about 3 days for the 10 mg and 25 mg doses.

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 dose), moxifloxacin, and placebo. No increase in QTc was observed with either 25 mg or 200 mg empagliflozin.

12.3 Pharmacokinetics

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

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

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

Elimination
The apparent terminal elimination half-life of empagliflozin was estimated to be 12.4 h and apparent oral clearance was 10.6 L/h based on the population pharmacokinetic analysis. Following once-daily dosing, up to 22% accumulation, with respect to plasma AUC, was observed at steady-state, which was consistent with empagliflozin half-life.

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

Excretion
Following administration of an oral [^{14}C]-empagliflozin solution to healthy subjects, approximately 95.6% of the drug-related radioactivity was eliminated in feces (41.2%) or urine (54.4%). The majority of drug-related radioactivity recovered in feces was unchanged parent drug and approximately half of drug-related radioactivity excreted in urine was unchanged parent drug.

Specific Populations
Renal Impairment
In patients with type 2 diabetes mellitus with mild (eGFR: 60 to less than 90 mL/min/1.73 m^2), moderate (eGFR: 30 to less than 60 mL/min/1.73 m^2), and severe (eGFR: less than 30 mL/min/1.73 m^2) renal impairment

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

Hepatic Impairment

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

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

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

Drug Interactions

In vitro Assessment of Drug Interactions

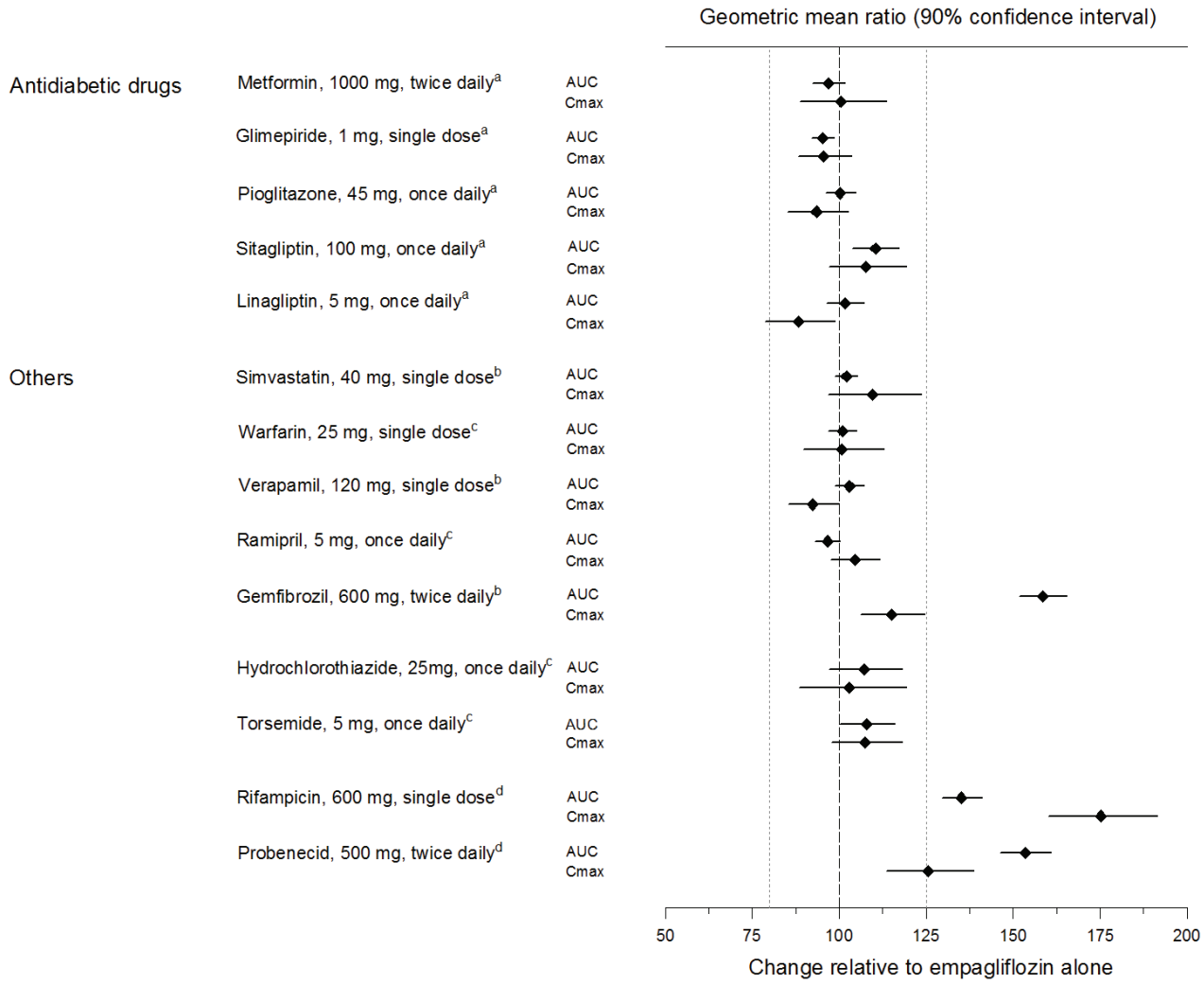
Empagliflozin does not inhibit, inactivate, or induce CYP450 isoforms. *In vitro* data suggest that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by the uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7. Empagliflozin does not inhibit UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, or UGT2B7. Therefore, no effect of empagliflozin is anticipated on concomitantly administered drugs that are substrates of the major CYP450 isoforms or UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, or UGT2B7. 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

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). In subjects with normal renal function, coadministration of empagliflozin with probenecid resulted in a 30% decrease in the fraction of empagliflozin excreted in urine without any effect on 24-hour urinary glucose excretion. The relevance of this observation to patients with renal impairment is unknown.

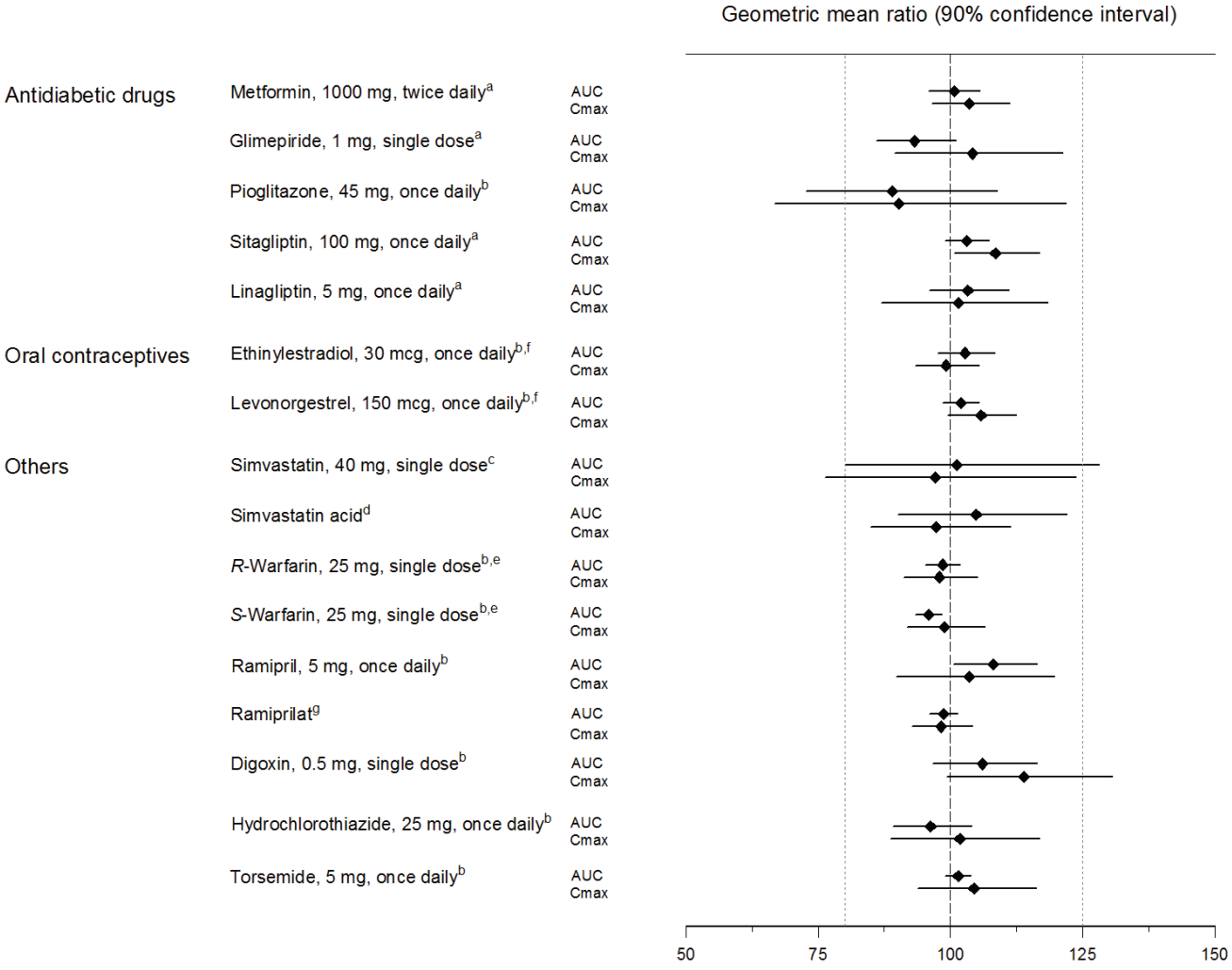
Figure 1 Effect of Various Medications on the Pharmacokinetics of Empagliflozin as Displayed as 90% Confidence Interval of Geometric Mean AUC and C_{max} Ratios [reference lines indicate 100% (80% - 125%)]



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

Empagliflozin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, digoxin, ramipril, simvastatin, hydrochlorothiazide, 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%)]



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

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

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

clinical dose of 25 mg. These tumors may be associated with a metabolic pathway predominantly present in the male mouse kidney.

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

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

14 CLINICAL STUDIES

Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
JARDIANCE has been studied as monotherapy and in combination with metformin, sulfonylurea, pioglitazone, linagliptin, and insulin. JARDIANCE has also been studied in patients with type 2 diabetes with mild or moderate renal impairment.

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

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

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

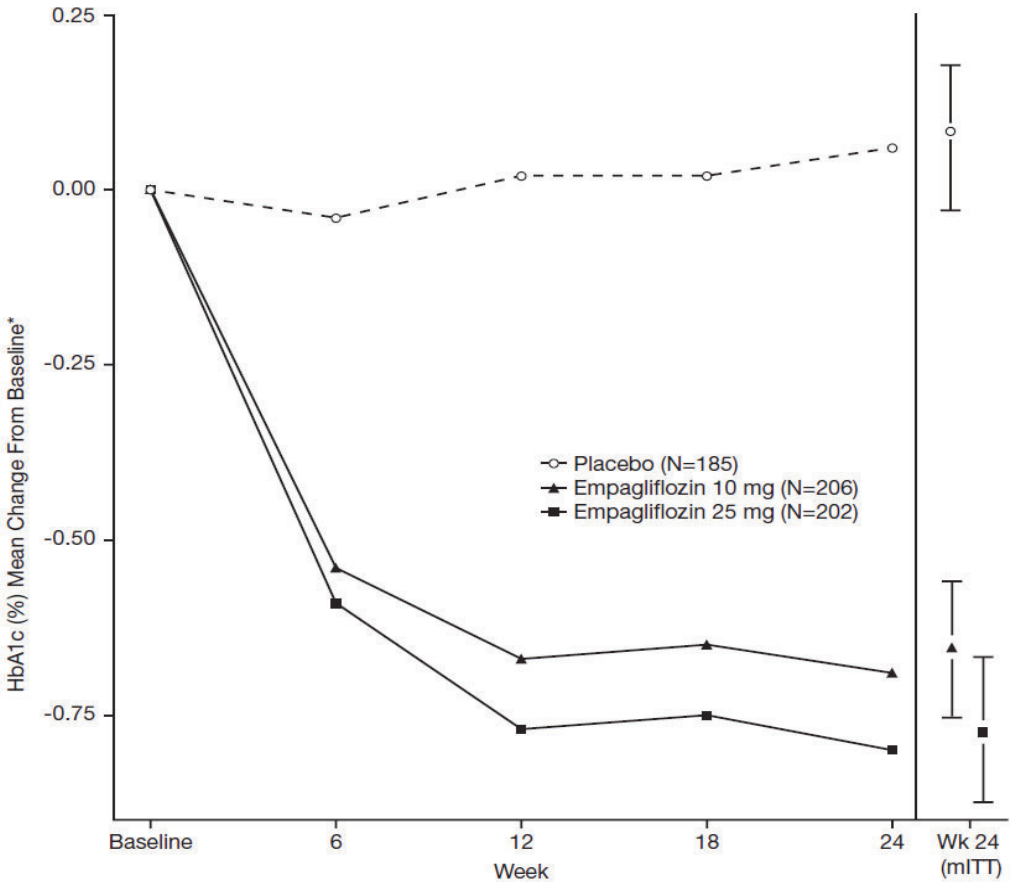
At Week 24, treatment with JARDIANCE 10 mg or 25 mg daily provided statistically significant reductions in HbA1c (p-value <0.0001), fasting plasma glucose (FPG), and body weight compared with placebo (see Table 4 and Figure 3).

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

[a]Modified intent to treat population. Last observation on study (LOCF) was used to impute missing data at Week 24. At Week 24, 9.7%, 14.1%, and 24.6% was imputed for patients randomized to JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, and placebo, respectively.
[b]ANCOVA p-value <0.0001 (HbA1c: ANCOVA model includes baseline HbA1c, treatment, renal function, and region. Body weight and FPG: same model used as for HbA1c but additionally including baseline body weight/baseline FPG, respectively.)
[c]FPG (mg/dL); for JARDIANCE 10 mg, n=216, for JARDIANCE 25 mg, n=213, and for placebo, n=207

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

Initial Combination Therapy with Metformin
A total of 1364 patients with type 2 diabetes participated in a double-blind, randomized, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of JARDIANCE in combination with metformin as initial therapy compared to the corresponding individual components.

Treatment-naïve patients with inadequately controlled type 2 diabetes entered an open-label placebo run-in for 2 weeks. At the end of the run-in period, patients who remained inadequately controlled and had an HbA1c between 7 and 10.5% were randomized to one of 8 active-treatment arms: JARDIANCE 10 mg or 25 mg; metformin 1000 mg, or 2000 mg; JARDIANCE 10 mg in combination with 1000 mg or 2000 mg metformin; or JARDIANCE 25 mg in combination with 1000 mg or 2000 mg metformin.

At Week 24, initial therapy of JARDIANCE in combination with metformin provided statistically significant reductions in HbA1c (p-value <0.01) compared to the individual components (see Table 6).

Table 6 Glycemic Parameters at 24 Weeks in a Study Comparing JARDIANCE and Metformin to the Individual Components as Initial Therapy

	JARDIANCE 10 mg + Metformin 1000 mg[a] N=161	JARDIANCE 10 mg + Metformin 2000 mg[a] N=167	JARDIANCE 25 mg + Metformin 1000 mg[a] N=165	JARDIANCE 25 mg + Metformin 2000 mg[a] N=169	JARDIANCE 10 mg N=169	JARDIANCE 25 mg N=163	Metformin 1000 mg[a] N=167	Metformin 2000 mg[a] N=162
HbA1c (%)								
Baseline (mean)	8.7	8.7	8.8	8.7	8.6	8.9	8.7	8.6
Change from baseline (adjusted mean)	-2.0	-2.1	-1.9	-2.1	-1.4	-1.4	-1.2	-1.8
Comparison vs JARDIANCE (adjusted mean) (95% CI)	-0.6[b] (-0.9, -0.4)	-0.7[b] (-1.0, -0.5)	-0.6[c] (-0.8, -0.3)	-0.7[c] (-1.0, -0.5)	--	--	--	--
Comparison vs metformin (adjusted mean) (95% CI)	-0.8[b] (-1.0, -0.6)	-0.3[b] (-0.6, -0.1)	-0.8[c] (-1.0, -0.5)	-0.3[c] (-0.6, -0.1)	--	--	--	--

[a]Metformin total daily dose, administered in two equally divided doses per day.
[b]p-value ≤0.0062 (modified intent to treat population [observed case] MMRM model included treatment, renal function, region, visit, visit by treatment interaction, and baseline HbA1c).
[c]p-value ≤0.0056 (modified intent to treat population [observed case] MMRM model included treatment, renal function, region, visit, visit by treatment interaction, and baseline HbA1c).

Add-On Combination Therapy with Metformin and Sulfonylurea

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

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

Treatment with JARDIANCE 10 mg or 25 mg daily provided statistically significant reductions in HbA1c (p-value <0.0001), FPG, and body weight compared with placebo (see Table 7).

Table 7 Results at Week 24 from a Placebo-Controlled Study for JARDIANCE in Combination with Metformin and Sulfonylurea

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

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

In Combination with Linagliptin as Add-On to Metformin Therapy
A total of 686 patients with type 2 diabetes participated in a double-blind, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of JARDIANCE 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 1:1:1:1:1 to one of 5 active-treatment arms of JARDIANCE 10 mg or 25 mg, linagliptin 5 mg, or linagliptin 5 mg in combination with 10 mg or 25 mg JARDIANCE as a fixed dose combination tablet.

At Week 24, JARDIANCE 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. Treatment with JARDIANCE/linagliptin 25 mg/5 mg or JARDIANCE/linagliptin 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 in body weight compared to JARDIANCE alone.

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

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

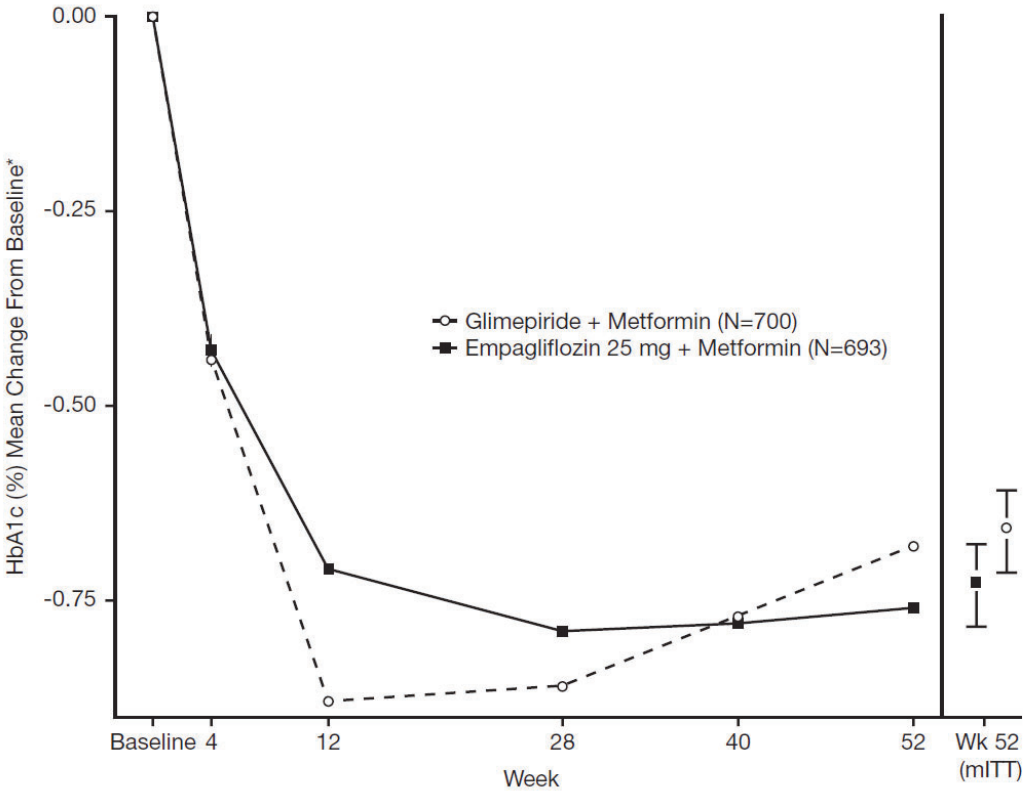
At Week 52, JARDIANCE 25 mg and glimepiride lowered HbA1c and FPG (see Table 8, Figure 4). The difference in observed effect size between JARDIANCE 25 mg and glimepiride excluded the pre-specified non-inferiority margin of 0.3%. The mean daily dose of glimepiride was 2.7 mg and the maximal approved dose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

Table 8 Results at Week 52 from an Active-Controlled Study Comparing JARDIANCE to Glimepiride as Add-On Therapy in Patients Inadequately Controlled on Metformin

	JARDIANCE 25 mg + Metformin N=765	**Glimepiride + Metformin N=780**
HbA1c (%)[a]		
Baseline (mean)	7.9	7.9
Change from baseline (adjusted mean)	-0.7	-0.7
Difference from glimepiride (adjusted mean) (97.5% CI)	-0.07[b] (-0.15, 0.01)	--
FPG (mg/dL)[d]		
Baseline (mean)	150	150
Change from baseline (adjusted mean)	-19	-9
Difference from glimepiride (adjusted mean)	-11	--
Body Weight		
Baseline mean in kg	82.5	83
% change from baseline (adjusted mean)	-3.9	2.0
Difference from glimepiride (adjusted mean) (95% CI)	-5.9[c] (-6.3, -5.5)	--

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

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



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

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

At Week 104, the adjusted mean change from baseline in HbA1c was -0.75% for JARDIANCE 25 mg and -0.66% for glimepiride. The adjusted mean treatment difference was -0.09% with a 97.5% confidence interval of (-0.32%, 0.15%), excluding the pre-specified non-inferiority margin of 0.3%. The mean daily dose of glimepiride was 2.7 mg and the maximal approved dose in the United States is 8 mg per day. The Week 104 analysis included data with and without concomitant glycemic rescue medication, as well as off-treatment data. Missing data for patients not providing any information at the visit were imputed based on the observed off-treatment data. In this multiple imputation analysis, 13.9% of the data were imputed for JARDIANCE 25 mg and 12.9% for glimepiride.

At Week 104, JARDIANCE 25 mg daily resulted in a statistically significant difference in change from baseline for body weight compared to glimepiride (-3.1 kg for JARDIANCE 25 mg vs. +1.3 kg for glimepiride; ANCOVA-LOCF, p-value <0.0001).

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

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

Treatment with JARDIANCE 10 mg or 25 mg daily resulted in statistically significant reductions in HbA1c (p-value <0.0001), FPG, and body weight compared with placebo (see Table 9).

Table 9 Results of Placebo-Controlled Study for JARDIANCE in Combination Therapy with Pioglitazone

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

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

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

Patients entered a 2-week placebo run-in period on basal insulin (e.g., insulin glargine, insulin detemir, or NPH insulin) with or without metformin and/or sulfonylurea background therapy. Following the run-in period, patients with inadequate glycemic control were randomized to the addition of JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, or placebo. Patients were maintained on a stable dose of insulin prior to enrollment, during the run-in period, and during the first 18 weeks of treatment. For the remaining 60 weeks, insulin could be adjusted. The mean total daily insulin dose at baseline for JARDIANCE 10 mg, 25 mg, and placebo was 45 IU, 48 IU, and 48 IU, respectively.

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

Table 10 Results at Week 18 and 78 for a Placebo-Controlled Study for JARDIANCE in Combination with Insulin

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

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

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

[c]p-value=0.0049

[d]p-value=0.0052

[e]p-value=0.0463

Add-on Combination with MDI Insulin with or without Metformin
A total of 563 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on multiple daily injections (MDI) of insulin (total daily dose >60 IU), alone or in combination with metformin, participated in a double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of JARDIANCE as add-on therapy to MDI insulin over 18 weeks.

Patients entered a 2-week placebo run-in period on MDI insulin with or without metformin background therapy. Following the run-in period, patients with inadequate glycemic control were randomized to the addition of JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, or placebo. Patients were maintained on a stable dose of insulin prior to enrollment, during the run-in period, and during the first 18 weeks of treatment. The mean total daily insulin dose at baseline for JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, and placebo was 88.6 IU, 90.4 IU, and 89.9 IU, respectively.

JARDIANCE 10 mg or 25 mg daily used in combination with MDI insulin (with or without metformin) provided statistically significant reductions in HbA1c compared to placebo after 18 weeks of treatment (see Table 11).

Table 11 Results at Week 18 for a Placebo-Controlled Study for JARDIANCE in Combination with Insulin and with or without Metformin

	JARDIANCE 10 mg + Insulin +/- Metformin N=186	**JARDIANCE 25 mg + Insulin +/- Metformin N=189**	**Placebo + Insulin +/- Metformin N=188**
HbA1c (%)[a]			
Baseline (mean)	8.4	8.3	8.3
Change from baseline (adjusted mean)	-0.9	-1.0	-0.5
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-0.4[b] (-0.6, -0.3)	-0.5[b] (-0.7, -0.4)	--

[a]Modified intent to treat population. Last observation on study (LOCF) was used to impute missing data at Week 18. At Week 18, 23.7%, 22.8% and 23.4% was imputed for patients randomized to JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg, and placebo, respectively.
[b]ANCOVA p-value <0.0001 (HbA1c: ANCOVA model includes baseline HbA1c, treatment, renal function, geographical region, and background medication).

During an extension period with treatment for up to 52 weeks, insulin could be adjusted to achieve defined glucose target levels. The change from baseline in HbA1c was maintained from 18 to 52 weeks with both JARDIANCE 10 mg and 25 mg. After 52 weeks, JARDIANCE 10 mg or 25 mg daily resulted in statistically greater percent body weight reduction compared to placebo (p-value <0.0001). The mean change in body weight from baseline was -1.95 kg for JARDIANCE 10 mg, and -2.04 kg for JARDIANCE 25 mg.

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

At Week 24, JARDIANCE 25 mg provided statistically significant reduction in HbA1c relative to placebo in patients with mild to moderate renal impairment (see Table 12). A statistically significant reduction relative to

placebo was also observed with JARDIANCE 25 mg in patients with either mild [-0.7 (95% CI: -0.9, -0.5)] or moderate [-0.4 (95% CI: -0.6, -0.3)] renal impairment and with JARDIANCE 10 mg in patients with mild [-0.5 (95% CI: -0.7, -0.3)] renal impairment.

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

Table 12 Results at Week 24 (LOCF) of Placebo-Controlled Study for JARDIANCE in Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment

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

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

For patients with severe renal impairment, the analyses of changes in HbA1c and FPG showed no discernible treatment effect of JARDIANCE 25 mg compared to placebo *[see Indications and Usage (1), Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

The effect of JARDIANCE on cardiovascular risk in adult patients with type 2 diabetes and established, stable, atherosclerotic cardiovascular disease was evaluated in the EMPA-REG OUTCOME study, a multicenter, multi-national, randomized, double-blind parallel group trial. The study compared the risk of experiencing a major adverse cardiovascular event (MACE) between JARDIANCE 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 (JARDIANCE 10 mg = 2345; JARDIANCE 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 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 m^2. At baseline, patients were treated with one (~30%) or more (~70%) antidiabetic medications including metformin (74%), insulin (48%), and sulfonylurea (43%).

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 non-fatal myocardial infarction (MI) or a non-fatal 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.

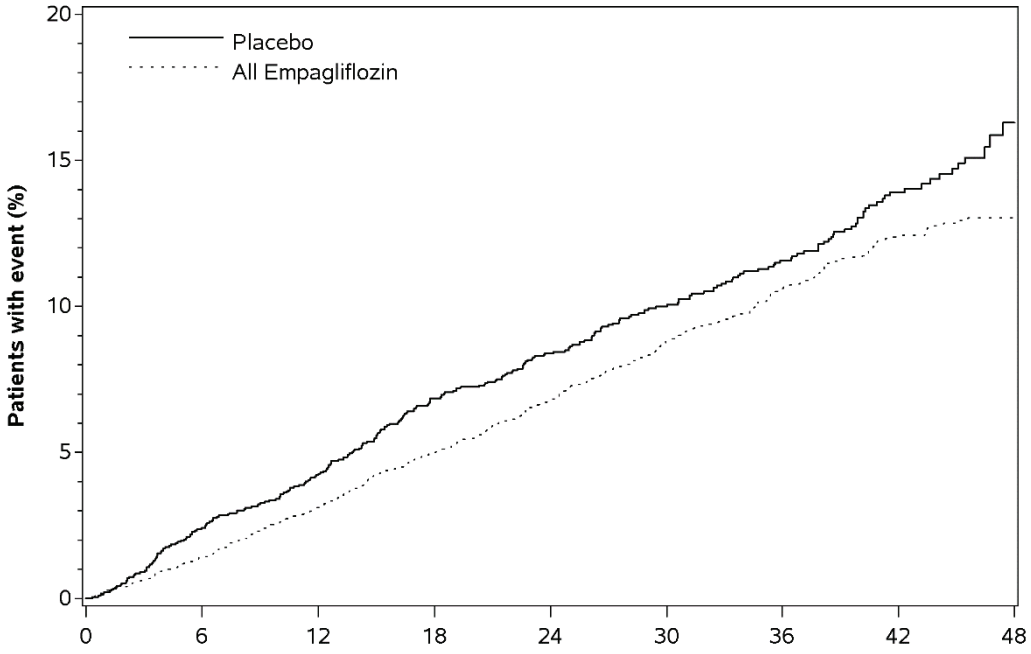
JARDIANCE significantly reduced the risk of first occurrence of primary composite endpoint of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke (HR: 0.86; 95% CI: 0.74, 0.99). The treatment effect was due to a significant reduction in the risk of cardiovascular death in subjects 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 13 and Figures 5 and 6). Results for the 10 mg and 25 mg empagliflozin doses were consistent with results for the combined dose groups.

Table 13 Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint, and its Components[a]

	Placebo N=2333	**JARDIANCE 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)

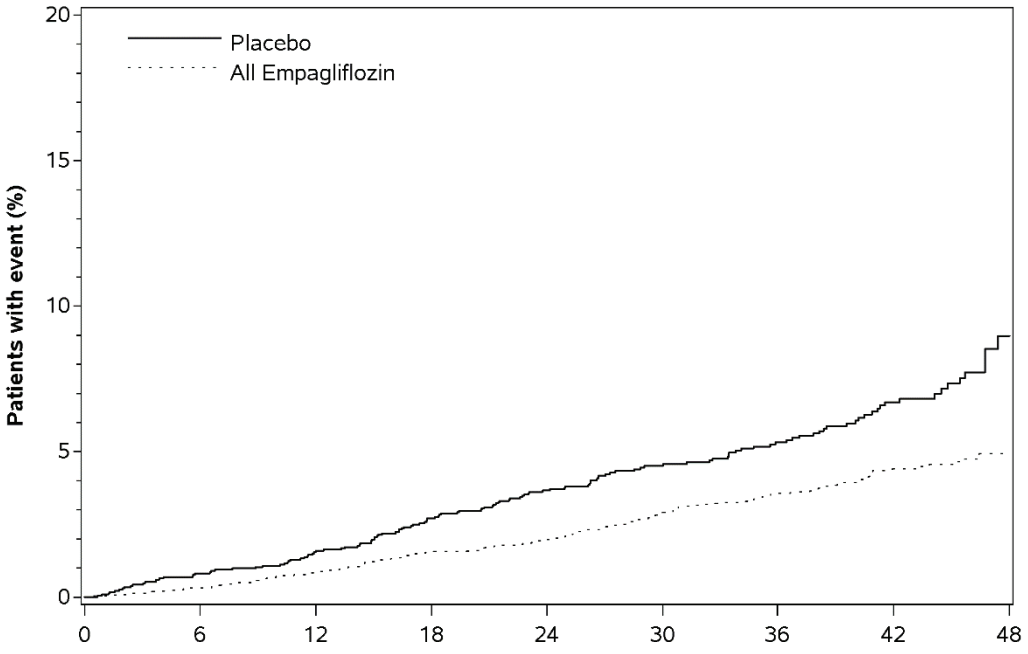
[a]Treated set (patients who had received at least one dose of study drug)
[b]p−value for superiority (2−sided) 0.04
[c]Total number of events

Figure 5 Estimated Cumulative Incidence of First MACE



Subjects at risk									
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166
All Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370

Figure 6 Estimated Cumulative Incidence of Cardiovascular Death



Subjects at risk									
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177
All Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414

Reference ID: 4843332

The efficacy of JARDIANCE 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 JARDIANCE, and 2.4% of patients treated with placebo).

Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

EMPEROR-Reduced (NCT03057977) was a randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in patients with chronic heart failure (New York Heart Association [NYHA] functional class II-IV) with reduced ejection fraction (left ventricular ejection fraction [LVEF] 40% or less) to evaluate the efficacy and safety of JARDIANCE 10 mg once daily, as adjunct to standard of care heart failure therapy.

Of 3730 patients, 1863 were randomized to JARDIANCE 10 mg and 1867 to placebo and were followed for a median of 16 months. The mean age of the study population was 67 years (range: 25 to 94 years) and 76% were men, 24% were women, and 27% were 75 years of age or older. Approximately 71% of the study population were White, 18% Asian and 7% Black or African American. At baseline, 50% of the patients had type 2 diabetes mellitus.

At randomization, 75% of patients were NYHA class II, 24% were class III and 0.5% were class IV. The mean LVEF was 28%. At baseline, the mean eGFR was 62 mL/min/1.73 m^2 and the median urinary albumin to creatinine ratio (UACR) was 22 mg/g. Approximately half of the patients (52%) had eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2, 24% had eGFR 45 to <60 mL/min/1.73 m^2, 19% had eGFR 30 to <45 mL/min/1.73 m^2 and 5% had eGFR 20 to <30 ml/min/1.73 m^2.

At baseline, 88% of patients were treated with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARB), or angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI), 95% with beta-blockers, 71% with mineralocorticoid receptor antagonists (MRA), and 95% with diuretics.

The primary endpoint was the time to first event of either cardiovascular death (CV) or hospitalization for heart failure (HHF). Occurrence of HHF (first and recurrent) was assessed as a key secondary endpoint.

JARDIANCE was superior in reducing the risk of the primary composite endpoint of cardiovascular death or hospitalization for heart failure compared with placebo, mostly through a reduction in hospitalization for heart failure. JARDIANCE significantly reduced the risk of occurrence of HHF (first and recurrent) (see Table 14 and Figures 7 and 8).

Table 14 Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint, its Components, and Key Secondary Endpoints

	Placebo N=1867	JARDIANCE 10 mg N=1863	Hazard ratio vs placebo (95% CI)	p-value
	Number of Patients (%)			
Primary composite of cardiovascular death or hospitalization for heart failure (time to first event)	462 (24.7%)	361 (19.4%)	0.75 (0.65-0.86)	<0.0001
Cardiovascular death[a,b]	202 (10.8%)	187 (10.0%)	0.92 (0.75, 1.12)	
Hospitalization for heart failure[a]	342 (18.3%)	246 (13.2%)	0.69 (0.59, 0.81)	
	Number of Events			
Hospitalization for heart failure (first and recurrent)	553	388	0.70 (0.58, 0.85)	0.0003

[a]Time to first event
[b]Includes deaths following hospitalization

Figure 7 Time to First Occurrence of the Primary Composite Endpoint of Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure

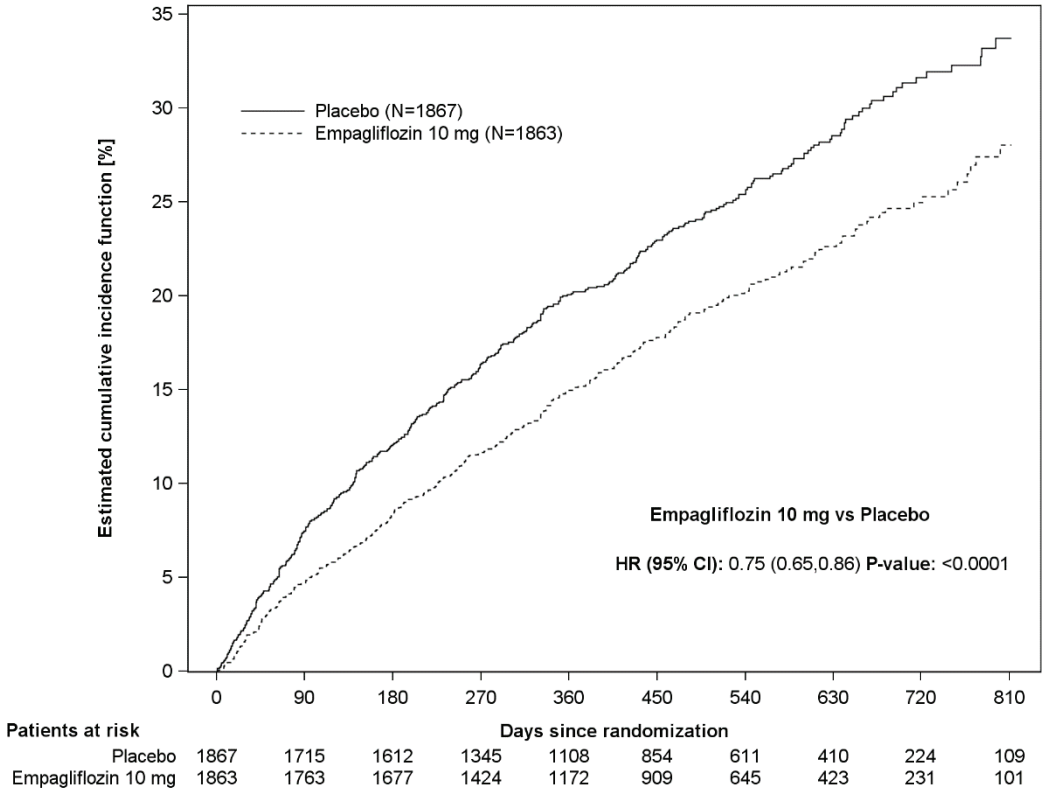
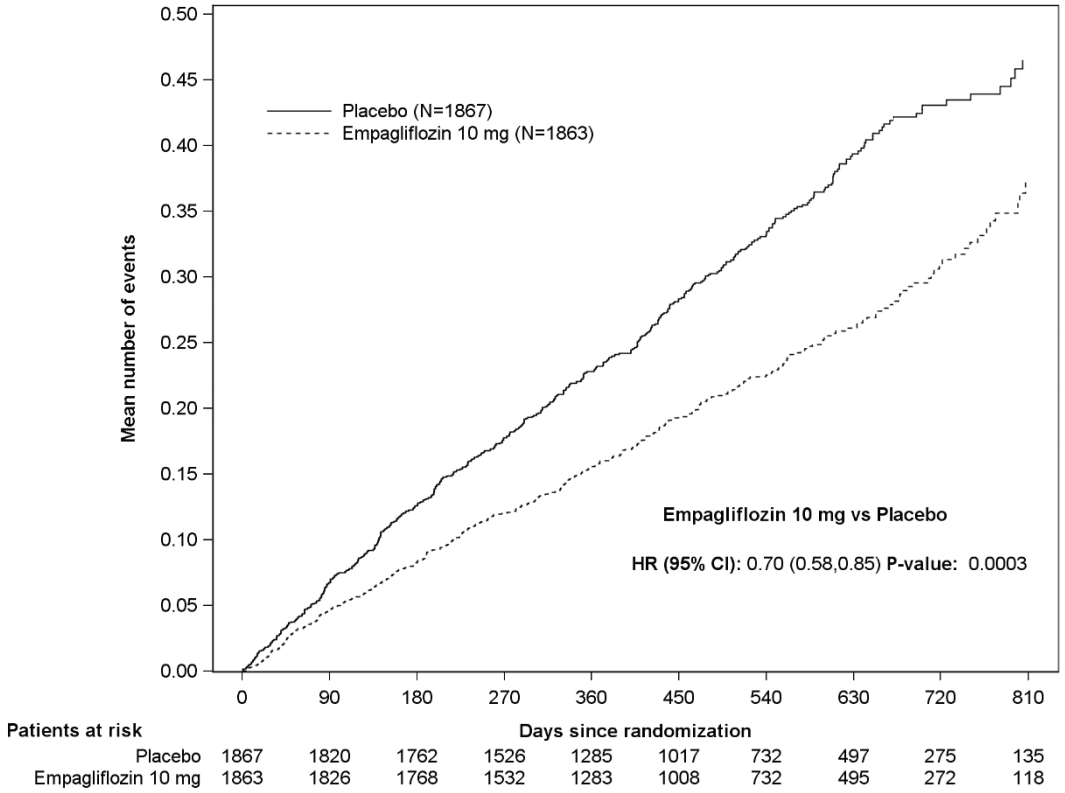


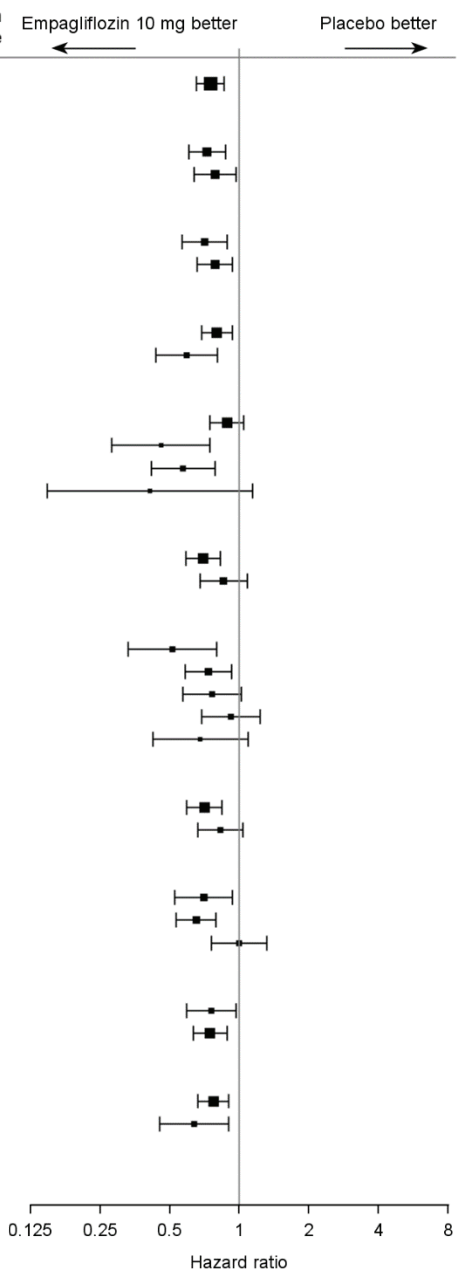
Figure 8 Time to Event of Hospitalization for Heart Failure (First and Recurrent)



The results of the primary composite were generally consistent across the pre-specified subgroups, including heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus (see Figure 9).

Figure 9 Treatment Effects for the Primary Composite Endpoint (Cardiovascular Death and Hospitalization for Heart Failure) Subgroup Analysis (EMPEROR-Reduced)

Subgroup Category	N with event / N analyzed Empagliflozin 10 mg	vs Placebo	Hazard ratio (95% CI)	Interaction p-value
Overall	361/1863	462/1867	0.75 (0.65,0.86)	
Diabetes at baseline				0.5690
Diabetic	200/ 927	265/ 929	0.72 (0.60,0.87)	
Non-Diabetic	161/ 936	197/ 938	0.78 (0.64,0.97)	
Age				0.4909
< 65	128/ 675	193/ 740	0.71 (0.57,0.89)	
≥ 65	233/1188	269/1127	0.78 (0.66,0.93)	
Sex				0.0837
Male	294/1426	353/1411	0.80 (0.68,0.93)	
Female	67/ 437	109/ 456	0.59 (0.44,0.80)	
Race				0.0082
White	264/1325	289/1304	0.88 (0.75,1.04)	
Black/ African-American	24/ 123	48/ 134	0.46 (0.28,0.75)	
Asian	62/ 337	99/ 335	0.57 (0.41,0.78)	
Other including mixed race	5/ 51	14/ 63	0.41 (0.15,1.14)	
BMI				0.1694
<30	226/1263	322/1300	0.70 (0.59,0.83)	
≥30	135/ 600	140/ 567	0.85 (0.67,1.08)	
eGFR at baseline				0.2915
≥90	31/ 229	55/ 220	0.51 (0.33,0.80)	
60 to <90	128/ 740	169/ 740	0.73 (0.58,0.92)	
45 to <60	80/ 433	108/ 467	0.76 (0.57,1.02)	
30 to <45	87/ 345	96/ 349	0.92 (0.69,1.23)	
<30	35/ 115	33/ 90	0.68 (0.42,1.09)	
NYHA at baseline				0.2716
II	220/1399	299/1401	0.71 (0.59,0.84)	
III/IV	141/ 464	163/ 466	0.83 (0.66,1.04)	
Heart failure physiology				0.0420
LVEF ≤ 30% and NTproBNP < median	80/ 699	115/ 724	0.70 (0.53,0.93)	
LVEF ≤ 30% and NTproBNP ≥ median	169/ 631	249/ 661	0.65 (0.53,0.79)	
LVEF > 30%	108/ 526	97/ 475	0.99 (0.76,1.31)	
Baseline use of MRA				0.9345
No	118/ 557	132/ 512	0.76 (0.59,0.97)	
Yes	243/1306	330/1355	0.75 (0.63,0.88)	
Baseline use of ARNi				0.3101
No	310/1523	369/1480	0.77 (0.66,0.90)	
Yes	51/ 340	93/ 387	0.64 (0.45,0.89)	



LVEF >30%: Includes both above and below the median NTproBNP. To be eligible for inclusion, patients with an LVEF >30% were required to meet a higher NTproBNP threshold than those with LVEF ≤30%, unless they additionally had a history of HHF within the past 12 months.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

JARDIANCE tablets are available as follows:

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

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

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

Storage
Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Ketoacidosis
Inform patients that ketoacidosis is a serious life-threatening condition and that cases of ketoacidosis have been reported during use of JARDIANCE, sometimes associated with illness or surgery among other risk factors. 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 JARDIANCE and seek medical attention immediately *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Volume Depletion
Inform patients that symptomatic hypotension may occur with JARDIANCE and advise them to contact their healthcare provider if they experience such symptoms *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Inform patients that dehydration may increase the risk for hypotension, and to maintain adequate fluid intake.

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 (5.3)]*.

Hypoglycemia
Inform patients that the incidence of hypoglycemia is increased when JARDIANCE is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylurea) or insulin and that a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)
Inform patients that necrotizing infections of the perineum (Fournier's gangrene) have occurred with JARDIANCE. Counsel patients to promptly seek medical attention if they develop pain or tenderness, redness, or swelling of the genitals or the area from the genitals back to the rectum, along with a fever above 100.4°F or malaise *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

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 (5.6)]*.

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 (5.6)]*.

Hypersensitivity Reactions
Inform patients that serious hypersensitivity reactions, such as urticaria and angioedema, have been reported with JARDIANCE. Advise patients to report immediately any skin reaction or angioedema, and to discontinue drug until they have consulted prescribing healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

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

Pregnancy
Advise pregnant patients, and patients of reproductive potential, of the potential risk to a fetus with treatment with JARDIANCE *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Instruct patients to report pregnancies to their healthcare provider as soon as possible.

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

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

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

JARDIANCE is a registered trademark of and used under license from Boehringer Ingelheim International GmbH.

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

The other brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Copyright © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

COL8914DH122021

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

処方情報の重要事項
以下の重要事項には，JARDIANCE 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。JARDIANCE の処方情報の全文を参照すること。

JARDIANCE®（エンパグリフロジン）錠，経口薬
米国での最初の承認：2014 年

----------最新の重大な変更点----------

効能・効果（1）2021 年 8 月
用法・用量（2.1）2021 年 6 月
用法・用量（2.2）2021 年 8 月
用法・用量（2.3）- 削除 2021 年 8 月
禁忌（4）2021 年 6 月
警告及び使用上の注意（5.1，5.2）2021 年 6 月
警告及び使用上の注意（5.3，5.5）2021 年 8 月
警告及び使用上の注意（5.9）- 削除 2021 年 6 月

----------効能・効果----------

JARDIANCE はナトリウム-グルコース共役輸送担体 2（SGLT2）阻害薬であり，以下に適用される。

- 成人 2 型糖尿病患者において血糖コントロールを改善するために食事療法及び運動療法の補助療法（1）。
- 確定診断された心血管疾患を合併する 2 型糖尿病患者の心血管死のリスク減少（1）。
- 駆出率の低下した心不全成人患者の心血管死及び心不全による入院のリスク減少（1）。

使用に関する制限事項

- 1 型糖尿病患者の治療には推奨されない。これらの患者においては糖尿病性ケトアシドーシスのリスクを増加させる可能性がある（1）。
- eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}未満の成人 2 型糖尿病患者における血糖コントロールの改善のための使用は推奨されない（1）。

----------用法・用量----------

- 投与開始前に体液量状態を評価して体液量減少を是正すること（2.1）。
- JARDIANCE の推奨用量は 1 日 1 回朝に 10 mg であり，食事の有無に関しては問わない (2.2)。
- 追加的な血糖コントロールを目的とする場合，JARDIANCE を忍容する患者においては用量を 25mg に増量することができる（2.2）。

----------剤型及び含量----------

錠：10 mg，25 mg（3）

----------禁忌----------

- エンパグリフロジン又は JARDIANCE の添加物に対する過敏症（4）
- 血液透析患者（4）

----------警告及び使用上の注意----------

- *ケトアシドーシス*：代謝性アシドーシスの徴候及び症状を呈する患者は，血糖値に関わらず，ケトアシドーシスを評価する。ケトアシドーシスが疑われる場合は JARDIANCE の投与を中止し，直ちに検査及び治療を行うこと。JARDIANCE 投与開始前にケトアシドーシスのリスク因子を考慮すること。ケトアシドーシスの素因として知られる臨床状況では，JARDIANCE 投与中，モニタリング及び投与中断が必要になる場合がある（5.1）。
- *体液量減少*：JARDIANCE 投与開始前に，腎機能障害患者，高齢者，又はループ利尿薬を服用中の患者においては，JARDIANCE 投与開始前に体液量状態及び腎機能を評価すること。治療中，徴候及び症状についてモニターすること（5.2，6.1）。
- *尿路性敗血症及び腎盂腎炎*：尿路感染の徴候及び症状を評価し，認められた場合は直ちに治療すること（5.3）。
- *低血糖症*：JARDIANCE 投与開始時には，低血糖症のリスクを低減するためにインスリン分泌促進薬又はインスリンの減量を考慮すること（5.4）。
- *会陰壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）*：重篤かつ生命を脅かす症例が男女ともに発現している。発熱及び倦怠感と併せて，性器及び会陰部の疼痛，圧痛，紅斑，腫脹を評価すること。疑われる場合は直ちに治療を開始すること（5.5）。
- *性器真菌感染*：モニターし，適宜治療すること（5.6）。
- *過敏症反応*：JARDIANCE 投与では重篤な過敏症反応（血管浮腫など）が発生している。過敏症反応を発症した場合は，JARDIANCE 投与を中止し，直ちに治療し，徴候及び症状が解消するまでモニターすること（5.7）。

----------副作用----------

- JARDIANCE 投与例でもっとも一般的な副作用（5%以上の発現率）は，尿路感染及び女性の性器真菌感染である（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 FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）

----------特別な患者集団への投与----------

- *妊婦*：女性患者に，特に妊娠第二期，第三期の考えられる胎児へのリスクを説明する（8.1）。
- *授乳*：授乳中の JARDIANCE 投与は推奨されない（8.2）。
- *高齢者*：体液量減少及び腎機能低下関連の副作用の発現率が増加する（5.2，8.5，8.6）。
- *腎機能障害を有する患者*：腎機能低下関連の副作用の発現率が増加する（2.2，5.2，8.6）。

「17 患者カウンセリング情報」及び患者向け医薬品ガイドを参照すること。

2021 年 8 月改訂

処方情報全文：目次 *

1. 効能・効果
2. 用法・用量
2.1 JARDIANCE 投与開始前
2.2 推奨用量
3. 剤形，含量
4. 禁忌
5. 警告及び使用上の注意
5.1 ケトアシドーシス
5.2 体液量減少
5.3 尿路性敗血症及び腎盂腎炎
5.4 インスリン及びインスリン分泌促進薬との併用による低血糖症
5.5 会陰壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）
5.6 性器真菌感染
5.7 過敏症反応

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6. 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 製造販売後試験成績
7. 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
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
16. 包装/貯法及び取り扱い
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及びサブセクションは掲示していない。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 効能・効果

JARDIANCE は以下に適用される。

- 成人 2 型糖尿病患者において血糖コントロールを改善するために食事療法及び運動療法の補助療法。
- 確定診断された心血管疾患を合併する 2 型糖尿病患者の心血管死のリスク減少。
- 駆出率の低下した心不全成人患者の心血管死及び心不全による入院のリスク減少。

使用に関する制限事項

JARDIANCE は 1 型糖尿病患者の治療には推奨されない。これらの患者においては糖尿病性ケトアシドーシスのリスクを増加させる可能性がある［*「警告及び使用上の注意」（5.1）参照*］。

JARDIANCE は eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}未満の成人 2 型糖尿病患者における血糖コントロールの改善のための使用には推奨されない。作用機序を考慮した場合，本用途においては JARDIANCE の効果が期待できない可能性が高い。

2. 用法・用量

2.1 JARDIANCE 投与開始前

JARDIANCE 投与開始前及び臨床的に必要とされる場合に腎機能を評価すること［*「警告及び使用上の注意」（5.2）参照*］。

体液量減少患者では，JARDIANCE 投与開始前に本状態を是正すること［*「警告及び使用上の注意」（5.2），「特別な患者集団への投与」（8.5，8.6）参照*］。

2.2 推奨用量

JARDIANCE の推奨用量は 1 日 1 回朝に 10 mg であり，食事の有無に関しては問わない。

JARDIANCE を忍容する患者においては追加的な血糖コントロールのために用量を 25mg に増量することができる。

血糖コントロール用途の使用は，eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}未満の患者においては推奨されない。

以下の患者については推奨用量を示すための十分なデータがない。

○ eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}未満の確定診断された心血管疾患を合併する 2 型糖尿病患者，又は

○ eGFR が 20mL/min/1.73m^{2}未満かつ駆出率の低下している心不全患者［*「警告及び使用上の注意」（5.2），「特別な患者集団への投与」（8.6）参照*］。

JARDIANCE は，血液透析患者において禁忌である［*「禁忌」（4）参照*］。

3. 剤形，含量

JARDIANCE 錠の外観：

- 10 mg 錠は，淡黄色，円形，両凸ではす縁のあるフィルムコート錠で，片面に「S10」，反対面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されている。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- 25 mg 錠は，淡黄色，楕円形，両凸のフィルムコート錠で，片面に「S25」，反対面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されている。

4. 禁忌

- エンパグリフロジン又は JARDIANCE の添加物に対する過敏症。血管浮腫などの反応が発生している *［「警告及び使用上の注意」（5.7）参照］*。
- 血液透析患者 *［「特別な患者集団への投与」（8.6）参照］*

5. 警告及び使用上の注意

5.1 ケトアシドーシス

臨床試験及び市販後調査において JARDIANCE を含むナトリウム-グルコース共役輸送担体 2（SGLT2）阻害薬が投与された 1 型及び 2 型糖尿病患者において緊急入院を必要とする生命を脅かす重篤な状態であるケトアシドーシスが報告されている。JARDIANCE 投与中の患者において，ケトアシドーシスの致死症例が報告されている。1 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照試験において，ケトアシドーシスのリスクは，プラセボ投与患者と比較して SGLT2 阻害薬投与患者において増加した。JARDIANCE は，1 型糖尿病患者の治療を適応としていない *［「効果・効能」（1）参照］*。

JARDIANCE 投与中の患者に重度の代謝性アシドーシスに一致する徴候及び症状が認められた場合，血糖値が 250 mg/dL 未満であっても JARDIANCE に関連するケトアシドーシスが発現することがあるため，血糖値の測定値に関わらずケトアシドーシスを評価する。ケトアシドーシスが疑われる場合，JARDIANCE を中止して患者を評価し，直ちに治療を開始する。ケトアシドーシスの治療では，インスリン，輸液，炭水化物の補充が必要と考えられる。

特に 1 型糖尿病患者を対象とした製造販売後の報告の多くで，血糖値の測定値が糖尿病性ケトアシドーシスで典型的に認められる値より低いことから（多くが 250 mg/dL 未満）ケトアシドーシスの発現が早期に確認されず，治療の開始が遅れた。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に一致し，悪心，嘔吐，腹痛，全身倦怠感及び息切れなどであった。全例ではないが一部の症例で，インスリンの減量，急性発熱性疾患，カロリー摂取量の低下，外科手術，インスリン欠損を示唆する膵臓障害（1 型糖尿病，膵炎又は膵臓外科手術の既往など），及びアルコール乱用などのケトアシドーシスの素因が確認された。

JARDIANCE 投与開始前，あらゆる原因の膵臓のインスリン欠損，カロリー制限及びアルコール乱用など，患者の既往歴からケトアシドーシスの素因を考慮すること。

外科手術を予定している患者は，外科手術の少なくとも 3 日前に JARDIANCE の中断を考慮する *［「臨床薬理」（12.2，12.3）参照］*。

ケトアシドーシスの素因として知られるその他の臨床状況（急性疾患又は外科手術後による長期間の絶食など）では，ケトアシドーシスのモニタリングや JARDIANCE の中断を考慮する。JARDIANCE 投与再開前にケトアシドーシスのリスク因子が消失するようにする。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ケトアシドーシスの徴候及び症状を患者に説明し，発現した場合は JARDIANCE を中止し直ちに受診するよう指示する。

5.2 体液量減少

JARDIANCE は，症候性低血圧又は急性のクレアチニンの一時的な変化として呈することがある血管内体液量減少を引き起こす可能性がある*［「副作用」（6.1）参照］*。これまでに JARDIANCE を含む SGLT2 阻害薬の投与を受けている 2 型糖尿病患者において，入院及び血液透析が必要とされた場合を含む急性腎障害の市販後報告がある。腎機能障害を有する患者（eGFR 60mL/min/1.73m^2 未満），高齢者，又はループ利尿薬を服用中の患者は，体液量減少又は低血圧症のリスクが高い可能性がある。これらの特性を 1 つ以上有する患者では，JARDIANCE の投与を開始する前に，体液量の状態及び腎機能を評価すること。体液量減少患者では，JARDIANCE 投与開始前に，本状態を是正すること。治療開始後は，体液量減少の徴候及び症状，腎機能についてモニターすること。

5.3 尿路性敗血症及び腎盂腎炎

JARDIANCE を含む SGLT2 阻害薬投与中の患者において，尿路性敗血症及び腎盂腎炎などの入院を要する重篤な尿路感染が報告されている。SGLT2 阻害薬投与は尿路感染のリスクを増加させる。尿路感染の徴候及び症状を評価し，認められた場合は直ちに治療する*［「副作用」（6）参照］*。

5.4 インスリン及びインスリン分泌促進薬との併用による低血糖症

インスリン及びインスリン分泌促進薬は，低血糖症を誘発することが知られている。JARDIANCE をインスリン分泌促進薬（スルホニル尿素薬など）又はインスリンと併用した場合，低血糖症のリスクが上昇する*［「副作用」（6.1）参照］*。したがって，JARDIANCE と併用する場合，低血糖症のリスクを低減するためにインスリン分泌促進薬又はインスリンの減量が必要な場合がある。

5.5 会陰壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）

JARDIANCE を含む SGLT2 阻害薬投与中の糖尿病患者において，まれではあるが，重篤かつ生命を脅かす，緊急外科的介入を要する会陰壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の報告が確認されている。症例は，男女ともに報告されている。重篤な転帰として，入院，複数回の外科手術及び死亡がある。

JARDIANCE 投与患者に，発熱及び倦怠感と併せて性器及び会陰部の疼痛や圧痛，紅斑，腫脹が認められた場合，壊死性筋膜炎の評価を行う。壊死性筋膜炎が疑われる場合は直ちに広域抗生物質を投与し，必要であれば外科的デブリードマンで治療する。JARDIANCE の投与を中止し，血糖値を注意深くモニタリングし，適切な血糖コントロールの代替治療を行う。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.6 性器真菌感染

JARDIANCE は性器真菌感染リスクを高める*［「副作用」（6.1）参照］*。慢性又は再発性性器真菌感染の病歴がある患者では，性器真菌感染の発現率が高かった。モニターし，適宜治療すること。

5.7 過敏症反応

製造販売後，JARDIANCE 投与患者において，重篤な過敏症反応が報告されている（血管浮腫など）。過敏症反応が発現した場合，JARDIANCE の投与を中止し，標準治療に従い直ちに治療し，徴候及び症状が消失するまでモニタリングすること。JARDIANCE は，エンパグリフロジン又は JARDIANCE の添加物に対する過敏症を有する患者では禁忌である*［「禁忌」（4）参照］*。

6. 副作用

下記及び添付文書内には，以下の重要な副作用について示される。

- ケトアシドーシス*［「警告及び使用上の注意」（5.1）参照］*
- 体液量減少*［「警告及び使用上の注意」（5.2）参照］*
- 尿路性敗血症及び腎盂腎炎*［「警告及び使用上の注意」（5.3）参照］*
- インスリン及びインスリン分泌促進薬との併用による低血糖症*［「警告及び使用上の注意」（5.4）参照］*
- 会陰壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）*［「警告及び使用上の注意」（5.5）参照］*
- 性器真菌感染*［「警告及び使用上の注意」（5.6）参照］*
- 過敏症反応*［「警告及び使用上の注意」（5.7）参照］*

6.1 臨床試験成績

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

JARDIANCE は，2 型糖尿病患者及び心不全患者を対象とした臨床試験において評価されている。JARDIANCE の全体的な安全性プロファイルは，一般に，試験の対象とされたすべての適応において一貫していた。

2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験

表 1 は，4 件の 24 週プラセボ対照試験及び 1 件の 2 型糖尿病患者を対象としたインスリンを用いたプラセボ対照試験の 18 週間のデータを併合したデータに基づいている。JARDIANCE は，1 試験では単独療法として，4 試験では併用療法として使用された*［「臨床試験」（14）参照］*。

これらのデータは，JARDIANCE を投与された 1976 例を反映し，その平均投与期間は約 23 週間である。患者にプラセボ（N=995），JARDIANCE 10 mg（N=999），又は JARDIANCE 25 mg（N=977）を 1 日 1 回投与した。対象集団の平均年齢は 56 歳であり，3%は 75 歳超であった。対象集団の

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

半数超（55%）が男性，46%が白人，50%がアジア人，3%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。ベースライン時，患者の 57%が 5 年を超える糖尿病歴を有しており，ヘモグロビン A1c（HbA1c）の平均値は 8%であった。ベースライン時に確定診断されていた微小血管系の糖尿病合併症としては，糖尿病性腎症（7%），網膜症（8%），ニューロパチー（16%）などが挙げられた。ベースラインの腎機能は，患者の 91%が正常又は軽度障害であり，9%が中等度障害であった（平均 eGFR は 86.8 mL/min/1.73 m^2）。

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

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

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

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

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

体液量減少

JARDIANCE は浸透圧利尿を発現し，血管内容量の減少や体液量減少関連の副作用に至る場合がある。5 件のプラセボ対照臨床試験の併合データでは，体液量減少関連の副作用（［外来］血

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

圧低下，収縮期血圧低下，脱水，低血圧，血液量減少症，起立性低血圧，失神など）は，プラセボ群の 0.3%，JARDIANCE 10 mg 群の 0.5%，JARDIANCE 25 mg 群の 0.3%で報告された。

体液量減少のリスク患者では，JARDIANCE により低血圧リスクが高まる場合がある［*「特別な患者集団への投与」（8.5，8.6）参照*］。

排尿増加

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

低血糖症

低血糖症の発現率を表 2 に試験別に示す。JARDIANCE をインスリン又はスルホニル尿素薬と併用投与した場合，低血糖症の発現率が上昇した。

表 2　　プラセボ対照臨床試験における全体[a]及び重度[b]の低血糖事象の発現率[c]

Monotherapy (24 weeks)	**Placebo (n=229)**	**JARDIANCE 10 mg (n=224)**	**JARDIANCE 25 mg (n=223)**
Overall (%)	0.4	0.4	0.4
Severe (%)	0	0	0
In Combination with Metformin (24 weeks)	**Placebo + Metformin (n=206)**	**JARDIANCE 10 mg + Metformin (n=217)**	**JARDIANCE 25 mg + Metformin (n=214)**
Overall (%)	0.5	1.8	1.4
Severe (%)	0	0	0
In Combination with Metformin + Sulfonylurea (24 weeks)	**Placebo (n=225)**	**JARDIANCE 10 mg + Metformin + Sulfonylurea (n=224)**	**JARDIANCE 25 mg + Metformin + Sulfonylurea (n=217)**
Overall (%)	8.4	16.1	11.5
Severe (%)	0	0	0
In Combination with Pioglitazone +/- Metformin (24 weeks)	**Placebo (n=165)**	**JARDIANCE 10 mg + Pioglitazone +/- Metformin (n=165)**	**JARDIANCE 25 mg + Pioglitazone +/- Metformin (n=168)**
Overall (%)	1.8	1.2	2.4
Severe (%)	0	0	0
In Combination with Basal Insulin +/- Metformin (18 weeks[d])	**Placebo (n=170)**	**JARDIANCE 10 mg (n=169)**	**JARDIANCE 25 mg (n=155)**
Overall (%)	20.6	19.5	28.4
Severe (%)	0	0	1.3
In Combination with MDI Insulin +/- Metformin (18 weeks[d])	**Placebo (n=188)**	**JARDIANCE 10 mg (n=186)**	**JARDIANCE 25 mg (n=189)**
Overall (%)	37.2	39.8	41.3
Severe (%)	0.5	0.5	0.5

[a] 全体の低血糖事象：血漿又は毛細血中の血糖値が 70 mg/dL 以下である。
[b] 重度の低血糖事象：血糖値に関わらず介助を要する。
[c] 治験薬投与例（治験薬投与を 1 回以上行った被験者）
[d] 初期 18 週間の治療期間中はインスリンの用量を調節することができないものとした。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

性器真菌感染

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

性器真菌感染は，男性患者より女性患者において多く発現した（表 1 参照）。

包茎は，プラセボ群（0%）より JARDIANCE 10 mg 群（0.1%未満）及び JARDIANCE 25 mg 群（0.1%）において多く発現した。

尿路感染

併合した 5 件のプラセボ対照臨床試験において，尿路感染（尿路感染，無症候性細菌尿，膀胱炎など）の発現率は，プラセボ群より JARDIANCE 群で上昇した（表 1 参照）。慢性又は再発尿路感染の病歴がある患者では，尿路感染の発現率が高かった。尿路感染による投与中止率は，プラセボ群では 0.1%，JARDIANCE 10 mg 群では 0.2%，JARDIANCE 25 mg 群では 0.1%であった。

尿路感染は，男性患者より女性患者において多く発現した。女性における尿路感染の発現率は，プラセボ群では 16.6%，JARDIANCE 10 mg 群では 18.4%，JARDIANCE 25 mg 群では 17.0%であった。男性患者における尿路感染の発現率は，プラセボ群では 3.2%, JARDIANCE 10 mg 群では 3.6%, JARDIANCE 25 mg 群では 4.1%であった［*「特別な患者集団への投与」（8.5）参照*］。

心不全患者を対象とした臨床試験

EMPEROR-Reduced 試験には，JARDIANCE 10mg 又はプラセボによる治療が行われた駆出率が低下した心不全患者 3726 例が含まれた。EMPEROR-Reduced 試験において新たな副作用は特定されなかった。

臨床検査

血清クレアチニン増加及び eGFR 低下

JARDIANCE 投与開始は，治療の開始後数週以内に eGFR において血清クレアチニンの増加及び eGFR の低下の増加を引き起こすが，その後，これらの変化は安定する。中等度の腎機能障害患者を対象とした試験において，より大きな平均変化が認められた。心血管転帰に関する長期試験において，血清クレアチニンの増加及び eGFR の低下は，一般に，第 4 週においてそれぞれ 0.1mg/dL 及び-9.0mL/min/1.73m^{2}を超えず，治療中止後に逆転しており，JARDIANCE で認められた腎機能変化において急性の血行動態変化が何らかの役割を担う可能性があることが示唆された。

低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）増加

JARDIANCE 投与患者に用量と関連した低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）増加が認められた。LDL-C は，プラセボ群では 2.3%，JARDIANCE 10 mg 群では 4.6%，JARDIANCE 25 mg 群

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

では 6.5%増加した。LDL-C 濃度のベースライン平均値の範囲は，全投与群にわたり 90.3～90.6 mg/dL であった。

ヘマトクリット増加

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

6.2 製造販売後試験成績

承認後，JARDIANCE 投与中に副作用が追加して確認されている。これらの報告は症例数不明の集団から自発的に報告されたものであるため，一般に頻度を確実に推定することはできず，また，薬剤曝露との因果関係を確立することができない。

- ケトアシドーシス
- 尿路性敗血症及び腎盂腎炎
- 会陰壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）
- 血管浮腫
- 急性腎障害
- 皮膚反応（発疹，蕁麻疹など）

7. 薬物相互作用

表 3 臨床的に関連のある JARDIANCE との相互作用

利尿薬	
臨床的影響	エンパグリフロジンを利尿薬と併用した場合，尿量と排尿回数が増加し，体液量減少の可能性が高まる場合がある。
介入	JARDIANCE投与開始前に，体液量状態及び腎機能を評価すること。体液量減少患者では，JARDIANCE投与開始前に，本状態を是正すること。治療開始後は，体液量減少の徴候及び症状，腎機能についてモニターすること。
インスリン又はインスリン分泌促進薬	
臨床的影響	JARDIANCEをインスリン分泌促進薬（スルホニル尿素など）又はインスリンと併用した場合，低血糖症のリスクが増加する。
介入	JARDIANCEのインスリン分泌促進薬（スルホニル尿素薬など）又はインスリンとの併用投与では，低血糖症のリスクを低減するために，インスリン分泌促進薬又はインスリンの減量が必要となる可能性がある。
尿糖検査陽性	
臨床的影響	SGLT2阻害薬は尿中グルコース排泄を促し，尿糖検査陽性に至る可能性がある。
介入	SGLT2阻害薬投与患者では，尿糖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リングには，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	
臨床的影響	SGLT2阻害薬投与患者では，血糖コントロール評価における1,5-AG測定の信頼性が低い。
介入	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リングには，他の方法を使用すること。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8. 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

リスクの概要

腎臓の影響を示す動物データに基づき，妊娠第二期及び第三期では，JARDIANCE の投与は推奨されない。

妊娠女性を対象とした JARDIANCE のデータが限られており，薬剤が関連する重大な先天性欠損及び自然流産のリスクを判断するには不十分である。妊娠期間中，糖尿病のコントロール不良に関連する母体及び胎児へのリスクがある*［臨床的検討参照］*。

動物試験において，ヒトの妊娠第二期後期及び第三期にあたる腎臓発育期に，ラット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。最大臨床用量の約 13 倍では，腎盂及び尿細管の可逆性の拡張が起こった。*［データ参照］*。

HbA1c >7 の糖尿病合併妊娠の女性では，推定される重大な先天性欠損の背景リスクは 6～10%であり，HbA1c >10 の女性では 20～25%と高くなっていると報告されている。対象集団で推定される自然流産の背景リスクは明かになっていない。米国の一般集団で，臨床的に確認された妊娠の重大な先天性欠損及び自然流産の推定される背景リスクは，それぞれ 2～4%，15～20%である。

臨床的検討

*疾患に関連する母親及び／又は胎芽／胎児のリスク：*妊娠中，糖尿病がコントロール不良であると，母親の糖尿病性ケトアシドーシス，子癇前症，自然流産，早期産及び分娩合併症のリスクが高くなる。コントロール不良の糖尿病により，胎児の重大な先天性欠損，死産及び巨大児の罹患リスクが高くなる。

データ

動物データ

幼若ラットに，生後（PND）21 から PND 90 まで，1，10，30 及び 100 mg/kg/日の用量でエンパグリフロジンを直接投与したところ，100 mg/kg/日（AUC に基づき，最大臨床用量 25 mg の約 13 培）で，腎臓重量の増加，尿細管及び腎盂の拡張が起こった。これらの所見は，13 週間の休薬回復期間後には認められなかった。これらの転帰は，ヒトの腎臓発育の第二期後期及び第三期にあたるラットの腎臓発育期に薬剤曝露することで発現した。

ラット及びウサギを対象とした胚胎児発生試験では，ヒトの器官形成の第一期にあたる期間にエンパグリフロジンを投与した。300 mg/kg/日（AUC に基づき，ラットで最大臨床用量 25 mg の約 48 倍，ウサギで約 128 倍）以下の用量で発達に影響は認められなかった。

ラットにさらに高用量を投与すると母動物毒性を誘発し，700 mg/kg/日，すなわち最大臨床用量 25 mg の 154 倍に曝露すると，胎児の四肢骨奇形が増加した。ラットでは，エンパグリフロジンは胎盤を経て胎児組織へ到達した。ウサギにさらに高用量のエンパグリフロジンを投与すると，700 mg/kg/日，すなわち最大臨床用量 25 mg の 139 倍で，母動物及び胎児毒性を誘発した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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

8.2 授乳

リスクの要約

ヒト乳汁中の JARDIANCE の有無や哺乳中の児に対する JARDIANCE の影響，乳汁分泌への影響については情報が限られている。エンパグリフロジンはラットの乳汁中に認められる*［データ参照］*。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にリスクが生じ得る。

エンパグリフロジンによる生後の腎臓発育への潜在的な影響など，哺乳中の児に重篤な副作用が生じる可能性があるため，患者には授乳中の JARDIANCE 投与は推奨されないことを指示すること。

データ

エンパグリフロジンは，妊娠 18 日のラットの雌親への単回経口投与後に胎児組織にわずかに認められた。ラットの乳汁では，乳汁中濃度と血漿中濃度の比の中央値は 0.634～5 の範囲であり，投与後 2～24 時間より高かった。乳汁中濃度と血漿中濃度の比の最大値は投与 8 時間後の 5 であり，エンパグリフロジンが乳汁中に蓄積することが示唆された。エンパグリフロジンに直接曝露した幼若ラットから，成熟期の腎臓発育に対するリスクが示された（腎盂及び尿細管の拡張）。

8.4 小児への投与

小児患者において JARDIANCE 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

2 型糖尿病患者を対象とした血糖コントロール試験において，JARDIANCE による治療が行われた計 2721 例（32%）の患者が 65 歳以上であり，491 例（6%）が 75 歳以上であった。JARDIANCE は，高齢の腎機能障害患者では有効性が低下すると予測される*［「特別な患者集団への投与」（8.6）参照］*。75 歳以上の場合，体液量減少関連の副作用のリスクはプラセボ群では 2.1%，JARDIANCE 10 mg 群では 2.3%，JARDIANCE 25 mg 群では 4.4%に増加した。75 歳以上の場合，尿路感染リスクはプラセボ群では 10.5%，JARDIANCE 10 mg 群では 15.7%，JARDIANCE 25 mg 群では 15.1%に増加した*［「警告及び使用上の注意」（5.2），「副作用」（6.1）参照］*。

EMPEROR-Reduced 試験においては，65 歳以上の心不全患者計 1188 例（64%）が JARDIANCE 10mg による治療が行われた。安全性及び有効性は，65 歳以下の患者と 65 歳超の患者で同様であった。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8.6 腎機能障害

JARDIANCE の血糖コントロールに関する有効性及び安全性は，軽度及び中等度の腎機能障害（eGFR 30～90mL/min/1.73m^{2}未満）を有する 2 型糖尿病患者を対象とした試験において評価された。*［「臨床試験」(14）参照］*。同試験で JARDIANCE を投与した 195 例の eGFR は 60～90 mL/min/1.73m^{2}であり，JARDIANCE を投与した 91 例の eGFR は 45～60 mL/min/1.73m^2，JARDIANCE を投与した 97 例の eGFR は 30～45 mL/min/1.73m^{2}であった。JARDIANCE 25 mg の血糖低下効果は，腎機能が悪化した患者では低減した。腎機能の悪化に伴い，腎機能障害のリスク，体液量減少の副作用，尿路感染関連の副作用は増加した *［「警告及び使用上の注意」（5.2）参照］*。確定診断された心血管疾患又は心血管危険因子を有していない患者における血糖コントロールのための JARDIANCE の使用は，eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}未満の場合には推奨されない。

確定診断された心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者を対象とした大規模心血管転帰試験において，eGFR 60 mL/min/1.73 m^{2}未満の患者は 1819 例であった。このサブグループにおける心血管死の所見は全体の所見と一致していた *［「臨床試験」（14）参照］*。

駆出率が低下した心不全患者を対象とした試験には *［「臨床試験」（14）参照］* eGFR が 20mL/min/1.73m^{2}以上の患者が含まれた。これらの患者において用量調整は推奨されない。eGFR が 20mL/min/1.73m^{2}未満の患者における推奨用量を裏付けるためのデータは十分に得られていない。

JARDIANCE の有効性及び安全性試験には，eGFR が 20mL/min/1.73m^{2}未満の患者は組み入れられなかった。JARDIANCE は，血液透析患者において禁忌である *［「禁忌」（4）参照］*。

8.7 肝機能障害

肝機能障害を合併する 2 型糖尿病患者には JARDIANCE を使用してもよい *［「臨床薬理」(12.3）参照］*。

10. 過量投与

JARDIANCE の過量投与が発生した場合，米国中毒管理センター（Poison Control Center）へ連絡すること。血液透析によるエンパグリフロジンの除去については試験されていない。

11. 組成・性状

経口用 JARDIANCE 錠は，エンパグリフロジン（ナトリウム-グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害薬）を含有する。

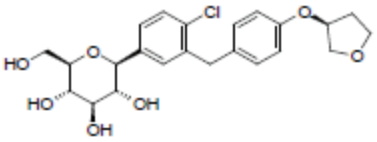
エンパグリフロジンの化学名は，

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，分子量は 450.91 である。化学式は下記の通りである。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



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。

JARDIANCE の各フィルムコート錠は，10 mg 又は 25 mg のエンパグリフロジン（遊離塩基）並びに，添加物（乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，クロスカルメロースナトリウム，コロイド状二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウム）を含有する。さらに，フィルムコートはヒプロメロース，酸化チタン，タルク，ポリエチレングリコール及び黄色三二酸化鉄を添加物として含有する。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

エンパグリフロジンは，糸球体濾液から循環へのグルコースの再吸収を担う主輸送担体であるナトリウム-グルコース共役輸送担体 2（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ろ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，グルコース尿中排泄量を増加させる。

また，エンパグリフロジンはナトリウム再吸収を減少させ，ナトリウムの遠位尿細管への送達を増加させる。これは，心臓の前後両負荷の低減及び交感神経活性の下方制御などのいくつかの生理機能に影響を及ぼす可能性がある。

12.2 薬力学

グルコースの尿中排泄

2 型糖尿病患者では，JARDIANCE 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 の 1 日 1 回投与では 1 日約 64 g 及び JARDIANCE 25 mg の 1 日 1 回投与では 1 日約 78 g の排泄量が 4 週間投与終了時まで維持される*［臨床試験（14）参照］*。健康な被験者を対象としたエンパグリフロジンの単回経口投与のデータから，グルコースの尿中排泄量の上昇は，10 mg 及び 25 mg で平均約 3 日までにベースラインに達することが示されている。

尿量

5 日間試験では，エンパグリフロジン 25 mg の 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。

心電図

無作為化プラセボ対照，実薬対照，クロスオーバー試験では，健康な被験者 30 例にエンパグリフロジン 25 mg，エンパグリフロジン 200 mg（最大用量の 8 倍），モキシフロキサシン及びプラ

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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 の投与のいずれにおいても，QTc 延長を認めなかった。

12.3 薬物動態

吸収

健康被験者及び 2 型糖尿病患者におけるエンパグリフロジンの薬物動態の特性は評価されており，両集団間に臨床的に意味のある差は認められなかった。経口投与 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，急速な分布相及び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 の 1 日 1 回投与でそれぞれ 1870 nmol-h/L 及び 259 nmol/L，エンパグリフロジン 25 mg の 1 日 1 回投与でそれぞれ，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，わずかに曝露量減少が認められた。空腹時に比し，AUC は約 16%減少し，C_{max}は約 37%減少した。エンパグリフロジン薬物動態に対し観察された食物の影響は臨床関連とはみなされず，エンパグリフロジンは食事の有無を問わず投与可能と考えられる。

分布

見かけの定常分布量は，集団薬物動態分析に基づき，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%で血漿蛋白結合率は 86.2%であった。

消失

集団薬物動態分析に基づき，エンパグリフロジンの見かけの終末層における半減期は，12.4 h 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。

代謝

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 種のグルクロン酸抱合体（2-O-，3-O-及び 6-O-グルクロニド）であった。各代謝物の全身曝露量は，本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 5’二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った。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

排泄

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（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が未変化体で，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。

特別な患者集団への投与

腎機能障害を有する患者

軽度腎臓障害（eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}以上，90mL/min/1.73m^{2}未満），中等度腎臓障害（eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}以上，60mL/min/1.73m^{2}未満），及び重度腎臓障害（eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}未満）を有する 2 型糖尿病患者及び腎不全による血液透析患者において，エンパグリフロジンのAUC は，正常な腎機能の被験者と比較して，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，正常な腎機能の被験者と比較して，中等度腎臓障害患者と腎不全による血液透析患者において同様であった。軽度及び重度の腎機能障害患者のエンパグリフロジンのピーク血漿中濃度は正常な腎機能被験者と比べておおよそ 20%高かった。集団薬物動態分析により，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，薬物曝露量が増加した。しかし，尿中に排泄された未変化体及びグルコース排泄量のエンパグリフロジンの画分は eGFR 減少とともに低下した。

肝機能障害を有する患者

Child-Pugh 分類に従った軽度，中等度及び重度肝機能障害被験者のエンパグリフロジン AUC は正常な肝機能被験者と比べて，それぞれ約 23%，47%及び 75%増加し，C_{max}はそれぞれ約 4%，23%及び 48%増加した。

年齢，肥満度指数，性別及び人種の影響

集団 PK 分析に基づき，年齢，肥満度指数（BMI），性別及び人種（アジア系 vs.主に白色人種）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及ぼさなかった*［特別な患者集団への投与（8.5）参照］*。

薬物相互作用

薬物相互作用の *in vitro* 評価

エンパグリフロジンは，CYP450 アイソフォームを阻害又は不活性化，あるいは誘発しない。*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 UGT1A3，UGT1A8，UGT1A9 及び UGT2B7 によるグルクロン酸抱合であることが示された。エンパグリフロジンは UGT1A1，UGT1A3，UGT1A8，UGT1A9 又は UGT2B7 を阻害しない。従って，主要な CYP450 アイソフォーム又は UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 又は UGT2B7 の基質である薬剤との併用においてエンパグリフロジンの影響はないものと思われる。UGT 誘発のエンパグリフロジン曝露に対する影響（リファンピシン又はその他の UGT 酵素誘導剤などによる誘導）は評価されていない。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

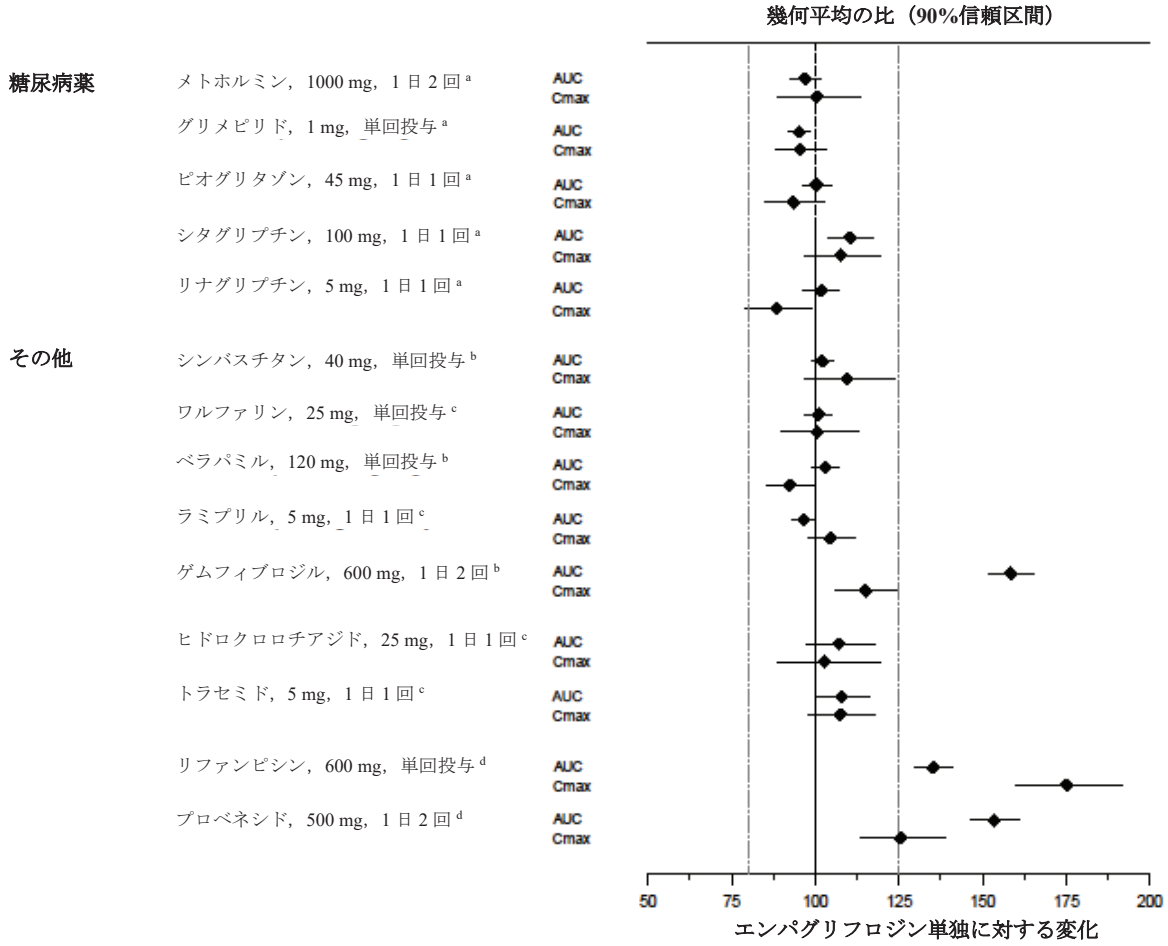
エンパグリフロジンは，P-糖タンパク（P-gp）及び乳がん抵抗タンパク（BCRP）の基質であるが，治療用量でこれらの排出輸送体を阻害しない。*In vitro* 試験により，エンパグリフロジンは，P-gp 基質である薬剤との相互作用を引き起こさないと考えられる。エンパグリフロジンはヒト取り込み輸送体である OAT3，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるが，OAT1 及び OCT2 の基質ではない。エンパグリフロジンは臨床関連の血漿濃度でこれらヒトの取り込み輸送体のいずれも阻害しないため，これらヒトの取り込みの輸送体の基質である薬剤との併用にエンパグリフロジンは影響しないものと予想される。

In vivo 薬物相互作用評価

エンパグリフロジン薬物動態は，健康な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との併用の有無，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との併用の有無に関わらず同様であった（図 1 参照）。正常な腎機能の被験者に対するエンパグリフロジンとプロベネシドの併用では，24 時間尿中グルコース排泄に対する影響なく，エンパグリフロジンの画分の尿中排泄量が 30%低下した。腎機能障害患者に対するこの所見の関連性は不明である。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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

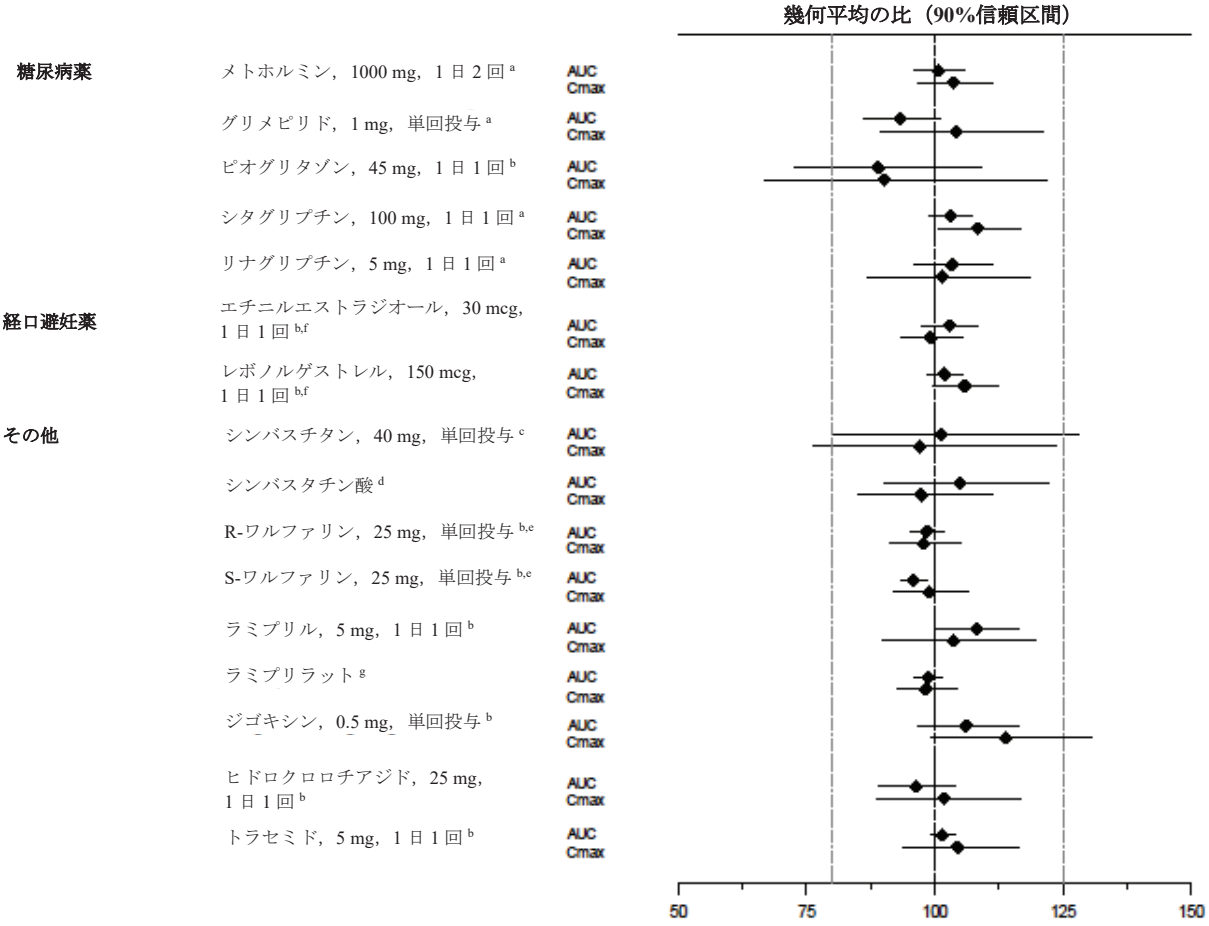


a.エンパグリフロジン 50 mg，1 日 1 回，b.エンパグリフロジン 25 mg，単回投与，c.エンパグリフロジン 25 mg，1 日 1 回，d.エンパグリフロジン 10 mg，単回投与

健康被験者に対し，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，臨床関連の影響はなかった（図 2 参照）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

図 2. **AUC 及び C_{max} 幾何平均の比の 90%信頼区間で示す各医薬品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

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，受胎能低下

<u>がん原性</u>

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は，100 mg/kg/日，300 mg/kg/日又は 700 mg/kg/日（最大臨床用量である 25 mg の曝露量の 72 倍相当まで）を投与した雌ラットにおいて腫瘍発症率増加を認めなかった。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は，100 mg/kg/日，300 mg/kg/日又は 1000 mg/kg/日（臨床用量 25 mg の曝露量の 62 倍相当まで）投与で，雌マウスの腫瘍発症率増加を認めなかった。最大臨床用量 25 mg の曝露の約 45 倍である 1000 mg/kg/日で，雄マウスに尿細管の腺腫及びがんを認めた。これらの腫瘍は，主に雄マウスに認められる代謝経路と関連すると考えられる。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

突然変異

エンパグリフロジンは，*in vitro* 復帰突然変異原性試験（Ames 試験），*in vitro* L5178Y $tk^{+/-}$マウス・リンフォーマ試験及び *in vivo* ラット小核試験で，代謝活性化の有無を問わず，変異原性又は染色体異常を認めなかった。

受胎能低下

エンパグリフロジンは，700 mg/kg/日の高用量（雌雄それぞれの臨床用量 25 mg の約 155 倍）で雌雄ラットに交尾，受胎能又は早期胚発生に対する影響を及ぼさなかった。

14. 臨床試験

2 型糖尿病患者における血糖コントロール

JARDIANCE の単剤療法又は，メトホルミン，スルホニル尿素薬，ピオグリタゾン，リナグリプチン及びインスリンとの併用療法の試験を実施した。さらに軽度又は中等度の腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者対象を対象に JARDIANCE の試験を実施した。

2 型糖尿病患者では，JARDIANCE 投与はプラセボと比べ，HbA1c が減少した。JARDIANCE 投与では，性別，人種，地理的地域，ベースライン BMI 及び罹患期間によるサブグループで，プラセボと比べて HbA1c が減少した。

単剤療法

2 型糖尿病患者計 986 例が二重盲検，プラセボ対照試験に参加し，JARDIANCE 単剤療法の有効性及び安全性が検討された。

血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者で JARDIANCE 未投与例が，2 週間の非盲検，プラセボ導入期間に組み入れられた。導入期間終了時, 依然として血糖コントロール不十分で HbA1c が 7%から 10%の患者をプラセボ，JARDIANCE 10 mg，JARDIANCE 25 mg 又は参照薬のいずれかに割り付けた。

第 24 週で，JARDIANCE 10 mg 又は 25 mg の連日投与により，HbA1c（p 値<0.0001），空腹時血糖（FBG）及び体重でプラセボと比べて統計的に有意な低下を認めた（表 4 及び図 3 参照）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4. **JARDIANCE のプラセボ対照単剤療法試験の第 24 週の結果**

	JARDIANCE 10 mg N=224	**JARDIANCE 25 mg N=224**	**プラセボ N=228**
HbA1c (%) [a]			
ベースライン（平均）	7.9	7.9	7.9
ベースラインからの変化（調整平均）	-0.7	-0.8	0.1
プラセボとの差（調整平均）（97.5%信頼区間）	-0.7[b] (-0.9, -0.6)	-0.9[b] (-1.0, -0.7)	--
HbA1c<7%に達した患者（%）	72 (35%)	88 (44%)	25 (12%)
FPG (mg/dL)[c]			
ベースライン（平均）	153	153	155
ベースラインからの変化（調整平均）	-19	-25	12
プラセボとの差（調整平均）（95%信頼区間）	-31 (-37, -26)	-36 (-42, -31)	--
体重			
ベースライン（kg）（平均）	78	78	78
ベースラインからの変化 （%）（調整平均）	-2.8	-3.2	-0.4
プラセボとの差（調整平均）（95%信頼区間）	-2.5[b] (-3.1, -1.9)	-2.8[b] (-3.4, -2.2)	--

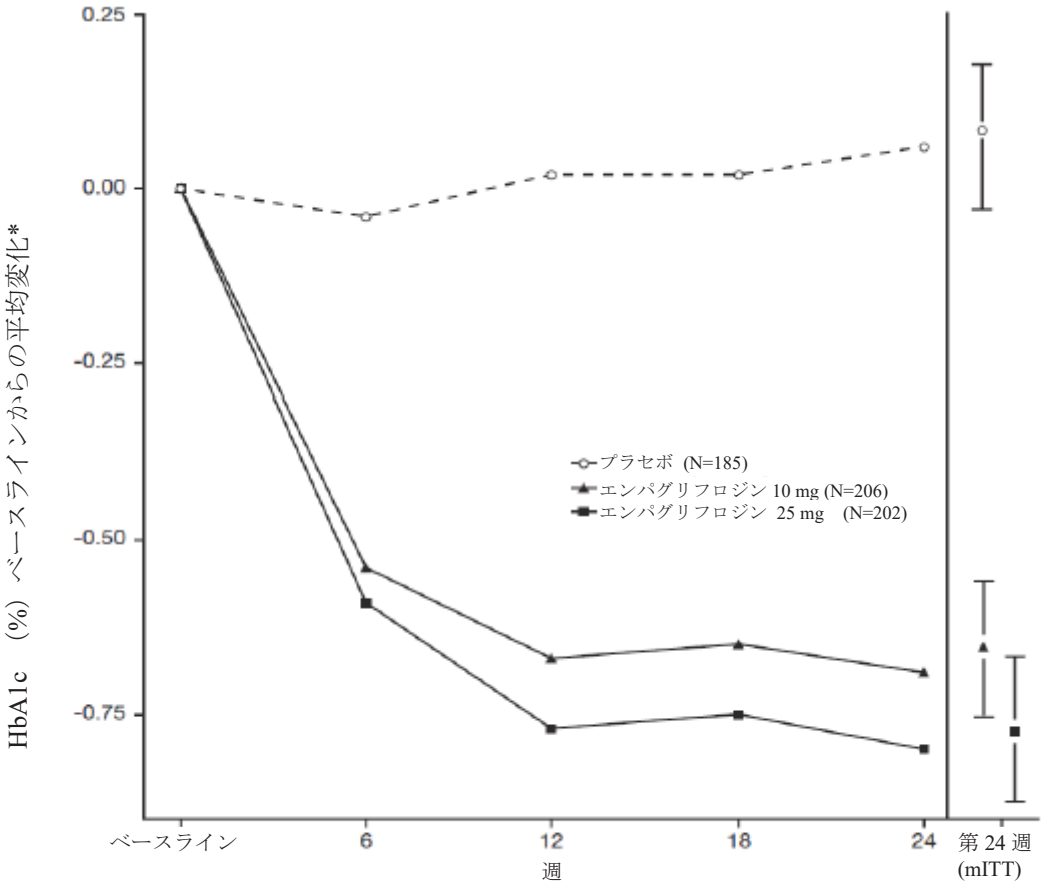
a. 改変包括解析集団。試験の最直前データ（LOCF）により第 24 週の欠測データを補完した。JARDIANCE 10 mg，JARDIANCE 25 mg 及びプラセボに無作為割付した患者に対し，第 24 週でそれぞれ 9.4%，9.4%及び 30.7%を補完した。

b. ANCOVA により p 値を得た（HbA1c：ANCOVA モデルには，ベースライン HbA1c，投与，腎機能及び地域が含まれる。体重及び FPG：HbA1c で用いたのと同一モデルだが，ベースライン体重/ベースライン FPG をそれぞれ追加）。

c. FPG（mg/dL）：JARDIANCE 10 mg，n=223，JARDIANCE 25 mg，n=223，プラセボ，n=226

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

図 3　　各時点（完了例）及び第 24 週（mITT 集団）- LOCF の HbA1c 調整平均の変化



*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

第 24 週では，JARDIANCE 10 mg 投与に割り付けられた患者の収縮期血圧が-2.6 mmHg（プラセボに対し調整, p 値=0.0231）及び JARDIANCE 25 mg 投与に割り付けられた患者で-3.4 mmHg（プラセボに対し修正，p 値=0.0028）減少し，プラセボと比べて有意に低下した。

メトホルミンとの追加併用療法

2 型糖尿病患者計 637 例が二重盲検プラセボ対照試験に参加し, JARDIANCE とメトホルミンの併用療法の有効性及び安全性が評価された。

メトホルミン 1 日 1500 mg 以上の用量で十分に血糖コントロールがなされない 2 型糖尿病患者が，非盲検 2 週間プラセボ導入期間に入った。導入期間終了時，依然として血糖コントロール不十分で HbA1c が 7%から 10%の患者をプラセボ，JARDIANCE 10 mg 又は JARDIANCE 25 mg のいずれかに無作為化割付した。

第 24 週で，JARDIANCE 10 mg 又は 25 mg の連日投与により，HbA1c（p 値<0.0001），FPG 及び体重でプラセボと比べて統計的に有意な低下が認められた（表 5 参照）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5. **メトホルミン併用療法に用いた JARDIANCE に関するプラセボ対照試験から得た第 24 週の結果**

	JARDIANCE 10 mg +メトホルミン，N=217	**JARDIANCE 25 mg + メトホルミン，N=213**	**プラセボ + メトホルミン，N=207**
HbA1c (%)[a]			
ベースライン（平均）	7.9	7.9	7.9
ベースラインからの変化（調整平均）	-0.7	-0.8	-0.1
プラセボ +メトホルミンとの差（調整平均）（95%信頼区間）	-0.6[b] (-0.7, -0.4)	-0.6[b] (-0.8, -0.5)	--
HbA1c<7%に達した患者（n［%］）	75 (38%)	74 (39%)	23 (13%)
FPG (mg/dL)[c]			
ベースライン（平均）	155	149	156
ベースラインからの変化（調整平均）	-20	-22	6
プラセボ +メトホルミンとの差（調整平均）	-26	-29	--
体重			
ベースラインの平均（kg）	82	82	80
ベースラインからの変化（調整平均）	-2.5	-2.9	-0.5
プラセボとの差（調整平均）（95%信頼区間）	-2.0[b] (-2.6, -1.4)	-2.5[b] (-3.1, -1.9)	--

a. 改変包括解析集団。試験の最直前データ（LOCF）により第 24 週の欠測データを補完した。JARDIANCE 10 mg，JARDIANCE 25 mg 及びプラセボに無作為割付した患者に対し，第 24 週でそれぞれ，9.7%，14.1%及び 24.6%を補完した。

b. ANCOVA の p 値<0.0001（HbA1c：ANCOVA モデルには，ベースライン HbA1c，投与，腎機能及び地域が含まれる。体重及び FPG：HbA1c で用いたのと同一モデルだがベースライン体重/ベースライン FPG をそれぞれ追加）。

c. FPG（mg/dL）：JARDIANCE 10 mg，n=216，JARDIANCE 25 mg，n=213，プラセボ，n=207

第 24 週では，JARDIANCE 10 mg 投与に割り付けられた患者の収縮期血圧が-4.1 mmHg（プラセボに対し修正，p 値<0.0001）及び JARDIANCE 25 mg 投与に割り付けられた患者で-4.8 mmHg（プラセボに対し修正，p 値<0.0001）減少し，それぞれプラセボと比べて有意に低下した。

メトホルミンとの併用の初期治療

計 1364 例の 2 型糖尿病患者が二重盲検無作為化実薬対照試験に参加し，初期治療として JARDIANCE をメトホルミンと併用したときの有効性及び安全性を個々の単剤投与と比較した。

未治療のコントロール不十分な 2 型糖尿病患者が 2 週間非盲検プラセボ導入期間に入った。導入期間終了時，依然として血糖コントロール不十分で HbA1c が 7%から 10.5%の患者を次の実薬投与群 8 群のいずれかに無作為化割付した：JARDIANCE 10 mg 又は 25 mg，メトホルミン 1000 mg 又は 2000 mg，JARDIANCE 10 mg とメトホルミン 1000 mg 又は 2000 mg との併用，JARDIANCE 25 mg とメトホルミン 1000 mg 又は 2000 mg との併用。

第 24 週で，JARDIANCE とメトホルミンとの併用の初期治療で，個々の単剤投与と比較し，HbA1c の統計的に有意な低下が認められた（p 値<0.01）（表 6 参照）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6. **初期治療として JARDIANCE とメトホルミンとの併用投与を個々の単剤投与と比較する試験から得た第 24 週の血糖パラメータ**

	JARDIANCE 10 mg + メトホルミン 1000 mg[a] N=161	**JARDIANCE 10 mg + メトホルミン 2000 mg[a] N=167**	**JARDIANCE 25 mg + メトホルミン 1000 mg[a] N=165**	**JARDIANCE 25 mg + メトホルミン 2000 mg[a] N=169**	**JARDIANCE 10 mg N=169**	**JARDIANCE 25 mg N=163**	**メトホルミン 1000 mg[a] N=167**	**メトホルミン 2000 mg[a] N=162**
HbA1c (%)								
ベースライン（平均）	8.7	8.7	8.8	8.7	8.6	8.9	8.7	8.6
ベースラインからの変化（調整平均）	-2.0	-2.1	-1.9	-2.1	-1.4	-1.4	-1.2	-1.8
JARDIANCE との比較（調整平均）（95%信頼区間）	-0.6[b] (-0.9, -0.4)	-0.7[b] (-1.0, -0.5)	-0.6[c] (-0.8, -0.3)	-0.7[c] (-1.0, -0.5)	--	--	--	--
メトホルミンとの比較（調整平均）（95%信頼区間）	-0.8[b] (-1.0, -0.6)	-0.3[b] (-0.6, -0.1)	-0.8[c] (-1.0, -0.5)	-0.3[c] (-0.6, -0.1)	--	--	--	--

a. メトホルミンの一日投与量。同量に分けたものを 1 日 2 回投与。
b. p 値<0.0062（改変包括解析集団［対象症例］MMRM モデルには，投与，腎機能，地域，来院数，投与相互作用による来院数及びベースライン HbA1c が含まれる）。
c. p 値<0.0056（改変包括解析集団［対象症例］MMRM モデルには，投与，腎機能，地域，来院数，投与相互作用による来院数及びベースライン HbA1c が含まれる）。

メトホルミン及びスルホニル尿素薬との追加併用療法

2 型糖尿病患者計 666 例が，二重盲検プラセボ対照試験に参加し，JARDIANCE とメトホルミン及びスルホニル尿素薬の併用療法の有効性及び安全性が評価された。

メトホルミン 1 日 1500 mg 以上の用量及びスルホニル尿素薬で十分に血糖コントロールがなされない 2 型糖尿病患者が，2 週間非盲検プラセボ導入期間に入った。導入期間終了時，依然として血糖コントロールが不十分で HbA1c が 7%から 10%の患者をプラセボ, JARDIANCE 10 mg 又は JARDIANCE 25 mg のいずれかに無作為化割付した。

JARDIANCE 10 mg 又は 25 mg の連日投与により，HbA1c（p 値<0.0001），FPG 及び体重でプラセボと比べて統計的に有意な低下が認められた（表 7 参照）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 7. **メトホルミン及びスルホニル尿素薬との併用療法に用いた JARDIANCE に関するプラセボ対照試験から得た第 24 週の結果**

	JARDIANCE 10 mg +メトホルミン + SU，N=225	JARDIANCE 25 mg + メトホルミン + SU，N=216	プラセボ +メトホルミン + SU，N=225
HbA1c (%)[a]			
ベースライン（平均)	8.1	8.1	8.2
ベースラインからの変化（調整平均）	-0.8	-0.8	-0.2
プラセボとの差（調整平均）(95%信頼区間）	-0.6[b] (-0.8, -0.5)	-0.6[b] (-0.7, -0.4)	--
HbA1c<7%に達した患者（%）	55 (26%)	65 (32%)	20 (9%)
FPG (mg/dL)[c]			
ベースライン（平均）	151	156	152
ベースラインからの変化（調整平均）	-23	-23	6
プラセボとの差（調整平均）	-29	-29	--
体重			
ベースラインの平均（kg）	77	78	76
ベースラインからの変化（調整平均）	-2.9	-3.2	-0.5
プラセボとの差（調整平均）（95%信頼区間）	-2.4[b] (-3.0, -1.8)	-2.7[b] (-3.3, -2.1)	--

a. 改変包括解析集団。試験の最直前データ（LOCF）により第 24 週の欠測データを補完した。JARDIANCE 10 mg，JARDIANCE 25 mg 及びプラセボに無作為割付した患者に対し，第 24 週でそれぞれ 17.8%，16.7%及び 25.3%を補完した。

b. ANCOVA の p 値<0.0001（HbA1c：ANCOVA モデルには，ベースライン HbA1c，投与，腎機能及び地域が含まれる。体重及び FPG：HbA1c で用いたのと同一モデルだがベースライン体重/ベースライン FPG をそれぞれ追加)

c. FPG（mg/dL）：JARDIANCE 10 mg，n=225，JARDIANCE 25 mg，n=215，プラセボ，n=224

メトホルミンへの追加併用療法としてのリナグリプチンとの併用

2 型糖尿病患者計 686 例が二重盲検実薬対照試験に参加し，JARDIANCE 10 mg 又は 25 mg とリナグリプチン 5 mg とを併用したときの有効性及び安全性を個々の単剤投与と比較した。

メトホルミン 1 日 1500 mg 以上の用量で十分に血糖コントロールがなされない 2 型糖尿病患者が，2 週間の一重盲検プラセボ導入期間に入った。導入期間終了時，依然として血糖コントロール不十分で HbA1c が 7%から 10.5%の患者を実薬投与群 5 群（JARDIANCE 10 mg 又は 25 mg，リナグリプチン 5 mg，リナグリプチン 5 mg を一定用量で併用する錠剤として 10 mg 又は 25 mg の JARDIANCE と併用投与）のいずれかに 1:1:1:1:1 の割合で無作為割付した。

第 24 週で，メトホルミンで血糖コントロールが十分になされない患者において，JARDIANCE 10 mg 又は 25 mg とリナグリプチン 5 mg との併用により，個々の単剤投与と比較し，HbA1c（p 値<0.0001）及び FPG（p 値<0.001）の統計的に有意な改善が認められた。また，JARDIANCE／リナグリプチン 25 mg／5 mg 又は JARDIANCE／リナグリプチン 10 mg／5 mg の連日投与により，リナグリプチン 5 mg と比較し体重の統計的に有意な減少が認められた（p 値<0.0001）。JARDIANCE 単剤との比較では体重に統計的有意差は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

メトホルミンとの併用においてグリメピリド投与と比較する実薬対照試験

メトホルミン投与を受けたにも関わらず血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 1,545 例を対象とした二重盲検グリメピリド対照試験で，JARDIANCE の有効性を評価した。

2 週間の導入期間後に血糖コントロールが不十分で Hb1Ac が 7%から 10%の患者をグリメピリド又は JARDIANCE 25 mg 投与のいずれかに無作為化割付した。

第 52 週において，JARDIANCE 25 mg 及びグリメピリド投与により Hb1Ac 及び FPG が低下した（表 8，図 4 参照）。JARDIANCE 25 mg 投与群とグリメピリド投与群間に認められたエフェクトサイズの違いにより，所定の非劣性マージン 0.3%を除外した。グリメピリドの 1 日の平均用量は 2.7 mg で，米国の最大許容量は 1 日 8 mg である。

表 8. **メトホルミン投与で血糖コントロールが不十分な患者を対象とする追加併用療法としての JARDIANCE とグリメピリドを比較する実薬対照試験から得た第 52 週の結果**

	JARDIANCE 25 mg +メトホルミン，N=765	**グリメピリド + メトホルミン，N=780**
HbA1c (%)[a]		
ベースライン（平均）	7.9	7.9
ベースラインからの変化（調整平均）	-0.7	-0.7
グリメピリド投与との差（調整平均）（97.5%信頼区間）	-0.07[b] (-0.15, 0.01)	--
FPG (mg/dL)[d]		
ベースライン（平均）	150	150
ベースラインからの変化（調整平均）	-19	-9
グリメピリド投与との差（調整平均）	-11	--
体重		
ベースラインの平均（kg）	82.5	83
ベースラインからの変化（調整平均）	-3.9	2.0
プラセボとの差（調整平均）（95%信頼区間）	-5.9[c] (-6.3, -5.5)	--

a. 改変包括解析集団。試験の最直前データ（LOCF）により第 52 週の欠測データを補完した。JARDIANCE 25 mg 及びグリメピリドに無作為割付した患者に対し，第 52 週でそれぞれ，15.3%，及び 21.9%を補完した。

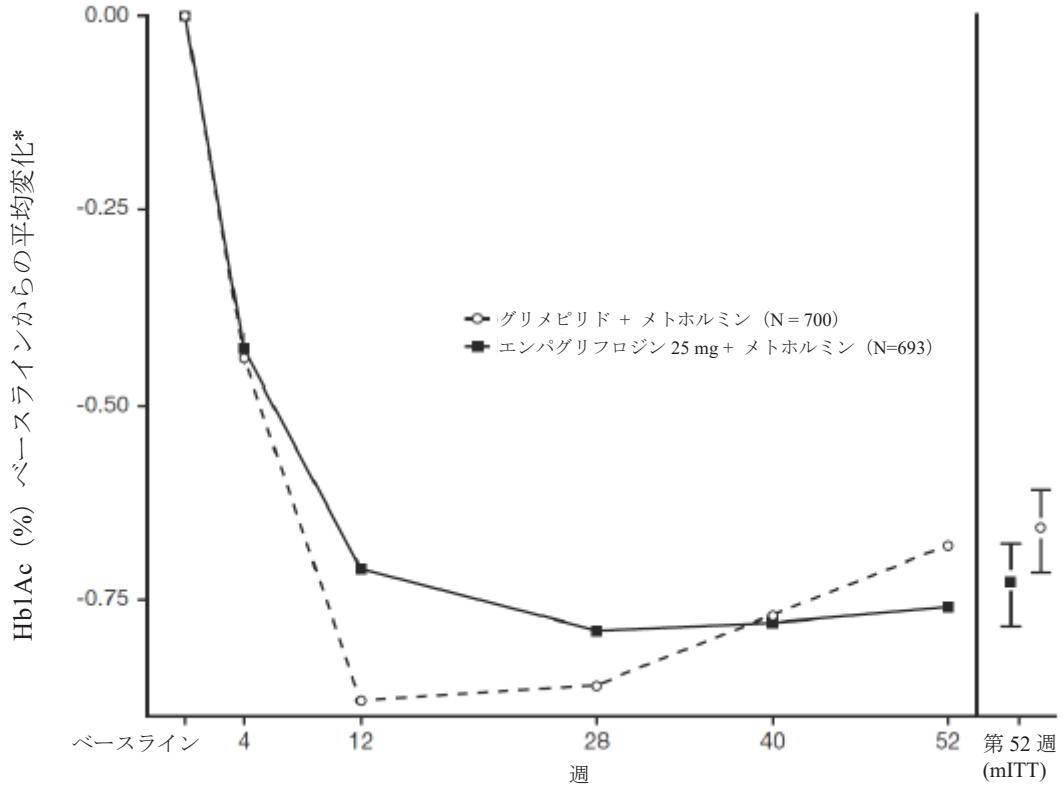
b. 非劣性，ANCOVA モデルの p 値<0.0001（HbA1c：ANCOVA モデルには，ベースライン HbA1c，投与，腎機能及び地域が含まれる。）

c. ANCOVA p 値<0.0001（体重及び FPG：HbA1c で用いたのと同一モデルだがベースライン体重/ベースライン FPG をそれぞれ追加）。

d. FPG (mg/dL)：JARDIANCE 25 mg，n=764，プラセボ，n=779

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

図 4. **各時点（完了例）及び第 52 週の HbA1c 調整平均変化（mITT 集団）-LOCF**



*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

第 52 週では，収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化は，グリメピリドの 2.2 mmHg に対し-3.6 mmHg であった。収縮期血圧の投与群間の差は統計的に有意であった（p 値<0.0001）。

104 週では，HbA1c のベースラインからの調整平均変化は，JARDIANCE 25 mg では-0.75%，グリメピリドで-0.66%であった。所定の非劣性マージン 0.3%を除外して，調整平均変化の差は，0.09% (97.5%信頼区間：-0.32%, 0.15%)であった。グリメピリドの 1 日の平均用量は 2.7 mg で，米国の最大承認用量は 1 日 8 mg である。104 週の解析データには，治療中止及びレスキュー薬の併用の有無のデータが含まれていた。来院時の情報が提供されていない患者の欠損データについては，観察された治療中止データに基づいて補完された。この多重代入解析では，JARDIANCE 25 mg 及びグリメピリドでそれぞれ，13.9%及び 12.9%のデータが補完された。

104 週では，JARDIANCE 25 mg の連日投与ではさらに，グリメピリドと比べてベースラインからの体重の変化に統計的に有意な減少が認められ，JARDIANCE では-3.1 kg に対し，グリメピリドでは +1.3 kg であった（ANCOVA-LOCF, p 値<0.0001）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

メトホルミンとの併用又は併用なしの追加併用療法

2 型糖尿病患者計 498 例が，二重盲検プラセボ対照試験に参加し，メトホルミンとの併用又は併用なしのピオグリタゾンと JARDIANCE 併用投与の有効性及び安全性が評価された。

1 日 1500 mg 以上の用量のメトホルミン投与及び 1 日 30 mg 以上の用量のピオグリタゾンでは十分に血糖コントロールがなされない 2 型糖尿病患者が 2 週間非盲検，プラセボ対照導入期間に入った。導入期間終了後に血糖コントロールが不十分で HbA1c が 7%から 10%の患者をプラセボ，JARDIANCE 10 mg 又は JARDIANCE 25 mg のいずれかに無作為化割付した。

JARDIANCE を 1 日 10 mg 又は 25 mg 投与により，Hb1Ac（p 値<0.0001），FPG 及び体重でプラセボと比べて統計的に有意な低下が認められた（表 9 参照）。

表 9. JARDIANCE とピオグリタゾンとの併用投与のプラセボ対照試験の結果

	JARDIANCE 10 mg + ピオグリタゾン, N=165	**JARDIANCE 25 mg *+ ピオグリタゾン, N=168**	**プラセボ + ピオグリタゾン, N=165**
HbA1c (%)[a]			
ベースライン（平均）	8.1	8.1	8.2
ベースラインからの変化（調整平均）	-0.6	-0.7	-0.1
プラセボ+ ピオグリタゾン投与との差（調整平均）（95%信頼区間）	-0.5[b] (-0.7, -0.3)	-0.6[b] (-0.8, -0.4)	--
HbA1c<7%に達した患者（%）	36 (24%)	48 (30%)	12 (8%)
FPG (mg/dL)[c]			
ベースライン（平均）	152	152	152
ベースラインからの変化（調整平均）	-17	-22	7
プラセボ +ピオグリタゾン投与との差（調整平均）（97.5%信頼区間）	-23[b] (-31.8, -15.2)	-28[b] (-36.7, -20.2)	--
体重			
ベースラインの平均（kg）	78	79	78
ベースラインからの変化（%）（調整平均）	-2.0	-1.8	-0.6
プラセボとの差（調整平均）（95%信頼区間）	-2.6[b] (-3.4, -1.8)	-2.4[b] (-3.2, -1.6)	--

a. 改変包括解析集団, 試験の最直前データ（LOCF）により第 24 週の欠測データを補完した JARDIANCE 10 mg，JARDIANCE 25 mg 及びプラセボに無作為割付した患者に対し，第 24 週でそれぞれ，10.9%，8.3%及び 20.6%を補完した。

b. ANCOVA p 値<0.0001（Hb1Ac：ANCOVA モデルには，ベースライン HbA1c，投与，腎機能及び背景となる薬物が含まれる。体重及び FPG：HbA1c で用いたのと同一モデルだがベースライン体重/ベースライン FPG をそれぞれ追加)。

c. FPG（mg/dL）：JARDIANCE 10 mg，n=163

メトホルミン及び又はスルホニル尿素薬を併用あるいは併用なしのインスリンとの追加併用療法

インスリンでは血糖コントロールが不十分又はインスリンと経口薬では血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者計 494 例が，インスリンへの追加併用療法としての 78 週間の JARDIANCE 投与の有効性を評価する二重盲検プラセボ対照試験に参加した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は背景としてメトホルミン及び/又はスルホニル尿素薬の併用あり又は併用なしの基礎インスリン投与の 2 週間プラセボ導入期間に入った（インスリン・グラルギン，インスリン・デテミル又は NPH インスリン）。導入期間後, 血糖コントロールが不十分な患者を JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg 又はプラセボのいずれかの追加投与に無作為割付した。患者は登録前，導入期間中及び投与の最初 18 週間の間は一定用量のインスリンを維持した。残りの 60 週間で，インスリンを調整可能とした。JARDIANCE 10 mg，JARDIANCE 25 mg 及びプラセボ投与の基礎治療インスリン 1 日総用量平均はそれぞれ，45 IU，48 IU 及び 48 IU であった。

インスリンと併用した JARDIANCE 投与（メトホルミン併用又は併用なし及び/又はスルホニル尿素薬併用）により，投与 18 週後及び 78 週後，プラセボと比べて Hb1Ac 及び FPG の統計的に有意な低下が認められた（表 10 参照）。JARDIANCE 10 mg 及び 25 mg の連日投与ではさらに，プラセボと比べて体重に統計的に有意な減少が認められた。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 10. **JARDIANCE とインスリン併用投与のプラセボ対照試験の第 18 週及び第 78 週の結果**

	18 週間 (インスリン調整なし)			78 週間 (18 週後，インスリン用量調整)		
	JARDIANCE 10 mg +インスリン，N=169	JARDIANCE 25 mg +インスリン，N=155	プラセボ +インスリン，N = 170	JARDIANCE 10 mg +インスリン，N=169	JARDIANCE 25 mg +インスリン，N=155	プラセボ +インスリン，N = 170
Hb1Ac (%)[a]						
ベースライン（平均）	8.3	8.3	8.2	8.3	8.3	8.2
ベースラインからの変化（調整平均）	-0.6	-0.7	0	-0.4	-0.6	0.1
プラセボとの差（調整平均）（97.5%信頼区間）	-0.6[b] (-0.8, -0.4)	-0.7[b] (-0.9, -0.5)	--	-0.5[b] (-0.7, -0.3)	-0.7[b] (-0.9, -0.5)	--
HbA1c<7%に達した患者（%）	18.0	19.5	5.5	12.0	17.5	6.7
FPG (mg/dL)						
ベースライン（平均）	138	146	142	138	146	142
ベースラインからの変化（調整平均, 標準誤差）	-17.9 (3.2)	-19.1 (3.3)	10.4 (3.1)	-10.1 (3.2)	-15.2 (3.4)	2.8 (3.2)
プラセボとの差（調整平均）（95%信頼区間）	-28.2[b] (-37.0, -19.5)	-29.5[b] (-38.4, -20.6)	--	-12.9[c] (-21.9, 3.9)	-17.9[b] (-27.0, -8.8)	--
体重						
ベースラインの平均（kg）	92	95	90	92	95	90
ベースラインからの変化（%）（調整平均）	-1.8	-1.4	-0.1	-2.4	-2.4	0.7
プラセボとの差（調整平均）（95%信頼区間）	-1.7[d] (-3.0, -0.5)	-1.3[e] (-2.5, -0.0)	--	-3.0[b] (-4.4, -1.7)	-3.0[b] (-4.4, -1.6)	--

a. 改変包括解析集団，試験の最直前データ（LOCF）により第 18 週及び第 78 週の欠測データを補完した。JARDIANCE 10 mg，JARDIANCE 25 mg 及びプラセボに無作為割付した患者に対し，第 18 週でそれぞれ，21.3%，30.3%及び 21.8%を補完し，第 78 週でそれぞれ，32.5%，38.1%及び 42.4%を補完した。

b. ANCOVA p 値<0.0001（Hb1Ac：ANCOVA モデルには，ベースライン HbA1c，投与及び地域が含まれる。FPG：MMRM モデルには，ベースライン FPG，ベースライン Hb1Ac，投与，地域，来院数及び投与相互作用による来院数が含まれる。体重：MMRM モデルには，ベースライン体重，ベースライン Hb1Ac，投与，地域，来院数及び投与相互作用による来院数が含まれる。

c p 値=0.0049

d p 値=0.0052

e p 値= 0.0463

メトホルミンを併用あるいは併用なしの MDI インスリンとの追加併用療法

インスリンの頻回注射（MDI）（1 日総用量>60 IU）の単剤投与又はメトホルミンとの併用投与では血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者計 563 例が，MDI インスリンへの追加併用療法としての 18 週間以上の JARDIANCE 投与の有効性を評価する二重盲検プラセボ対照試験に参加した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は基礎治療としてメトホルミンの併用あり又は併用なしのMDIインスリンの2週間プラセボ導入期間に入った。導入期間後，血糖コントロールが不十分な患者を JARDIANCE 10 mg，JARDIANCE 25 mg 又はプラセボのいずれかの追加投与に無作為割付した。患者は登録前，導入期間中及び投与の最初 18 週間の間は一定用量のインスリンを維持した。JARDIANCE 10 mg，JARDIANCE 25 mg 及びプラセボ投与のインスリン1日総用量平均はそれぞれ，88.6 IU，90.4 IU 及び 89.9 IU であった。

MDIインスリンと併用した JARDIANCE 10 mg 又は 25 mg の連日投与（メトホルミン併用又は併用なし）により，投与 18 週後，プラセボと比較し Hb1Ac の統計的に有意な低下が認められた（表 11 参照）。

表 11. メトホルミン併用又は併用なしの JARDIANCE とインスリンとの併用投与のプラセボ対照試験第 18 週の結果

	JARDIANCE 10 mg +インスリン +/- メトホルミン N=186	**JARDIANCE 25 mg +インスリン +/- メトホルミン N=189**	**プラセボ +インスリン +/- メトホルミン N=188**
HbA1c (%)[a]			
ベースライン（平均）	8.4	8.3	8.3
ベースラインからの変化（調整平均）	-0.9	-1.0	-0.5
プラセボとの差（調整平均）（95%信頼区間）	-0.4[b] (-0.6, -0.3)	-0.5[b] (-0.7, -0.4)	--

a. Modified ITT 解析集団。第 18 週の欠測値は最直前のデータ（LOCF）により補完した。JARDIANCE 10 mg，JARDIANCE 25 mg 及びプラセボに無作為割付した患者に対し，第 18 週でそれぞれ，23.7%，22.8%及び 23.4%を補完した。

b. ANCOVA p 値<0.0001（Hb1Ac：ANCOVA モデルには，ベースライン HbA1c，投与，腎機能，地理的地域及び基礎治療薬が含まれる）。

最長 52 週間の延長投与期間中，目標血糖値を達成するためにインスリンを調整可能とした。JARDIANCE 10 mg 及び 25 mg の両方で，第 18 週から第 52 週まで，HbA1c のベースラインからの変化量が維持された。第 52 週から，JARDIANCE 10 mg 又は 25 mg の連日投与では，プラセボと比較し統計的に有意な体重減少が認められた（p 値<0.0001）。ベースラインからの体重の変化量の平均値は JARDIANCE 10 mg で-1.95 kg，JARDIANCE 25 mg で-2.04 kg であった。

腎機能障害

ベースライン eGFR が 90 mL/min/1.73m^{2}未満の 2 型糖尿病患者計 738 例を対象に無作為化二重盲検，プラセボ対照，並行群試験を実施し，2 型糖尿病及び腎機能障害患者への JARDIANCE 投与の有効性及び安全性を評価した。試験集団は軽度腎機能障害（eGFR が 60 mL/min/1.73m^{2}以上 90 mL/min/1.73m^{2}未満）290 例，中等度腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73m^{2}以上 60 mL/min/1.73m^{2}未満）374 例及び重度腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73m^{2}未満）74 例から構成された。中等度患者計 194 例のベースライン eGFR が 30 mL/min/1.73m^{2}以上 45 mL/min/1.73m^{2}未満，180 例のベースライン eGFR が 45 mL/min/1.73m^{2}以上 60 mL/min/1.73m^{2}未満であった。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

第 24 週では，JARDIANCE 25 mg 投与により，軽度から中等度の腎機能障害患者の HbA1c がプラセボと比べて統計的に有意に低下した（表 12 参照）。JARDIANCE 25 mg 投与では，軽度（-0.7［95%CI:-0.9, -0.5］）又は中等度（-0.4［95%CI:-0.6, -0.3］）腎機能障害患者で，JARDIANCE 10 mg 投与では軽度（-0.5［95%CI: -0.7,-0.3］）腎機能障害患者で，プラセボと比べて統計的に有意な低下が認められた。

JARDIANCE 25 mg 投与のグルコース低減効果は, 軽度から中等度へと腎機能が低下するとともに低下した。第 24 週の Hb1Ac 最小二乗平均の変化はベースライン eGFR が 60 mL/min/1.73m^{2}以上 90 mL/min/1.73m^{2}未満，45 mL/min/1.73m^{2}以上 60 mL/min/1.73m^{2}未満，30 mL/min/1.73m^{2}以上 45 mL/min/1.73m^{2}未満の患者でそれぞれ，-0.6%，-0.5%及び 0.2%であった*［用法・用量（2）及び特別な患者集団への投与（8.6）参照］*。第 24 週のプラセボの Hb1Ac 最小二乗平均の変化は，ベースライン eGFR が 60 mL/min/1.73m^{2}以上 90 mL/min/1.73m^{2}未満，45 mL/min/1.73m^{2}以上 60 mL/min/1.73m^{2}未満，及び 30 mL/min/1.73m^{2}以上 45 mL/min/1.73m^{2}未満の患者でそれぞれ，0.1%，-0.1%及び 0.2%であった。

表 12. 2 型糖尿病及び腎機能障害患者への JARDIANCE 投与のプラセボ対照試験の第 24 週（LOCF）の結果

	軽度及び中等度腎機能障害 [b]
	JARDIANCE 25 mg
Hb1Ac	
患者数	n=284
プラセボとの比較（調整平均）（95%信頼区間）	-0.5[a] (-0.6, -0.4)

a. p 値<0.0001（Hb1Ac：ANCOVA モデルには，ベースライン HbA1c，投与，腎機能及び背景となる薬物が含まれる。）

b. eGFR 30 mL/min/1.73m^{2}以上 90 mL/min/1.73m^{2}未満，改変包括解析集団。試験の最直前データ（LOCF）により第 24 週の欠測データを補完した。JARDIANCE 25 mg 及びプラセボに無作為割付した患者に対し，第 24 週でそれぞれ 24.6%及び 26.2%を補完した。

重度腎機能障害患者の Hb1Ac 及び FPG の変化に関する分析では, プラセボに比し, JARDIANCE 25 mg 投与の識別可能な治療効果は認められなかった*［「効果・効能」（1），用量・用法（2.2）及び特別な患者集団への投与（8.6）参照］*。

2 型糖尿病及びアテローム動脈硬化性心血管疾患患者の心血管転帰

多施設共同国際無作為化二重盲検並行群間比較試験である EMPA-REG OUTCOME 試験において，成人 2 型糖尿病及び確定診断された安定性のアテローム動脈硬化性心血管疾患を有する患者を対象とし，心血管リスクに対する JARDIANCE の効果を評価した。この試験では，糖尿病及びアテローム動脈硬化性心血管疾患の標準治療に JARDIANCE とプラセボを追加したときの主要心血管イベント（MACE）の発現リスクを比較した。糖尿病治療薬の併用薬は，試験開始後 12 週間は変更しないこととした。その後は，治験責任医師の判断で糖尿病治療及びアテローム動脈硬化の治療を調整可能とし，両疾患を標準治療に従い治療することとした。

計 7020 例に投与し（JARDIANCE 10 mg = 2345，JARDIANCE 25 mg = 2342，プラセボ = 2333），

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

追跡の中央値は 3.1 年であった。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 歳であり，約 72%が男性であった。

ベースライン時，全例が 2 型糖尿病のコントロールが不十分であった（HbA1c 7%以上）。ベースライン時の平均 HbA1c は 8.1%であり，被験者の 57%は糖尿病の罹患期間が 10 年超であった。治験責任医師にニューロパチー，網膜症及び腎症の病歴を報告したのは，それぞれ約 31%，22%及び 20%であり，平均 eGFR は 74 mL/min/1.73 m^2であった。ベースライン時，被験者は 1 種類（約 30%）又は複数（約 70%）の糖尿病治療薬［メトホルミン（74%），インスリン（48%）及びスルホニル尿素（43%）など］により治療を受けていた。

ベースライン時，全例に，冠動脈疾患（76%），脳卒中（23%）又は末梢動脈疾患（21%）の病歴の記録など，1 種類（82%）又は複数（18%）の確定診断されたアテローム動脈硬化性心血管疾患があった。ベースライン時の平均収縮期血圧は 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，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。ベースライン時の治療は，被験者の約 81%がレニン-アンジオテンシン系阻害薬，65%がβブロッカー，43%が利尿薬，77%がスタチン，86%が抗血小板薬（多くがアスピリン）であった。

EMPA-REG OUTCOME の主要評価項目は主要心血管イベント（MACE）の初回発現までの期間であった。主要心血管イベントは，心血管死，非致死性心筋梗塞（MI），非致死性脳卒中のいずれかの発現と定義した。統計解析計画により，用量 10 mg と 25 mg は統合することを事前に決定した。Cox 比例ハザードモデルを使用し，MACE のハザード比のリスクマージンを事前に 1.3 と定め，非劣性を検定した。非劣性が示された場合は同モデルにより MACE の優越性を検定した。第 1 種の過誤は階層的検定手順を使用した多重検定で管理した。

JARDIANCE により，心血管死，非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中の主要複合評価項目の初回発現のリスクが有意に低下した（HR : 0.86，95% CI 0.74，0.99）。エンパグリフロジンに無作為割付された被験者では，治療効果は心血管死リスクの有意な低下によるものであり（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 13 及び図 5，6 参照）。用量 10 mg 及び 25 mg のエンパグリフロジンの結果は統合した用量群の結果と一致していた。

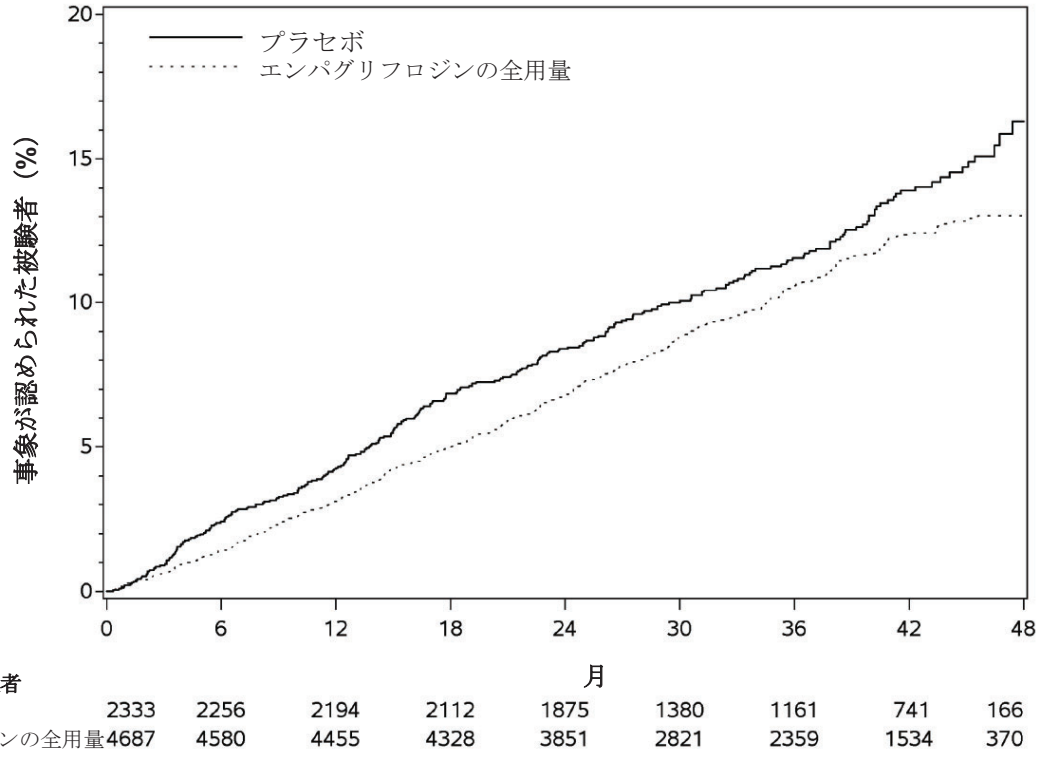
Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 13 **主要複合評価項目の治療効果及び各構成要素 [a]**

	プラセボ N=2333	JARDIANCE N=4687	プラセボ群に対するハザード比 (95% 信頼区間)
心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中の複合評価（初回発現までの期間）[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)

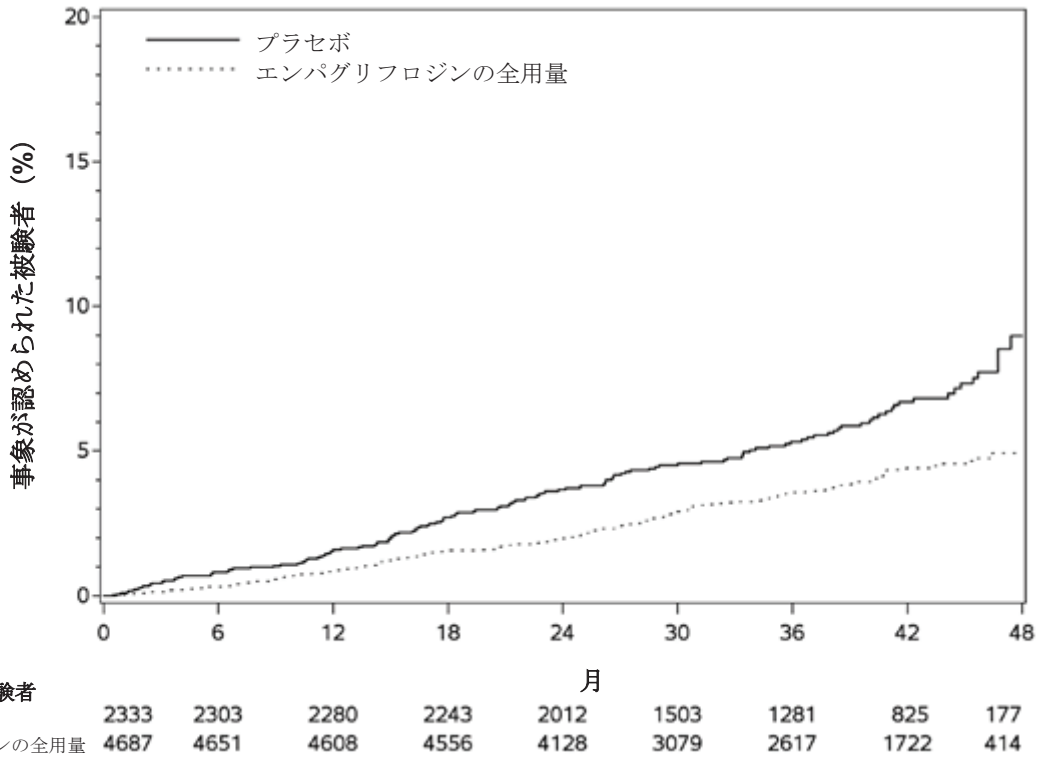
a. 治験薬投与例（治験薬投与を 1 回以上行った被験者）
b. 優越性の p 値（両側）0.04
c. 事象の合計数

図 5. **初回の MACE の推定累積発生率**



Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

図 6. **心血管死の推定累積発生率**



心血管死に対する JARDIANCE の有効性は，大部分の人口統計学的サブグループ及び疾患のサブグループで概して一致していた。

本試験の被験者 99.2%の生存状況を入手した。EMPA-REG OUTCOME 試験中，計 463 件の死亡が記録された。その死亡の大部分は心血管死に分類された。心血管死以外の死亡の割合はごくわずかであり，投与群間で偏りはなかった（JARDIANCE 投与被験者の 2.1%，プラセボ投与被験者の 2.4%）。

<u>駆出率の低下を伴う心不全</u>

EMPEROR-Reduced 試験（NCT03057977）は，心不全の標準療法の補助療法としての JARDIANCE 10mg の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を評価することを目的として，駆出率が低下した（左室駆出率［LVEF］が 40%以下）慢性心不全（New York Heart Association［NYHA］機能分類 II～IV）患者を対象に実施された無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。

3730 例の患者のうち，1863 例が JARDIANCE 10mg 群，1867 例がプラセボ群に無作為化割付され，追跡期間中央値 16 カ月まで追跡された。試験対象集団の平均年齢は 67 歳（範囲：25～94 歳），76%は男性，24%は女性であり，27%は 75 歳以上であった。試験対象集団の約 71%は白人，18%はアジア人，7%は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。

ベースラインにおいて，患者の 50%が 2 型糖尿病に罹患していた。無作為化時において，患者の 75%は NYHA クラス II，24%はクラス III，0.5%はクラス IV であった。平均 LVEF は 28%であった。ベースライン時の平均 eGFR は 62mL/min/1.73m^{2}であり，尿中アルブミン／クレアチニン比

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（UACR）中央値は 22mg/g であった。患者の約半数（52%）において eGFR は 60mL/min/1.73m^2 以上，24%において eGFR は 45mL/min/1.73m^{2}以上，60mL/min/1.73m^{2}未満，19%において eGFR は 30mL/min/1.73m^2 以上，45mL/min/1.73m^2 未満，5%において eGFR は 20mL/min/1.73m^2 以上，30mL/min/1.73m^{2}未満であった。

ベースライン時において，患者の 88%はアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB），又はアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI），95%は β ブロッカー，71%はミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）及び 95%は利尿薬による治療を受けていた。

主要評価項目は，心血管死（CV）又は心不全による入院（HHF）のいずれかの初回発現までの期間であった。HHF（初回及び再発）の発生は，重要な副次評価項目として評価された。

JARDIANCE は，主に心不全による入院を減少させることで，主要複合評価項目である心血管死又は心不全による入院のリスクの低下においてプラセボよりも優れていた。JARDIANCE は，HHF（初回及び再発）の発生リスクを有意に低下した（表 14，図 7 及び 8 参照）。

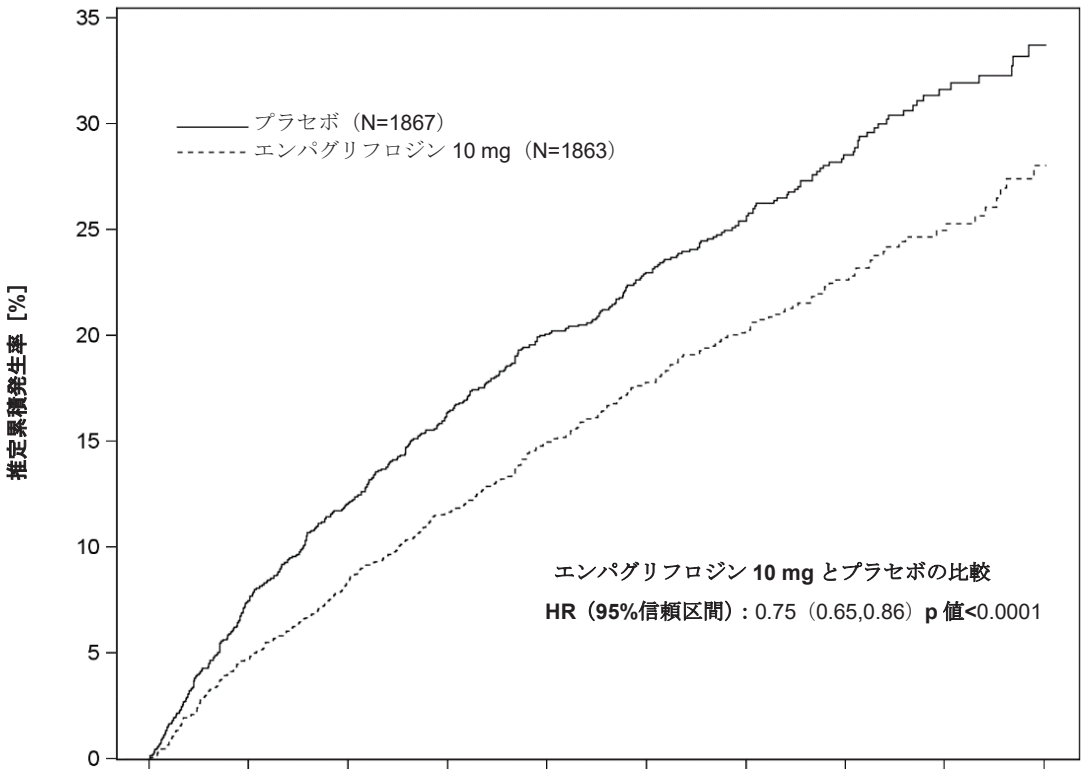
表 14　　主要複合評価項目，各構成要素，及び重要な副次評価項目に関する治療効果

	プラセボ N=1867	**JARDIANCE 10 mg N=1863**	**プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）**	p 値
	患者数（%）			
心血管死又は心不全による入院の主要複合評価項目（初回発現までの期間）	462 (24.7%)	361 (19.4%)	0.75 (0.65-0.86)	<0.0001
心血管死 [a,b]	202 (10.8%)	187 (10.0%)	0.92 (0.75, 1.12)	
心不全による入院 [a]	342 (18.3%)	246 (13.2%)	0.69 (0.59, 0.81)	
	事象数			
心不全による入院（初回及び再発）	553	388	0.70 (0.58, 0.85)	0.0003

a.　初回発現までの期間
b.　入院後の死亡を含む

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

図 7. **心血管死又は心不全による入院の主要複合評価項目の初回発現までの期間**

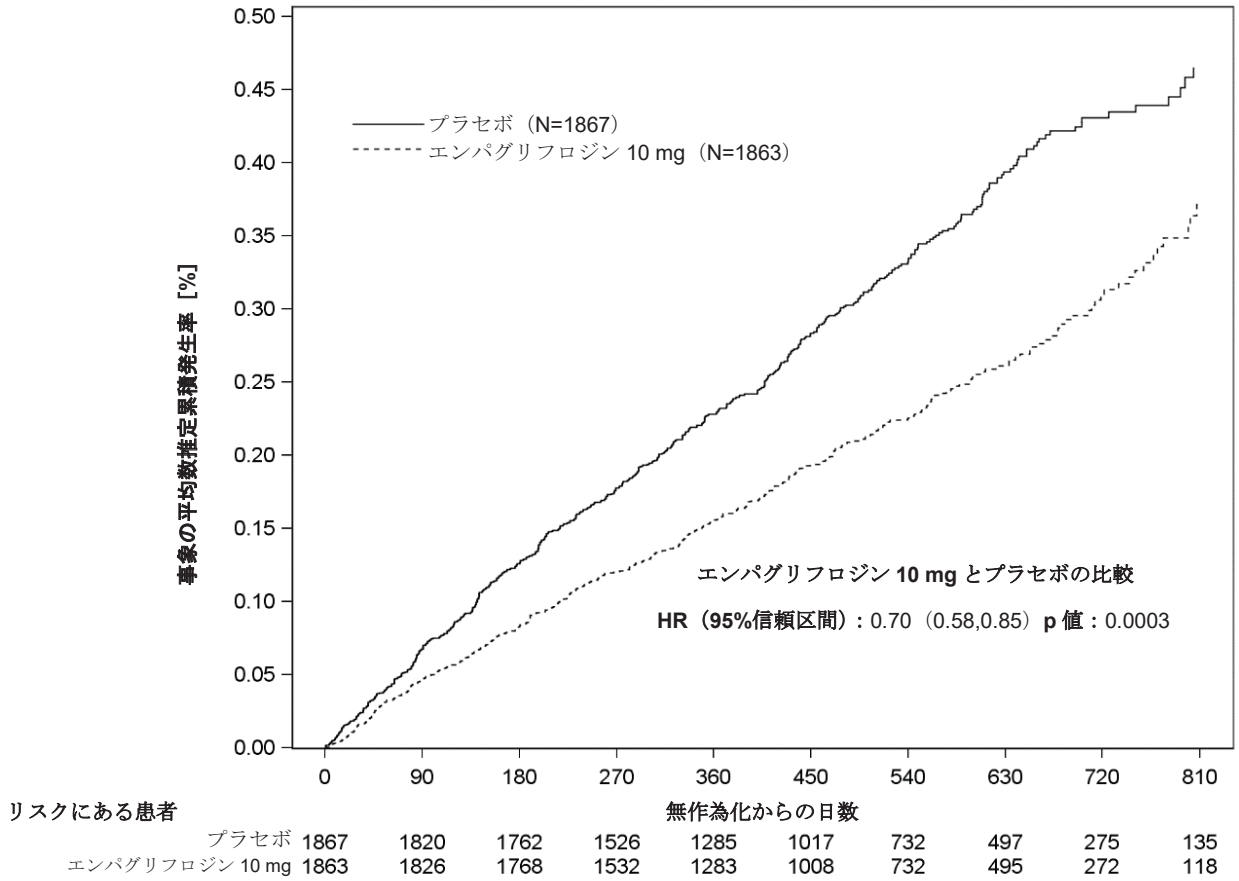


リスクにある患者

プラセボ	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
エンパグリフロジン 10mg	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

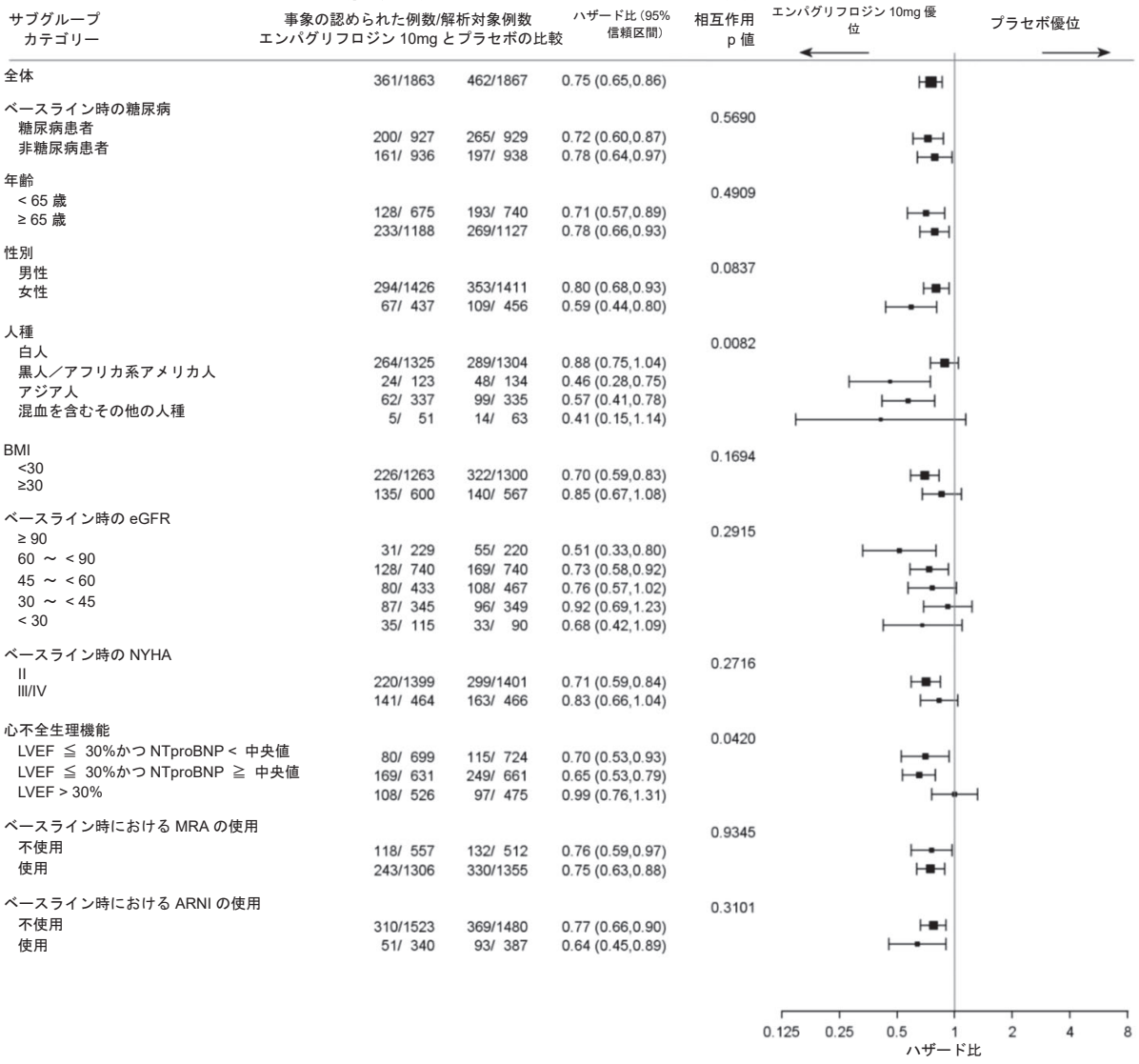
図 8. **心不全（初回及び再発）による入院までの期間**



主要複合評価項目の結果は，2 型糖尿病の有無を問わない心不全患者を含む事前に規定したサブグループ全体において概ね一貫していた（図 9 参照）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

図 9. **主要複合評価項目（心血管死及び心不全による入院）に関する治療効果のサブグループ解析（EMPEROR-Reduced 試験）**



LVEF ＞ 30%：NTproBNP 中央値以上及び未満の両方を含む。参加条件を満たすためには，LVEF が 30%を超える患者には，過去 12 ヵ月以内における HHF の既往歴を有していなかった場合は，LVEF が 30%以上の患者よりも高い NTproBNP 閾値を満たすことが要求された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

16. 包装/貯法及び取り扱い

JARDIANCE 錠は，下記の剤形が使用可能である。

10 mg錠：淡黄色，円形，両凸ではす縁のあるフィルムコート錠で，片面には「S10」，反対面にBoehringer Ingelheimのロゴが刻印されている。
30錠ボトル（NDC 0597-0152-30）
90 錠ボトル（NDC 0597-0152-90）
各 10 錠入りの 3 枚のブリスターカード入の箱（3×10）（NDC 0597-0152-37），業務用包装

25 mg錠：淡黄色，楕円形，両凸のフィルムコート錠で，片面には「S25」，反対面にBoehringer Ingelheimのロゴが刻印されている。
30錠ボトル（NDC 0597-0153-30）
90 錠ボトル（NDC 0597-0153-90）
各 10 錠入りの 3 枚のブリスターカード入の箱（3×10）（NDC 0597-0153-37），業務用包装

投薬時は USP に定められた気密容器を用いること。

貯法
20～25°C（68～77°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］。

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を参照するよう患者に助言すること（患者向け医薬品ガイド）。

ケトアシドーシス

ケトアシドーシスは生命を脅かす重篤な状態であり，JARDIANCE 投与中にケトアシドーシスの症例が報告されており，他のリスク因子の中では疾患や外科手術と関連することがあることを患者に伝えること。血糖値が上昇していなくても，ケトアシドーシスに一致する症状が発現したら，可能であればケトンを検査するよう患者に指示すること。ケトアシドーシスの症状（悪心，嘔吐，腹痛，疲労及び努力性呼吸など）が発現したら，JARDIANCE 投与を中止し，直ちに治療を受け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］*。

体液量減少

JARDIANCE 投与中に症候性低血圧が発現する可能性があることを患者に伝え，そのような症状を認めた場合は医療機関を受診するよう助言すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。脱水が低血圧のリスクを高める可能性があること，適切な水分摂取を維持することを患者に伝える

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

こと。

重篤な尿路感染

重篤と考えられる尿路感染の可能性を患者に伝えること。尿路感染の症状に関する情報を患者に提供し，それらの症状を認めた場合は医学的助言を求めるよう助言すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

低血糖症

JARDIANCE をインスリン分泌促進薬（スルホニル尿素薬など）又はインスリンと併用した場合，低血糖症の発生率が増加すること，低血糖症のリスクを低減するためにインスリン分泌促進薬又はインスリンの減量が必要となる可能性があることを患者に伝えること*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

会陰壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）

JARDIANCE 投与により会陰壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）が発現していることを患者に伝えること。100.4°F (38°C)を超える発熱又は倦怠感と併せて，性器又は性器から直腸の部位に疼痛や圧痛，発赤，腫脹が認められた場合，直ちに治療を受けるよう患者に助言すること*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

女性の性器真菌感染（外陰部膣炎など）

膣酵母菌感染を発症する可能性があることを女性患者に伝え，膣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。治療の選択肢及び医学的助言を受ける時期に関して助言すること*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。

男性の性器真菌感染（亀頭炎又は亀頭包皮炎など）

患者にペニスの酵母菌感染（亀頭炎又は亀頭包皮炎）が特に割礼を受けていない患者，慢性及び再発性感染症患者に生じる可能性があることを男性患者に伝えること。亀頭炎及び亀頭包皮炎の徴候及び症状（陰茎亀頭又は陰茎包皮の発疹又は発赤）に関する情報を提供すること。治療の選択肢及び医学的助言を受ける時期に関して助言すること*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。

過敏症反応

JARDIANCE により，蕁麻疹及び血管浮腫などの重篤過敏症反応が報告されていることを患者に伝えること。皮膚反応又は血管浮腫が認められた場合には直ちに報告し，処方医師に医学的助言を求めるまで投与を中止するよう患者に助言すること。*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*。

臨床検査

JARDIANCE 投与時は尿検査でグルコース上昇が予想されることを患者に伝えること。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

妊婦

妊婦及び妊娠可能な女性に，JARDIANCE 投与により胎児に考えられるリスクを説明すること*［特別な患者集団への投与（8.1）参照］*。妊娠について可能な限り速やかに医師に報告するように患者に指示すること。

授乳

JARDIANCE 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］*。

飲み忘れ

処方通りに JARDIANCE 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。次の服用時に用量を 2 倍にしないよう患者に指示すること。

販売元：

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Ridgefield, CT 06877 USA

及び

Eli Lilly and Company

Indianapolis, IN 46285 USA

JARDIANCEは，Boehringer International GmbH.の登録商標であり，同社のライセンスのもとで使用されている。

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Incはライセンスに基づき，EMPA-REG OUTCOME®及びEMPEROR-Reduced®の商標を所有・使用する。

掲載されたその他の商品名は各所有者の商標であり, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Inc.の商標ではない。

©Copyright 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH

不許複製・禁無断転載

COL8914DH122021

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
剤形・含量：	錠剤・10 mg
文書名：	1.7 同種同効品一覧表
文書作成日：	8 October 2021

Proprietary confidential information
© 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　同種同効品一覧表 3

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として, SGLT-2 阻害剤で慢性心不全の適応を取得しているダパグリフロジンが該当する。下表に概要を提示するとともに添付文書を添付する。

表 1.7: 1 同種同効品一覧表

販売名	ジャディアンス錠 10mg，同錠 25mg	フォシーガ錠 5mg，同錠 10mg
一般名	エンパグリフロジン	ダパグリフロジン
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	アストラゼネカ株式会社
効能又は効果	<ジャディアンス錠 10mg・25mg> 2 型糖尿病 <ジャディアンス錠 10mg> 慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。	○2 型糖尿病 ○1 型糖尿病 ○慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。 ○慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
添付文書改訂日	医薬品部会時添付文書案（下線部追加）	2021 年 8 月改訂（第 3 版）

**2021年8月改訂（第3版、効能変更）
*2020年11月改訂

日本標準商品分類番号
873969, 87219, 873999

選択的SGLT2阻害剤
ダパグリフロジンプロピレングリコール錠

フォシーガ®錠5mg
フォシーガ®錠10mg
forxiga 5mg・10mg tablets

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
承認番号	22600AMX00528	22600AMX00529
販売開始	2014年5月	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者［輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］

*2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［糖尿病を有する患者ではインスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
有効成分	1錠中 ダパグリフロジン 5mg （ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として6.15mg）	1錠中 ダパグリフロジン 10mg （ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として12.3mg）
添加剤	結晶セルロース、無水乳糖、クロスポビドン、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名		フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
剤形		淡黄色～黄色の円形のフィルムコーティング錠	淡黄色～黄色の菱形のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径/長径	7.1mm	10.9mm
	短径	－	7.9mm
	厚さ	3.2mm	4.0mm
重量		130mg	260mg
識別コード		1427	1428

**4. 効能又は効果

〇2型糖尿病
〇1型糖尿病
〇慢性心不全
ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
〇慢性腎臓病
ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉

*5.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖降下作用が期待できないため、投与しないこと。［8.2、9.2.1参照］

*5.2 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.2、9.2.2、16.6.1、17.1.1参照］

5.3 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。

〈1型糖尿病〉

5.4 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

〈慢性心不全〉

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

*5.6 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.3参照］

〈慢性腎臓病〉

**5.7 eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。［8.2、9.2.1参照］

**5.8 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。［17.1.4参照］

**6. 用法及び用量

〈2型糖尿病〉

通常、成人にはダパグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。

〈1型糖尿病〉

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。

〈慢性心不全、慢性腎臓病〉

通常、成人にはダパグリフロジンとして10mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈1型糖尿病〉

7.1 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。［8.6、11.1.4参照］

7.2 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量の減量は20%以内とすることが推奨された[1]。［8.6、11.1.1、11.1.4、17.1.2参照］

〈慢性心不全、慢性腎臓病〉

**7.3 1型糖尿病を合併する患者では、糖尿病治療に精通した医師あるいはその指導のもとで、適切な対応が行える管理下で5mg1日1回から投与を開始すること。また、経過を十分に観察しながらインスリン量を調整した後、10mg1日1回に増量すること。5mg1日1回

では慢性心不全及び慢性腎臓病に対する有効性は確認されていない。[7.1、7.2、8.6、9.1.4、11.1.4参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.3、11.1.1参照]

***8.2** 本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者では経過を十分に観察し、特に重度の腎機能障害患者に本剤を投与する際には、腎機能障害の悪化に注意すること。糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。[5.1、5.2、5.7、9.2.1、9.2.2、17.1.1参照]

***8.3** 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので観察を十分に行い、適度な水分補給を行うよう指導すること。特に体液量減少を起こしやすい患者(高齢者、腎機能障害のある患者、利尿剤併用患者等)においては、脱水や糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。[9.1.1、9.2.2、9.8、10.2、11.1.3、11.1.4参照]

***8.4** 糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用する場合は、本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。

8.5 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。[9.1.2、11.1.2参照]

8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。[7.1、7.2、11.1.4参照]

8.6.1 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。

8.6.2 特に、1型糖尿病の患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

***8.6.3** 患者に対し、以下の点を指導すること。

- ケトアシドーシスの症状(悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)。
- ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
- 血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現のリスクが高いことも説明すること。

8.7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.9 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。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

***9.1.1** 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糖尿病患者、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。[8.3、10.2、11.1.3参照]

9.1.2 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.5、11.1.2参照]

9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態[8.1、11.1.1参照]

- 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全を有する患者
- 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の患者
- 激しい筋肉運動を行う患者
- 過度のアルコール摂取者

****9.1.4** 1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者

ケトアシドーシスを起こすおそれがある。1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、8.6参照]

9.2 腎機能障害患者

****9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者**

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉

血糖コントロール改善を目的として投与しないこと。本剤の血糖降下作用が期待できない。

〈慢性心不全〉

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤では腎機能低下に伴う血中濃度の上昇が報告されている。本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。また、eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満あるいは末期腎不全の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性腎臓病〉

eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

[5.1、5.7、8.2、16.6.1参照]

***9.2.2 中等度の腎機能障害患者**

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の糖排泄効果は腎機能に依存するため、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m^{2}未満に低下した患者では、本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.2、8.2、8.3、16.6.1参照]

*9.3 肝機能障害患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

*9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験(ラット)において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後21日～90日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがある。[8.3、11.1.3参照]

10. 相互作用

本剤は主として、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬　等 [11.1.1、11.1.4参照]	低血糖の発現に注意すること。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剤の減量を検討すること。 ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。	血糖降下作用が相加的に増強するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤　等	併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン　等	併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等 [8.3、9.1.1、11.1.3、16.7.2参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

***11.1.1 低血糖**(頻度不明)

低血糖があらわれることがあるので、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時はブドウ糖を投与すること。[7.2、8.1、8.9、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4参照]

11.1.2 腎盂腎炎(0.1%未満)、**外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)**(頻度不明)、**敗血症**(0.1%未満)

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがある。[8.5、9.1.2参照]

11.1.3 脱水(頻度不明)

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。[8.3、9.1.1、9.8、10.2参照]

***11.1.4 ケトアシドーシス**(頻度不明)

血糖値が高値でなくとも、ケトアシドーシス(糖尿病ケトアシドーシスを含む)があらわれることがある。特に1型糖尿病患者において多く認められている。[7.1、7.2、8.3、8.6、10.2、17.1.1-17.1.4参照]

**11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	性器感染(腟カンジダ症等)	尿路感染(膀胱炎等)		
血液				ヘマトクリット増加
* 代謝及び栄養障害		体液量減少[注)]	ケトーシス、食欲減退、多飲症	
消化器		便秘、口渇	下痢、腹痛、悪心、嘔吐	
筋・骨格系			背部痛、筋痙縮	
皮膚			発疹	
腎臓		頻尿、尿量増加	腎機能障害、排尿困難	
精神神経系			頭痛、振戦、めまい	
眼			眼乾燥	
生殖器		陰部そう痒症	外陰腟不快感	
循環器			高血圧、低血圧	
その他			倦怠感、無力症、体重減少、異常感	

2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験[第IIb相(D1692C00005試験)、第III相(D1692C00006試験)及び長期投与試験(D1692C00012試験)]の結果と1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(MB102229試験及びMB102230試験)及び国内第III相長期投与試験(D1695C00001試験Part B)の合算により算出した。

注)2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験[第IIb相(D1692C00005試験)、第III相(D1692C00006試験)及び長期投与試験(D1692C00012試験)]の結果と、1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(MB102229試験及びMB102230試験)及び国内第III相長期投与試験(D1695C00001試験Part B)、慢性心不全患者を対象とした国際共同第III相試験(D1699C00001試験)、慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第III相試験(D169AC00001試験)の合算により算出した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

2型糖尿病患者における国内外の臨床試験の併合解析において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

発癌性あるいは変異原性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血漿中濃度

16.1.1 単回投与[2)]

健康成人男性6例に本剤2.5[注)]及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、ダパグリフロジンの血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、消失半減期は約8～12時間であった。

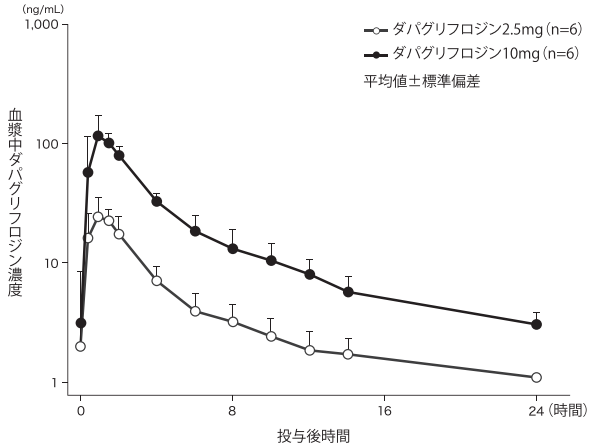


図1　健康成人男性に本剤単回経口投与時の
血漿中ダパグリフロジン濃度推移(平均±標準偏差、n=6)

表1　単回経口投与時のダパグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量(mg)	C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}(h)[b]	AUC_{inf}[a] (ng・h/mL)	$t_{1/2}$(h)[c]
2.5	29(14)	1.00(1.00, 2.00)	103(30)	8.1(4.78)
10	124(34)	1.25(1.00, 1.50)	489(19)	12.1(7.79)

a 幾何平均値(変動係数)、b 中央値(最小値, 最大値)、c 算術平均値(標準偏差)

16.1.2 反復投与

2型糖尿病患者9例に本剤2.5[注)]及び10mgを1日1回14日間反復経口投与したとき、投与14日目における空腹時投与後のC_{max}は48及び191ng/mL、AUC_{τ}は157及び727ng・h/mLであり、累積係数は1.28及び1.21であった[2)]。1型糖尿病患者10例に本剤5及び10mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、投与7日目における空腹時投与後のC_{max}は69及び162ng/mL、AUC_{τ}は322及び670ng・h/mLであった[3)]。

16.1.3 食事の影響

健康成人29例に本剤10mgを空腹時又は高脂肪高カロリー食摂取後(食後)に投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ0.550(0.499, 0.606)及び0.973(0.943, 1.004)であった。食後投与のt_{max}の中央値は、空腹時投与と比べ1.25時間遅延した(外国人データ)[4)]。

16.2 吸収

健康成人男性7例に本剤10mgを空腹時に経口投与し、その1時間後に[^{14}C]ダパグリフロジン80μgを1分間かけて静脈内投与したとき、バイオアベイラビリティは78%であった(外国人データ)[5)]。

16.3 分布

In vitro におけるダパグリフロジン(0.5及び5μg/mL)の血漿蛋白結合率(平衡透析法)は約91%であった[6)]。健康被験者、腎機能正常患者及び腎機能障害患者に本剤50mg[注)]を投与、健康被験者及び肝機能障害者に本剤10mgを投与したとき、血漿蛋白結合率(平衡透析法)は健康被験者では約92%、腎機能正常患者、腎機能障害患者及び肝機能障害者では約91%～95%であった(外国人データ)[7),8)]。

16.4 代謝

本剤の主代謝物は3-*O*-グルクロン酸抱合体であり、肝臓及び腎臓でUGT1A9により代謝を受ける[9)]。外国人健康成人男性に[^{14}C]ダパグリフロジン50mg[注)]を単回経口投与したとき、血漿中には3-*O*-グルクロン酸抱合体(血漿中総放射能の約42%)、未変化体(約39%)、2-*O*-グルクロン酸抱合体(約5%)及びベンジル水酸化体(約4%)が検出され、尿中には主に3-*O*-グルクロン酸抱合体(投与量の約61%)が認められた(外国人データ)[10)]。

In vitro において、ダパグリフロジンはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5を誘導しなかった。ダパグリフロジンはUGT1A1に対して弱い阻害作用を示した(IC_{50}>50μM)[11)]。[10参照]

16.5 排泄

外国人健康成人男性に50mgの[^{14}C]ダパグリフロジンを投与したとき、総放射能の75%が尿中に、21%が糞中に排泄された。糞中からは投与量の約15%が未変化体として排泄された(外国人データ)[12)]。健康成人男性6例に本剤2.5[注)]及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体として投与量の1.0%及び1.1%が投与120時間後までに尿中排泄された[2)]。2型糖尿病患者9例に本剤2.5[注)]及び10mgを1日1回14日間反復投与したとき、未変化体として投与量の1.7%及び1.9%が投与24時間後までに尿中排泄された[2)]。

In vitro において、ダパグリフロジンは有機アニオントランスポーター(OAT3)及び有機アニオントランスポーターポリペプチド(OATP1B1及びOATP1B3)に対して弱い阻害作用を示した(IC_{50}値はそれぞれ33μM、69μM、8μM)。ダパグリフロジンはP-糖蛋白の弱い基質となるが、P-糖蛋白を阻害しなかった[13)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

健康成人及び2型糖尿病患者に本剤50mg[注)]を単回投与したとき、腎機能が正常な被験者(健康成人(8例)及びCLcr>80mL/minである2型糖尿病患者(12例))に対する、軽度腎機能障害患者(50<CLcr≦80mL/minである2型糖尿病患者(8例))、中等度腎機能障害患者(30≦CLcr≦50mL/minである2型糖尿病患者(8例))及び重度腎機能障害患者(CLcr<30mL/minであり透析を受けていない2型糖尿病患者(4例))のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.142(1.052, 1.239)及び1.278(1.189, 1.374)、1.256(1.091, 1.445)及び1.523(1.346, 1.724)並びに1.355(1.123, 1.633)及び1.753(1.486, 2.068)であった(外国人データ)[7),14)]。

2型糖尿病患者に本剤20mg[注)]を1日1回7日間反復投与したとき、定常状態における24時間の尿糖排泄量は、腎機能が正常である2型糖尿病患者では85g/日、軽度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では52g/日、中等度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では18g/日、重度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では11g/日であった(外国人データ)[12)]。[5.2、9.2.2参照]

16.6.2 肝機能障害

健康成人及び肝機能障害者に本剤10mgを単回投与したとき、健康成人(6例)に対する軽度(Child-Pugh分類でA(6例))、中等度(Child-Pugh分類でB(6例))及び重度(Child-Pugh分類でC(6例))の肝機能障害者におけるダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.882(0.598, 1.301)及び1.033(0.765, 1.396)、1.122(0.761, 1.654)及び1.359(1.007, 1.836)並びに1.395(0.946, 2.056)及び1.669(1.236, 2.255)であった(外国人データ)[8),15)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 糖尿病用薬

ピオグリタゾン[16),17)]、シタグリプチン[16)]、グリメピリド[16)]、メトホルミン[16)]との併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。

ボグリボース[18)]との併用により、ダパグリフロジンの薬物動態は影響を受けなかった。

16.7.2 利尿薬

ヒドロクロロチアジド[19)]、ブメタニド[20)]との併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 その他の薬剤

(1) バルサルタン[21),22)]、シンバスタチン[21),22)]

併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。

(2) リファンピシン[23)]、メフェナム酸[23)]

併用により、ダパグリフロジンの薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。

(3) ワルファリン[22)]、ジゴキシン[22)]

併用により、ダパグリフロジンはこれらの薬剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった(外国人データ)。

注)本剤の承認用量は5～10mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 2型糖尿病患者を対象とした試験

***(1) 国内臨床試験**

国内の臨床試験において、本剤5mg又は10mgを1日1回投与した1012例中172例(17.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例(3.6%)、口渇18例(1.8%)、性器感染17例(1.7%)、尿路感染17例(1.7%)等であった。(初回承認時)

・用量反応試験(単独療法、D1692C00005試験)[24)]

本剤1、2.5、5及び10mgの12週間投与により、HbA1cはプラセボに比べて有意に低下した(本剤の承認された用量は1日1回5又は10mg)。HbA1cのプラセボ(54例)との差[平均値±標準誤差]は、5mg群(58例)で-0.74±0.10%、10mg群(52例)で-0.80±0.10%であった。低血糖の有害事象発現割合は、プラセボ群で1.9%(1例/54例)、5mg群で0%(0例/58例)、10mg群で1.9%(1例/52例)であり、重度の低血糖は認められなかった。

・プラセボ対照二重盲検比較試験(単独療法、D1692C00006試験)[25),26)]

本剤5及び10mgの24週間投与によりHbA1c変化量の結果は以下のとおりであり、プラセボに比べて有意に低下した。また、体重のプラセボとの差[平均値±標準誤差]は、5及び10mg群でそれぞれ-1.29±0.35kg及び-1.38±0.35kgであった。低血糖の有害事象発現割合は、プラセボ群で0%(0例/87例)、5mg群で0%(0例/86例)、10mg群で2.3%(2例/88例)であり、重度の低血糖は認められなかった。

表1　プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注1)](SE)	プラセボとの差(SE)	ベースライン値からの変化量[注1)](SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=87)	7.50(0.63)	-0.06(0.06)	–	5.8(2.17)	–
本剤5mg(n=86)	7.50(0.72)	-0.41(0.06)	-0.35※(0.09)	-8.6(2.19)	-14.4※(2.90)
本剤10mg(n=88)	7.46(0.61)	-0.45(0.06)	-0.39※(0.09)	-13.7(2.15)	-19.5※(2.89)

※p<0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差

注1)調整済み平均変化量

腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表2　腎機能別(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注2)](SE)	プラセボとの差(SE)
eGFR 60以上90mL/min/1.73m^{2}未満			
プラセボ(n=57)	7.59(0.63)	-0.01(0.07)	–
本剤5mg(n=61)	7.52(0.79)	-0.37(0.07)	-0.37(0.10)
本剤10mg(n=61)	7.43(0.58)	-0.50(0.07)	-0.49(0.10)
eGFR 45以上60mL/min/1.73m^{2}未満			
プラセボ(n=24)	7.34(0.62)	-0.10(0.11)	–
本剤5mg(n=23)	7.44(0.53)	-0.46(0.12)	-0.37(0.16)

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注2](SE)	プラセボとの差(SE)
本剤10mg(n=24)	7.55(0.70)	-0.31(0.11)	-0.21(0.16)

SD：標準偏差、SE：標準誤差

eGFR 90mL/min/1.73m²以上については例数が少ないため(プラセボ5例、本剤5mg2例、本剤10mg2例)、本表には含めなかった。

注2)調整済み平均変化量

・非盲検長期投与試験(単独及び他の糖尿病用薬との併用療法、D1692C00012試験)[27),28)]

本剤5mg(10mgへの増量を含む)の単独及び併用療法によるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。また、単独療法群における52週時のベースライン値からの空腹時血糖変化量[平均値±標準偏差]は、-14.3±21.4mg/dL、体重変化量[平均値±標準偏差]は、2.58±2.29kgであった。低血糖の有害事象発現割合は、単独療法群2.4%(6例/249例)、スルホニルウレア剤併用群6.6%(8例/122例)、DPP-4阻害剤併用群3.2%(2例/62例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群0%(0例/61例)、ビグアナイド系薬剤併用群2.8%(2例/71例)、チアゾリジン系薬剤併用群1.6%(1例/64例)、速効型インスリン分泌促進剤併用群6.1%(3例/49例)、GLP-1受容体作動薬併用群6.0%(3例/50例)であった。重度の低血糖は認められなかった。

表3　非盲検長期投与試験(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量(SD)
本剤単独療法群(n=249)	7.53(0.76)	-0.66(0.71)
スルホニルウレア剤併用群(n=122)	8.02(0.84)	-0.65(0.70)
DPP-4阻害剤併用群(n=62)	7.80(0.91)	-0.60(0.57)
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群(n=61)	7.59(0.73)	-0.81(0.67)
ビグアナイド系薬剤併用群(n=69)	7.63(0.85)	-0.63(0.69)
チアゾリジン系薬剤併用群(n=64)	7.94(0.92)	-0.86(0.76)
速効型インスリン分泌促進剤併用群(n=49)	7.49(0.73)	-0.76(0.65)
GLP-1受容体作動薬併用群(n=50)	8.11(0.92)	-0.49(0.80)

SD：標準偏差

本剤単独療法群の腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表4　腎機能別(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量(SD)
eGFR 90mL/min/1.73m²以上		
本剤単独療法群(n=13)	7.68(0.68)	-0.86(0.78)
eGFR 60以上90mL/min/1.73m²未満		
本剤単独療法群(n=175)	7.61(0.78)	-0.73(0.63)
eGFR 45以上60mL/min/1.73m²未満		
本剤単独療法群(n=61)	7.28(0.67)	-0.43(0.85)

SD：標準偏差

(2) 海外臨床試験

・外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(単独療法、MB102029試験)[29),30)]

外国人の中等度腎機能障害患者(eGFRが30以上60mL/min/1.73m²未満)におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表5　プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注3](SE)	プラセボとの差(SE)
全体			
プラセボ(n=82)	8.53(1.29)	-0.32(0.17)	−
本剤5mg(n=83)	8.30(1.04)	-0.41(0.17)	-0.08(0.14)
本剤10mg(n=82)	8.22(0.97)	-0.44(0.17)	-0.11(0.15)
eGFR30以上45mL/min/1.73m²未満			
プラセボ(n=33)	8.23(1.20)	-0.52(0.28)	−
本剤5mg(n=41)	8.49(1.16)	-0.47(0.27)	0.05(0.21)
本剤10mg(n=45)	8.12(1.00)	-0.45(0.25)	0.07(0.21)
eGFR45以上60mL/min/1.73m²未満			
プラセボ(n=40)	8.78(1.32)	-0.11(0.23)	−
本剤5mg(n=35)	8.13(0.93)	-0.47(0.25)	-0.37(0.23)
本剤10mg(n=32)	8.25(0.89)	-0.44(0.25)	-0.33(0.24)

SD：標準偏差、SE：標準誤差

注3)調整済み平均変化量

また、eGFRが45以上60mL/min/1.73m²未満の中等度腎機能障害患者における投与開始24週後の本剤5及び10mg群の調整済み平均変化量のプラセボとの差(平均値±標準誤差)は、空腹時血糖でそれぞれ-24.8±12.4mg/dL及び-24.4±12.7mg/dL、体重でそれぞれ-1.9±0.7kg及び-2.3±0.7kgであった。

[5.2、8.2、11.1.1、11.1.4参照]

＊17.1.2 1型糖尿病患者を対象とした試験

プラセボ対照二重盲検比較試験及び国内第III相長期投与試験において、本剤5mg又は10mgを1日1回投与した1265例(日本人247例を含む)中406例(32.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、性器感染116例(9.2%)、頻尿76例(6.0%)、尿路感染56例(4.4%)、口渇43例(3.4%)、尿量増加41例(3.2%)等であった。(1型糖尿病の効能・効果追加承認時)

(1) 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(インスリン製剤への併用補助療法、MB102230試験)[31),32)]

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者(プラセボ群272例(うち日本人58例)、本剤5mg群271例(うち日本人55例)、本剤10mg群270例(うち日本人41例))を対象に、プラセボ、本剤5mg又は10mgを1日1回52週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治験薬の初回投与後に総インスリン1日投与量を最大20%減量することが推奨された。結果は以下のとおりであった。

低血糖の有害事象発現割合は、プラセボ群87.1%(237例/272例)、本剤5mg群85.2%(231例/271例)、本剤10mg群86.7%(234例/270例)であり、重度の低血糖は、プラセボ群8.5%(23例/272例)、本剤5mg群8.9%(24例/271例)、本剤10mg群9.6%(26例/270例)であった。

糖尿病ケトアシドーシス[注4)]の発現割合は、プラセボ群0.4%(1例/272例)、本剤5mg群4.1%(11例/271例)、本剤10mg群3.7%(10例/270例)であった。

注4)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

表6　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)			インスリンの1日投与量(IU)の変化率(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注5)](SE)	プラセボとの差(SE)	ベースライン値からの変化率[注6)](SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=272)	8.40(0.63)	0.03(0.05)	−	2.29(1.39)	−
本剤5mg(n=271)	8.45(0.69)	-0.34(0.05)	-0.37※(0.06)	-8.73(1.22)	-10.8※(1.53)
本剤10mg(n=270)	8.39(0.67)	-0.39(0.05)	-0.42※(0.06)	-9.05(1.23)	-11.1※(1.53)

※p<0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差

注5)調整済み平均変化量

注6)調整済み平均変化率

表7　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン値からの変化量[注7)](SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=272)	0.09(0.05)	−
本剤5mg(n=271)	-0.11(0.05)	-0.20(0.07)
本剤10mg(n=270)	-0.16(0.05)	-0.25(0.07)

SE：標準誤差

注7)調整済み平均変化量

(2) 非盲検長期投与試験(インスリン製剤への併用補助療法、D1695C00001試験Part B)[33)]

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者(本剤5mg群76例、本剤10mg群75例)を対象に、本剤5mg又は10mgを1日1回52週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治験薬の初回投与後に総インスリン1日投与量を最大20%減量することが推奨された。52週時のベースライン値からのHbA1c調整済み平均変化量[平均値±標準誤差]は、本剤5mg群-0.33%±0.09%、本剤10mg群-0.36%±0.09%であった。

低血糖の有害事象発現割合は本剤5mg群98.7%(75例/76例)、本剤10mg群100%(75例/75例)であり、重度の低血糖は、本剤5mg群2.6%(2例/76例)、本剤10mg群6.7%(5例/75例)であった。

糖尿病ケトアシドーシス[注8)]の発現割合は、本剤5mg群2.6%(2例/76例)、本剤10mg群1.3%(1例/75例)であった。[7.2、11.1.1、11.1.4参照]

注8)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

***17.1.3 慢性心不全患者を対象とした試験**

(1) 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(D1699C00001試験)[34)]

NYHA心機能分類がII～IV度、左室駆出率(LVEF)が40%以下、eGFRが30mL/min/1.73m^{2}以上、かつACE阻害薬、ARB又はサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、β遮断薬及びMRA等を用いた標準治療により適切に治療されている慢性心不全患者を無作為割付けした(本剤10mg群2373例(うち日本人164例)、プラセボ群2371例(うち日本人179例))。なお、2型糖尿病合併患者[注9)]は本剤10mg群1075例(うち日本人73例)、プラセボ群1064例(うち日本人77例)、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群1298例(うち日本人91例)、プラセボ群1307例(うち日本人102例)であった。本剤10mgを1日1回最長28カ月(中央値18カ月)間投与したときの心血管死又は心不全イベント(心不全による入院又は心不全による緊急受診)の発現割合は以下のとおりであった。

注9)診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者、又は、スクリーニング時と無作為割付け時の2回のHbA1cの値がいずれも6.5%以上である患者

表8　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

	本剤10mg (n=2373)	プラセボ (n=2371)	ハザード比[a] [95%信頼区間]	p値[a,b]
心血管死又は心不全イベント (心不全による入院又は緊急受診)	386例 (11.6/100人・年)	502例 (15.6/100人・年)	0.74 [0.65, 0.85]	p<0.0001

a：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無で層別し、投与群、心不全による入院歴を因子としたCox比例ハザードモデルにより推定した。

b：最終解析の有意水準は、中間解析の実施を考慮して両側0.04992とされた。

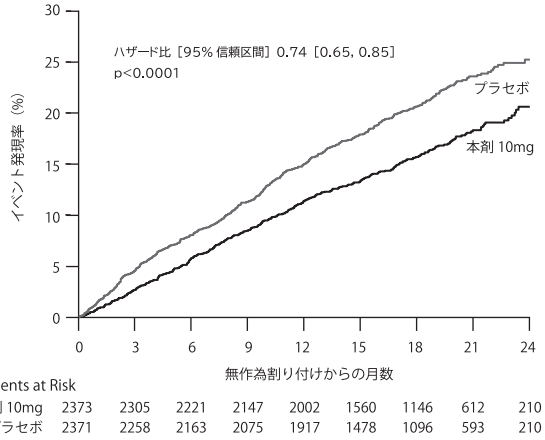


図1　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した2368例(うち日本人163例)及びプラセボを投与した2368例(うち日本人179例)中、注目すべき有害事象は、体液量減少[注10)]が本剤10mg群170例(7.2%)及びプラセボ群153例(6.5%)、糖尿病ケトアシドーシス[注11)]が本剤10mg群3例(0.1%)及びプラセボ群0例、重度の低血糖が本剤10mg群4例(0.2%)及びプラセボ群4例(0.2%)であった。なお、本試験では、有効性の潜在的なエンドポイントイベント、重篤な有害事象、治験薬の減量中断又は投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を収集し、このいずれにも該当しない非重篤な有害事象は収集しなかった。(慢性心不全の効能・効果追加承認時)

注10)有害事象「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「循環虚脱」「血液量減少性ショック」等

注11)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

****17.1.4 慢性腎臓病患者を対象とした試験**

(1) 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(D169AC00001試験)[35)]

eGFRが25～75mL/min/1.73m^2、UACRが200～5000mg/gCr、かつACE阻害薬又はARBを服用している慢性腎臓病患者[注12)]を無作為割付けした(本剤10mg群2152例(うち日本人128例)、プラセボ群2152例(うち日本人116例))。なお、2型糖尿病合併患者[注13)]は本剤10mg群1455例(うち日本人67例)、プラセボ群1451例(うち日本人66例)、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群697例(うち日本人61例)、プラセボ群701例(うち日本人50例)であった。本剤10mgを1日1回最長39.2カ月(中央値28.5カ月)間投与したときの複合エンドポイント(eGFRの50%以上の持続的な低下、ESKDへの進展[注14)]、腎臓死又は心血管死)の初回イベントの発現状況は以下のとおりであった。なお、本剤投与中にeGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合も本剤投与を継続可とし、さらに透析が必要となった場合でも本剤投与は継続可とした。

注12)1型糖尿病、常染色体優性又は常染色体劣性多発嚢胞腎、ループス腎炎並びにANCA関連血管炎が認められたCKD患者は本試験の対象から除外された

注13)診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者、又は、スクリーニング時と無作為割付け時の2回のHbA1cの値がいずれも6.5%以上である患者

注14)eGFRの15mL/min/1.73m^{2}未満の持続、慢性透析療法又は腎臓移植

表9　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

	本剤10mg (n=2152)	プラセボ (n=2152)	ハザード比※ [95%信頼区間]	p値※
複合エンドポイント	4.6/100人・年 (197例：eGFRの50%以上の持続的な低下59例、ESKDへの進展83例、腎臓死0例、心血管死55例)	7.5/100人・年 (312例：eGFRの50%以上の持続的な低下133例、ESKDへの進展108例、腎臓死2例、心血管死69例)	0.61 [0.51, 0.72]	p<0.0001

※：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無及びUACRで層別し、投与群を因子とし、eGFRで調整したCox比例ハザードモデルにより算出した。

eGFR：推算糸球体濾過量、ESKD：末期腎不全、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

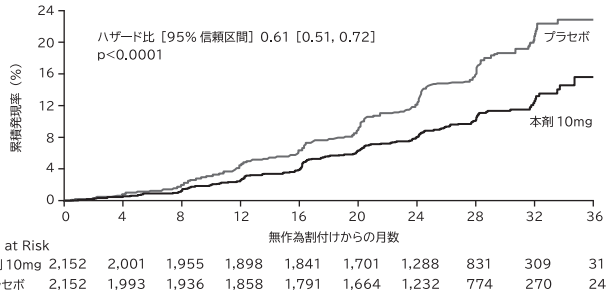


図2　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した2149例(うち日本人128例)及びプラセボを投与した2149例(うち日本人116例)中、注目すべき有害事象は、体液量減少[注15)]が本剤10mg群120例(5.6%)及びプラセボ群84例(3.9%)、糖尿病ケトアシドーシス[注16)]が本剤10mg群0例及びプラセボ群2例(0.1%)、重度の低血糖が本剤10mg群14例(0.7%)及びプラセボ群28例(1.3%)であった。なお、本試験では、有効性の潜在的なエンドポイントイベント、重篤な有害事象、治験薬の減量中断又は投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を収集し、このいずれにも該当しない非重篤な有害事象は収集しなかった。(慢性腎臓病の効能・効果追加申請時)

注15)有害事象「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「血液量減少性ショック」「尿流量減少」「尿量減少」

注16)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実又は可能性高いと判定された有害事象

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験(DPP-4阻害薬との併用を含むインスリン製剤との併用療法、D1692C00013試験)[36),37)]

eGFRが45mL/min/1.73m^{2}以上の2型糖尿病患者を対象とし、インスリン製剤[持効型、中間型、混合型、速効型及び超速効型のいずれか2剤まで、0.2単位/kg/日以上かつ15単位/日以上]の単独又はDPP-4阻害薬との併用療法に加え、本剤5mg併用16週間投与におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。低血糖の有害事象発現割合は、16週間の二重盲検投与期では本剤併用群19.5%(24例/123例)、プラセボ併用群23.3%(14例/60例)であった。

表10　インスリン製剤との併用療法試験(16週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注17)](SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ併用群 (n=60)	8.49(0.925)	0.05(0.0904)	-0.60※(0.1053)
本剤併用群 (n=122)	8.26(0.792)	-0.55(0.0638)	

※p<0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差

注17)調整済み平均変化量

16週間の二重盲検期に本剤併用群に割り付けられ、36週間の非盲検期に移行し、本剤を52週間継続投与(本剤10mgへの増量を含む)した症例において、HbA1c(NGSP値)の変化量(標準偏差)は、-0.74(0.746)%(122例)であった。低血糖の有害事象発現割合は52週間本剤併用投与群で35.0%(43例/123例)であり、重度の低血糖は認められなかった。

18. 薬効薬理

****18.1 作用機序**

ナトリウム・グルコース共輸送体(SGLT)2は、腎尿細管に特異的に発現しており、近位尿細管でグルコースを再吸収する役割を担う主要な輸送体である[38)]。ダパグリフロジンは、SGLT2の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である[39)]。ダパグリフロジンは、腎におけるグルコースの再吸収を抑制し、尿中グルコース排泄を促進することにより、空腹時及び食後の血糖コントロールを改善する。

ダパグリフロジンの慢性心不全に対する薬理作用には、SGLT2阻害による浸透圧性利尿作用及び血行力学的作用に加えて、心筋線維化への二次的作用が関連している可能性がある[40)]。また、NLRP3依存性インフラマソームの活性化に対するダパグリフロジンの抑制作用が、心室への有益な作用を

もたらす機序の一部である可能性が示された[41]。
ダパグリフロジンの慢性腎臓病に対する薬理作用には、SGLT2阻害により、遠位尿細管に到達するナトリウム量が増加し、尿細管糸球体フィードバックが増強されることで糸球体内圧が低下することが関連している可能性がある[42]。また、上記の作用が浸透圧利尿による、体液過剰の補正、血圧低下、前負荷及び後負荷の軽減等の血行動態の改善作用と組み合わさって、腎灌流を改善することが関連している可能性がある[43]。

18.2 SGLT2に対する阻害作用

In vitro 試験で、ダパグリフロジンは、ヒトSGLT2を選択的に阻害し(K_i値：0.55nM)、その選択性はSGLT1(K_i値：810nM)との比較で約1400倍高かった[39]。SGLT1は、腎尿細管のほか、腸内に存在してグルコース吸収に関与する主要な輸送体である[44]。

18.3 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖低下作用

遺伝的糖尿病モデルのZDFラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験で、尿中グルコース排泄量の増加と共に血漿中グルコース濃度の低下が認められた[45]。また、ZDFラットにダパグリフロジンを15日間反復経口投与した試験では、投与15日目の絶食下での尿中グルコース排泄量は用量依存的に増加し、投与8日目及び投与14日目にそれぞれ絶食下及び摂餌下での血漿中グルコース濃度は用量依存的に低下した[46]。
ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験では、投与後5時間まで血中グルコース濃度が用量反応的に低下した[47]。
日本人2型糖尿病患者を対象とした第I相反復投与試験において、ダパグリフロジン10mgを投与したとき、投与1及び14日目の投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量は増加し、投与13日目のOGTT後の血糖値の$AUC_{0\text{-}4h}$が低下した[2]。
日本人1型糖尿病患者を対象とした第I相反復投与試験において、ダパグリフロジン10mgを投与したとき、投与7日目の投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量は増加した[3]。

*18.4 心保護作用

ダパグリフロジンは、前糖尿病性及び糖尿病性心不全モデルマウスにおいて心機能パラメータ(左室駆出率、左室内径短縮率等)を改善した[41),48)]。また、糖尿病性心不全モデルマウスで心筋細胞の線維化及びアポトーシスを抑制し[41]、心室リモデリングに有効であることが示唆された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物(Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate)(JAN)

化学名

(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol mono-(2*S*)-propane-1,2-diolate monohydrate

分子式

$C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$

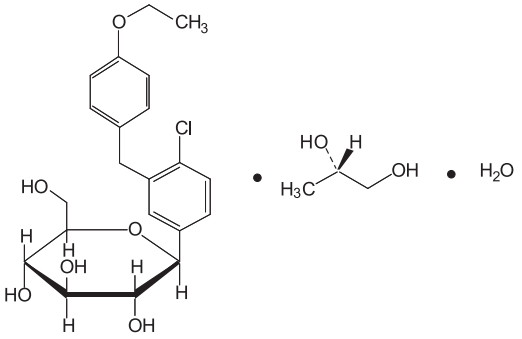
分子量

502.98

性状

本品は白色～微黄白色の粉末である。*N,N*-ジメチルアセトアミド、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

化学構造式



分配係数

2.45(pH7.4、1-オクタノール／水)

20. 取扱い上の注意

瓶又はPTPシートから取り出した後は、高温・高湿を避けること。

21. 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。

22. 包装

〈フォシーガ錠5mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]
140錠[14錠(PTP)×10]
500錠[10錠(PTP)×50]
500錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]
〈フォシーガ錠10mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]
140錠[14錠(PTP)×10]

**23. 主要文献

1)Henry RR, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Jun;19(6):814-821. doi: 10.1111/dom.12882
2)Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011 Apr;13(4):357-65. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01359.x
3)社内資料(日本人1型糖尿病患者における薬物動態, 2017)
4)社内資料(生物学的同等性と食事の影響, 2010)
5)Boulton DW, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013 Mar;75(3):763-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04391.x
6)社内資料(蛋白結合率測定試験, 2010)
7)Kasichayanula S, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013 Sep;76(3):432-44. doi: 10.1111/bcp.12056
8)Kasichayanula S, et al. Clin Ther. 2011 Nov;33(11):1798-808. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.011
9)社内資料(腎、肝、小腸ミクロソームによるグルクロン酸抱合, 2009)
10)社内資料(*In vivo* 代謝, 2008)
11)社内資料(CYPの誘導及び阻害並びにUGT1A1の阻害, 2011)
12)社内資料(糞尿中排泄率, 2006)
13)社内資料(トランスポーターへの影響, 2011)
14)社内資料(腎機能障害患者における薬物動態, 2010)
15)社内資料(肝機能障害患者における薬物動態, 2009)
16)Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011 Jan;13(1):47-54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01314.x
17)社内資料(ピオグリタゾンとの薬物相互作用, 2008)
18)Imamura A, et al. Diabetes Ther. 2013 Jun;4(1):41-9. doi: 10.1007/s13300-012-0016-5
19)社内資料(ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用, 2007)
20)Wilcox CS. J Am Heart Assoc. 2018;7(4):e007046. DOI: 10.1161/JAHA.117.007046
21)社内資料(バルサルタン及びシンバスタチンとの薬物相互作用, 2010)
22)Kasichayanula S, et al. Adv Ther. 2012 Feb;29(2):163-77. doi: 10.1007/s12325-011-0098-x
23)Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2013 Mar;15(3):280-3. doi: 10.1111/dom.12024
24)Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2013 May;15(5):432-40. doi: 10.1111/dom.12047
25)社内資料(単独療法プラセボ対照比較試験, 2012)
26)Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2014 Nov;16(11):1102-10. doi: 10.1111/dom.12325
27)社内資料(単独又は併用療法による非盲検長期投与試験, 2013)
28)Kaku K, et al. Diabetes Ther. 2014 Dec;5(2):415-33. doi: 10.1007/s13300-014-0086-7
29)社内資料(外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2010)
30)Kohan DE, et al. Kidney Int. 2014 Apr;85(4):962-71. doi: 10.1038/ki.2013.356
31)Mathieu C, et al. Diabetes Care. 2018 Sep;41(9):1938-46. doi: 10.2337/dc18-0623
32)社内資料(1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2018)
33)社内資料(1型糖尿病患者を対象とした非盲検長期投与試験, 2017)
34)McMurray JJV, et al. N Engl J Med. 2019 Nov;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
35)Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
36)Araki E, et al. J Diabetes Investig. 2016 Jul;7(4):555-64. doi: 10.1111/jdi.12453
37)Araki E, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Apr;19(4):562-570. doi: 10.1111/dom.12853
38)Kanai Y, et al. J Clin Invest. 1994 Jan;93(1):397-404. doi: 10.1172/JCI116972
39)社内資料(SGLT2及びSGLT1に対するK_i値及び選択性, 2011)
40)Verma S, et al. Diabetologia. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7
41)社内資料(糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)
42)Cherney DZI, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7):582-593. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30162-5
43)Cherney DZ. et al. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 19;74(20):2511-2524. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.022
44)Wright EM, et al. J Intern Med. 2007 Jan;261(1):32-43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x

45)社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
46)社内資料(糖尿病モデルラットに反復投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
47)社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の血中グルコース濃度, 2003)
48)社内資料(前糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話　0120-626-190
https://www.ono.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

26.2 販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

Ⓡ:アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2015

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
剤形・含量：	錠剤・10 mg
文書名：	1.8 添付文書（案）
文書作成日：	15 October 2021

Proprietary confidential information
© 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　効能・効果の設定根拠 3
2.　用法・用量の設定根拠 5
3.　使用上の注意の設定根拠 7

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 効能・効果の設定根拠

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，本申請）における効能・効果（案）を以下のとおり設定した（下線部追加）。

4. 効能又は効果
〈ジャディアンス錠 10mg・25mg〉
2 型糖尿病
〈ジャディアンス錠 10mg〉
慢性心不全
ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

設定根拠

本申請においては，国際共同第 III 相試験（1245.121 試験及び 1245.25 試験）を有効性，安全性の評価資料とした。

1245.25 試験は，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした試験であったが，主に用量設定の根拠の位置づけで臨床データパッケージに含めたため，次項で述べる。

1245.121 試験は，左室駆出率が低下した慢性心不全（HFrEF）患者を対象として，エンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較評価するため実施された，イベント主導型，国際共同，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験であった。本試験は，1245.25 試験の結果に基づき，糖尿病合併の有無を問わず慢性心不全患者を対象に開始された 2 つの第 III 相アウトカム試験のうちの 1 つであり，慢性心不全患者におけるエンパグリフロジン 10 mg の有効性と安全性を検証した。

日本人 266 名を含む 3730 例がランダム化され（エンパグリフロジン 10 mg 群：1863 名，プラセボ群：1867 名），投与／追跡期間の中央値はエンパグリフロジン 10 mg 群で 1.19 年／1.30 年，プラセボ群で 1.17 年／1.32 年であった。

主要複合評価項目は心血管死，又は心不全による入院のいずれかの初回発現までの期間とした。これらのイベントはエンパグリフロジン群で 361 名（19.4%），プラセボ群で 462 名（24.7%）に発現し，プラセボと比較してエンパグリフロジン 10 mg で有意なリスクの低下が認められた（ハザード比 0.75，94.04%信頼区間 0.65～0.86，p<0.0001）。

1 つ目の重要な副次評価項目について，判定された心不全による入院（HHF）は，エンパグリフロジン群で 246 名（13.2%），プラセボ群で 342 名（18.3%）に発現した。HHF（初回及び再発）の総発現件数は，エンパグリフロジン群（388 件）でプラセボ群（553 件）よりも少なかった。HHF のリスクは，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べて有意に低かった（プラセボに対するエンパグリフロジンの HR 0.70，95.04%信頼区間 0.58～0.85，p=0.0003）。

さらに，もう 1 つの重要な副次評価項目である eGFR のベースラインからの変化の傾きは，エンパグリフロジン 10mg で−0.546（95%信頼区間 −0.991～−0.101）mL/min/1.73 m^2/年，プラセボで−2.278（95%信頼区間 −2.728～−1.828）mL/min/1.73m^2/年と推定され，エンパグリフロジン 10mg の eGFR の傾きはプラセボ群に比べて有意に緩やかであった（推定された傾きの差 1.733，99.9%信頼区間 0.669～2.796，p<0.0001）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

以上，本試験で検証的な評価項目として設定した主要評価項目の「判定された心血管死又は判定された HHF の初回発現までの期間」，重要な副次評価項目の「判定された HHF の発現（初回及び再発）」，及び「eGFR (CKD-EPI)cr のベースラインからの変化の傾き」の全てにおいて，プラセボに対するエンパグリフロジンの有効性が明らかとなり，現在のガイドライン（急性・慢性心不全診療ガイドライン［2017 年改訂版］）で推奨されている標準的治療を受けている駆出率が低下した慢性心不全患者に対するエンパグリフロジン 10 mg の有効性が確認された。

また，この結果は予め推定したように，糖尿病合併の有無にかかわらず認められ，腎機能が低下した患者にも同様に認められた。さらに，アジア人集団，日本人集団においても，全体集団と同様にエンパグリフロジン 10 mg の有効性が確認された。

また，これらの患者におけるエンパグリフロジンの安全性プロファイルは 2 型糖尿病患者での既知の安全性プロファイルと一致しており，エンパグリフロジンの投与は総じて安全で，忍容性は良好であった。本剤のベネフィットとリスクは，糖尿病を合併している患者と合併していない患者で同様であり，さらに，eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満の腎機能低下患者でも同様であった。

日本人集団における結果は全体集団と一貫しており，全体集団におけるベネフィット・リスクの結論は日本人集団にも当てはまると考えられた。

以上の臨床試験成績に基づき，「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 3 月 29 日薬食審査発 0329 第 18 号改訂）を参考に，本剤の効能・効果を上記のとおり設定した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 用法・用量の設定根拠

用法・用量（案）を以下のとおり設定した（下線部追加）。

> 6. 用法及び用量
>
> 〈2 型糖尿病〉
> 通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25mg1 日 1 回に増量することができる。
> 〈慢性心不全〉
> 通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

設定根拠

1245.25 試験は，米国食品医薬品局（FDA）の「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価に関する新基準」に従って長期投与時の安全性を検討するため，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象として実施されたイベント主導型，国際共同，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験であった。

心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者に，エンパグリフロジン 10 mg 又は 25 mg を標準治療に上乗せして 1 日 1 回経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。日本人 83 例を含む 7020 例に治験薬が投与され（エンパグリフロジン 10 mg 群：2345 名，同 25 mg 群：2342 名，プラセボ群：2333 名），投与／追跡期間の中央値はエンパグリフロジン 10 mg 群で 2.61 年／3.15 年，25 mg 群で 2.61 年／3.16 年，プラセボ群で 2.57 年／3.07 年であった。エンパグリフロジン 10 mg 群と 25 mg 群を統合したエンパグリフロジン統合群では，プラセボ群と比較して，主要複合評価項目である心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中の発現の有意な低下が認められた（ハザード比：0.86；95.02%信頼区間 0.74, 0.99）。その効果は心血管死の有意な低下によるものであり（ハザード比：0.62；95%信頼区間 0.49, 0.77），非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の発現に有意な変化は見られなかった。また，副次評価項目とした入院を要する心不全は，プラセボの 4.1%（95/2333 例），エンパグリフロジン統合群の 2.7%（126/4687 例）に認められ，エンパグリフロジン統合群で有意な低下が認められた（ハザード比：0.65；95%信頼区間 0.50, 0.85）。なお，上記のいずれにおいてもエンパグリフロジン 10 mg 群と 25 mg 群のそれぞれの結果は，エンパグリフロジン統合群の結果と一貫していた。

以上，1245.25 試験において心不全による入院や心血管死に対する効果はエンパグリフロジン 10 mg と 25 mg で同程度であり，アジア人でも同様の傾向が認められた。また，その傾向はベースラインで心不全の合併を持つ患者集団でも同様であり，さらにエンパグリフロジンの血糖降下作用と心血管リスク低下作用は，それぞれが主に独立した作用であることが示唆され，糖尿病患者でみられたエンパグリフロジンのリスク低下作用は非糖尿病患者でも期待できると推察された。また，安全性に関して，心不全の合併の有無にかかわらず，エンパグリフロジンの忍容性は全般に良好であった。これらのことから，糖尿病の合併の有無にかかわらない慢性心不全患者を対象とした 1245.110 試験及び 1245.121 試験での検討用量は 10 mg が適切であると判断した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

本申請におけるピボタル第 III 相試験である 1245.121 試験における結果は，CTD 第 2 部において詳述したとおり，エンパグリフロジン 10mg は，駆出率が低下した慢性心不全患者において，心血管死又は HHF の複合リスク，及び HHF（初回及び再発）のリスクを大きく低下させた。さらに eGFR の低下を遅延させ，腎保護効果を示した。これらの効果はアジア人でも，日本人でも同様に認められ，2 型糖尿病合併の有無にかかわらず，また腎機能が低下した患者にも同様に認められた。

さらに，エンパグリフロジン 10 mg の安全性は，これまでに知られているエンパグリフロジンの安全性プロファイルと一致し，日本人においても同様，良好な忍容性が確認された。また，2 型糖尿病を合併していない慢性心不全患者や腎機能の低い患者においても，エンパグリフロジン 10 mg の良好な忍容性が確認された。

以上の結果に基づき，慢性心不全患者に対する用法用量は，1 日 1 回 10 mg 投与とすることが適切と考えられた。以下にまとめを記す。

1) 心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした 1245.25 試験の結果，エンパグリフロジンによる心血管死，HHF，及び心血管死及び HHF からなる心不全複合エンドポイントのリスク低下は 10 mg と 25 mg で同程度であった。
2) 1245.25 試験の全体集団でみられた 1) の結果は，アジア人の部分集団，及びベースラインで心不全を合併していた部分集団でも一貫していた。
3) 1245.25 試験のサブグループ解析の結果，エンパグリフロジンによる血糖降下と心血管リスク低下は，それぞれが主に独立した作用であることが示唆された。
4) 慢性心不全患者を対象とした 1245.121 試験の結果，10 mg の用量で心血管死又は HHF の発現リスクの低下が認められ，サブグループ解析の結果，その効果は糖尿病の合併の有無に依存しないことが確認された。さらに，このベネフィットは日本人部分集団でも全体集団と一貫した。

なお，投与のタイミングは，既承認の 2 型糖尿病に対する用法・用量において朝投与の規定があること，及び本申請において予定される効能・効果に対する第 III 相臨床試験において朝投与で有効性及び安全性が検討されたことから，当該用法にて設定した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 使用上の注意の設定根拠

本申請における現行の添付文書からの変更箇所は，取り消し線（削除，記載場所の移動のみで変更を伴わない場合は斜体）又は下線（追加）で示した。

2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）**
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
［輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］
2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
［糖尿病を有する患者ではインスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

設定根拠

2.1，2.2：現行の記載のとおり。

2.3：糖尿病を有する患者への注意喚起であることが明確となるよう追記した。

5. **効能又は効果に関連する注意**
〈2 型糖尿病〉
5.1 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与をしないこと。
5.2 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
5.3 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。［~~8.3~~8.10、9.2.1、16.6.1 参照］
5.4 中等度腎機能障害患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［~~8.3~~8.10、9.2.2、16.6.1、17.1.4 参照］
〈慢性心不全〉
5.5 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。
5.6 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.5 参照］

設定根拠

5.1～5.4：効能又は効果ごとの注意事項として記載整備した。内容は現行の記載のとおり。

5.5，5.6：本剤の有効性及び安全性は，慢性心不全の標準治療を受けている左室駆出率の低下した患者を対象とした 1245.121 試験において確認されたことから，本試験の対象と同様の慢性心不全患者を投与対象とすることが適切と考え，設定した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7. 用法及び用量に関連する注意

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

設定根拠

2 型糖尿病に対する用法及び用量と異なり，慢性心不全に対する用法及び用量においては増量の規定はないことから，2 型糖尿病と慢性心不全を合併する患者における注意として設定した。

8. **重要な基本的注意**

〈効能共通〉

8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.1、11.1.1 参照］

~~*8.2 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3 カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。*~~

8.~~3~~2 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。~~*腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。［5.3、5.4、9.2 参照］*~~

8.~~4~~3 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。［9.1.3、11.1.4 参照］

8.~~5~~4 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。［9.1.2、9.2.2、9.8、10.2、11.1.2 参照］

8.~~6~~5 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。

8.~~6~~5.1 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。

8.~~6~~5.2 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

8.~~6~~5.3 患者に対し、以下の点を指導すること。

・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。

・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。

・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

［11.1.3 参照］

8.~~7~~6 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先する

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

とともに他剤での治療を考慮すること。
8.~~8~~7 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
8.~~9~~8 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。［11.1.1 参照］
〈2 型糖尿病〉
~~8.2~~8.9 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3 カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
8.10 腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。［5.3、5.4、9.2.1、9.2.2 参照］

設定根拠

8.1～8.10：効能共通，及び効能又は効果ごとの注意事項として記載場所を移設する等の整備を行った。内容は現行の記載のとおり。

9. **特定の背景を有する患者に関する注意**
9.1 **合併症・既往歴等のある患者**
9.1.1 **低血糖を起こすおそれのある以下に掲げる患者又は状態**
・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者
［8.1、11.1.1 参照］
9.1.2 **脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）**
［~~8.5~~8.4、10.2、11.1.2 参照］
9.1.3 **尿路感染、性器感染のある患者**
症状を悪化させるおそれがある。［~~8.4~~8.3、11.1.4 参照］

設定根拠

現行記載のとおり（参照項番号の記載整備のみ）。

9.2 **腎機能障害患者**
〈2 型糖尿病〉
9.2.1 **高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者**
投与しないこと。本剤の効果が期待できない。［5.3、~~8.3~~8.10、16.6.1 参照］
9.2.2 **中等度腎機能障害患者**
投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。［5.4、~~8.3、8.5~~8.4、8.10、16.6.1、17.1.4 参照］
〈慢性心不全〉
9.2.3 高度腎機能障害患者
eGFR が 20 mL/min/1.73m^2 未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFR が 20mL/min/1.73m^2 未満の患者又は透析を要する腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

設定根拠

9.2.1，9.2.2：効能又は効果ごとの注意事項として整備した。内容は現行記載のとおり（参照番号の記載整備のみ）。

9.2.3：慢性心不全に関連する注意事項として，eGFR が 20mL/min/1.73m^2 未満の患者への投与は推奨されないことから，投与の必要性を慎重に判断すべきであることを明記した。また，1245.121 試験においては，eGFR が 20 mL/min/1.73m^2 未満の患者を除外していたことから，これらの患者又は透析を要する腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない旨を付記した。

9.3 **肝機能障害患者**
9.3.1 **高度肝機能障害患者**
有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

設定根拠

現行の記載のとおり。

9.5 **妊婦**
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与せず、2 型糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。本剤の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎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。

設定根拠

2 型糖尿病患者に対する注意喚起であるため，その旨を追記した。

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

設定根拠

現行の記載のとおり。

9.7 **小児等**
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

設定根拠

現行の記載のとおり。

9.8 **高齢者**
一般に生理機能が低下し、脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。［~~8.5~~8.4、11.1.2 参照］
9.8.1 75 **歳以上の高齢者**
2 型糖尿病を対象とした国内外の臨床試験の併合解析において、75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、本剤 25mg 群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。［~~8.5~~8.4 参照］

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

設定根拠

2 型糖尿病を対象とした国内外の臨床試験の併合解析に基づく注意喚起であることから，この旨を追記した。

10. **相互作用**

本剤は投与後血漿中には主に未変化体として存在するが、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）の基質である。［16.4 参照］

10.2 **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等 ［11.1.1 参照］	低血糖が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β 遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等 ［~~8.5~~8.4、9.1.2、11.1.2、16.7.4 参照］	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強されるおそれがある。

設定根拠

現行記載のとおり（参照項番号の記載整備のみ）。

11. **副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 **重大な副作用**

11.1.1 **低血糖**（~~2.3~~1.5%）

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこととし、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。［8.1、~~8.9~~8.8、9.1.1、10.2、17.1.3 参照］

11.1.2 **脱水**（~~0.1~~0.3%）

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。［~~8.5~~8.4、9.1.2、9.2、9.8、10.2 参照］

11.1.3 **ケトアシドーシス**（頻度不明）

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。［~~8.6~~8.5参照］

11.1.4 **腎盂腎炎**（頻度不明）、**外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）**（~~頻度不明~~ 0.1%未満）、**敗血症**（~~頻度不明~~ 0.1%未満）

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。［~~8.4~~8.3、9.1.3 参照］

設定根拠

現行記載のうち発現状況に関する情報を下記のとおり更新するとともに，参照項番号の記載を整備した。

2 型糖尿病に対する適応を取得した初回承認時において，副作用の発現状況は，国内で実施した臨床試験（1245.15，1245.38，1245.52 及び 1245.53 試験）及び日本人が参加した国際共同試験（1245.20 及び 1245.31 試験）における，本剤を服用した日本人患者の副作用集計（1,834 例）及び CCDS に基づき記載していた。また，日本人患者において認められていない副作用を「頻度不明」として記載していた（CTD 1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料）。

本申請においては，副作用の発現傾向が既承認の 2 型糖尿病と異ならないため，両適応症における副作用を合算した頻度を示すこととした。また，添付文書新記載要領に基づき，臨床推奨用量又はその範囲が推定された後に実施され，有効性及び安全性の検討を目的として承認の根拠となった主要な臨床試験を対象とし，国内外の全体集団を用いて副作用を算出することとした（承認用法・用量以外の結果は除外）。このため，初回承認時の副作用集計対象試験のうち 1245.38（10mg, 25mg 投与例のみ）, 1245.52, 1245.20, 1245.31 試験, 及び本申請の評価資料のうち 1245.121 試験の計 5 試験（3,944 例）を集計対象とした。

上記の集計結果に基づき，各項における発現割合の記載を更新した。ケトアシドーシス及び腎盂腎炎は 0 例であったため，頻度不明とした。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

11.2 その他の副作用（変更前）

	0.1～5%	0.1%未満	頻度不明
感染症	膀胱炎、尿路感染、無症候性細菌尿、外陰部腟カンジダ症	トリコモナス症、細菌性腟炎、外陰部腟炎	
生殖系障害	亀頭炎、陰部そう痒症	亀頭包皮炎、外陰腟不快感、外陰腟そう痒症	
代謝及び栄養障害	高脂血症		体液量減少
血液及びリンパ系障害	血液濃縮		
神経障害	めまい、味覚異常		
胃腸障害	便秘、腹部膨満		
皮膚及び皮下組織障害	発疹		そう痒症、じん麻疹
腎及び尿路障害	頻尿、多尿、尿量増加		排尿困難
一般・全身障害	口渇、空腹感		
臨床検査	体重減少、尿中ケトン体陽性	血中ケトン体陽性	

11.2 その他の副作用（変更後）

	0.1～5%	0.1%未満	頻度不明
感染症	尿路感染、膀胱炎、外陰部腟カンジダ症、無症候性細菌尿	外陰部腟炎、トリコモナス症、細菌性腟炎	
生殖系障害	亀頭包皮炎、陰部そう痒症	外陰腟不快感、外陰腟そう痒症	亀頭炎
代謝及び栄養障害	高脂血症	体液量減少	
血液及びリンパ系障害		血液濃縮	
神経障害	めまい、味覚異常		
胃腸障害	便秘、腹部膨満		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	湿疹、じん麻疹	
腎及び尿路障害	頻尿、多尿、排尿困難、尿量増加	尿意切迫	
一般・全身障害	口渇、空腹感		
臨床検査	体重減少	尿中ケトン体陽性、血中ケトン体陽性	

設定根拠

11.1 項の設定根拠に記載した計 5 試験の集計結果に基づき，その他の副作用の表を更新した。各項目内の事象は発現割合の高い順に記載した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

12. **臨床検査結果に及ぼす影響**

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

設定根拠

現行の記載のとおり。

14. **適用上の注意**

14.1 **薬剤交付時の注意**

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

設定根拠

現行の記載のとおり。

15. **その他の注意**

15.2 **非臨床試験に基づく情報**

15.2.1 雌雄マウスを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（100、300 及び 1000mg/kg/日）において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。

15.2.2 雌雄ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（100、300 及び 700mg/kg/日）において、300mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。

15.2.3 マウスに本剤 1000mg/kg/日（雄）及びラットに本剤 300mg/kg/日（雄）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、最大臨床推奨用量（1 日 1 回 25mg）のそれぞれ約 33 倍及び約 19 倍であった。

設定根拠

現行の記載のとおり。

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
剤形・含量：	錠剤・10 mg
文書名：	1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

文書作成日：	15 October 2021	**Page 1 of 13**

Proprietary confidential information
© 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次.....2
1.　添付文書（案）.....3

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 添付文書（案）

*2021 年 x 月改訂（第 x 版、効能変更、用法及び用量変更）
2020 年 7 月改訂

日本標準商品分類番号
873969、87219

貯法：室温保存
有効期間：3 年

	錠 10mg	錠 25mg
承認番号	22600AMX01387000	22600AMX01386000
販売開始	2015 年 2 月	

選択的 SGLT2 阻害剤－2 型糖尿病・慢性心不全治療剤－
エンパグリフロジン製剤
処方箋医薬品注）
ジャディアンス®錠 10mg
選択的 SGLT2 阻害剤－2 型糖尿病治療剤－
エンパグリフロジン製剤
処方箋医薬品注）
ジャディアンス®錠 25mg
Jardiance® Tablets 10mg・25mg

®＝登録商標

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）**
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
［輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］
* 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
［糖尿病を有する患者ではインスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

3. **組成・性状**
3.1 **組成**

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

3.2 **製剤の性状**

販売名	ジャディアンス錠 10mg	ジャディアンス錠 25mg
剤形	淡黄色のフィルムコート錠	
外形		
直径	9.1mm	11.1×5.6mm
厚さ	3.65mm	3.8mm
重さ	257mg	206mg
識別コード	S10	S25

* 4. **効能又は効果**
〈ジャディアンス錠 10mg・25mg〉
2 型糖尿病
〈ジャディアンス錠 10mg〉
慢性心不全
ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

5. **効能又は効果に関連する注意**
〈2 型糖尿病〉
5.1 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与をしないこと。
5.2 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
5.3 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。［8.10、9.2.1、16.6.1 参照］
5.4 中等度腎機能障害患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.10、9.2.2、16.6.1、17.1.4 参照］
〈慢性心不全〉
* 5.5 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。
* 5.6 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.5 参照］

* 6. **用法及び用量**
〈2 型糖尿病〉
通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25mg1 日 1 回に増量することができる。
〈慢性心不全〉
通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

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

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8. **重要な基本的注意**

〈効能共通〉

8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。

8.3 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。［9.1.3、11.1.4 参照］

8.4 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。［9.1.2、9.2.2、9.8、10.2、11.1.2 参照］

8.5 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。

8.5.1 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、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。

8.5.2 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

8.5.3 患者に対し、以下の点を指導すること。

・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。

・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。

・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

［11.1.3 参照］

8.6 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.7 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.8 低血糖症状を起こすことがあるので、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。［11.1.1 参照］

〈2 型糖尿病〉

8.9 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3 カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。

8.10 腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。［5.3、5.4、9.2.1、9.2.2 参照］

9. **特定の背景を有する患者に関する注意**

9.1 **合併症・既往歴等のある患者**

9.1.1 **低血糖を起こすおそれのある以下に掲げる患者又は状態**

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態

・激しい筋肉運動

・過度のアルコール摂取者

［8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 **脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）**

［8.4、10.2、11.1.2 参照］

9.1.3 **尿路感染、性器感染のある患者**

症状を悪化させるおそれがある。［8.3、11.1.4 参照］

9.2 **腎機能障害患者**

〈2 型糖尿病〉

9.2.1 **高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者**

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。［5.3、8.10、16.6.1 参照］

9.2.2 **中等度腎機能障害患者**

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。［5.4、8.4、8.10、16.6.1、17.1.4 参照］

〈慢性心不全〉

*9.2.3 高度腎機能障害患者

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

9.3 **肝機能障害患者**

9.3.1 **高度肝機能障害患者**

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

*9.5 **妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与せず、2 型糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。本剤の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎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。

9.6 **授乳婦**

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている[1)]。

9.7 **小児等**

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 **高齢者**

一般に生理機能が低下し、脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。［8.4、11.1.2 参照］

*9.8.1 **75 歳以上の高齢者**

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

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

10. **相互作用**

本剤は投与後血漿中には主に未変化体として存在する[2]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[3]（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）[2]。また、本剤は P-糖蛋白（P-gp）の基質である[4]。［16.4 参照］

10.2 **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤 等 ［11.1.1 参照］	低血糖が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等 ［8.4、9.1.2、11.1.2、16.7.4 参照］	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強されるおそれがある。

11. **副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 **重大な副作用**

＊11.1.1 **低血糖**（1.5%）

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこととし、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。［8.1、8.8、9.1.1、10.2、17.1.3 参照］

＊11.1.2 **脱水**（0.3%）

口渇、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。［8.4、9.1.2、9.2、9.8、10.2 参照］

11.1.3 **ケトアシドーシス**（頻度不明）

ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。［8.5 参照］

＊11.1.4 **腎盂腎炎**（頻度不明）、**外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）**（0.1%未満）、**敗血症**（0.1%未満）

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。［8.3、9.1.3 参照］

11.2 **その他の副作用**

	0.1～5%	0.1%未満	頻度不明
感染症	尿路感染、膀胱炎、外陰部腟カンジダ症、無症候性細菌尿	外陰部腟炎、トリコモナス症、細菌性腟炎	
＊生殖系障害	亀頭包皮炎、陰部そう痒症	外陰腟不快感、外陰腟そう痒症	亀頭炎
＊代謝及び栄養障害	高脂血症	体液量減少	
＊血液及びリンパ系障害		血液濃縮	
神経障害	めまい、味覚異常		
胃腸障害	便秘、腹部膨満		
＊皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	湿疹、じん麻疹	
＊腎及び尿路障害	頻尿、多尿、排尿困難、尿量増加	尿意切迫	
一般・全身障害	口渇、空腹感		
＊臨床検査	体重減少	尿中ケトン体陽性、血中ケトン体陽性	

12. **臨床検査結果に及ぼす影響**

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

14. **適用上の注意**

14.1 **薬剤交付時の注意**

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

15. **その他の注意**

15.2 **非臨床試験に基づく情報**

15.2.1 雌雄マウスを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（100、300 及び 1000mg/kg/日）において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。

15.2.2 雌雄ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（100、300 及び 700mg/kg/日）において、300mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

15.2.3 マウスに本剤 1000mg/kg/日（雄）及びラットに本剤 300mg/kg/日（雄）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、最大臨床推奨用量（1 日 1 回 25mg）のそれぞれ約 33 倍及び約 19 倍であった。

16.薬 物 動 態

16.1 血漿中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に、エンパグリフロジン 1、5、10、25、100mg を空腹時単回経口投与したとき[注)]の血漿中未変化体の血漿中濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 1 に示す[5)]。

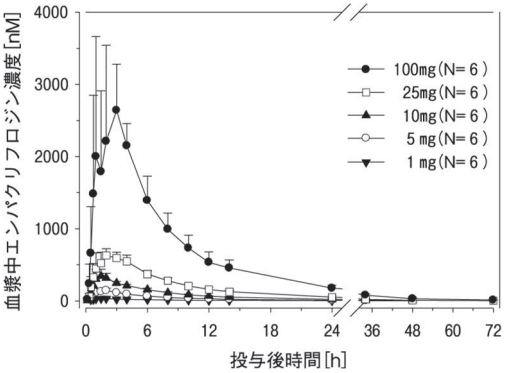


図 1　健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移（算術平均値＋標準偏差）

表 1　健康成人男性に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ名［単位］	1mg n=6	5mg n=6	10mg n=6	25mg n=6	100mg n=6
$AUC_{0\text{-}\infty}$［nM･h］	266 (23.1)	1140 (10.2)	2670 (10.6)	6180 (13.4)	22800 (25.5)
C_{max}［nM］	36.6 (23.9)	166 (26.6)	379 (19.4)	661 (10.4)	2980 (31.2)
t_{max}［h］	1.25 (1.00-2.00)	2.00 (0.750-2.00)	1.50 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.50 (0.750-4.00)
$t_{1/2}$［h］	7.76 (13.9)	9.60 (19.9)	9.88 (29.7)	11.7 (30.1)	11.6 (31.9)

算術平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値－最大値）

16.1.2 反復投与

日本人 2 型糖尿病患者に、エンパグリフロジン 10mg 及び 25mg を空腹時 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2、薬物動態パラメータを表 2 に示す。C_{max} 及び AUC_{τ} から算出した累積係数は 1.33 以下であった。[6)]

外国人健康成人男性（16 例）にエンパグリフロジン 50mg を 1 日 1 回経口投与した場合[注)]、エンパグリフロジンの血漿中濃度は 5 回目の投与までに定常状態に達した[7)]。（外国人データ）

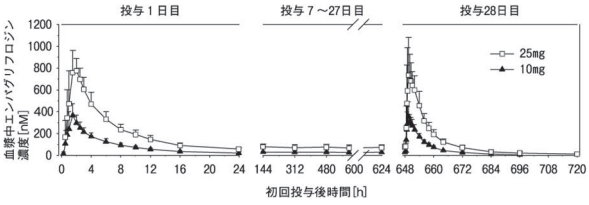


図 2　2 型糖尿病患者に 10mg 及び 25mg を空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移（算術平均値＋標準偏差、投与 1 日目 n=20 及び 19、投与 28 日目 n=18 及び 17）

表 2　2 型糖尿病患者に空腹時反復経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

	$AUC_{\tau,ss}$［nM･h］	$C_{max,ss}$［nM］	$t_{max,ss}$［h］	$t_{1/2,ss}$［h］
10mg (n=18)	2610 (16.2)	407 (25.8)	1.50 (0.967-4.00)	14.3 (38.3)
25mg (n=17)	6460 (21.1)	869 (30.2)	1.50 (0.967-6.00)	18.0 (40.7)

算術平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値－最大値）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

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。

16.2.2 食事の影響

健康成人に、エンパグリフロジン 25mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）とその 90%信頼区間は、63.2［56.7,70.4］%及び 84.0［80.9,87.3］%であった。空腹時投与に比べて t_{max} の中央値は 1.5 時間延長した（表 3）。[8)]（外国人データ）

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

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

算術平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値－最大値）

16.3 分布

日本人 2 型糖尿病患者（腎機能正常、8 例）にエンパグリフロジン 25mg を単回経口投与したときのエンパグリフロジンの血漿蛋白結合率は 84.7%であった[9)]。

外国人健康成人男性（8 例）に ^{14}C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を経口投与したとき[注)]の血球／血漿の放射能濃度の分布比は 28.6～36.8%であった[10)]（外国人データ）

16.4 代謝

16.4.1 ヒトの肝ミクロソーム及び単離肝細胞を用いてエンパグリフロジンの代謝を評価した結果、エンパグリフロジンはほとんど代謝を受けなかった[11)]。主たる代謝物の生成には UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8 及び UGT1A9 が関与しており、CYP 酵素の関与はほとんどなかった[3),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 を阻害しなかった[12,13)]。酵素誘導試験において CYP1A2、2B6、3A4 の誘導はみられなかった[14)]。（*in vitro* データ）

16.4.2 健康成人男性に ^{14}C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を経口投与したとき[注)]（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%）[2)]。（外国人データ）

16.5 排泄

16.5.1 日本人健康成人男性（各 6 例）にエンパグリフロジン 10mg 及び 25mg を単回経口投与したときの投与後 72 時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ投与量の 21.3%及び 22.9%、腎クリアランスはそれぞれ 29.9mL/min 及び 34.8mL/min であった[5)]。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

16.5.2 健康成人男性(8例)に^{14}C-エンパグリフロジン50mg溶液を単回経口投与したとき[注)]、投与放射能の約54.4%が尿中に、約41.2%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ43.5%及び82.9%であった。[2)]（外国人データ）

16.5.3 エンパグリフロジンはP-gp、BCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3の基質であった。また、エンパグリフロジンはBCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3に対して弱い阻害作用(IC$_{50}$値:各114、295、71.8、58.6μM)を示したが、P-gpに対して阻害作用を示さなかった。[4),15),16)]（*in vitro* データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

日本人腎機能正常及び軽度、中等度、高度腎機能障害の2型糖尿病患者にエンパグリフロジン25mg単回経口投与を行った（表4）。単回投与後の薬物動態パラメータの正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、軽度、中等度、高度腎機能障害患者でそれぞれC_{max}について、93.5［72.2,121］%、92.2［71.2,119］%、94.0［72.6,122］%であり、$AUC_{0-\infty}$について129［106,157］%、144［118,175］%、152［125,185］%であった。投与後24時間までの尿中グルコース排泄量（UGE_{0-24h}）のベースラインからの変化量は腎機能の低下とともに減少した。[9)]

外国人末期腎不全患者（8例）にエンパグリフロジン50mg[注)]単回経口投与を行った場合、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、104［81.2,133］%及び148［120,183］%であった。UGE_{0-24h}のベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は0.78（0.90）gであった。[17)]（外国人データ）［5.4、9.2.2参照］

表4　正常腎機能患者及び腎機能障害患者に25mg単回経口投与後の薬物動態／薬力学パラメータ

パラメータ名［単位］	正常腎機能[†1)] n=8	軽度腎機能障害[†1)] n=8	中等度腎機能障害[†1)] n=8	高度腎機能障害[†1)] n=8
$AUC_{0-\infty}$［nM･h］	7560（14.9）	9730（14.7）	10800（9.18）	12200（40.1）
C_{max}［nM］	1070（18.1）	1030（34.4）	1000（26.4）	1070（42.3）
t_{max}[†2)]［h］	2.50（1.00-2.50）	2.50（1.00-4.00）	2.50（0.667-6.00）	3.25（1.00-6.00）
fe_{0-24h}［%］	16.5（18.5）	14.3[†3)]（20.9）	11.4（28.7）	4.24（41.3）
$CL_{R,0-24h}$［mL/min］	23.8（24.3）	16.8[†3)]（23.8）	13.5（33.3）	4.67（42.3）
UGE_{0-24h}[†5)]［g］	75.0（4.84）	62.6[†4)]（5.75）	57.9（4.86）	23.7[†3)]（5.24）

平均値（変動係数%）
†1）正常腎機能：推定糸球体濾過量（eGFR）≥90mL/min/1.73m^2
軽度腎機能障害：eGFR 60～＜90mL/min/1.73m^2
中等度腎機能障害：eGFR 30～＜60mL/min/1.73m^2
高度腎機能障害：eGFR 15～＜30mL/min/1.73m^2
†2）中央値（最小値－最大値）
†3）n=7
†4）n=6
†5）投与後24時間までの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量の調整平均値（標準誤差）

16.6.2 肝機能障害者

肝機能正常被験者（n=12）及び軽度（Child-Pughスコア5又は6、n=8）、中等度（Child-Pughスコア7～9、n=8）、高度（Child-Pughスコア10～15、n=8）肝機能障害者にエンパグリフロジン50mg単回経口投与を行った[注)]。単回投与後の薬物動態パラメータの肝機能正常被験者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、軽度、中等度及び高度肝機能障害者でそれぞれC_{max}について104［82.3,131］%、123［97.7,156］%、148［118,187］%であり、$AUC_{0-\infty}$について123［98.9,153］%、147［118,183］%、175［140,218］%であった。[18)]（外国人データ）

16.6.3 高齢者

2型糖尿病患者3208例（日本人患者628例を含む）を用いた母集団薬物動態解析の結果、年齢が50歳の場合に比べて$AUC_{\tau,ss}$は65歳では8.00%、75歳では12.5%高くなると予測された[19)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ゲムフィブロジルとの併用

健康成人（18例）にゲムフィブロジル（OATP1B1、OAT3及びCYP2C8の阻害剤）600mg1日2回(1200mg/日）5日間反復経口投与し、ゲムフィブロジル投与開始後3日目にエンパグリフロジン25mgを単回経口併用投与した場合、エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間は$AUC_{0-\infty}$で159［152,166］%、C_{max}で115［106,125］%であった[20)]（外国人データ）。

16.7.2 リファンピシンとの併用

健康成人（18例）にエンパグリフロジン10mgと、リファンピシン（OATP1B1及びOATP1B3の阻害剤）600mgを単回経口併用投与した場合、エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間は$AUC_{0-\infty}$で135［130,141］%、C_{max}で175［160,192］%であった[21)]（外国人データ）。

16.7.3 プロベネシドとの併用

健康成人（16例）にプロベネシド（OAT3及びUGTの阻害剤）500mgを1日2回4日間反復経口投与し、プロベネシド投与開始後2日目にエンパグリフロジン10mgを単回経口併用投与した場合、エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間は$AUC_{0-\infty}$で153［146,161］%、C_{max}で126［114,139］%であった[21)]（外国人データ）。

16.7.4 その他の薬剤との併用

エンパグリフロジンの薬物動態はメトホルミン[22)]、グリメピリド（CYP2C9で代謝される）[7)]、ピオグリタゾン（CYP2C8及び3A4で代謝される）[23,24)]、シタグリプチン[25)]、リナグリプチン[26)]、ワルファリン（CYP2C9の基質）[27)]、ベラパミル（P-糖蛋白阻害剤）[28)]、ラミプリル[28)]、シンバスタチン（CYP3A4の基質）[29)]、利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）[30)]との併用による影響はみられなかった（表5）。また、エンパグリフロジンの併用によるメトホルミン[22)]、グリメピリド[7)]、ピオグリタゾン[23,24)]、シタグリプチン[25)]、リナグリプチン[26)]、ワルファリン[27)]、ジゴキシン[28)]、ラミプリル[28)]、シンバスタチン[29)]、利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）[30)]、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）[31)]の薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった（表6）。（外国人データ）

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5　エンパグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬用量	本剤用量	薬物動態パラメータ 幾何平均値の比（%）(90%信頼区間) 併用／単独	
			$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg[注)] 1日1回	96.9 (92.3,102)	100 (88.8,114)
グリメピリド	1mg 単回	50mg 1日1回	95.2 (92.0,98.5)	95.6 (88.2,103)
ピオグリタゾン	45mg 1日1回	50mg 1日1回	100 (96.1,105)	93.4 (85.1,103)
シタグリプチン	100mg 1日1回	50mg 1日1回	110 (104,117)	108 (97.0,119)
リナグリプチン	5mg 1日1回	50mg 1日1回	102 (96.5,107)	88.3 (78.8,98.9)
ワルファリン	25mg 単回	25mg 1日1回	101 (96.9,105)	101 (89.8,113)
ベラパミル	120mg 単回	25mg 単回[†)]	103 (98.9,107)	92.4 (85.4,100)
ラミプリル	5mg 1日1回	25mg 1日1回	96.6 (93.1,100)	105 (97.7,112)
シンバスタチン	40mg 単回	25mg 単回[†)]	102 (98.9,105)	109 (96.9,124)
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	107 (97.1,118)	103 (88.6,119)
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	108 (100,116)	108 (97.9,118)

†）単回投与での評価のため $AUC_{0-\infty}$,C_{max} から計算

表 6　併用薬の薬物動態に及ぼすエンパグリフロジンの影響

併用薬	併用薬用量	本剤用量	薬物動態パラメータ 幾何平均値の比（%）(90%信頼区間) 併用／単独	
			$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg 1日1回	101（95.9,106）	104（96.5,111）
グリメピリド	1mg 単回[†)]	50mg 1日1回	93.3（86.1,101）	104（89.5,121）
ピオグリタゾン	45mg 1日1回	10mg 1日1回	ピオグリタゾン	
			90.0（77.9,104）	87.7（73.9,104）
			ピオグリタゾン M-III	
			99.4（87.4,113）	95.7（77.3,119）
			ピオグリタゾン M-IV	
			95.0（85.3,106）	92.6（77.3,111）
		25mg 1日1回	ピオグリタゾン	
			89.0（72.7,109）	90.2（66.8,122）
			ピオグリタゾン M-III	
			99.5（89.1,111）	104（80.8,133）
			ピオグリタゾン M-IV	
			101（91.6,111）	113（90.8,139）
		50mg 1日1回	ピオグリタゾン	
			91.1（77.4,107）	89.9（71.0,114）
			ピオグリタゾン M-III	
			98.9（90.7,108）	91.9（77.1,110）
			ピオグリタゾン M-IV	
			96.1（91.9,101）	89.0（76.5,103）
シタグリプチン	100mg 1日1回	50mg 1日1回	103（99.0,107）	109（101,117）
リナグリプチン	5mg 1日1回	50mg 1日1回	103（96.1,111）	102（86.9,119）
ワルファリン	25mg 単回[†)]	25mg 1日1回	R-ワルファリン	
			98.5（95.3,102）	97.9（91.1,105）
			S-ワルファリン	
			95.9（93.4,98.4）	98.9（91.8,106）
ジゴキシン	0.5mg 単回[†)]	25mg 1日1回	106（96.7,116）	114（99.3,131）
ラミプリル	5mg 1日1回	25mg 1日1回	ラミプリル	
			108（101,116）	104（89.7,120）
			ラミプリラート	
			98.7（96.0,101）	98.3（92.7,104）
シンバスタチン	40mg 単回[†)]	25mg 単回	シンバスタチン	
			101（80.1,128）	97.2（76.3,124）
			シンバスタチン酸	
			105（90.1,122）	97.3（84.9,111）
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	96.3（89.1,104）	102（88.6,117）
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	トラセミド	
			101（99.1,104）	104（93.8,116）
			トラセミド-M1	
			104（100,109）	103（94.1,112）
			トラセミド-M3	
			103（95.9,111）	102（97.7,107）
エチニルエストラジオール	30μg 1日1回	25mg 1日1回	103（97.6,108）	99.2（93.4,105）
レボノルゲストレル	150μg 1日1回	25mg 1日1回	102（98.5,105）	106（99.5,113）

†）単回投与での評価のため $AUC_{0-\infty}$,Cmax から計算

注）本剤の承認最大用量は 25mg である。

17.臨 床 成 績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<2 型糖尿病>

17.1.1 国内第II相試験

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人の 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5mg、10mg、25mg 又は 50mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与した[注)]プラセボ対照二重盲検による用量反応試験を行った。HbA1c（主要評価項目：NGSP 値）の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤 10mg 及び 25mg はいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。[32)]

	HbA1c（NGSP 値）（%）		
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=109)	7.94	0.30（0.09）	－
10mg 群 (n=109)	7.93	−0.40（0.09）	−0.70（0.08） [−0.85,−0.55]
25mg 群 (n=109)	7.93	−0.65（0.09）	−0.95（0.08） [−1.10,−0.80]

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）（ANCOVA：LOCF）

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

上述の試験で、本剤 10mg 又は 25mg を服用して 12 週間投与した患者は、同一用量及び用法で合計 52 週間の長期投与を行った。その結果、HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続していた。

低血糖の副作用発現割合は、本剤 10mg で 1.8%（2/109 例）、本剤 25mg で 2.8%（3/109 例）であった。[32)]

	HbA1c（NGSP 値）（%）	
	投与前値	投与前値からの変化量
10mg 群（n=109）	7.92	−0.67（0.09）
25mg 群（n=109）	7.92	−0.86（0.09）

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：OC）

52 週間投与における副作用の発現割合は、本剤 10mg で 19.3%（21/109 例）、本剤 25mg で 18.3%（20/109 例）であった。本剤 10mg での主な副作用は尿路感染 3.7%（4/109 例）、亀頭炎及び体重減少 2.8%（3/109 例）であり、低血糖は 1.8%（2/109 例）であった。本剤 25mg での主な副作用は頻尿 6.4%（7/109 例）、便秘 3.7%（4/109 例）、口渇及び体重減少 3.7%（4/109 例）であり、低血糖は 2.8%（3/109 例）であった。[32)]

17.1.2 国際共同第III相試験

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な外国人及び日本人の 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 10mg、25mg、シタグリプチン又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。HbA1c（主要評価項目：NGSP 値）及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤 10mg 及び 25mg はいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤 10mg 及び 25mg でそれぞれ−1.93kg 及び−2.15kg であった。
副作用の発現割合は、プラセボで 6.8%（15/221 例）、本剤 10mg で 10.1%（22/217 例）、本剤 25mg で 17.6%（38/216 例）であった。主な副作用は、本剤 10mg では頻尿、多尿、口渇でいずれも 1.4%（3/217 例）、本剤 25mg では口渇 2.8%（6/216 例）、頻尿 1.9%（4/216 例）、多尿及び尿路感染 1.4%（3/216 例）であり、低血糖の副作用発現割合は、プラセボで 0.5%（1/221 例）、本剤 10mg で 0.5%（1/217 例）、本剤 25mg で 0.5%（1/216 例）であった。[33)]

	HbA1c（NGSP 値）（%）			空腹時血糖（mg/dL）	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=219、うち日本人 41）	7.92	0.08（0.05）	—	11.7（2.0）	—
10mg 群（n=216、うち日本人 43）	7.89	−0.65（0.05）	−0.74（0.07）［−0.88,−0.59］	−19.4（2.0）	−31.1（2.9）［−36.7,−25.5］
25mg 群（n=216、うち日本人 45）	7.86	−0.76（0.05）	−0.85（0.07）［−0.99,−0.70］	−24.3（2.0）	−36.0（2.9）［−41.6,−30.4］

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：LOCF）

上述の試験で、本剤 10mg 又は 25mg を服用して 24 週間投与した患者は、同一用量及び用法で延長試験に移行した。先行試験と合わせて合計 52 週間（中間解析）の投与を行った。その結果、HbA1c 及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続しており、投与 52 週時ではいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤 10mg 及び 25mg でそれぞれ−1.42kg 及び−2.53kg であり、その体重減少作用は 52 週間にわたって持続していた。
52 週間投与における副作用の発現割合は、プラセボで 10.0%（22/221 例）、本剤 10mg で 14.3%（31/217 例）、本剤 25mg で 18.5%（40/216 例）であった。主な副作用は、本剤 10mg では頻尿及び尿路感染 1.8%（4/217 例）、多尿及び口渇 1.4%（3/217 例）、本剤 25mg では口渇 2.8%（6/216 例）、頻尿 2.3%（5/216 例）、多尿 1.9%（4/216 例）であり、低血糖の副作用発現割合は、プラセボで 0.5%（1/221 例）、本剤 10mg で 0.5%（1/217 例）、本剤 25mg で 0.5%（1/216 例）であった。[34)]

	HbA1c（NGSP 値）（%）			空腹時血糖（mg/dL）	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=219、うち日本人 41）	7.92	0.10（0.05）	—	11.8（2.0）	—
10mg 群（n=216、うち日本人 43）	7.89	−0.66（0.05）	−0.76（0.08）［−0.91,−0.61］	−18.2（2.0）	−30.1（2.9）［−35.7,−24.5］
25mg 群（n=216、うち日本人 45）	7.86	−0.81（0.05）	−0.91（0.08）［−1.06,−0.76］	−23.9（2.0）	−35.7（2.9）［−41.3,−30.1］

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：LOCF）

17.1.3 国内第III相試験

既存の経口血糖降下薬であるスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4 阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者に本剤 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 52 週間併用経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。その結果、HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続していた。
本剤 10mg 及び 25mg における副作用の発現割合は、スルホニルウレア剤併用時でそれぞれ 14.0%（19/136 例）及び 18.2%（25/137 例）、ビグアナイド系薬剤併用時でそれぞれ 19.1%（13/68 例）及び 13.8%（9/65 例）、チアゾリジン系薬剤併用時でそれぞれ 14.6%（20/137 例）及び 14.0%（19/136 例）、DPP-4 阻害剤併用時でそれぞれ 13.2%（9/68 例）及び 25.4%（18/71 例）、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時でそれぞれ 10.1%（7/69 例）及び 7.1%（5/70 例）、速効型インスリン分泌促進剤併用時でそれぞれ 12.9%（9/70 例）及び 12.9%（9/70 例）であり、主な副作用は、頻尿 0.0%〜9.9%、夜間頻尿 0.0%〜4.2%であった。低血糖の副作用発現割合は、スルホニルウレア剤併用時でそれぞれ 6.6%（9/136 例）及び 7.3%（10/137 例）、ビグアナイド系薬剤併用時でそれぞれ 1.5%（1/68 例）及び 4.6%（3/65 例）、チアゾリジン系薬剤併用時でそれぞれ 0.7%（1/137 例）及び 0.7%（1/136 例）、DPP-4 阻

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

害剤併用時でそれぞれ 0.0%（0/68 例）及び 4.2%（3/71 例）、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時でそれぞれ 0.0%（0/69 例）及び 0.0%（0/70 例）、速効型インスリン分泌促進剤併用時でそれぞれ 0.0%（0/70 例）及び 4.3%（3/70 例）であった。[35)]

併用薬剤	本剤の投与量（n）	HbA1c（NGSP 値）（%）	
		投与前値	投与前値からの変化量
スルホニルウレア剤	10mg（n=136）	7.99	−0.93（0.05）
	25mg（n=137）	8.06	−0.96（0.05）
ビグアナイド系薬剤	10mg（n=68）	7.68	−0.81（0.06）
	25mg（n=65）	7.51	−0.98（0.06）
チアゾリジン系薬剤	10mg（n=137）	7.85	−0.90（0.05）
	25mg（n=136）	7.95	−0.96（0.05）
DPP-4 阻害剤	10mg（n=68）	7.78	−1.00（0.06）
	25mg（n=71）	7.82	−0.83（0.06）
α-グルコシダーゼ阻害剤	10mg（n=69）	7.78	−0.87（0.06）
	25mg（n=70）	7.56	−0.77（0.06）
速効型インスリン分泌促進剤	10mg（n=70）	8.01	−0.98（0.08）
	25mg（n=70）	7.98	−0.98（0.08）

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：LOCF）

17.1.4 腎機能低下 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験

腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に、本剤 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。投与 24 週時の HbA1c（主要評価項目：NGSP 値）の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤 10mg は軽度腎機能障害患者（eGFR 60mL/min/1.73m^2 以上 90mL/min/1.73m^2 未満）で、本剤 25mg は軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者（eGFR 45mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満）において、いずれもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。

投与 52 週後における副作用発現割合は、プラセボ群で 27.3%（87/319 例）、本剤 10mg で 37.0%（37/100 例）、本剤 25mg で 31.5%（101/321 例）であり、主な副作用は低血糖（プラセボ：14.4%（46/319 例）、10mg 投与群：16.0%（16/100 例）、25mg 投与群：15.9%（51/321 例））及び尿路感染（プラセボ：5.6%（18/319 例）、10mg 投与群：5.0%（5/100 例）、25mg 投与群：4.7%（15/321 例））であった。[36)]（外国人データ）

軽度腎機能障害患者（eGFR 60mL/min/1.73m^2 以上 90mL/min/1.73m^2 未満）

	HbA1c（NGSP 値）（%）		
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=95）	8.09	0.06（0.07）	—
10mg 群（n=98）	8.02	−0.46（0.07）	−0.52（0.10）［−0.72,−0.32］
25mg 群（n=97）	7.96	−0.63（0.07）	−0.68（0.10）［−0.88,−0.49］

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：LOCF）

中等度腎機能障害患者（eGFR 45mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満）

	HbA1c（NGSP 値）（%）		
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=89）	8.08	−0.08（0.07）	—
25mg 群（n=91）	8.12	−0.54（0.07）	−0.46（0.10）［−0.66,−0.27］

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：LOCF）

<慢性心不全>

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

左室駆出率が低下した慢性心不全患者（LVEF40%以下、NYHA 心機能分類 II～IV 度、eGFR が 20 mL/min/1.73m^2 以上）に、本剤 10mg を他の慢性心不全治療（忍容性のある範囲で ACE 阻害薬、ARB、ARNi、β 遮断薬や MRA 等）に上乗せして 1 日 1 回経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。日本人 266 例を含む 3730 例がランダム化され（本剤 10mg：1863 例（うち日本人 144 例）、プラセボ：1867 例（うち日本人 122 例））、投与／追跡期間の中央値は本剤 10mg で 1.19 年／1.30 年、プラセボで 1.17 年／1.32 年であった。なお、2 型糖尿病患者[注)] は本剤 10 mg 群で 927 例（うち日本人 70 例）、プラセボ群で 929 例（うち日本人 52 例）、2 型糖尿病非合併患者は本剤 10 mg 群で 936 例（うち日本人 74 例）、プラセボ群で 938 例（うち日本人 70 例）であった。

注）糖尿病の病歴がある、又は治験薬投与前の HbA1c が 6.5%以上である患者

主要複合評価項目は心血管死、又は心不全による入院のいずれかの初回発現までの期間とし、結果は下表のとおりであった。

	本剤 10mg 群（n=1863）	プラセボ群（n=1867）	ハザード比[†1)]（95%信頼区間）
	N（発現割合%）		
心血管死又は心不全による入院（初回）	361 (19.4)	462 (24.7)	0.75 (0.65, 0.86)[†2)]
心血管死	187 (10.0)	202 (10.8)	0.92 (0.75, 1.12)
心不全による入院（初回）	246 (13.2)	342 (18.3)	0.69 (0.59, 0.81)

n：ランダム化された症例数
†1）：投与群、地域（アジア、ヨーロッパ、ラテンアメリカ、北米、その他）、ベースラインの糖尿病状態（糖尿病、前糖尿病、非糖尿病）、年齢、性別、ベースラインの LVEF（≦30%、＞30%～≦35%、＞35%）、ベースラインの eGFR を因子として含めた Cox 回帰分析。
†2）：中間解析により減少した両側 α=0.0496 に基づき，95.04%信頼区間を掲示。

本試験における副作用発現割合は、本剤 10mg で 15.2%（283/1863 例）、プラセボで 12.2%（227/1863 例）であり、主な副作用は低血圧（10mg：2.3%（43/1863 例）、プラセボ：1.8%（34/1863 例））であった。なお、他者による介助を必要とする重度の低血糖は 2 型糖尿病を合併した患者においてのみ認められた。[37)]

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

17.2 製造販売後調査等

<2 型糖尿病>

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

GLP-1 受容体作動薬による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者に本剤 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 52 週間併用経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。投与 52 週における HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。本剤 10mg 及び 25mg における低血糖の副作用発現割合は、それぞれ 0.0%（0/32 例）及び 3.0%（1/33 例）であった。[38)]

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

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量：調整平均変化量（SE）
（MMRM：OC）

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

インスリン製剤による治療にもかかわらず血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に一定用量のインスリンに本剤 10mg、25mg を 1 日 1 回 52 週間併用投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。投与 16 週における HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤 10mg、25mg はいずれもプラセボ投与群に比べて有意な差が認められた。[39)]

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

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA: LOCF）

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

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

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA: LOCF）

注）本剤の承認最大用量は 25mg である。

18.薬 効 薬 理

18.1 作用機序

18.1.1 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、わずかではあるが SGLT1 によっても再吸収される[40)]。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[41)]。

＊ 18.1.2 エンパグリフロジンは腎臓の近位尿細管における SGLT2 を介して、グルコースだけではなくナトリウム再吸収も抑制するため、遠位尿細管へのナトリウム送達が増加する[42)]。その結果として、尿細管糸球体フィードバックの増加、心臓の前負荷及び後負荷の減少、並びに交感神経活性の低下など生理的機能に変化を及ぼす可能性がある[43),44)]。また、エンパグリフロジンの内皮機能に対する直接的作用[45)]、心臓の代替エネルギー源としてのケトン体供給による代謝への作用[46),47)] 及び酸化ストレス[48)]、炎症の抑制[49)] も慢性心不全に対する作用に寄与している可能性がある。

18.2 薬理作用

18.2.1 SGLT2 阻害作用

In vitro 試験で、エンパグリフロジンは SGLT2 を選択的に阻害し（IC_{50}：1.3nM）、ヒト SGLT1（IC_{50}：6278nM）と比較して約 5000 倍の選択性を示した[50)]（*in vitro*）。

18.2.2 尿中グルコース排泄促進作用

糖尿病モデル動物（db/db マウス及び Zucker 糖尿病肥満［ZDF］ラット）において、エンパグリフロジンは単回経口投与により尿中グルコース排泄量（投与後 7 時間）を増加させた[41)]。

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[注)]。エンパグリフロジンはプラセボに比べ投与 28 日目の投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた[6)]。

18.2.3 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[41)]。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[51)]。

日本人 2 型糖尿病患者にプラセボ、エンパグリフロジン 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べ HbA1c を低下させた[33)]。

注）本剤の承認最大用量は 25mg である。

＊ 18.2.4 心血管に対する作用

1) 糖尿病モデル動物に対する作用

高脂肪食を摂取させた KK-Ay マウスにエンパグリフロジンを 10 mg/kg 1 日 1 回 8 週間経口投与した時、心機能の悪化及び心線維化を抑制した[48)]。

2) 正常血糖の心不全モデル動物に対する作用

雄 Sprague-Dawley ラットに冠動脈の永久結紮を行い心筋梗塞を誘発したモデルにおいて、エンパグリフロジンを平均摂取量 1 日 30 mg/kg となるように 10 週間混餌投与した時、心筋梗塞誘発後の心機能悪化を抑制した[52)]。雌のヨークシャーブタを用いた虚血再灌流誘発による心筋梗塞モデルにおいても、エンパグリフロジン

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

の 2 カ月間 1 日 1 回 10 mg の経口投与は、左室収縮及び拡張機能を改善すると共に左室リモデリングを抑制した[53)]。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

エンパグリフロジン（Empagliflozin）（JAN，INN）

化学名

（1*S*）-1,5-Anhydro-1-*C*-｛4-chloro-3-［(4-｛［(3*S*)-oxolan-3-yl］oxy｝phenyl）methyl］phenyl｝-D-glucitol

分子式

$C_{23}H_{27}ClO_7$

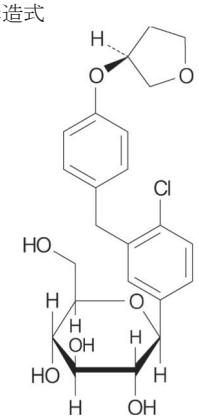
分子量

450.91

性状

白色から黄白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式



融点

150℃±2℃

分配係数

logD（pH7.4）＝logP＝1.7

21.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。

22.包　　装

〈ジャディアンス錠 10mg〉

100 錠[10 錠（PTP）×10]

700 錠[14 錠（PTP）×50]

500 錠[瓶、バラ]

〈ジャディアンス錠 25mg〉

100 錠[10 錠（PTP）×10]

*** 23.主 要 文 献**

1）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.6）
2）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.5）
3）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.5）
4）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.4）
5）Sarashina A. et al.：Drug Metab. Pharmacokinet. 2013；28（3）：213-219
6）社内資料：日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 4 週間反復投与試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.3）
7）Macha S. et al.：J Diabetes Res. Clin. Metab. 2012；1：14
8）社内資料：食事の影響及び用量比例性試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.1）
9）社内資料：日本人 2 型糖尿病患者を対象とした腎機能障害試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
10）社内資料：ヒト ADME 試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
11）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.5）
12）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.5）
13）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.5）
14）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.5）
15）社内資料：非臨床薬物動態試験（トランスポーター）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.4）
16）社内資料：非臨床薬物動態試験（トランスポーター）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.4）
17）Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2014；16（3）：215-222
18）Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2014；16（2）：118-123
19）社内資料：2 型糖尿病患者母集団薬物動態解析（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.2.2）
20）社内資料：ゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
21）社内資料：リファンピシン及びプロベネシドとの薬物相互作用試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
22）Macha S. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013；51（2）：132-140
23）社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
24）社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
25）Brand T. et al.：Adv. Ther. 2012；29（10）：889-899
26）Friedrich C. et al.：Clin. Ther. 2013；35（1）：A33-A42
27）Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2013；15（4）：316-323
28）Macha S. et al.：Clin. Ther. 2013；35（3）：226-235
29）社内資料：シンバスタチンとの薬物相互作用試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
30）社内資料：利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）との薬物相互作用試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
31）Macha S. et al.：Clin. Drug. Invest. 2013；33（5）：351-357
32）社内資料：国内第II相用量検討及び長期安全性試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.4）
33）社内資料：日本人 2 型糖尿病患者を含む国際共同第III相 24 週投与試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.4）
34）社内資料：国際共同第III相延長試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.4）
35）社内資料：国内第III相併用療法長期投与試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.4）
36）社内資料：腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.4）
37）社内資料：国際共同第III相試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.1）
38）Terauchi Y. et al.: Diabetes Ther. 2019 Jun; 10(3): 951-963
39）社内資料：インスリン製剤との併用療法長期投与試験
40）Gerich JE.：Diabetic Med.：2010；27：136-142
41）社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vivo* 単回）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.2.2

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

42） Thomson S. C. et al.：Am. J. Cardiol. 2019；124 Supple 1：S28-S35
43） Zelniker T. A. et al.：J. Am. Coll. Cardiol. 2018（72）：1845-1855
44） Griffin M. et al.：Circulation. 2020（142）：1028-1039
45） Park SH. et al.：Cardiovasc. Diabetol. 2020（19）：19
46） Oh C. M. et al.：Korean Circ. J. 2019（49）：1183-1195
47） Abdurrachim D. et al.：Cardiovasc. Res. 2018（114）：1843-1844
48） Li C. et al.：Cardiovasc. Diabetol. 2019（18）：15
49） Lin B. et al.：Cardiovasc. Diabetol. 2014（13）：148
50） 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro*）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.2.2）
51） 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vivo* 反復）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.2.2）
52） Yurista SR et al.：Eur J Heart Fail. 2019 (21)：862-873
53） Santos-Gallego CG et al.：J Am Coll Cardiol. 2019 (15)：1931-1944

24.文献請求先及び問い合わせ先

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）

26.製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

26.2 販売提携

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

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
剤形・含量：	錠剤・10 mg
文書名：	1.9 一般的名称に係る文書
文書作成日：	12 October 2020

Proprietary confidential information
© 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　一般的名称（JAN） 3
2.　国際一般的名称（INN） 3

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

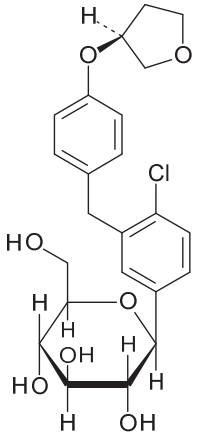
1. 一般的名称（JAN）

JAN（日本名）： エンパグリフロジン

JAN（英　名）： Empagliflozin

（平成 25 年 8 月 12 日付薬食審査発 0812 第 5 号）

化学構造式：



2. 国際一般的名称（INN）

empagliflozin（WHO Drug Information Vol. 25, No.3, 2011）

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
剤形・含量：	錠剤・10 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：	8 October 2021

Proprietary confidential information
© 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

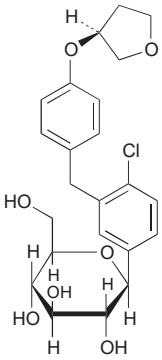
目　次

目　次 2
1.　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1:1 現行

化学名・別名	(1*S*)-1,5-アンヒドロ-1-*C*-{4-クロロ-3-[(4-{[(3*S*)-オキソラン-3-イル]オキシ}フェニル)メチル]フェニル}-D-グルシトール 別名：エンパグリフロジン（Empagliflozin）
構造式	
効能・効果	2 型糖尿病
用法・用量	通常，成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 25mg 1 日 1 回に増量することができる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：エンパグリフロジン 製剤：ジャディアンス錠 10 mg（1 錠中，エンパグリフロジンとして 10 mg 含有） ジャディアンス錠 25 mg（1 錠中，エンパグリフロジンとして 25 mg 含有）
毒性	

急性	動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
	マウス♂♀	経口	>2000
	マウス♂♀	腹腔内	>300～2000
	ラット♂♀	経口	>2000
	ラット♂♀	腹腔内	>2000

亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	マウス	13 週間	経口	500，750，1000	750	**1000 mg/kg/日**： 尿細管単細胞壊死（雄），死亡 1 例（雄）
	ラット	4 週間	経口	30，100，1000	100	**1000 mg/kg/日：**軟便，トリグリセリド・BUN 増加（雌），ケトン尿，尿量増加（雌），副腎重量増加, 雌 1 例 21 日目に死亡(腎盂腎炎・膀胱炎)
	ラット	13 週間	経口	30，100，700	100	**700 mg/kg/日：**軟便，白血球数減少，血中グルコース減少，BUN（雌）・トリグリセリド・無機リン増加，肝重量・副腎重量（雌）・腎重量増加（雌），腎盂腎炎（雄），雌 1 例 11 週目に死亡

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

毒性（つづき）

慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	ラット	26 週間	経口	30，100，700	100	**700 mg/kg/日：**雌 1 例 8 日目・雄 1 例 38 日目に死亡。被毛汚れ，軟便，腹部膨満（雄），ヘマトクリット減少（雌），ヘモグロビン減少，ALP・ALT・AST・無機リン増加，Na・Cl（雌）・アルブミン（雄）減少，ケトン尿（雌）
	イヌ	52 週間	経口	10，30，100	10	**≥30 mg/kg/日：**体重増加量減少，副腎球状帯空胞化 **100 mg/kg/日：**脱水，削痩，摂餌量減少，体重減少，Na・Cl 減少，AST 増加，血中グルコース減少，間質性腎炎/尿細管腎症

副作用

副作用の発現率：277 例/1834 例＝15.1%

副作用の種類	例数（%）
頻尿	70（3.8）
低血糖症	43（2.3）
口渇	29（1.6）
便秘	25（1.4）

等

臨床検査異常発現率：28 例/1834 例=1.5%

臨床検査異常の種類	例数（%）
体重減少	15（0.8）
尿量増加	6（0.3）

等

会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1:2 変更

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td><ジャディアンス錠 10mg・25mg>
2 型糖尿病
<ジャディアンス錠 10mg>
慢性心不全
ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td><2 型糖尿病>
通常，成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 25mg1 日 1 回に増量することができる。
<慢性心不全>
通常，成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>〈2 型糖尿病及び慢性心不全〉
副作用[1]の発現割合:375/3944 例(9.5%) 臨床検査異常の発現割合：26/3944 例（0.7%）
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr><tr><td>頻尿</td><td>73（1.9）</td></tr><tr><td>低血糖</td><td>60（1.5）</td></tr><tr><td>尿路感染</td><td>48（1.2）</td></tr><tr><td>口渇</td><td>32（0.8）</td></tr><tr><td>便秘</td><td>25（0.6）</td></tr></table>等
<table><tr><th>臨床検査異常の種類</th><th>例数（%）</th></tr><tr><td>体重減少</td><td>19（0.5）</td></tr><tr><td>尿量増加</td><td>6（0.2）</td></tr></table>等
1) 臨床検査異常も含む</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社</td></tr>
</table>

1.12 添付資料一覧

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
4.3 参考文献		
	4.3-01	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015. 373(22):2117 -2128.
	4.3-02	Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. Circulation 2018. 138(17):1904-1907.
	4.3-03	Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács Á, Schach C, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. Eur J Heart Fail. 2018. 20(12):1690-1700.
	4.3-04	Park SH, Farooq MA, Gaertner S, Bruckert C, Qureshi AW, Lee HH, et al. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat. Cardiovasc Diabetol. 2020.19(1):19.
	4.3-05	Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, Sueta D, Toyama K, Uekawa K, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. Cardiovasc Diabetol. 2014.13:148.
	4.3-06	Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. Cardiovasc Diabetol. 2019 18(1):15.
	4.3-07	Abdurrachim D, Manders E, Nicolay K, Mayoux E, Prompers JJ. Single dose of empagliflozin increases in vivo cardiac energy status in diabetic db/db mice. Cardiovasc Res. 2018 114(14):1843-1844.
	4.3-08	Oh CM, Cho S, Jang JY, Kim H, Chun S, Choi M, et al. Cardioprotective Potential of an SGLT2 Inhibitor Against Doxorubicin-Induced Heart Failure. Korean Circ J. 2019 49(12):1183-1195.
	4.3-09	Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2019 21(7):862-873.
	4.3-10	Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. J Am Coll Cardiol. 2019 (15):1931-1944
	4.3-11	Thomson, S. C.,V. Vallon Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors. Am J Cardiol, 2019 124 Suppl 1, S28-S35.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	4.3-12	Zelniker, T. A, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC Stateof-the-Art Review. J Am Coll Cardiol, 2018 72, 1845-1855.
	4.3-13	Griffin, M., V. S. Rao, J. Ivey-Miranda, J. Fleming, D. Mahoney, C. Maulion, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal Effects. Circulation. 2020 (142): 1028-1039
	4.3-14	Chan MMY, Lam CSP How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? Eur J Heart Fail 2013; 15; 604-613.
	4.3-15	Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2017; 19; 1574-1585
	4.3-16	Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JGF. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. Eur J Heart Fail 2005;7:243-251.
	4.3-17	Hoekstra T, Lesman-Leegte I, Veldhuisen DJ van, Sanderman R, Jaarsma T. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011;13:1013-1018.
	4.3-18	Ahmeti A, Henein MY, Ibrahimi P, Elezi S, Haliti E, Poniku A, et al. Quality of life questionnaire predicts poor exercise capacity only in HFpEF and not in HFrEF. BMC Cardiovasc Disord 2017;17:268
	4.3-19	Hoekstra T, Jaarsma T, Veldhuisen DJ van, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2013;15(1):94-102.
	4.3-20	Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 69(12):1167.
	4.3-21	Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. Am Heart J 2014;168(5):721-730.e3.
	4.3-22	Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol 2014;63(12):1123-1133
	4.3-23	Pan G, Deshpande M, Pang H, Palaniyandi SS. Precision medicine approach: Empagliflozin for diabetic cardiomyopathy in mice with aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2 * 2 mutation, a specific genetic mutation in millions of East Asians. Eur J Pharmacol. 2018 .;839:76-81.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	4.3-24	Byrne, N. J., Matsumura, N., Maayah, Z. H., Ferdaoussi, M., Takahara, S., Darwesh, A. M., et al. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. Circulation. Heart failure, 2020.13(1), e006277.
	4.3-25	Xue, M., Li, T., Wang, Y., Chang, Y., Cheng, Y., Lu, Y., Liu, et al. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice. Clinical science (London, England : 1979), 2019. 133(15), 1705–1720.
	4.3-26	Byrne, N. J., Parajuli, N., Levasseur, J. L., Boisvenue, J., Beker, D. L., Masson, G., Fedak, P. et al. Empagliflozin Prevents Worsening of Cardiac Function in an Experimental Model of Pressure Overload-Induced Heart Failure. JACC. Basic to translational science, 2017. 2(4), 347–354.
	4.3-27	E., Hajjar, R., & Lebeche, D. Empagliflozin Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Genetic Model of Type 2 Diabetes. Cardiovascular drugs and therapy, 2017. 31(3), 233–246.
	4.3-28	Connelly, K. A., Zhang, Y., Desjardins, J. F., Nghiem, L., Visram, A., Batchu, S. N., et al. Load-independent effects of empagliflozin contribute to improved cardiac function in experimental heart failure with reduced ejection fraction. Cardiovascular diabetology, 2020.19(1), 13.
	4.3-29	Lu, Q., Liu, J., Li, X., Sun, X., Zhang, J., Ren, D., et al. Empagliflozin attenuates ischemia and reperfusion injury through LKB1/AMPK signaling pathway. Molecul Cell Endocrinol, 2020. 501, 110642
	4.3-30	Yang, C. C., Chen, Y. T., Wallace, C. G., Chen, K. H., Cheng, B. C., Sung, P. H., et al. Early administration of empagliflozin preserved heart function in cardiorenal syndrome in rat. Biomed Pharmacother, 2018 109, 658–670.
	4.3-31	Chowdhury, B., Luu, A. Z., Luu, V. Z., Kabir, M. G., Pan, Y., Teoh, H., et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality and prevents progression in experimental pulmonary hypertension. Biochem Biophys Res Comm, 2020. 524(1), 50–56.
	4.3-33	Lee, H. C., Shiou, Y. L., Jhuo, S. J., Chang, C. Y., Liu, P. L., Jhuang, W. J., et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. Cardiovascular diabetology, 2019 18(1), 45.
	4.3-34	Pennig, J., Scherrer, P., Gissler, M. C., Anto-Michel, N., Hoppe, N., Füner, L., et al. Glucose lowering by SGLT2-inhibitor empagliflozin accelerates atherosclerosis regression in hyperglycemic STZ-diabetic mice. Scientific reports, 2019 9(1),17937
	4.3-35	Abdurrachim, D., Teo, X. Q., Woo, C. C., Chan, W. X., Lalic, J., Lam, C., et al. Empagliflozin reduces myocardial ketone utilization while preserving glucose utilization in diabetic hypertensive heart disease: A hyperpolarized 13 C magnetic resonance spectroscopy study. Diabetes, obesity & metabolism, 2019 21(2), 357–365.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	4.3-36	Oshima, H., Miki, T., Kuno, A., Mizuno, M., Sato, T., Tanno, M., et al. Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Reduced the Mortality Rate after Acute Myocardial Infarction with Modification of Cardiac Metabolomes and Antioxidants in Diabetic Rats. J Pharmacol Experiment therap, 2019. 368(3), 524–534.
	4.3-37	Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPAREG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. Diabetes Care 2016 39(7):1108-14

CTD No.		タイトル	評価/参考の別	申請電子データ提出の有無
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				
5.3.3 臨床薬物動態（PK）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				
	5.3.3.2-01	Comparison of steady state trough concentrations of empagliflozin in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in trial 1245.121 and patients with type II diabetes (T2DM) and established cardiovascular (CV) diseases in trial 1245.25	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 trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF)	評価	有
	5.3.5.1-02	A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk. The EMPA-REG OUTCOME® Trial	評価	有
	5.3.5.1-03	Additional analyses on study 1245.25 for Japan submission PK	参考	-
	5.3.5.1-04	Additional analyses on study 1245.25 for Japan submission	参考	-
	5.3.5.1-05	Additional analyses on study 1245.121 for Japan submission	参考	-
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書				
	5.3.5.4-01	A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks with a 104-week extension period in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment	参考	-

CTD No.		タイトル	評価/参考の別	申請電子データ提出の有無
	5.3.5.4-02	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of empagliflozin (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in hypertensive black/African American patients with type 2 diabetes mellitus	参考	-
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
	5.3.6-01	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER reporting interval: 18 Apr 2019 to 17 Apr 2020)	参考	-
	5.3.6-02	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7回）	参考	-

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
5.4 参考文献		
	5.4-01	Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC, EMPA-REG RENAL Trial Investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes and Endocrinology, Published Online January 24, 2014, doi: 10.1016/S2213-8587(13)70208-0; 2014. p. 369-384.
	5.4-02	Jindal A, Garcia-Touza M, Jindal N, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic kidney disease and the cardiorenal syndrome: old disease, new perspectives. Endocrinol Metab Clin North Am 2013;42(4):789-808.
	5.4-03	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, published on September 17, 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1504720; 2015. p. 2117-2128.
	5.4-04	Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. European Heart Journal, Advance Access published January 26, 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv728; 2016. p. 1526-1534.
	5.4-05	Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62(16): e147-e239.
	5.4-06	Mozaffarian D, et al, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2016;133(4):e38-e360.
	5.4-07	Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC), developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal, Advance Access published May 20, 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128; 2016.
	5.4-08	Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M, Macha S, Mattheus M, et al. Pharmacodynamic effects of single and multiple doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. Clinical Therapeutics, Article In Press, Corrected Proof, Published online: September 28, 2016, doi: 10.10167j.dinthera.2016.09.001; 2016. p. 2265-2276.
	5.4-09	Lainscak M, Vitale C, Seferovic P, Spoletini I, Trobec KC, Rosano GMC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiovascular drugs in chronic heart failure. Int J Cardiol 2016;224:191-198.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-11	Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: the nephrologist's point of view. Am J Cardiol 2017;120(1)(Suppl):S59-S67.
	5.4-12	Fitchett D, Butler J, Borne P van de, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al, EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. European Heart Journal, Published: 28 August 2017, doi:10.1093/eurheartj/ehx511; 2018. p. 363-370.
	5.4-13	Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al . How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Care, published online December 4, 2017, doi: 10.2337/dc17-1096; 2018. p. 356-363.
	5.4-14	Packer M. Heart failure: the most important, preventable, and treatable cardiovascular complication of type 2 diabetes. Diabetes Care 2018;41:11-13.
	5.4-15	Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. Journal of the American College of Cardiology, article in press, Available online 31 July 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.040; 2018. p. 1845-1855.
	5.4-17	Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, et al. GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials. Journal of the American Society of Nephrology, Published online July 10, 2019, doi: 10.1681/ASN.2019010007; 2019.
	5.4-18	Thomson SC, Vallon V. Renal effects of sodium-glucose co-transporter inhibitors. Am J Cardiol 2019;124(Suppl 1):S28-S35.
	5.4-19	Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardio-renal effects. Circulation, Originally published 15 May 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691; 2020.
	5.4-20	Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. New England Journal of Medicine, Published online August 29, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2022190; 2020.
	5.4-21	Mangoni AA. The influence of heart failure on the pharmacokinetics of cardiovascular and non-cardiovascular drugs: a critical appraisal of the evidence. Br J Clin Pharmacol 2019;85:20.
	5.4-22	Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann Intern Med 1999;130(6):461-470.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-23	White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F, EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, published on September 2, 2013 doi: 10.1056/NEJMoa1305889 N Engl J Med 2013. 369(14):1327-1335.
	5.4-24	Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, WiviottSD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mozenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. New England Journal of Medicine, published on September 2, 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1307684 N Engl J Med 2013. 369:1317-1326.
	5.4-25	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013. 3(1):1-150.
	5.4-26	Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Werf F van de, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, published on June 8, 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1501352 N Engl J Med 2015.
	5.4-27	Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJV, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC, ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015. 373(23):2247-2257.
	5.4-28	Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol 2014;63(12):1123-1133.
	5.4-29	Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2005;47(5):320-332.
	5.4-30	Zannad F, Stein K, Garcia AA, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: A European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. Eur J Heart Fail 2013;15(10):1082-1094.
	5.4-31	Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. Am J Med 2010. 123(4):374.e9-374.e18.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-32	Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. Am Heart J 2014;168(5):721-730.e3.
	5.4-35	Viswanathan G, Gilbert S. The cardiorenal syndrome: making the connection. Int J Nephrol 2011;2011:283137
	5.4-36	Hoekstra T, Jaarsma T, Veldhuisen DJ van, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2013;15(1):94-102.
	5.4-37	Ponikowski P, Veldhuisen DJ van, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al, CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015;36:657-668.
	5.4-38	Kosiborod M, Soto GE, Jones PG, Krumholz HM, Weintraub WS, Deedwania P, et al. Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events with serial health status assessments. Circulation 2007;115(15):1975-1981.
	5.4-39	Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al, Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. Am Heart J 2005;150(4): 707-715.
	5.4-40	Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Luescher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. Eur Heart J 2013;34:30-38.
	5.4-42	Ahmeti A, Henein MY, Ibrahimi P, Elezi S, Haliti E, Poniku A, et al. Quality of life questionnaire predicts poor exercise capacity only in HFpEF and not in HFrEF. BMC Cardiovasc Disord 2017;17:268
	5.4-43	Chan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? Eur J Heart Fail 2013;15:604-613.
	5.4-44	Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2017;19:1574-1585.
	5.4-45	Hoekstra T, Lesman-Leegte I, Veldhuisen DJ van, Sanderman R, Jaarsma T. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011;13:1013-1018.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-46	Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, Marco T de, Fonarow GC, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. J Am Coll Cardiol 2006;47(1):76-84.
	5.4-47	Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T, Okonko DO, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Heart (Lond) 2018;104:407-415.
	5.4-48	Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al, OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. J Am Coll Cardiol 2007;50(8):768-777.
	5.4-49	Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. J Geriatr Cardiol 2014;11:329-337.
	5.4-50	Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nat Rev Cardiol 2016;13(6):368-378.
	5.4-51	Ramachandran VS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham Study: an echocardiographic study over three decades. JACC Cardiovasc Imaging 2019;11(1):1-11.
	5.4-52	Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JGF. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. Eur J Heart Fail 2005;7:243-251.
	5.4-53	Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail 2014;1:4-25.
	5.4-54	Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Matsushita K, Astor BC, Carrero JJ, et al. Evaluating glomerular filtration rate slope as a surrogate end point for ESKD in clinical trials: an individual participant meta-analysis of observational data. Journal of the American Society of Nephrology, Published online July 10, 2019, doi: 10.1681/ASN.2019010008; 2019.
	5.4-56	McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. New Engl J Med 2019;381(21):1995-2008.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-58	GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators*. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990 - 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1789-1858.
	5.4-59	Walters TE, Lee G, Spence S, Larobina M, Atkinson V, Antippa P, et al. Acute atrial stretch results in conduction slowing and complex signals at the pulmonary vein to left atrial junction: insights into the mechanism of pulmonary vein arrhythmogenesis. Circ Arrhythmia Electrophysiol 2014;7:1189-1197.
	5.4-60	Kaseda S, Zipes DP. Contraction-excitation feedback in the atria: a cause of changes in refractoriness. J Am Coll Cardiol 1988;11(6):1327-1336.
	5.4-61	Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 2, drugs administered orally). Clin Pharmacokinet 2014;53:1083-1114.
	5.4-63	Overview of demographic statistics (fixed numbers) 2018. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei18/dl/00_all.pdf (access date: 14 October 2020) ; Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW); 2018.
	5.4-64	Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, Komuro I, Murohara T, Izumi T, et al, J-EMPHASIS-HF Study Group. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of eplerenone in Japanese patients with chronic heart failure (J-EMPHASIS-HF). Circ J 2018;82:148-158.
	5.4-65	Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H, CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan - first report from the CHART-2 study. Circ J 2011;75(4):823-833.
	5.4-66	Igakusha C. Diagnosis and treatment of heart failure Q&A: answered from 105 experts. 2nd ed.; 2015.
	5.4-67	Tsutsui H, Momomura S, Yamashina A, Ogawa H, Shimokawa H, Kihara Y, et al. Heart rate control with If inhibitor, ivabradine, in Japanese patients with chronic heart failure - a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. Circ J 2016;80:668-676.
	5.4-68	Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (JCS 2017/JHFS 2017). http://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf (access date: 14 October 2020); 2018.
	5.4-69	INVOKANA (canagliflozin) tablets, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

提出すべき資料がない項目リスト

CTD No.	タイトル
M3	**品質に関する文書**
M4	**非臨床試験報告書**
4.2.1	薬理試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
M5	**臨床試験報告書**
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
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
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討した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
5.3.3.5	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
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録