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)	9/2023
Dosage and Administration (2.2)	9/2023
Dosage and Administration (2.3)	6/2023
Dosage and Administration (2.4)	9/2023
Warnings and Precautions (5.1)	9/2023
Warnings and Precautions (5.4)	6/2023
Warnings and Precautions (5.7)	9/2023

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

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

- To reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure. (1)
- To reduce the risk of sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization in adults with chronic kidney disease at risk of progression. (1)
- To reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease. (1)
- As an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults and pediatric patients aged 10 years and older with type 2 diabetes mellitus. (1)

Limitations of Use:

- Not recommended for use to improve glycemic control 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 patients with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2. (1)
- Not recommended for the treatment of chronic kidney disease in patients with polycystic kidney disease or patients requiring or with a recent history of intravenous immunosuppressive therapy or greater than 45 mg of prednisone or equivalent for kidney disease. JARDIANCE is not expected to be effective in these populations. (1)

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

- Assess renal function before initiating and as clinically indicated. Assess volume status and correct volume depletion before initiating. (2.1)
- Recommended dosage is 10 mg orally once daily in the morning, taken with or without food. (2.2)
- For additional glycemic control, dosage may be increased to 25 mg orally once daily in patients tolerating JARDIANCE. (2.2)
- Withhold JARDIANCE for at least 3 days, if possible, prior to major surgery or procedures associated with prolonged fasting. (2.4)

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

Tablets: 10 mg, 25 mg (3)

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

- Hypersensitivity to empagliflozin or any of the excipients in JARDIANCE. (4)

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

- *Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Other Ketoacidosis:* Consider ketone monitoring in patients with type 1 diabetes mellitus and consider ketone monitoring in others at risk for ketoacidosis, as indicated. Assess for ketoacidosis regardless of presenting blood glucose levels and discontinue JARDIANCE if ketoacidosis is suspected. Monitor patients for resolution of ketoacidosis before restarting. (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)
- *Urosepsis and Pyelonephritis:* Evaluate patients for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated. (5.3)
- *Hypoglycemia:* Adult patients taking an insulin secretagogue or insulin may have an increased risk of hypoglycemia. In pediatric patients 10 years of age and older, the risk of hypoglycemia was higher regardless of insulin use. Consider lowering the dosage 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)
- *Lower Limb Amputation:* Monitor patients for infections or ulcers of lower limbs, and institute appropriate treatment (5.7)
- *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. (5.8)

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

Most common adverse reactions (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*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

See full prescribing information for information on drug interactions and interference of JARDIANCE with laboratory tests. (7)

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

- *Pregnancy:* Advise females of the potential risk to a fetus especially during the second and third trimesters. (8.1)
- *Lactation:* Not recommended when breastfeeding. (8.2)
- *Geriatric Patients:* Higher incidence of adverse reactions related to volume depletion and reduced renal function. (8.5)
- *Renal Impairment:* Higher incidence of adverse reactions related to reduced renal function. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 9/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Testing Prior to Initiation of JARDIANCE
2.2 Recommended Dosage
2.3 Recommendations Regarding Missed Dose
2.4 Temporary Interruption for Surgery
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Other Ketoacidosis
5.2 Volume Depletion
5.3 Urosepsis and Pyelonephritis
5.4 Hypoglycemia
5.5 Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)
5.6 Genital Mycotic Infections
5.7 Lower Limb Amputation
5.8 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

Reference ID: 5248894

8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Glycemic Control Trials in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus
14.2 Glycemic Control Trial in Pediatric Patients Aged 10 to 17 Years with Type 2 Diabetes Mellitus
14.3 Cardiovascular Outcomes in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease
14.4 Heart Failure Trials in Adults
14.5 Chronic Kidney Disease Trial in Adults
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:

- to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure.
- to reduce the risk of sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization in adults with chronic kidney disease at risk of progression.
- to reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease.
- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults and pediatric patients aged 10 years and older with type 2 diabetes mellitus.

Limitations of Use

JARDIANCE is not recommended for use to improve glycemic control 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 patients 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.

JARDIANCE is not recommended for the treatment of chronic kidney disease in patients with polycystic kidney disease or patients requiring or with a recent history of intravenous immunosuppressive therapy or greater than 45 mg of prednisone or equivalent for kidney disease *[see Clinical Studies (14.5)]*. JARDIANCE is not expected to be effective in these populations.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to Initiation of JARDIANCE

- Assess renal function before initiating JARDIANCE and as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
    - Use for glycemic control is not recommended in patients with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2 *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.
- Assess volume status. In patients with volume depletion, correct this condition before initiating JARDIANCE *[see Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.5, 8.6)]*.

2.2 Recommended Dosage

Table 1 presents the recommended dosage of JARDIANCE in adult and pediatric patients aged 10 years and older.

Table 1 Recommended Dosage of JARDIANCE

Population	Indication	Recommended Dosage
Adults	Reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization in patients with heart failure	• 10 mg orally once daily in the morning, taken with or without food.
	Reduce the risk of sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization in adults with chronic kidney disease at risk of progression.	
	Reduce the risk of cardiovascular death in patients with type 2 diabetes mellitus with established cardiovascular disease	
	Glycemic control in type 2 diabetes mellitus	• 10 mg orally once daily in the morning, taken with or without food. • For additional glycemic control, may increase to 25 mg orally once daily in patients tolerating 10 mg once daily.
Pediatric patients aged 10 years and older	Glycemic control in type 2 diabetes mellitus	• 10 mg orally once daily in the morning, taken with or without food. • For additional glycemic control, may increase to 25 mg orally once daily in patients tolerating 10 mg once daily.

2.3 Recommendations Regarding Missed Dose

- If a dose is missed, instruct patients to take the dose as soon as possible.
- Do not double up the next dose.

2.4 Temporary Interruption for Surgery

Withhold JARDIANCE for at least 3 days, if possible, prior to major surgery or procedures associated with prolonged fasting. Resume JARDIANCE when the patient is clinically stable and has resumed oral intake *[see Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

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

JARDIANCE is contraindicated in patients:

- with a hypersensitivity to empagliflozin or any of the excipients in JARDIANCE, reactions such as angioedema have occurred *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Other Ketoacidosis

In patients with type 1 diabetes mellitus, JARDIANCE significantly increases the risk of diabetic ketoacidosis, a life-threatening event, beyond the background rate. In placebo-controlled trials of patients with type 1 diabetes mellitus, the risk of ketoacidosis was markedly increased in patients who received sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors compared to patients who received placebo and fatal ketoacidosis has occurred with JARDIANCE. JARDIANCE is not indicated for glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus.

Type 2 diabetes mellitus and pancreatic disorders (e.g., history of pancreatitis or pancreatic surgery) are also risk factors for ketoacidosis. There have been postmarketing reports of fatal events of ketoacidosis in patients with type 2 diabetes mellitus using SGLT2 inhibitors, including JARDIANCE.

Precipitating conditions for diabetic ketoacidosis or other ketoacidosis include under-insulinization due to insulin dose reduction or missed insulin doses, acute febrile illness, reduced caloric intake, ketogenic diet, surgery, volume depletion, and alcohol abuse.

Signs and symptoms are consistent with dehydration and severe metabolic acidosis and include nausea, vomiting, abdominal pain, generalized malaise, and shortness of breath. Blood glucose levels at presentation may be below those typically expected for diabetic ketoacidosis (e.g., less than 250 mg/dL). Ketoacidosis and glucosuria may persist longer than typically expected. Urinary glucose excretion persists for 3 days after discontinuing JARDIANCE *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*; however, there have been postmarketing reports of ketoacidosis and/or glucosuria lasting greater than 6 days and some up to 2 weeks after discontinuation of SGLT2 inhibitors.

Consider ketone monitoring in patients with type 1 diabetes mellitus and consider ketone monitoring in others at risk for ketoacidosis if indicated by the clinical situation. Assess for ketoacidosis regardless of presenting blood glucose levels in patients who present with signs and symptoms consistent with severe metabolic acidosis. If ketoacidosis is suspected, discontinue JARDIANCE, promptly evaluate, and treat ketoacidosis, if confirmed. Monitor patients for resolution of ketoacidosis before restarting JARDIANCE.

Withhold JARDIANCE, if possible, in temporary clinical situations that could predispose patients to ketoacidosis. Resume JARDIANCE when the patient is clinically stable and has resumed oral intake *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Educate all 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 JARDIANCE. Treatment with JARDIANCE 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

Insulin and insulin secretagogues are known to cause hypoglycemia. In adult patients, the risk of hypoglycemia may be increased when JARDIANCE is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylurea) or insulin. In pediatric patients aged 10 years and older, the risk of hypoglycemia was higher with JARDIANCE regardless of insulin use *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The risk of hypoglycemia may be lowered by a reduction in the dose of sulfonylurea (or other concomitantly administered insulin secretagogues) or insulin. Inform patients using these concomitant medications and pediatric patients of the risk of hypoglycemia and educate them on the signs and symptoms of hypoglycemia.

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 Lower Limb Amputation

In some clinical studies with SGLT2 inhibitors an imbalance in the incidence of lower limb amputation has been observed. Across four JARDIANCE outcome trials, lower limb amputation event rates were 4.3 and 5.0 events per 1,000 patient-years in the placebo group and the JARDIANCE 10 mg or 25 mg dose group, respectively, with a HR of 1.05 (95 % CI) (0.81, 1.36).

In a long-term cardio-renal outcome trial *[see Clinical Studies 14.5]*, in patients with chronic kidney disease, the occurrence of lower limb amputations was reported with event rates of 2.9, and 4.3 events per 1000 patient-years in the placebo, and JARDIANCE 10 mg treatment arms, respectively. Amputation of the toe and mid-foot were most frequent (21 out of 28 JARDIANCE 10 mg treated patients with lower limb amputations), and some involving above and below the knee. Some patients had multiple amputations.

Peripheral artery disease, and diabetic foot infection (including osteomyelitis), were the most common precipitating medical events leading to the need for an amputation. The risk of amputation was highest in patients with a baseline history of diabetic foot, peripheral artery disease (including previous amputation) or diabetes.

Counsel patients about the importance of routine preventative foot care. Monitor patients receiving JARDIANCE for signs and symptoms of diabetic foot infection (including osteomyelitis), new pain or tenderness, sores or ulcers involving the lower limbs, and institute appropriate treatment.

5.8 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:

- Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Other 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 *[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 (5.8)]*

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 adult and pediatric patients aged 10 to 17 years with type 2 diabetes mellitus, in adults with heart failure, and in adults with chronic kidney disease. The overall safety profile of JARDIANCE was generally consistent across the studied indications.

Clinical Trials in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus

The data in Table 2 are derived from a pool of four 24-week placebo-controlled trials and 18-week data from a placebo-controlled trial with insulin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. JARDIANCE was used as monotherapy in one trial and as add-on therapy in four trials *[see Clinical Studies (14.1)]*.

These data reflect exposure of 1,976 adult 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 mellitus more than 5 years and had a mean hemoglobin A1c (HbA1c) of 8%. Established microvascular complications of diabetes mellitus 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 2 shows adverse reactions (excluding hypoglycemia) that were not present at baseline, occurred more commonly in JARDIANCE-treated patients than on placebo and occurred in greater than or equal to 2% JARDIANCE-treated patients.

Table 2 Adverse Reactions Reported in ≥2% of Adults with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with JARDIANCE and Greater than Placebo in Pooled Placebo-Controlled Clinical Trials 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 in adults, 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 in adults, adverse reactions of increased urination (e.g., polyuria, pollakiuria, and nocturia) occurred more frequently on JARDIANCE than on placebo (see Table 2). 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 in Clinical Trials for Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus
The incidence of hypoglycemia in adults by trial is shown in Table 3. The incidence of hypoglycemia increased when JARDIANCE was administered with insulin or sulfonylurea.

Table 3 Incidence of Overall[a] and Severe[b] Hypoglycemic Events in Placebo-Controlled Clinical Trials for Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus[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 dosage of trial drug)
[d]Insulin dosage could not be adjusted during the initial 18-week treatment period

Other Adverse Reactions in Clinical Trials for Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus

- *Genital Mycotic Infections:* In the pool of five placebo-controlled clinical trials in adults, 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 trial due to genital infection occurred in 0% of placebo-treated patients and 0.2% of patients treated with either JARDIANCE 10 mg or 25 mg.

  Genital mycotic infections occurred more frequently in female than male patients (see Table 2).

  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 in adults, 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 2). 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 Pediatric Patients Aged 10 to 17 Years with Type 2 Diabetes Mellitus

JARDIANCE was administered to 52 patients in a trial of 157 pediatric patients aged 10 to 17 years with type 2 diabetes mellitus with a mean exposure to JARDIANCE of 23.8 weeks *[see Clinical Studies (14.2)]*. Background therapies as adjunct to diet and exercise included metformin (51%), a combination of metformin and insulin (40.1%), insulin (3.2%), or none (5.7%). The mean HbA1c at baseline was 8.0% and the mean duration of type 2 diabetes mellitus was 2.1 years. The mean age was 14.5 years (range: 10-17 years) and 51.6% were aged 15 years and older. Approximately, 50% were White, 6% were Asian, 31% were Black or African American, and 38% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean BMI was 36.0 kg/m^2 and mean BMI Z-score was 3.0. Approximately 25% of the trial population had microalbuminuria or macroalbuminuria.

The risk of hypoglycemia was higher in pediatric patients treated with JARDIANCE regardless of concomitant insulin use. Hypoglycemia, defined as a blood glucose <54 mg/dL, occurred in 10 (19.2%) patients and in 4 (7.5%) patients treated with JARDIANCE and placebo, respectively. No severe hypoglycemic events occurred (severe hypoglycemia was defined as an event requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrates, glucagon or take other corrective actions).

Clinical Trials in Adults with Heart Failure

No new adverse reactions were identified in EMPEROR-Reduced or EMPEROR-Preserved heart failure trials.

Clinical Trial in Adults with Chronic Kidney Disease

The safety profile in patients with chronic kidney disease was generally consistent with that observed across the studied indications. In a long-term cardio-renal outcome trial *[see Clinical Studies 14.5]*, in patients with chronic kidney disease, the occurrence of lower limb amputations was reported with event rates of 2.9, and 4.3 events per 1,000 patient-years in the placebo, and JARDIANCE 10 mg treatment arms, respectively *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Laboratory Test Abnormalities in Clinical Trials

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 trial of adults 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 adults 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 trials in adults, 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.

Gastrointestinal Disorders: Constipation
Infections: Necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene), urosepsis and pyelonephritis
Metabolism and Nutrition Disorders: Ketoacidosis
Renal and Urinary Disorders: Acute kidney injury
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Angioedema, skin reactions (e.g., rash, urticaria)

7 DRUG INTERACTIONS
See Table 4 for clinically relevant interactions with JARDIANCE.

Table 4 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 dosages of the insulin secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia.
Lithium	
Clinical Impact	Concomitant use of an SGLT2 inhibitor with lithium may decrease serum lithium concentrations.
Intervention	Monitor serum lithium concentration more frequently during JARDIANCE initiation and dosage changes.
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 as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in type 2 diabetes mellitus have been established in pediatric patients aged 10 years and older. Use of JARDIANCE for this indication is supported by evidence from a 26-week double-blind, placebo-controlled clinical trial, with a double-blind active treatment safety extension period of up to 52 weeks in 157 pediatric patients aged 10 to 17 years with type 2 diabetes mellitus and a pediatric pharmacokinetic study *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)]*. The safety profile of pediatric patients treated with JARDIANCE was similar to that observed in adults with type 2 diabetes mellitus, with the exception of hypoglycemia risk which was higher in pediatric patients treated with JARDIANCE regardless of concomitant insulin use *[see Warnings and Precautions (5.4) and Adverse Reactions (6.1)]*.

The safety and effectiveness of JARDIANCE have not been established in pediatric patients less than 10 years of age as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in type 2 diabetes mellitus.

The safety and effectiveness of JARDIANCE have not been established in pediatric patients to reduce the risk of:

- cardiovascular death and hospitalization for heart failure in patients with heart failure.
- sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization in patients with chronic kidney disease at risk of progression.
- cardiovascular death in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease.

8.5 Geriatric Use

In glycemic control trials in patients with type 2 diabetes mellitus, a total of 2,721 (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, EMPEROR-Preserved, and EMPA-KIDNEY trials, no overall differences in safety and effectiveness have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients. EMPEROR-Reduced included 1,188 (64%) patients treated with JARDIANCE 65 years of age and older, and 503 (27%) patients 75 years of age and older. EMPEROR-Preserved included 2,402 (80%) patients treated with JARDIANCE 65 years of age and older, and 1,281 (43%) patients 75 years of age and older. EMPA-KIDNEY included 2,089 (32%) patients treated with JARDIANCE 65 years of age and older, and 1,518 (23%) patients 75 years of age and older.

8.6 Renal Impairment

The efficacy and safety of JARDIANCE for glycemic control were evaluated in a trial of adult 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 (14.1)]*. In this trial, 195 adult patients exposed to JARDIANCE had an eGFR between 60 and 90 mL/min/1.73 m^2, 91 adult 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 adult 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.

JARDIANCE was evaluated in 7,020 adult patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease (eGFR greater than or equal to 30 mL/min/1.73 m^2) in the EMPA-REG OUTCOME trial, in a total of 9,718 patients with heart failure (eGFR greater than or equal to 20 mL/min/1.73 m^2) in the EMPEROR-Reduced and EMPEROR-Preserved trials, and in 6,609 adult patients with chronic kidney disease (eGFR 20 to 90 mL/min/1.73 m^2) in the EMPA-KIDNEY study. The safety profile across eGFR subgroups in these trials was consistent with the known safety profile *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.3, 14.4, 14.5)]*.

Efficacy and safety trials with JARDIANCE did not enroll adult patients with an eGFR less than 20 mL/min/1.73 m^2 or on dialysis. Once enrolled, adult patients in the EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, and EMPA-KIDNEY trials were not required to discontinue therapy for worsening of eGFR to less than 20 mL/min/1.73 m^2 or initiation of dialysis *[see Clinical Studies (14.3, 14.4, 14.5)]*.

8.7 Hepatic Impairment

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

10 OVERDOSAGE

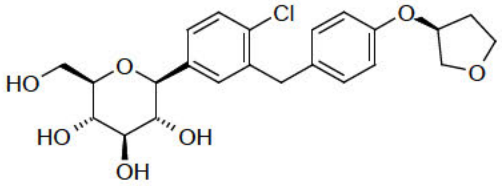
In the event of an overdose with JARDIANCE, consider contacting the Poison Help line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for additional overdosage management recommendations. Removal of empagliflozin by hemodialysis has not been studied.

11 DESCRIPTION

JARDIANCE tablets for oral use contain empagliflozin, an inhibitor of the 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: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. In addition, the film coating contains the following inactive ingredients: hypromellose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide, and yellow ferric oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Empagliflozin is an inhibitor of 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 including, but not restricted to, increasing tubuloglomerular feedback and reducing intraglomerular pressure, lowering both pre- and afterload of the heart and downregulating sympathetic activity.

12.2 Pharmacodynamics

Urinary Glucose Excretion

In patients with type 2 diabetes mellitus, 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
The pharmacokinetics of empagliflozin has been characterized in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus and no clinically relevant differences were noted between the two populations. The steady-state mean plasma AUC and C_{max} were 1,870 nmol·h/L and 259 nmol/L, respectively, with 10 mg empagliflozin once daily treatment, and 4,740 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. Empagliflozin does not appear to have time-dependent pharmacokinetic characteristics. Following once-daily dosing, up to 22% accumulation, with respect to plasma AUC, was observed at steady-state.

Absorption
After oral administration, peak plasma concentrations of empagliflozin were reached at 1.5 hours post-dose. 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.

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
Pediatric Patients
The pharmacokinetics and pharmacodynamics of empagliflozin were investigated in pediatric patients aged 10 to 17 years with type 2 diabetes mellitus. Oral administration of empagliflozin at 10 mg and 25 mg resulted in exposure within the range observed in adult patients.

Effects of Age, Body Mass Index, Gender, and Race
Age, body mass index (BMI), gender and race (Asians versus primarily Whites) do not have a clinically meaningful effect on pharmacokinetics of empagliflozin.

Patients with Hepatic Impairment
In adult 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.

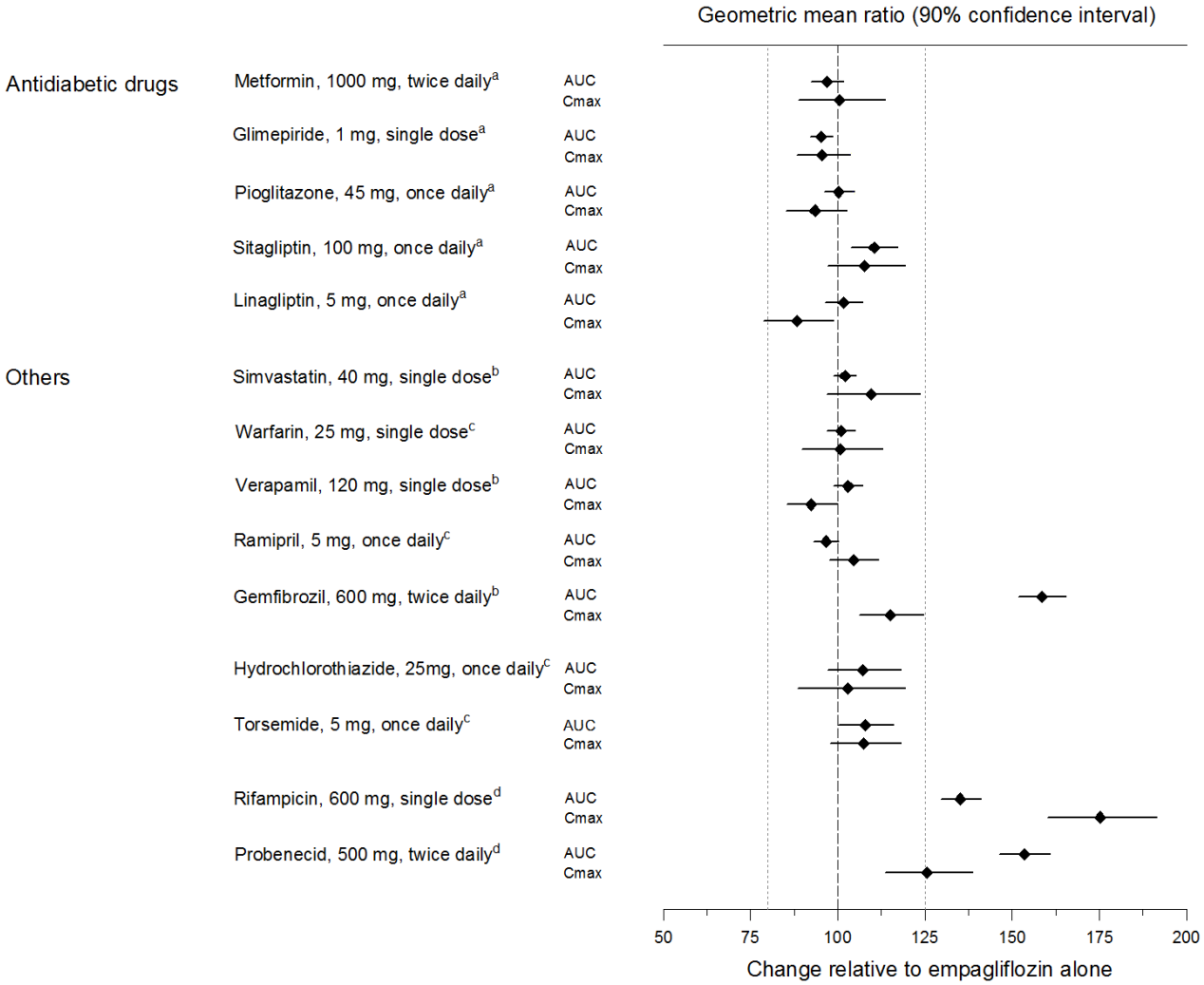
Patients with Renal Impairment
In adult patients with type 2 diabetes mellitus with mild (eGFR: 60 to less than 90 mL/min/1.73 m^2), moderate (eGFR: 30 to less than 60 mL/min/1.73 m^2), and severe (eGFR: less than 30 mL/min/1.73 m^2) renal impairment and patients on dialysis due to kidney failure, AUC 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 patients 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.

Drug Interaction Studies
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 mellitus (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.

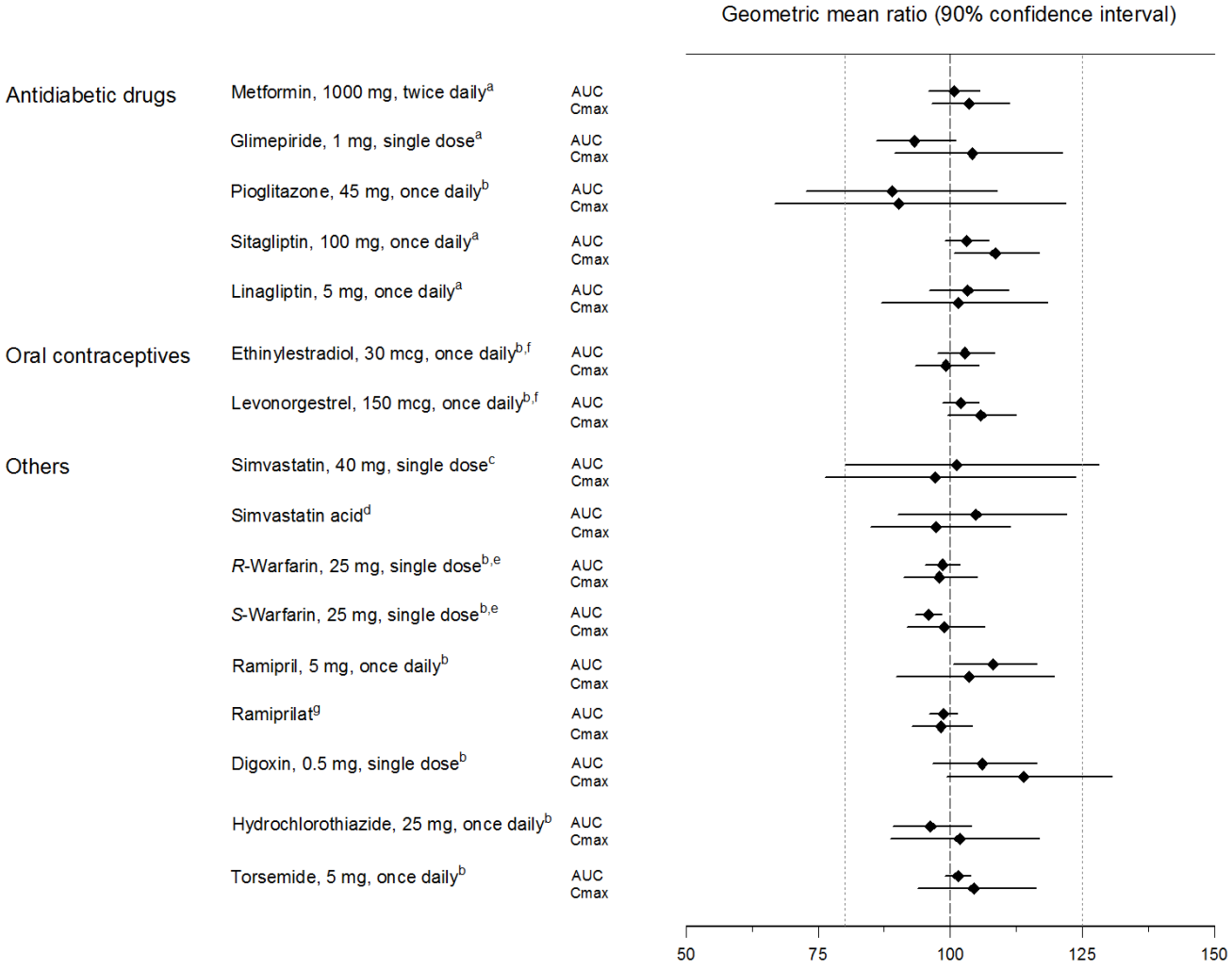
Figure 1 Effect of Various Medications on the Pharmacokinetics of Empagliflozin as Displayed as 90% Confidence Interval of Geometric Mean AUC and C_{max} Ratios [reference lines indicate 100% (80% - 125%)]



[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 1,000 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 1,000 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

14.1 Glycemic Control Trials in Adults 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 mellitus with mild or moderate renal impairment.

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

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

Treatment-naïve patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus 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.

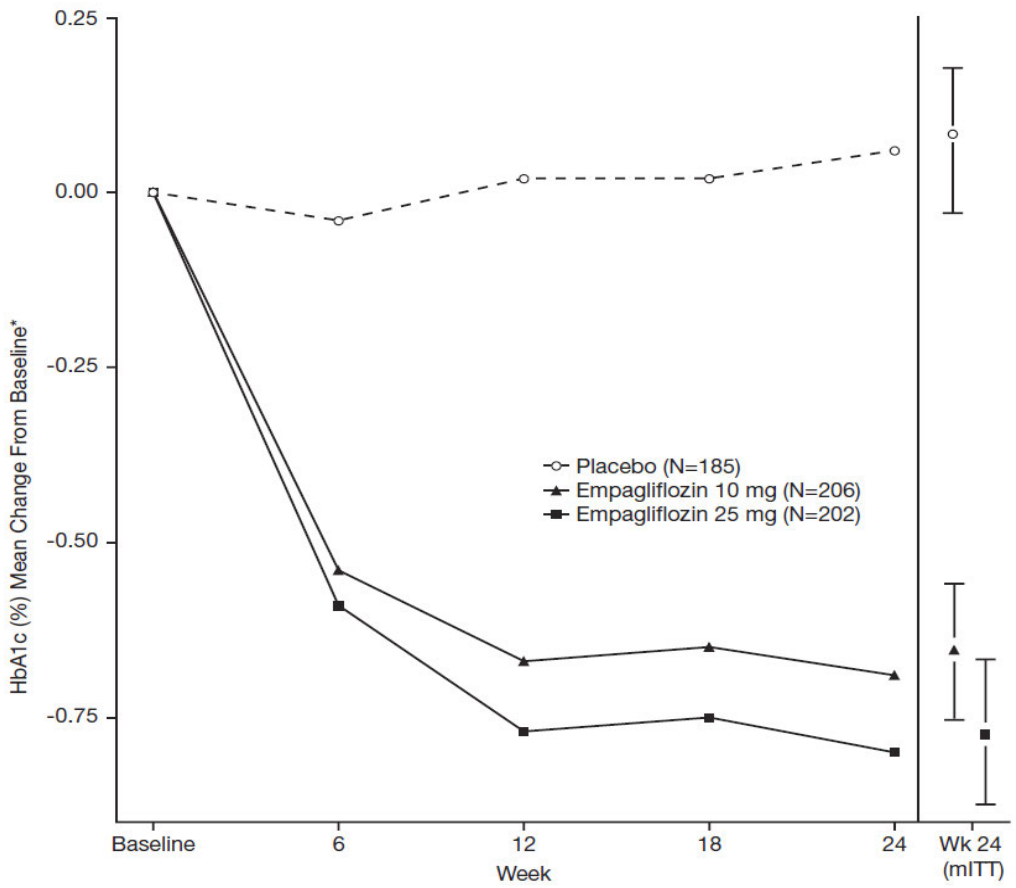
At Week 24, treatment with JARDIANCE 10 mg or 25 mg daily provided statistically significant reductions in HbA1c (p-value <0.0001), fasting plasma glucose (FPG), and body weight compared with placebo (see Table 5 and Figure 3).

Table 5 Results at Week 24 From a Placebo-Controlled Monotherapy Trial 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 trial (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 mellitus participated in a double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of JARDIANCE in combination with metformin.

Patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on at least 1,500 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 6).

Table 6 Results at Week 24 From a Placebo-Controlled Trial for JARDIANCE used in Combination with Metformin

	JARDIANCE 10 mg N=217	JARDIANCE 25 mg N=213	Placebo 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 trial (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 1,364 patients with type 2 diabetes mellitus participated in a double-blind, randomized, active-controlled trial to evaluate the efficacy of JARDIANCE in combination with metformin as initial therapy compared to the corresponding individual components.

Treatment-naïve patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus 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 1,000 mg, or 2,000 mg; JARDIANCE 10 mg in combination with 1,000 mg or 2,000 mg metformin; or JARDIANCE 25 mg in combination with 1,000 mg or 2,000 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 7).

Table 7 Glycemic Parameters at 24 Weeks in a Trial Comparing JARDIANCE and Metformin to the Individual Components as Initial Therapy

	JARDIANCE 10 mg + Metformin 1,000 mg[a] N=161	JARDIANCE 10 mg + Metformin 2,000 mg[a] N=167	JARDIANCE 25 mg + Metformin 1,000 mg[a] N=165	JARDIANCE 25 mg + Metformin 2,000 mg[a] N=169	JARDIANCE 10 mg N=169	JARDIANCE 25 mg N=163	Metformin 1,000 mg[a] N=167	Metformin 2,000 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 mellitus participated in a double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of JARDIANCE in combination with metformin plus a sulfonylurea.

Patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on at least 1,500 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 8).

Table 8 Results at Week 24 from a Placebo-Controlled Trial for JARDIANCE in Combination with Metformin and Sulfonylurea

	JARDIANCE 10 mg N=225	JARDIANCE 25 mg N=216	Placebo 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 trial (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 mellitus participated in a double-blind, active-controlled trial to evaluate the efficacy of JARDIANCE 10 mg or 25 mg in combination with linagliptin 5 mg compared to the individual components.

Patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on at least 1,500 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 Trial versus Glimepiride in Combination with Metformin

The efficacy of JARDIANCE was evaluated in a double-blind, glimepiride-controlled, trial in 1,545 patients with type 2 diabetes mellitus 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 9, Figure 4). The difference in observed effect size between JARDIANCE 25 mg and glimepiride excluded the pre-specified non-

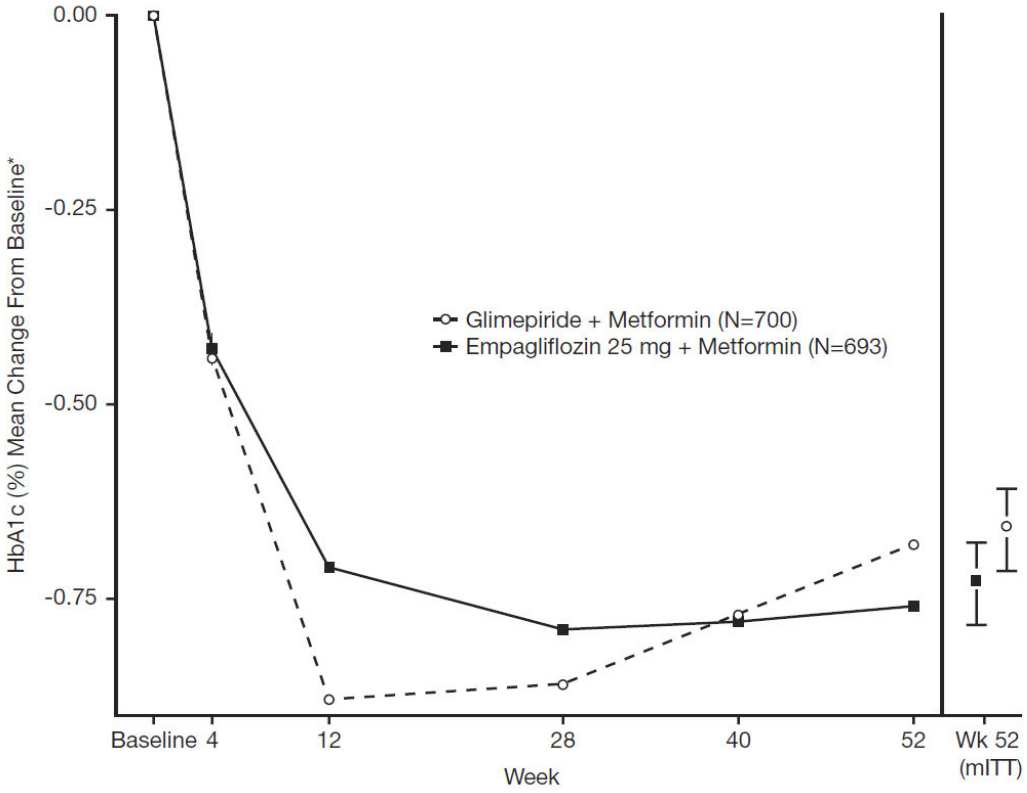
inferiority margin of 0.3%. The mean daily dosage of glimepiride was 2.7 mg and the maximal approved dosage in the United States is 8 mg per day.

Table 9 Results at Week 52 from an Active-Controlled Trial Comparing JARDIANCE to Glimepiride as Add-On Therapy in Patients Inadequately Controlled on Metformin

	JARDIANCE 25 mg N=765	Glimepiride 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 trial (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 dosage of glimepiride was 2.7 mg and the maximal approved dosage 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 mellitus participated in a double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of JARDIANCE in combination with pioglitazone, with or without metformin.

Patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin at a dose of at least 1,500 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 10).

Table 10 Results of Placebo-Controlled Trial for JARDIANCE in Combination Therapy with Pioglitazone

	JARDIANCE 10 mg N=165	JARDIANCE 25 mg N=168	Placebo 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 trial (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 mellitus inadequately controlled on insulin, or insulin in combination with oral drugs participated in a double-blind, placebo-controlled trial 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 11). JARDIANCE 10 mg or 25 mg daily also resulted in statistically significantly greater percent body weight reduction compared to placebo.

Table 11 Results at Week 18 and 78 for a Placebo-Controlled Trial for JARDIANCE in Combination with Insulin

	18 weeks (no insulin adjustment)			78 weeks (adjustable insulin dose after 18 weeks)		
	JARDIANCE 10 mg N=169	JARDIANCE 25 mg N=155	Placebo N=170	JARDIANCE 10 mg N=169	JARDIANCE 25 mg N=155	Placebo 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 trial (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 mellitus 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 trial 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 12).

Table 12 Results at Week 18 for a Placebo-Controlled Trial for JARDIANCE in Combination with Insulin and with or without Metformin

	JARDIANCE 10 mg N=186	JARDIANCE 25 mg N=189	Placebo 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 trial (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 mellitus and a baseline eGFR less than 90 mL/min/1.73 m^2 participated in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy of JARDIANCE in patients with type 2 diabetes mellitus 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 had 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 13). 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 HbA1c 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 13 Results at Week 24 (LOCF) of Placebo-Controlled Trial for JARDIANCE in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus 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 trial (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 (2.1, 2.2) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

14.2 Glycemic Control Trial in Pediatric Patients Aged 10 to 17 Years with Type 2 Diabetes Mellitus
DINAMO (NCT03429543) was a 26-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group trial, with a double-blind active treatment safety extension period up to 52 weeks to assess the efficacy of JARDIANCE. The trial enrolled pediatric patients aged 10 to 17 years with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus (HbA1c 6.5 to 10.5%). Patients treated with metformin (at least 1,000 mg daily or maximally tolerated dose), with or without insulin therapy, and those with a history of intolerance to metformin therapy were enrolled. Patients were randomized to 3 treatment arms (JARDIANCE 10 mg, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor or placebo), over 26 weeks. Patients in the JARDIANCE 10 mg group who failed to achieve HbA1c <7.0% at Week 12 underwent a second randomization at Week 14 to remain on the 10 mg dose or increase to 25 mg. Patients on placebo were re-randomized at Week 26 to one of the JARDIANCE doses (10 mg or 25 mg) or a DPP-4 inhibitor.

A total of 157 patients were treated with either JARDIANCE (10 mg or 25 mg; N=52), a DPP-4 inhibitor (N=52), or placebo (N=53). Background therapies as adjunct to diet and exercise included metformin (51%), a combination of metformin and insulin (40.1%), insulin (3.2%), or none (5.7%). The mean HbA1c at baseline was 8.0% and the mean duration of type 2 diabetes mellitus was 2.1 years. The mean age was 14.5 years (range: 10-17 years) and 51.6% were aged 15 years and older. Approximately, 50% were White, 6% were Asian, 31% were Black or African American, and 38% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean BMI was 36.0 kg/m^2 and mean BMI Z-score was 3.0. Patients with an eGFR less than 60 mL/min/1.73 m^2 were not enrolled in the trial. Approximately 25% of the study population had microalbuminuria or macroalbuminuria.

At Week 26, treatment with JARDIANCE was superior in reducing HbA1c from baseline versus placebo (see Table 14).

Table 14 Results at Week 26 for a Placebo-Controlled Trial for JARDIANCE in Combination with Metformin and/or Insulin or as Monotherapy in Pediatric Patients Aged 10 to 17 Years with Type 2 Diabetes Mellitus[a]

	JARDIANCE 10 mg and 25 mg	Placebo
HbA1c (%)[b]		
Number of patients	n=52	n=53
Baseline (mean)	8.0	8.1
Change from baseline[c]	-0.2	0.7
Difference from placebo[c] (95% CI)	-0.8[e] (-1.5, -0.2)	--
FPG (mg/dL)[b,d]		
Number of patients	n=48	n=52
Baseline (mean)	154	159
Change from baseline[c]	-19	17
Difference from placebo[c] (95% CI)	-36 (-60.7, -10.7)	--

[a]Modified intent-to-treat set (All randomized and treated patients with baseline measurement).
[b]Multiple imputations using placebo wash-out approach with 500 iterations for missing data. Imputed for HbA1c (Jardiance N=5 (9.6 %), Placebo N=3 (5.7%)), for FPG (Jardiance N=4 (8.3%), Placebo N=2 (3.8%)).
[c]Least-Square Mean from Analysis of Covariance (ANCOVA) adjusted for baseline value and baseline age stratum (< 15 years vs 15 to < 18 years).
[d]Not evaluated for statistical significance, not part of sequential testing procedure.
[e]p-value=0.0116 (two-sided)

14.3 Cardiovascular Outcomes in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

The effect of JARDIANCE on cardiovascular (CV) risk in adult patients with type 2 diabetes mellitus and established, stable, atherosclerotic CV disease was evaluated in the EMPA-REG OUTCOME trial, a multicenter, multinational, randomized, double-blind parallel group trial. The trial 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 mellitus and atherosclerotic CV disease. Concomitant 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 7,020 patients were treated (JARDIANCE 10 mg = 2,345; JARDIANCE 25 mg = 2,342; placebo = 2,333) and followed for a median of 3.1 years. Approximately 72% of the trial population was White, 22% was Asian, and 5% was Black. The mean age was 63 years and approximately 72% were male.

All patients in the trial 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 mellitus 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 CV 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 CV 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.

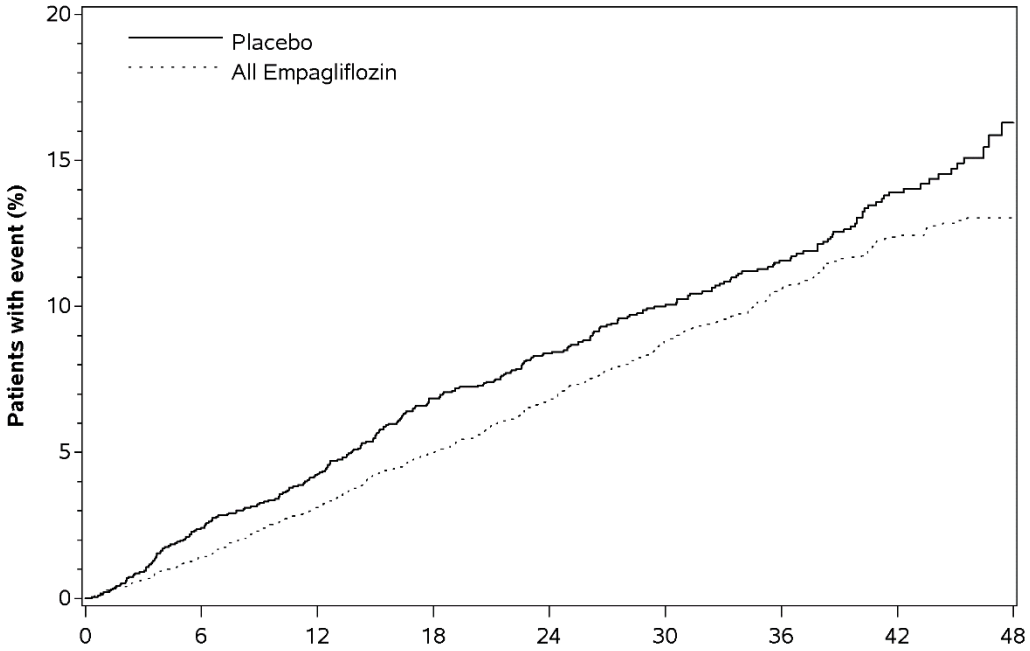
JARDIANCE significantly reduced the risk of first occurrence of primary composite endpoint of CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke (HR: 0.86; 95% CI: 0.74, 0.99). The treatment effect was due to a significant reduction in the risk of CV death in subjects randomized to empagliflozin (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 15 and Figures 5 and 6). Results for the 10 mg and 25 mg empagliflozin dosages were consistent with results for the combined dosage groups.

Table 15 Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint and its Components[a]

	Placebo N=2,333	**JARDIANCE N=4,687**	**Hazard ratio vs placebo (95% CI)**
Composite of CV 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)
CV death[c]	137 (5.9%)	172 (3.7%)	0.62 (0.49, 0.77)

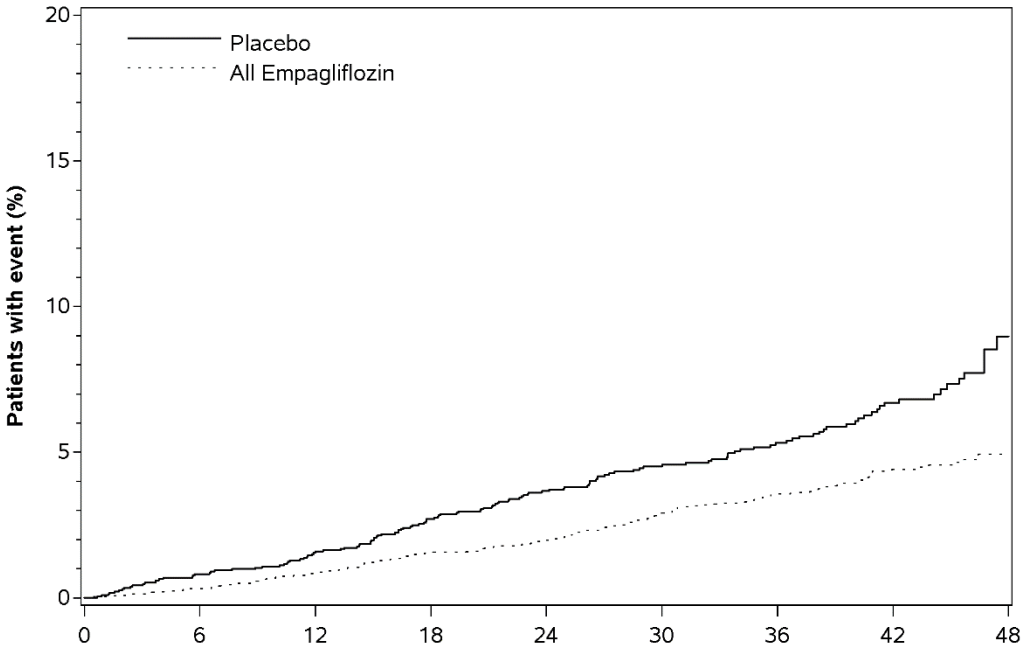
[a]Treated set (patients who had received at least one dose of trial drug)
[b]p-value for superiority (2-sided) 0.04
[c]Total number of events

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 CV 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

The efficacy of JARDIANCE on CV 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 CV deaths. The non-CV 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).

14.4 Heart Failure Trials in Adults

EMPEROR-Reduced (NCT03057977) was a double-blind trial conducted in adults with chronic heart failure (New York Heart Association [NYHA] functional class II-IV) with left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤40% to evaluate the efficacy of JARDIANCE as adjunct to standard of care heart failure therapy.

Of 3,730 patients, 1,863 were randomized to JARDIANCE 10 mg and 1,867 to placebo and were followed for a median of 16 months. The mean age of the trial 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 trial 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 equal to or above 60 mL/min/1.73 m^2, 24% had eGFR 45 to less than 60 mL/min/1.73 m^2, 19% had eGFR 30 to less than 45 mL/min/1.73 m^2, and 5% had eGFR 20 to less than 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 (CV) death or hospitalization for heart failure (HHF). First and recurrent HHF 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 reduced the risk of first and recurrent HHF (see Table 16 and Figures 7 and 8).

Table 16 Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint, its Components, and Key Secondary Endpoints

	Placebo N=1,867	JARDIANCE 10 mg N=1,863	Hazard ratio vs placebo (95% CI)	p-value
	Number of Patients (%)			
CV death or HHF[a]	462 (24.7%)	361 (19.4%)	0.75 (0.65, 0.86)	<0.0001
CV death[a,b]	202 (10.8%)	187 (10.0%)	0.92 (0.75, 1.12)	
HHF[a]	342 (18.3%)	246 (13.2%)	0.69 (0.59, 0.81)	
	Number of Events			
First and recurrent HHF[c]	553	388	0.70 (0.58, 0.85)	0.0003

[a]Time to first event
[b]Includes deaths following hospitalization
[c]Joint frailty model accounting for CV death

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

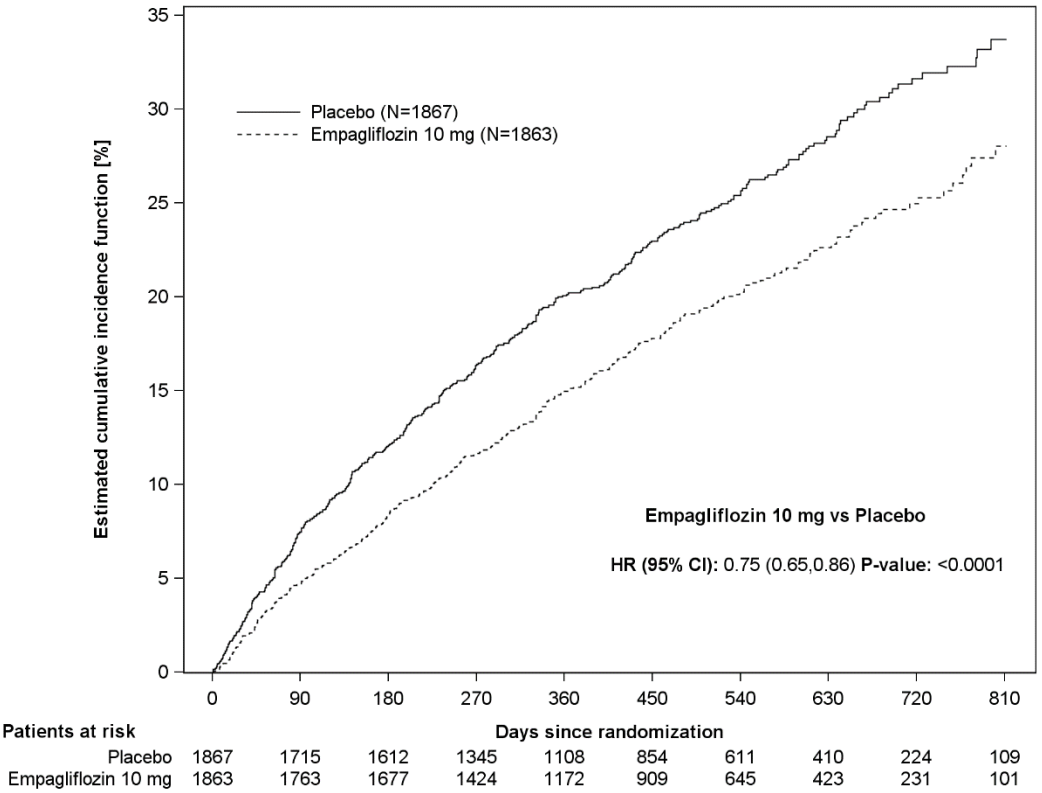
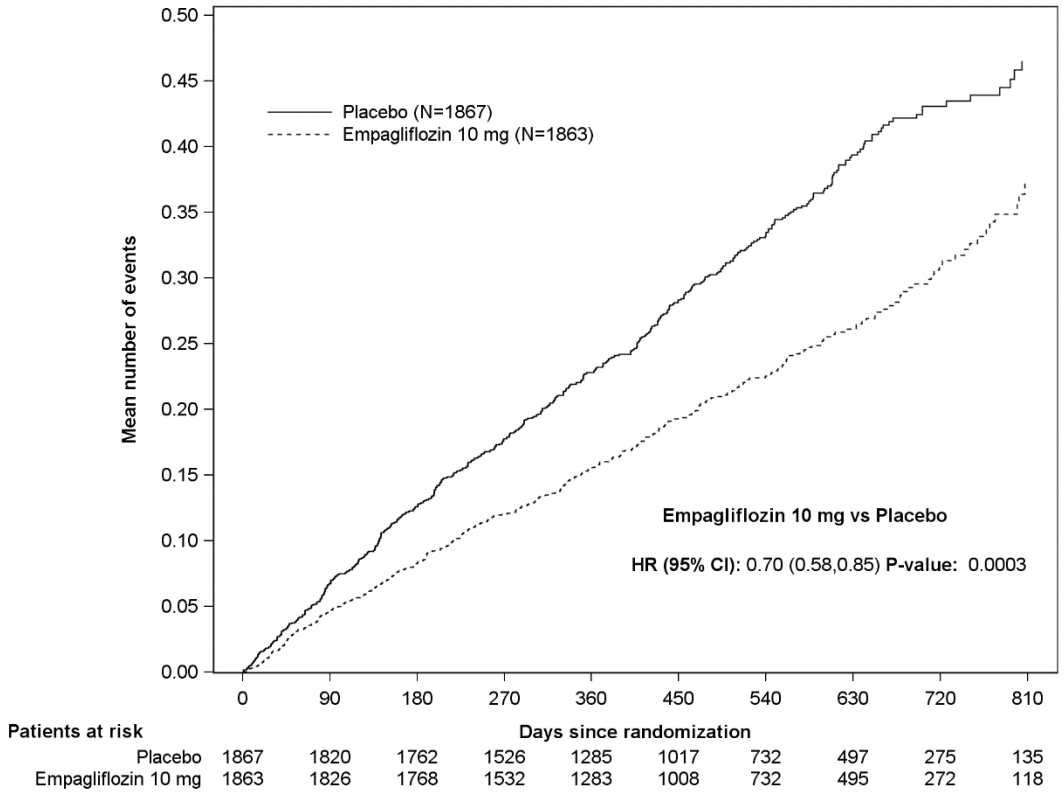
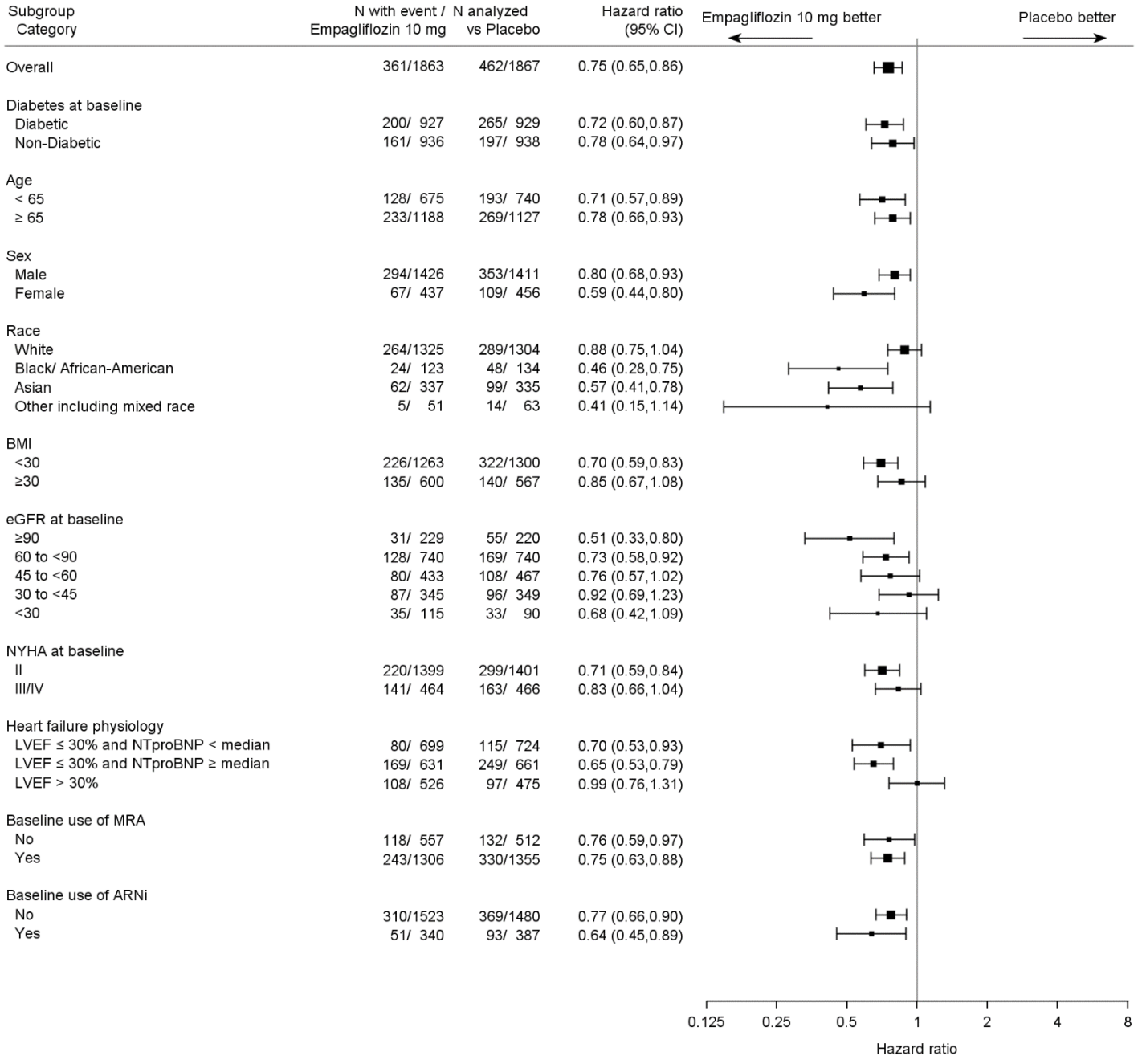


Figure 8 Time to Event of Hospitalization for Heart Failure (First and Recurrent)



The results of the primary composite were generally consistent across the pre-specified subgroups (see Figure 9).

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



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

EMPEROR-Preserved (NCT03057951) was a double-blind trial conducted in adults with chronic heart failure NYHA Class II-IV with LVEF >40% to evaluate the efficacy of JARDIANCE as adjunct to standard of care therapy.

Of 5,988 patients, 2,997 were randomized to JARDIANCE 10 mg and 2,991 to placebo and were followed for a median of 26 months. The mean age of the trial population was 72 years (range: 22 to 100 years) and 55% were men, 45% were women, and 43% were 75 years of age or older. Approximately 76% of the trial population were White, 14% Asian, and 4% Black or African American.

At randomization, 82% of patients were NYHA class II, 18% were class III, and 0.3% were class IV. The EMPEROR-Preserved trial population included patients with a LVEF <50% (33.1%), with a LVEF 50 to <60% (34.4%) and a LVEF ≥60% (32.5%). At baseline, the mean eGFR was 61 mL/min/1.73 m^2 and the median urinary albumin to creatinine ratio (UACR) was 21 mg/g. Approximately half of the patients (50%) had eGFR equal to or above 60 mL/min/1.73 m^2, 26% had eGFR 45 to less than 60 mL/min/1.73 m^2, 19% had eGFR 30 to less than 45 mL/min/1.73 m^2, and 5% had eGFR 20 to less than 30 mL/min/1.73 m^2.

At baseline, 81% of patients were treated with ACE inhibitors, ARBs, or ARNI, 86% with beta-blockers, 38% with MRAs, and 86% with diuretics.

The primary endpoint was the time to first event of either CV death or HHF. First and recurrent HHF was assessed as a key secondary endpoint.

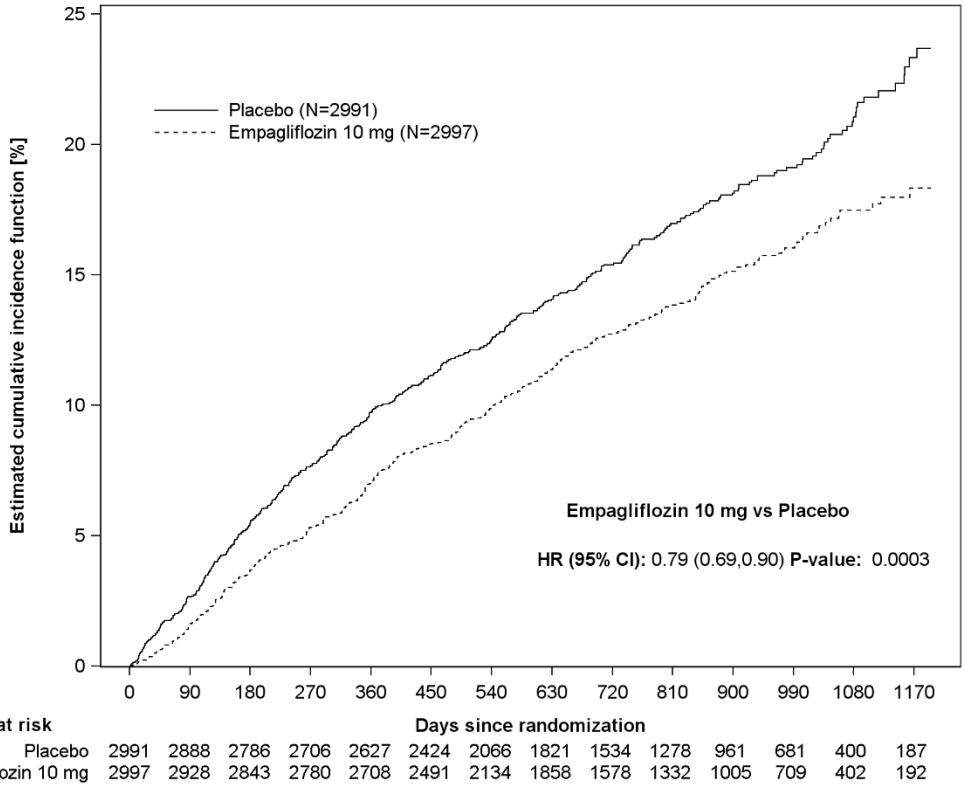
JARDIANCE was superior in reducing the risk of the primary composite endpoint compared with placebo, mostly through a reduction in hospitalization for heart failure. JARDIANCE reduced the risk of first and recurrent HHF (see Table 17 and Figures 10 and 11).

Table 17 Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint, its Components, and Key Secondary Endpoints

	Placebo N=2,991	JARDIANCE 10 mg N=2,997	Hazard ratio vs placebo (95% CI)	p-value
	Number of Patients (%)			
CV death or HHF[a]	511 (17.1%)	415 (13.8%)	0.79 (0.69, 0.90)	0.0003
CV death[a,b]	244 (8.2%)	219 (7.3%)	0.91 (0.76, 1.09)	
HHF[a]	352 (11.8%)	259 (8.6%)	0.71 (0.60, 0.83)	
	Number of Events			
First and recurrent HHF[c]	541	407	0.73 (0.61, 0.88)	0.0009

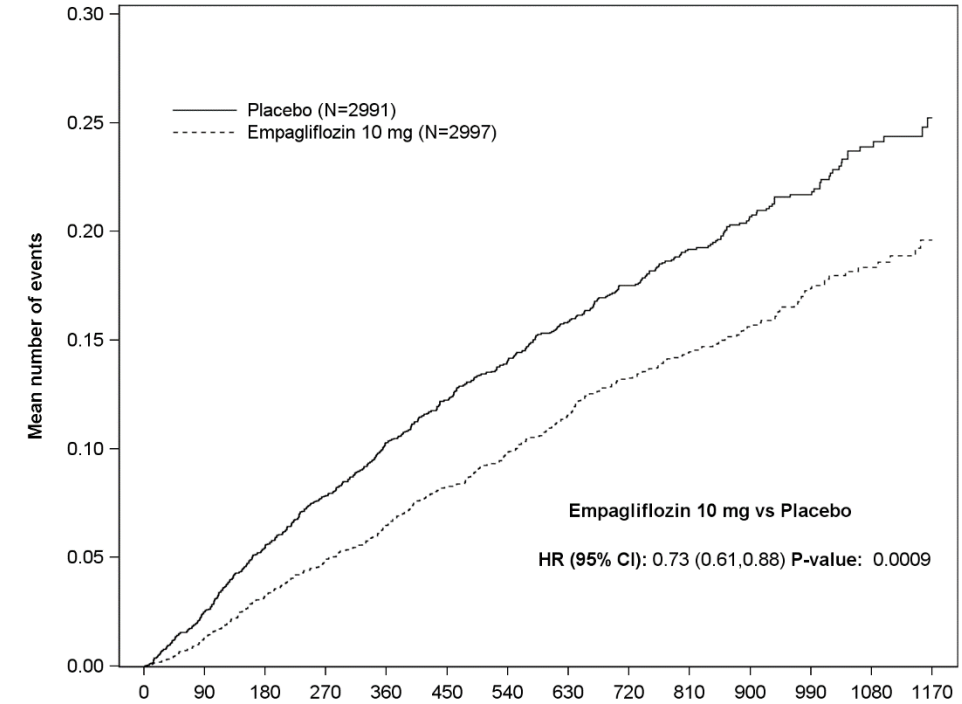
[a]Time to first event
[b]Includes deaths following hospitalization
[c]Joint frailty model accounting for CV death

Figure 10 Time to First Occurrence of the Primary Composite Endpoint of CV Death or Hospitalization for Heart Failure



Patients at risk														
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400	187
Empagliflozin 10 mg	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402	192

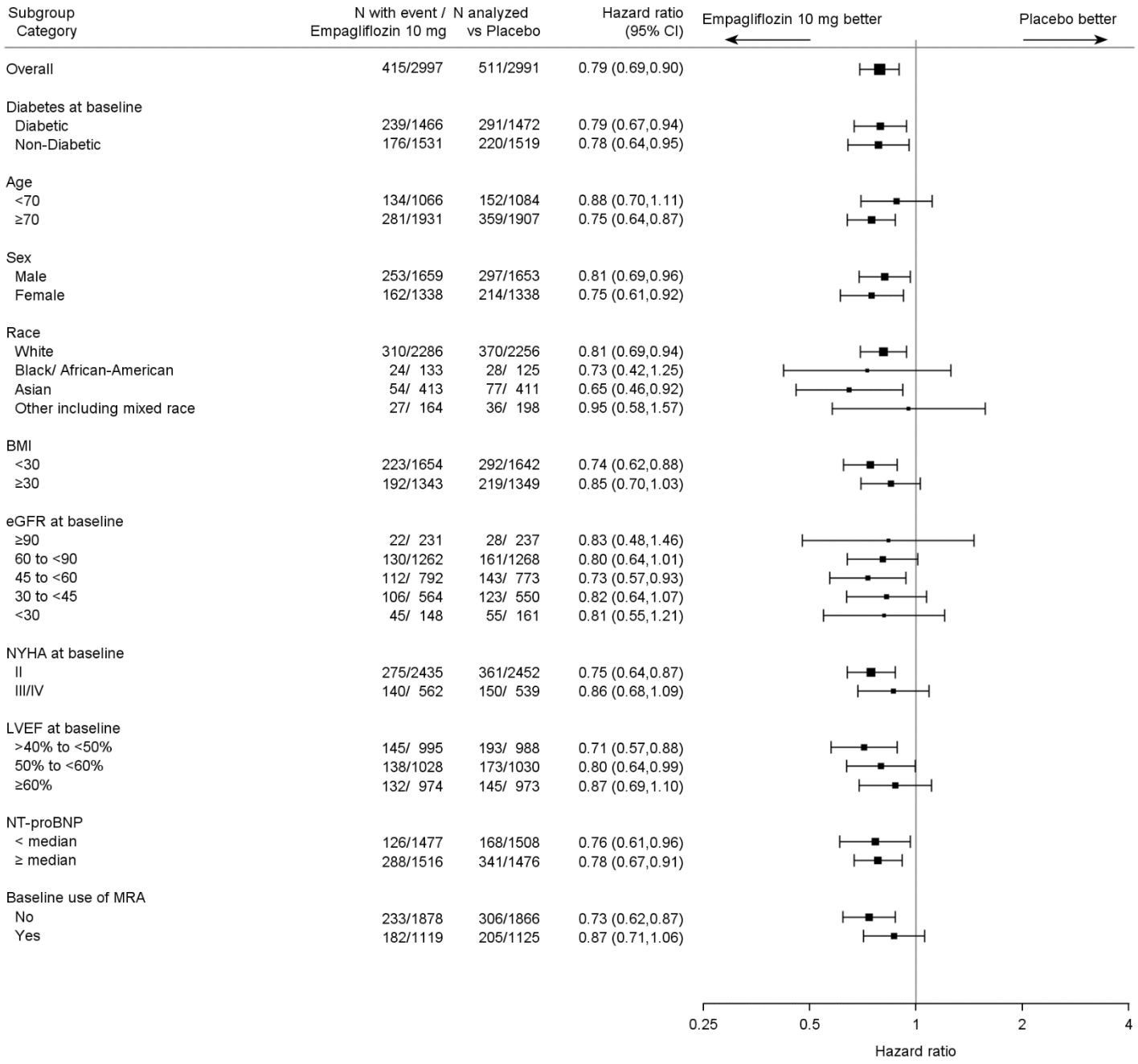
Figure 11 Time to Event of Hospitalization for Heart Failure (First and Recurrent)



Patients at risk														
Placebo	2991	2945	2901	2855	2816	2618	2258	1998	1695	1414	1061	747	448	213
Empagliflozin 10 mg	2997	2962	2913	2869	2817	2604	2247	1977	1684	1429	1081	765	446	216

The results of the primary composite endpoint were consistent across the pre-specified subgroups (see Figure 12).

Figure 12 Treatment Effects for the Primary Composite Endpoint (CV Death or Hospitalization for Heart Failure) Subgroup Analysis (EMPEROR-Preserved)



14.5 Chronic Kidney Disease Trial in Adults

EMPA-KIDNEY (NCT03594110) was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in adults with chronic kidney disease (eGFR ≥20 to <45 mL/min/1.73 m^2; or eGFR ≥45 to <90 mL/min/1.73 m^2 with urine albumin to creatinine ratio [UACR] ≥200 mg/g). The trial excluded patients with polycystic kidney disease or patients requiring intravenous immunosuppressive therapy in the preceding three months or >45 mg of prednisone (or equivalent) at the time of screening. The primary objective of the trial was to assess the effects of empagliflozin as an adjunct to standard of care therapy, including RAS-inhibitor therapy when appropriate, on time to kidney disease progression or cardiovascular death.

A total of 6,609 patients, were equally randomized to JARDIANCE 10 mg or placebo and were followed for a median of 24 months.

The mean age of the study population was 63 years (range: 18 to 94 years) and 67% were male. Approximately 58% of the study population were White, 36% Asian, and 4% Black or African American. Approximately 44% of the patients had type 2 diabetes mellitus.

At baseline, the mean eGFR was 37 mL/min/1.73 m^2, 21% of patients had an eGFR equal to or above 45 mL/min/1.73 m^2, 44% had an eGFR 30 to less than 45 mL/min/1.73 m^2, and 35% had an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2. The median UACR was 329 mg/g, 20% of patients had a UACR <30 mg/g, 28% had a UACR 30 to ≤300mg/g, and 52% had a UACR >300 mg/g. Approximately 1% of patients had type 1 diabetes at baseline. The most common etiologies of CKD were diabetic nephropathy/diabetic kidney disease (31%), glomerular disease (25%), hypertensive/renovascular disease (22%) and other/unknown (22%).

At baseline, 85% of patients were treated with ACE inhibitor or ARB, 64% with statins, and 34% with antiplatelet agents.

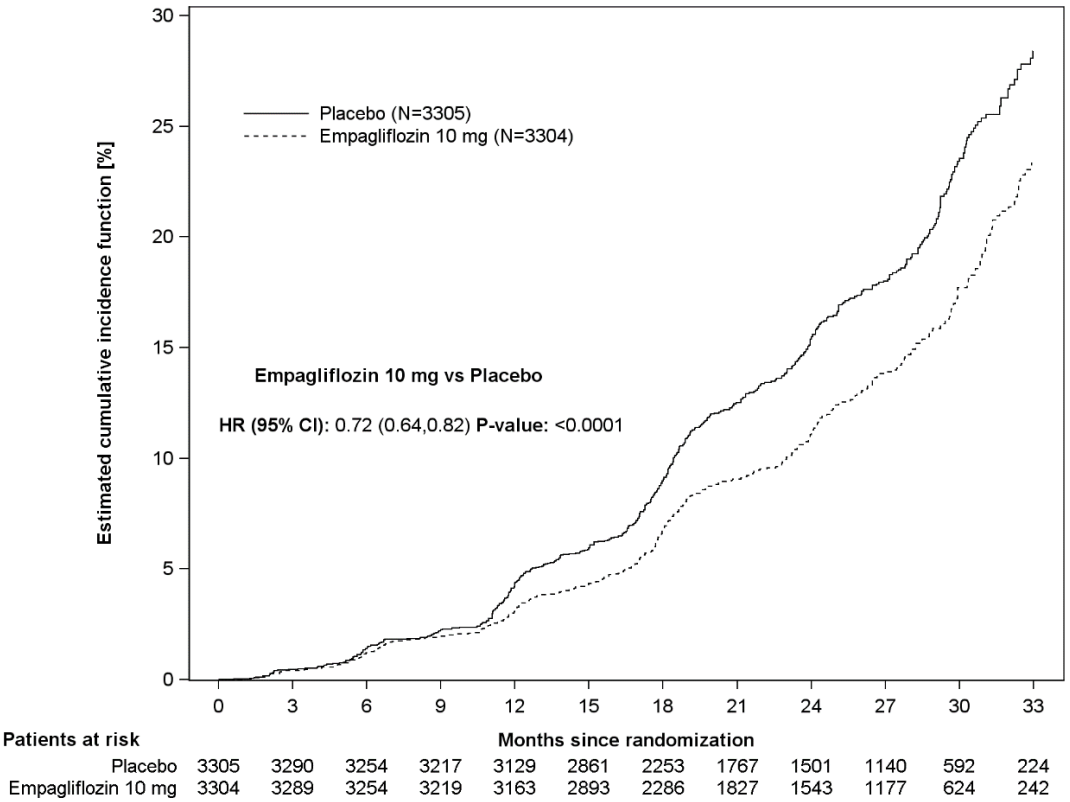
JARDIANCE was superior to placebo in reducing the risk of the primary composite endpoint of sustained ≥40% eGFR decline, sustained eGFR <10 mL/min/1.73 m^2, progression to end-stage kidney disease, or CV or renal death. The treatment effect reflected a reduction in a sustained ≥40% eGFR decline, sustained eGFR <10 mL/min/1.73 m^2, progression to end-stage kidney disease, and CV death. There were few renal deaths during the trial. JARDIANCE also reduced the risk of first and recurrent hospitalization (see Table 18 and Figure 13); information collected on the reason for hospitalization was insufficient to further characterize the benefit.

Table 18 Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint, its Components and Key Secondary Endpoints

	Placebo N=3,305	JARDIANCE 10 mg N=3,304	Hazard ratio vs placebo (95% CI)	p-value
	Number of Patients (%)			
Composite of sustained ≥40% eGFR decline, sustained eGFR <10 mL/min/1.73 m^2, ESKD[a], or CV or renal death (time to first occurrence)	558 (16.9)	432 (13.1)	0.72 (0.64, 0.82)	<0.0001
Sustained ≥40% eGFR decline	474 (14.3)	359 (10.9)	0.70 (0.61, 0.81)	
ESKD[a] or sustained eGFR <10 mL/min/1.73 m^2	221 (6.7)	157 (4.8)	0.69 (0.56, 0.84)	
Renal death[b]	4 (0.1)	4 (0.1)		
CV death	69 (2.1)	59 (1.8)	0.84 (0.60, 1.19)	
	Number of Events			
First and recurrent hospitalization [c]	1,895	1,611	0.86 (0.78, 0.95)	0.0025

CV=Cardiovascular, eGFR=Estimated glomerular filtration rate, ESKD=End-stage kidney disease
[a]ESKD is defined as the initiation of maintenance dialysis or receipt of a kidney transplant.
[b]There were too few events of renal death to compute a reliable hazard ratio.
[c]Information collected on the reason for hospitalization was insufficient to further characterize the benefit.

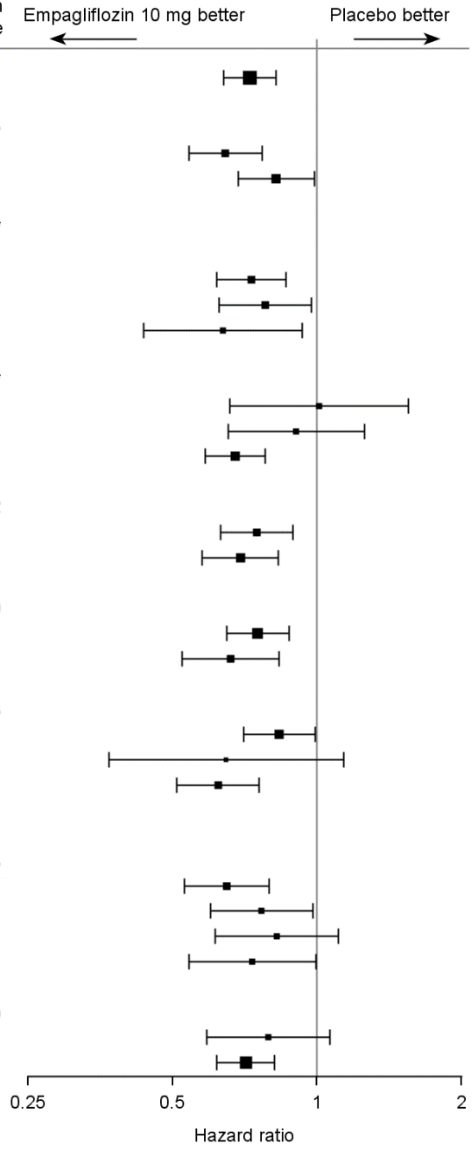
Figure 13 Time to First Occurrence of the Primary Composite Endpoint, Sustained ≥40% eGFR Decline, Sustained eGFR <10 mL/min/1.73 m^2, ESKD or Renal Death, or CV Death



The results of the primary composite endpoint were generally consistent across the pre-specified subgroups examined, including eGFR categories, underlying cause of kidney disease, diabetes status, or background use of RAS inhibitors (see Figure 14). The treatment benefit with JARDIANCE on the primary composite endpoint was not evident in patients with very low levels of albuminuria, however there were few events in these patients.

Figure 14 Treatment Effects for the Primary Composite Endpoint (Sustained ≥40% eGFR Decline, Sustained eGFR <10 mL/min/1.73 m^2, ESKD or Renal Death, or CV Death) Subgroup Analysis (EMPA-KIDNEY)

Subgroup Category	N with event / N analyzed Empagliflozin 10 mg vs	Placebo	Hazard ratio (95% CI)	Interaction p-value
Overall	432/3304	558/3305	0.72 (0.64,0.82)	
Diabetes at baseline				0.0598
Diabetic	218/1525	306/1515	0.64 (0.54,0.77)	
Non-Diabetic	214/1779	252/1790	0.82 (0.68,0.99)	
Baseline eGFR (CKD-EPI) [mL/min/1.73m²]				0.7800*
<30	247/1131	317/1151	0.73 (0.62,0.86)	
30 to <45	140/1467	175/1461	0.78 (0.62,0.97)	
≥45	45/ 706	66/ 693	0.64 (0.44,0.93)	
Baseline UACR [mg/g]				0.0174*
Normal (<30)	42/ 665	42/ 663	1.01 (0.66,1.55)	
Microalbuminuria (30 to ≤300)	67/ 927	78/ 937	0.91 (0.65,1.26)	
Macroalbuminuria (>300)	323/1712	438/1705	0.67 (0.58,0.78)	
Age [years]				0.5392
<65	231/1501	288/1501	0.75 (0.63,0.89)	
≥65	201/1803	270/1804	0.69 (0.58,0.83)	
Sex				0.3620
Male	307/2207	394/2210	0.75 (0.65,0.87)	
Female	125/1097	164/1095	0.66 (0.52,0.83)	
Race				0.0833
White	245/1939	273/1920	0.83 (0.70,0.99)	
Black/ African-American	20/ 128	31/ 134	0.65 (0.37,1.14)	
Asian	163/1194	245/1199	0.62 (0.51,0.76)	
Other including mixed race	4/ 43	9/ 52	NC.	
History of renal disease				0.5578
Diabetic kidney disease	161/1032	223/1025	0.65 (0.53,0.80)	
Glomerular disease	117/ 853	142/ 816	0.77 (0.60,0.98)	
Hypertensive/renovascular disease	82/ 706	96/ 739	0.82 (0.61,1.11)	
Other/unknown	72/ 713	97/ 725	0.73 (0.54,1.00)	
RAS inhibitor				0.5159
No	81/ 473	98/ 508	0.79 (0.59,1.06)	
Yes	351/2831	460/2797	0.71 (0.62,0.82)	



*=Trend test

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).

Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Other Ketoacidosis
In patients with type 1 diabetes mellitus, inform them that using JARDIANCE can increase their risk of life-threatening diabetic ketoacidosis and that fatal ketoacidosis has occurred. For all other patients, inform them that JARDIANCE can cause potentially fatal ketoacidosis and that type 2 diabetes mellitus and pancreatic disorders (e.g., history of pancreatitis or pancreatic surgery) are risk factors.

Educate all patients on precipitating factors (such as insulin dose reduction or missed insulin doses, infection, reduced caloric intake, ketogenic diet, surgery, dehydration, and alcohol abuse) and symptoms of ketoacidosis (including nausea, vomiting, abdominal pain, tiredness, and labored breathing). Inform patients that blood glucose may be normal even in the presence of ketoacidosis.

Advise patients that they may be asked to monitor ketones. If symptoms of ketoacidosis 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 hypoglycemia has been reported when JARDIANCE is used with insulin secretagogues or insulin. Hypoglycemia may occur in pediatric patients regardless of concomitant antidiabetic treatment. Educate patients or caregivers on the signs and symptoms 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 the 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)]*.

Lower Limb Amputation
Counsel patients about the importance of routine preventative foot care. Instruct patients to monitor for new pain or tenderness, sores or ulcers, or infections involving the leg or foot and to seek medical advice immediately if such signs or symptoms develop *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

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 (5.8)]*.

Laboratory Tests
Inform patients that elevated glucose in urinalysis is expected when taking JARDIANCE *[see Drug Interactions (7)]*.

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 *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

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

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

Licensed from:
Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany

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®, EMPEROR-Reduced®, EMPEROR-Preserved®, and EMPA-KIDNEY® trademarks under license.

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

Copyright © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

COL8914OI212023

MEDICATION GUIDE
JARDIANCE® (jar DEE ans)
(empagliflozin tablets)
for oral use

What is the most important information I should know about JARDIANCE?

JARDIANCE can cause serious side effects, including:

- **Diabetic ketoacidosis (increased ketones in your blood or urine) in people with type 1 and other ketoacidosis.** JARDIANCE can cause ketoacidosis that can be life-threatening and may lead to death. Ketoacidosis is a serious condition which needs to be treated in a hospital. People with type 1 diabetes have a high risk of getting ketoacidosis. People with type 2 diabetes or pancreas problems also have an increased risk of getting ketoacidosis. Ketoacidosis can also happen in people who: are sick, cannot eat or drink as usual, skip meals, are on a diet high in fat and low in carbohydrates (ketogenic diet), take less than the usual amount of insulin or miss insulin doses, drink too much alcohol, have a loss of too much fluid from the body (volume depletion), or who have surgery. Ketoacidosis can happen even if your blood sugar is less than 250 mg/dL. Your healthcare provider may ask you to periodically check ketones in your urine or blood.
  Stop taking JARDIANCE and call your healthcare provider or get medical help right away if you get any of the following. If possible, check for ketones in your urine or blood, even if your blood sugar is less than 250 mg/dL:
  - nausea
  - vomiting
  - stomach-area (abdominal) pain
  - tiredness
  - trouble breathing
  - ketones in your urine or blood
- **Dehydration. JARDIANCE can cause some people to become dehydrated (the loss of body water and salt). Dehydration may cause you to feel dizzy, faint, light-headed, or weak, especially when you stand up (orthostatic hypotension). There have been reports of sudden worsening of kidney function in people who are taking JARDIANCE.** You may be at higher risk of dehydration if you:
  - take medicines to lower your blood pressure, including diuretics (water pills)
  - are on low sodium (salt) diet
  - have kidney problems
  - are 65 years of age or older

  Talk to your healthcare provider about what you can do to prevent dehydration including how much fluid you should drink on a daily basis. Call your healthcare provider right away if you reduce the amount of food or liquid you drink, for example if you are sick or you cannot eat, or start to lose liquids from your body, for example from vomiting, diarrhea or being in the sun too long.
- **Vaginal yeast infection.** Symptoms of a vaginal yeast infection include:
  - vaginal odor
  - white or yellowish vaginal discharge (discharge may be lumpy or look like cottage cheese)
  - vaginal itching
- **Yeast infection of the skin around the penis (balanitis or balanoposthitis).** Swelling of an uncircumcised penis may develop that makes it difficult to pull back the skin around the tip of the penis. Other symptoms of yeast infection of the penis include:
  - redness, itching, or swelling of the penis
  - foul smelling discharge from the penis
  - rash of the penis
  - pain in the skin around penis

  Talk to your healthcare provider about what to do if you get symptoms of a yeast infection of the vagina or penis. Your healthcare provider may suggest you use an over-the-counter antifungal medicine. Talk to your healthcare provider right away if you use an over-the-counter antifungal medication and your symptoms do not go away.

What is JARDIANCE?

JARDIANCE is a prescription medicine used to:

- reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure, when the heart cannot pump enough blood to the rest of your body.
- reduce the risk of further worsening of kidney disease, end-stage kidney disease (ESKD), death due to cardiovascular disease, and hospitalization in adults with chronic kidney disease.
- reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes and who also have known cardiovascular disease.
- lower blood sugar (glucose) along with diet and exercise in adults and children who are 10 years of age and older with type 2 diabetes.

JARDIANCE is not for use to lower blood sugar (glucose) in people with type 1 diabetes. It may increase their risk of diabetic ketoacidosis (increased ketones in blood or urine).

JARDIANCE is not for use to lower blood sugar (glucose) in people with type 2 diabetes who have severe kidney problems, because it may not work.

JARDIANCE is not for people with polycystic kidney disease, or who are taking or have recently received certain types of immunosuppressive therapy to treat kidney disease. JARDIANCE is not expected to work if you have these conditions.
It is not known if JARDIANCE is safe and effective in children under 10 years of age.

Who should not take JARDIANCE?

Do not take JARDIANCE if you:

- are allergic to empagliflozin or any of the ingredients in JARDIANCE. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in JARDIANCE. Symptoms of a serious allergic reaction to JARDIANCE may include:
  - rash
  - raised, red areas on your skin (hives)
  - swelling of your face, lips, mouth, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing

  If you have any of these symptoms, stop taking JARDIANCE and call your healthcare provider right away or go to the nearest hospital emergency room.

What should I tell my healthcare provider before taking JARDIANCE?

Before taking JARDIANCE, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have type 1 diabetes or have had diabetic ketoacidosis.
- have a decrease in your insulin dose.
- have a serious infection.
- have a history of infection of the vagina or penis.
- have a history of amputation.
- have kidney problems.
- have liver problems.
- have a history of urinary tract infections or problems with urination.
- are on a low sodium (salt) diet. Your healthcare provider may change your diet or your dose.
- are going to have surgery. Your healthcare provider may stop your JARDIANCE before you have surgery. Talk to your healthcare provider if you are having surgery about when to stop taking JARDIANCE and when to start it again.
- are eating less, or there is a change in your diet.
- are dehydrated.
- have or have had problems with your pancreas, including pancreatitis or surgery on your pancreas.
- drink alcohol very often or drink a lot of alcohol in the short term ("binge" drinking).
- have ever had an allergic reaction to JARDIANCE.
- are pregnant or plan to become pregnant. JARDIANCE may harm your unborn baby. If you become pregnant while taking JARDIANCE, tell your healthcare provider as soon as possible. Talk with your healthcare provider about the best way to control your blood sugar while you are pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. JARDIANCE may pass into your breast milk and may harm your baby. Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby if you are taking JARDIANCE. Do not breastfeed while taking JARDIANCE.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.
JARDIANCE may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how JARDIANCE works. Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take JARDIANCE?

- Take JARDIANCE exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take JARDIANCE by mouth 1 time in the morning each day, with or without food.
- Your healthcare provider will tell you how much JARDIANCE to take and when to take it. Your healthcare provider may change your dose if needed.
- Your healthcare provider may tell you to take JARDIANCE along with other diabetes medicines. Low blood sugar can happen more often when JARDIANCE is taken with certain other diabetes medicines. See **"What are the possible side effects of JARDIANCE?"**
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is almost time for your next dose, skip the missed dose and take the medicine at the next regularly scheduled time. Do not take two doses of JARDIANCE at the same time. Talk with your healthcare provider if you have questions about a missed dose.
- If you take too much JARDIANCE, call your healthcare provider or Poison Help line at 1-800-222-1222, or go to the nearest hospital emergency room right away.
- When taking JARDIANCE, you may have sugar in your urine, which will show up on a urine test.

- When your body is under some types of stress, such as fever, trauma (such as a car accident), infection, or surgery, the amount of diabetes medicine you need may change. Tell your healthcare provider right away if you have any of these conditions and follow your healthcare provider's instructions.
- Your healthcare provider may do certain blood tests before you start JARDIANCE and during treatment as needed.

What are the possible side effects of JARDIANCE?

JARDIANCE may cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about JARDIANCE?"**
- **Serious urinary tract infections.** Serious urinary tract infections that may lead to hospitalization have happened in people who are taking JARDIANCE. Tell your healthcare provider if you have any signs or symptoms of a urinary tract infection such as a burning feeling when passing urine, a need to urinate often, the need to urinate right away, pain in the lower part of your stomach (pelvis), or blood in the urine. Sometimes people also may have a fever, back pain, nausea or vomiting.
- **Low blood sugar (hypoglycemia).** In adults, if you take JARDIANCE with another medicine that can cause low blood sugar, such as a sulfonylurea or insulin, your risk of getting low blood sugar is higher. In children 10 years of age and older, the risk for low blood sugar is higher with JARDIANCE even if you do not use another medicine that can also lower blood sugar. The dose of your sulfonylurea medicine or insulin may need to be lowered while you take JARDIANCE.

  Signs and symptoms of low blood sugar may include:
  - headache
  - irritability
  - confusion
  - dizziness
  - drowsiness
  - hunger
  - shaking or feeling jittery
  - sweating
  - weakness
  - fast heartbeat
- **A rare but serious bacterial infection that causes damage to the tissue under the skin (necrotizing fasciitis) in the area between and around the anus and genitals (perineum).** Necrotizing fasciitis of the perineum has happened in people who take JARDIANCE. Necrotizing fasciitis of the perineum may lead to hospitalization, may require multiple surgeries, and may lead to death. **Seek medical attention immediately if you have a fever or you are feeling very weak, tired or uncomfortable (malaise), and you develop any of the following symptoms in the area between and around your anus and genitals:**
  - pain or tenderness
  - swelling
  - redness of skin (erythema)
- **Amputations. SGLT2 inhibitors may increase your risk of lower limb amputations.**

  You may be at a higher risk of lower limb amputation if you:
  - have a history of amputation
  - have had blocked or narrowed blood vessels, usually in your leg
  - have had diabetic foot infection, ulcers or sores

  Call your healthcare provider right away if you have new pain or tenderness, any sores, ulcers, or infections in your leg or foot. Talk to your healthcare provider about proper foot care.
- **Serious allergic reactions.** If you have any symptoms of a serious allergic reaction, stop taking JARDIANCE and call your healthcare provider right away or go to the nearest hospital emergency room. See **"Who should not take JARDIANCE?"**.

The most common side effects of JARDIANCE include:

- urinary tract infections
- yeast infections in females

These are not all the possible side effects of JARDIANCE. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store JARDIANCE?

- Store JARDIANCE at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- **Keep JARDIANCE and all medicines out of the reach of children.**

General information about the safe and effective use of JARDIANCE.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use JARDIANCE for a condition for which it is not prescribed. Do not give JARDIANCE to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about JARDIANCE that is written for health professionals.

What are the ingredients in JARDIANCE?

Active Ingredient: empagliflozin

Inactive Ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. In addition, the film coating contains the following inactive ingredients: hypromellose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide, and yellow ferric oxide.

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

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

Licensed from: Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany

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®, EMPEROR-Reduced®, EMPEROR-Preserved®, and EMPA-KIDNEY® trademarks under license.

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

Copyright © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

COL8914OI212023

For more information about JARDIANCE, including current prescribing information and Medication Guide, go to **www.jardiance.com**, scan the code, or call Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-542-6257.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: September 2023

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）	2023/9
用法・用量（2.2）	2023/9
用法・用量（2.3）	2023/6
用法・用量（2.4）	2023/9
警告及び使用上の注意（5.1）	2023/9
警告及び使用上の注意（5.4）	2023/6
警告及び使用上の注意（5.7）	2023/9

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。
- 成人心不全患者における心血管死及び心不全による入院のリスク低減。（1）
- 進行リスクのある成人慢性腎臓病患者における eGFR の持続的低下，末期腎疾患，心血管死，及び入院のリスクの低減。（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）
- 成人及び 10 歳以上の小児 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）

使用に関する制限事項：
- 1 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。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/分/1.73m^{2}未満の 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）
- 多嚢胞性腎患者又は腎疾患のために免疫抑制剤の静脈内投与又はプレドニゾン 45mg 超又は同等の薬剤を必要とするか，もしくは最近受けたことがある患者では，慢性腎臓病の治療には推奨されない。これらの集団において JARDIANCE の有効性は期待されない。（1）

用法・用量
- 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。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 10mg の経口投与であり，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 の 1 日 1 回経口投与に増量することができる。（2.2）
- 長期間の絶食を伴う大手術又は処置の前は，可能であれば 3 日以上にわたり JARDIANCE の投与を中断すること。（2.4）

剤形，含量

錠：10mg，25mg（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）

警告及び使用上の注意
- *1 型糖尿病患者における糖尿病性ケトアシドーシス及びその他のケトアシドーシス：*1 型糖尿病患者ではケトンのモニタリングを考慮し，ケトアシドーシスのリスクがある患者では必要に応じてケトンのモニタリングを検討すること。血糖値にかかわらず，ケトアシドーシスを評価し，ケトアシドーシスが疑われる場合は JARDIANCE の投与を中止すること。投与再開前にケトアシドーシスのリスク因子が消失していることをモニタリングすること。（5.1）
- *体液量減少：*JARDIANCE 投与開始前に，腎機能障害患者，老年者，又はループ利尿薬を服用中の患者においては，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）
- *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：*インスリン分泌促進薬又はインスリンを使用している成人患者では，低血糖のリスクが増加する可能性がある。10 歳以上の小児患者では，インスリンの使用にかかわらず，低血糖症のリスクが高いことが示されている。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（フルニエー壊疽）：*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）
- *下肢切断：*感染又は下肢潰瘍について患者をモニタリングし，適切な治療を開始すること（5.7）。
- *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。（5.8）

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った（6.1）。

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

薬物相互作用

ジャディアンスの薬物相互作用および臨床検査への影響に関する情報については，処方情報の全文を参照すること。（7）

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。（8.5）
- *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。（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。

2023 年 9 月改訂

処方情報全文：目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 JARDIANCE 投与開始前の検査
2.2 推奨用量
2.3 飲み忘れに関する推奨事項
2.4 外科手術のための一時的中断
3 剤形，含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 1 型糖尿病患者における糖尿病性ケトアシドーシスとその他のケトアシドーシス
5.2 体液量減少
5.3 尿路性敗血症及び腎盂腎炎
5.4 低血糖症

参照 ID：5248894

5.5 会陰壊死性筋膜炎（フルニエー壊疽）
5.6 性器真菌感染
5.7 下肢切断
5.8 過敏症反応
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 肝機能障害を有する患者
10 過量投与
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性，変異原性，受胎能低下
14 臨床試験
14.1 成人 2 型糖尿病患者を対象とした血糖コントロール試験
14.2 10 歳から 17 歳までの小児 2 型糖尿病患者を対象とした血糖コントロール試験
14.3 アテローム動脈硬化性心血管疾患を合併する成人 2 型糖尿病患者の心血管転帰
14.4 成人を対象とした心不全試験
14.5 成人を対象とした慢性腎臓病試験
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。**

参照 ID：5248894

処方情報全文

1　効能・効果

JARDIANCE は以下に適用される。

- 成人心不全患者における心血管死及び心不全による入院のリスク低減。
- 進行リスクのある成人慢性腎臓病患者における eGFR の持続的低下，末期腎疾患，心血管死，及び入院のリスクの低減。
- 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。
- 成人及び 10 歳以上の小児 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。

使用に関する制限事項

JARDIANCE は，1 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。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/分/1.73m^2 未満の 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。

JARDIANCE は，多嚢胞性腎患者又は腎疾患のために免疫抑制剤の静脈内投与又はプレドニゾン 45mg 超又は同等の薬剤を必要とするか，もしくは最近受けたことがある患者では，慢性腎臓病の治療には推奨されない*［「臨床試験」（14.5）参照］*。これらの集団において JARDIANCE の有効性は期待されない。

2　用法・用量

2.1 JARDIANCE 投与開始前の検査

- 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］*。
    - 血糖コントロール用途の使用は，eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満の患者においては推奨されない*［「特別な患者集団への投与」（8.6）参照］*。
- 体液量状態を評価すること。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*［「警告及び使用上の注意」（5.2）及び「特別な患者集団への投与」（8.5，8.6）参照］*。

2.2 推奨用量

成人及び 10 歳以上の小児患者における JARDIANCE の推奨用量を表 1 に示す。

表 1.　　JARDIANCE の推奨用量

対象集団	適応	推奨用量
成人	心不全患者における心血管死及び入院のリスク低減。	● 食事の有無に関して問わず，1 日 1 回朝に 10mg の経口投与
	進行リスクのある成人慢性腎臓病成人患者における eGFR の持続的低下，末期腎疾患，心血管死，及び入院のリスクの低減。	
	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低減	
	2 型糖尿病における血糖コントロール	● 食事の有無に関して問わず，1 日 1 回朝に 10mg の経口投与 ● 追加的な血糖コントロールを目的とする場合，1 日 1 回の 10mg 投与を忍容する患者においては用量を 1 日 1 回の 25mg 経口投与に増量することができる。
10 歳以上の小児患者	2 型糖尿病における血糖コントロール	● 食事の有無に関して問わず，1 日 1 回朝に 10mg の経口投与 ● 追加的な血糖コントロールを目的とする場合，1 日 1 回の 10mg 投与を忍容する患者においては用量を 1 日 1 回の 25mg 経口投与に増量することができる。

2.3 飲み忘れに関する推奨事項

- 患者に対して，服用を忘れた場合には，できるだけ早く服用するように指示すること。
- 次回用量を 2 倍にしないこと。

2.4 外科手術のための一時的中断

長期間の絶食を伴う大手術又は処置の前は，可能であれば 3 日以上にわたり JARDIANCE の投与を中断すること。JARDIANCE の投与は，患者が臨床的に安定し，経口摂取を再開してから再開すること *［「警告及び使用上の注意」（5.1）及び「臨床薬理」（12.2）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。
- 25 mg 錠は，淡黄色，楕円形，両凸のフィルムコート錠で，片面に「S25」，反対面に Boehringer Ingelheim のロゴが刻印されている。

4　禁忌

JARDIANCE は以下の患者では禁忌とされている：

- 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，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」（5.8）参照］*。

5　警告及び使用上の注意

5.1 1型糖尿病患者における糖尿病性ケトアシドーシスとその他のケトアシドーシス

1型糖尿病患者において，JARDIANCEは生命を脅かす事象である糖尿病性ケトアシドーシスのリスクを背景発生率を超えて有意に増加させる。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ナトリウム-グルコース共輸送体2（SGLT2阻害薬）投与患者において顕著に増加し，JARDIANCE投与患者において致死性ケトアシドーシスが発生した。JARDIANCEは，1型糖尿病患者の血糖コントロールには適応されない。

また，2型糖尿病や膵臓障害（膵炎や膵手術の既往など）もケトアシドーシスのリスク因子である。JARDIANCEを含むSGLT2阻害薬を使用している2型糖尿病患者において，ケトアシドーシスの致死的事象の市販後報告がある。

糖尿病性ケトアシドーシス又はその他のケトアシドーシスの誘発条件には，インスリンの減量又は投与忘れによるインスリン不足，急性発熱性疾患，カロリー摂取量の低下，ケトン食，手術，体液量減少，アルコール乱用などが含まれる。

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，及び息切れなどがある。診察時の血糖値は，糖尿病性ケトアシドーシスで通常予測される血糖値を下回ることがある（例：250 mg/dL未満）。ケトアシドーシス及び糖尿は，通常予想されるよりも長く持続する可能性がある。グルコースの尿中排泄は，JARDIANCE投与中止後3日間持続するが*［「臨床薬理」（12.2）参照］*，ケトアシドーシス及び／又は糖尿がSGLT2阻害薬の投与中止後6日間を超えて持続し，一部では2週間まで持続したという市販後報告がある。

1型糖尿病患者ではケトン体のモニタリングを検討し，その他の患者においても臨床状況からケトアシドーシスのリスクが示される場合にはケトン体のモニタリングを検討すること。重度の代謝性アシドーシスと一貫する徴候及び症状を呈する患者では，血糖値に関わらず，ケトアシドーシスを評価すること。ケトアシドーシスが疑われる場合には，JARDIANCEの投与を中止し，直ちに評価し，ケトアシドーシスが確認された場合には治療すること。JARDIANCE投与再開前にケトアシドーシスのリスク因子が消失していることをモニタリングすること。

患者がケトアシドーシスを発症しやすくなる可能性のある一時的な臨床的状況では，可能であればJARDIANCEの投与を中断すること。JARDIANCEの投与は，患者が臨床的に安定し，経口摂取を再開してから再開すること*［「用法・用量」（2.4）参照］*。

すべての患者に対して，ケトアシドーシスの徴候及び症状を説明し，認められた場合には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/分/1.73m^{2}未満），老年者，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。

参照ID：5248894

5.3 尿路性敗血症及び腎盂腎炎
JARDIANCE 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。
JARDIANCE による治療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 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。成人患者において，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可能性がある。10 歳以上の小児患者では，インスリンの使用にかかわらず，JARDIANCE による低血糖症のリスクが高くなることが認められている*［「副作用」（6.1）参照］*。

スルホニル尿素薬（又は他の併用インスリン分泌促進薬）又はインスリンの減量により，低血糖症のリスクを低減できる可能性がある。これらの併用薬を使用している患者及び小児患者に対して低血糖症のリスクを説明し，低血糖症の徴候及び症状について教育すること。

5.5 会陰壊死性筋膜炎（フルニエー壊疽）
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感染である会陰壊死性筋膜炎（フルニエー壊疽）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。

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 下肢切断
一部の SGLT2 阻害薬の臨床試験では，下肢切断の発現率に不均衡が認められている。4 件の JARDIANCE 転帰試験における下肢切断事象の発現率は，プラセボ群及び JARDIANCE 10 mg 又は 25 mg 群で，それぞれ，1000 患者年あたり 4.3 件及び 5.0 件であり，HR は 1.05（95% CI）（0.81，1.36）であった。

慢性腎臓病患者を対象とした心腎転帰に関する長期試験において*［「臨床試験」14.5 参照］*，下肢切断の発現率はプラセボ群において 1000 患者年あたり 2.9 件，JARDIANCE 10 mg 群において 1000 患者年あたり 4.3 件と報告された。足指及び中足の切断が最も多く（JARDIANCE 10 mg 群の下肢切断患者 28 例中 21 例），何例かでは膝の上下での切断が行われた。何例かの患者は複数の切断を受けていた。

切断が必要となる医学的誘発事象として最も頻度の高い事象は，末梢動脈疾患及び糖尿病性足感染（骨髄炎を含む）であった。切断のリスクは，ベースライン時に糖尿病性足病変，末梢動脈疾患（切断の既往歴を含む）又は糖尿病を有する患者において最も高かった。

定期的な予防的フットケアの重要性について患者に助言すること。JARDIANCE を投与中の患者は，糖尿病性足感染（骨髄炎を含む），下肢の新たな疼痛又は圧痛，びらん又は潰瘍の徴候及び症状についてモニタリングし，適切な治療を開始すること。

5.8 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。

- 1 型糖尿病患者における糖尿病性ケトアシドーシスとその他のケトアシドーシス*［「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］*
- 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」（5.8）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，成人及び 10 歳から 17 歳までの小児の 2 型糖尿病患者，成人心不全患者，成人慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験で評価されている。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。

<u>成人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験</u>
表 2 は，4 件の 24 週プラセボ対照試験及び 1 件の成人 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」（14.1）参照］*。

これらのデータは，JARDIANCE を投与された成人 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 86.8mL/分/1.73m^2）。

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 群で多く発現し，JARDIANCE 群の 2%以上に発現した副作用（低血糖症を除く）を表 2 に示す。

参照 ID：5248894

表 2.　　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 による治療を受けた成人 2 型糖尿病患者の 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	プラセボ（%）N=995	JARDIANCE 10 mg（%）N=999	JARDIANCE 25 mg（%）N=977
尿路感染 [a]	7.6	9.3	7.6
女性器真菌感染 [b]	1.5	5.4	6.4
上気道感染	3.8	3.1	4.0
排尿増加 [c]	1.0	3.4	3.2
脂質異常症	3.4	3.9	2.9
関節痛	2.2	2.4	2.3
男性器真菌感染 [d]	0.4	3.1	1.6
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 件の成人を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合データでは，体液量減少関連の副作用（［外来］血圧低下，収縮期血圧低下，脱水，低血圧，血液量減少症，起立性低血圧，失神など）は，プラセボ群の 0.3%，JARDIANCE 10 mg 群の 0.5%，JARDIANCE 25 mg 群の 0.3%で報告された。体液量減少のリスク患者では，JARDIANCE により低血圧リスクが高まる場合がある*［「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 件の成人を対象とした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 2 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。

成人 2 型糖尿病患者を対象とした血糖コントロールに関する臨床試験における低血糖症
試験別の成人における低血糖症の発現率を表 3 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。

参照 ID：5248894

表 3.　成人 2 型糖尿病患者[c]を対象とした血糖コントロールに関するプラセボ対照試験における全体[a]及び重度[b]の低血糖事象の発現率

単剤療法（24 週間）	**プラセボ（n=229）**	**JARDIANCE 10 mg（n=224）**	**JARDIANCE 25 mg（n=223）**
全体（%）	0.4	0.4	0.4
重度（%）	0	0	0
併用薬 メトホルミン（24 週間）	**プラセボ + メトホルミン（n=206）**	**JARDIANCE 10 mg + メトホルミン（n=217）**	**JARDIANCE 25 mg + メトホルミン（n=214）**
全体（%）	0.5	1.8	1.4
重度（%）	0	0	0
メトホルミン + スルホニル尿素薬との併用（24 週間）	**プラセボ（n=225）**	**JARDIANCE 10 mg + メトホルミン + スルホニル尿素薬（n=224）**	**JARDIANCE 25 mg + メトホルミン + スルホニル尿素薬（n=217）**
全体（%）	8.4	16.1	11.5
重度（%）	0	0	0
ピオグリタゾン + /- メトホルミンとの併用（24 週間）	**プラセボ（n=165）**	**JARDIANCE 10 mg + ピオグリタゾン + /- メトホルミン（n=165）**	**JARDIANCE 25 mg + ピオグリタゾン + /- メトホルミン（n=168）**
全体（%）	1.8	1.2	2.4
重度（%）	0	0	0
基礎インスリン + /- メトホルミンとの併用（18 週間[d]）	**プラセボ（n=170）**	**JARDIANCE 10 mg（n=169）**	**JARDIANCE 25 mg（n=155）**
全体（%）	20.6	19.5	28.4
重度（%）	0	0	1.3
MDI インスリン + /- メトホルミンとの併用（18 週間[d]）	**プラセボ（n=188）**	**JARDIANCE 10 mg（n=186）**	**JARDIANCE 25 mg（n=189）**
全体（%）	37.2	39.8	41.3
重度（%）	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はできないものとした。

成人 2 型糖尿病患者を対象とした血糖コントロールに関する臨床試験におけるその他の副作用

- *性器真菌感染*：併合した 5 件の成人を対象とした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。性器感染のため治験を中止した患者は，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 2 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 件の成人を対象とした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 2 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

参照 ID：5248894

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］*。

10 歳から 17 歳までの小児 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験
10 歳から 17 歳の小児 2 型糖尿病患者 157 例を対象とした試験では，JARDIANCE が 52 例に投与され，平均曝露期間は 23.8 週間であった*［「臨床試験」（14.2）参照］*。
食事療法及び運動療法の補助としての基礎療法は，メトホルミン（51%），メトホルミンとインスリンの併用（40.1%），インスリン（3.2%），又はなし（5.7%）があった。ベースライン時の平均 HbA1c は 8.0%，2 型糖尿病の平均罹病期間は 2.1 年であった。平均年齢は 14.5 歳（範囲：10～17 歳）であり，51.6%が 15 歳以上であった。約 50%が白人，6%がアジア人，31%が黒人又はアフリカ系アメリカ人，38%がヒスパニック系又はラテン系であった。平均 BMI は 36.0 kg/m^2，平均 BMI Z スコアは 3.0 であった。試験対象集団の約 25%が微量アルブミン尿又はマクロアルブミン尿であった。

インスリンの併用にかかわらず，低血糖症のリスクは，JARDIANCE を投与された小児患者で高かった。血糖値が 54 mg/dL 未満と定義された低血糖症は，JARDIANCE 群の 10 例（19.2%）及びプラセボ群の 4 例（7.5%）に発現した。重度の低血糖事象は発現しなかった（重度の低血糖は，炭水化物，グルカゴンの積極的な投与又は他の是正措置のために他者の介助を必要とする事象と定義された）。

成人心不全患者を対象とした臨床試験
EMPEROR-Reduced 又は EMPEROR-Preserved 心不全試験では，新たな副作用は特定されなかった。

成人慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験
慢性腎臓病患者における安全性プロファイルは，検討した適応全体で認められたものと概ね一致していた。慢性腎臓病患者を対象とした心腎転帰に関する長期試験において*［「臨床試験」14.5 参照］*，下肢切断の発現率はプラセボ群において 1000 患者年あたり 2.9 件，JARDIANCE 10 mg 群において 1000 患者年あたり 4.3 件と報告された*［「警告及び使用上の注意」（5.7）参照］*。

臨床試験における臨床検査値異常
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を有する成人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 0.1 mg/dL 及び-9.0 mL/分/1.73 m^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 を投与された成人に用量と関連した低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）増加が認められた。LDL-C は，プラセボ群では 2.3%，JARDIANCE 10 mg 群では 4.6%，JARDIANCE 25 mg 群では 6.5%増加した。LDL-C 濃度のベースライン平均値の範囲は，全投与群にわたり 90.3～90.6 mg/dL であった。

参照 ID：5248894

ヘマトクリット増加
併合した 4 件の成人を対象とした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。

*胃腸障害：*便秘
*感染症：*会陰壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽），尿路性敗血症，腎盂腎炎
*代謝および栄養障害：*ケトアシドーシス
*腎および尿路障害：*急性腎障害
*皮膚および皮下組織障害：*血管浮腫，皮膚反応（発疹，蕁麻疹など）

7 薬物相互作用
JARDIANCE との臨床的に関連のある相互作用については表 4 を参照。

表 4. 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。
リチウム	
臨床的影響	SGLT2 阻害薬との併用により，血清リチウム濃度が低下する可能性がある。
介入	JARDIANCE 投与中及び投与量変更の際には，血清リチウム濃度のモニタリングをより頻回に実施すること。
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。

参照 ID：5248894

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。

8　特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

リスクの要約

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

疾患に関連する母体及び／又は胚／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。

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 の有無や哺乳中の幼児に対する 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，哺乳中の幼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

2 型糖尿病における血糖コントロールを改善するための食事療法及び運動療法の補助療法としての JARDIANCE の安全性及び有効性は，10 歳以上の小児患者において確立されている。この適応における JARDIANCE の使用は，10 歳から 17 歳の小児 2 型糖尿病患者 157 例を対象とした，最長 52 週間の二重盲検実薬投与期間が設定された 26 週間の二重盲検プラセボ対照臨床試験及び小児薬物動態試験のエビデンスにより裏付けられている*［「臨床薬理」（12.3）及び「臨床試験」（14.2）参照］*。JARDIANCE を投与された小児患者の安全性プロファイルは，インスリンの併用にかかわらず，JARDIANCE が投与された小児患者で高かった低血糖症のリスクを除き，成人 2 型糖尿病患者で認められた安全性プロファイルと同様であった*［「警告及び使用上の注意」（5.4）及び「副作用」（6.1）参照］*。

2 型糖尿病における血糖コントロールを改善するための食事療法及び運動療法の補助療法としての JARDIANCE の安全性及び有効性は，10 歳未満の小児患者においては確立されていない。

以下のリスクの低減について，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。

- 心不全患者における心血管死及び心不全による入院
- 進行リスクのある慢性腎臓病患者における eGFR の持続的低下，末期腎疾患，心血管死，及び入院
- 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

参照 ID：5248894

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，老年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，EMPEROR-Preserved，及び EMPA-KIDNEY 試験において，65 歳以上の成人患者と 65 歳未満の成人患者との間で，安全性及び有効性に全体的な差は認められていない。EMPEROR-Reduced 試験において JARDIANCE の投与を受けた患者には 65 歳以上の患者 1188 例（64%），75 歳以上の患者 503 例（27%）が含まれた。EMPEROR-Preserved 試験において JARDIANCE の投与を受けた患者には 65 歳以上の患者 2402 例（80%），75 歳以上の患者 1281 例（43%）が含まれた。EMPA-KIDNEY 試験において JARDIANCE の投与を受けた患者には 65 歳以上の患者 2089 例（32%），75 歳以上の患者 1518 例（23%）が含まれた。

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 30～90 mL/分/1.73 m^2 未満）を有する成人 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」（14.1）参照］*。同試験で JARDIANCE を投与した成人患者 195 例の eGFR は 60～90 mL/分/1.73 m^2 であり，JARDIANCE を投与した 91 例の eGFR は 45～60 mL/分/1.73 m^2，JARDIANCE を投与した 97 例の eGFR は 30～45 mL/分/1.73 m^2 であった。JARDIANCE 25 mg の血糖低下効果は，腎機能が悪化した成人患者では低減した。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 30 mL/分/1.73 m^2 未満の場合には推奨されない。

JARDIANCE は，EMPA-REG OUTCOME 試験において，確定診断された心血管疾患を合併する成人 2 型糖尿病患者 7,020 例（eGFR30 mL/分/1.73 m^2 以上），EMPEROR-Reduced 及び EMPEROR-Preserved 試験では心不全患者計 9,718 例（eGFR 20 mL/分/1.73 m^2 以上），EMPA-KIDNEY 試験では慢性腎臓病の成人患者 6,609 例（eGFR 20～90 mL/分/1.73 m^2）を対象に評価された。これらの試験における eGFR サブグループ全体の安全性プロファイルは，既知の安全性プロファイルと一致していた*［「副作用」（6.1）及び「臨床試験」（14.3, 14.4, 14.5）参照］*。

JARDIANCE の有効性及び安全性試験では，eGFR が 20 mL/分/1.73 m^2 未満の患者又は血液透析患者は組み入れられなかった。EMPA-REG OUTCOME，EMPEROR-Reduced，EMPEROR-Preserved，及び EMPA-KIDNEY 試験へ組み入れられた成人患者では，eGFR の 20 mL/分/1.73 m^2 未満への悪化，あるいは血液透析の開始のための治療の中止は要求されなかった*［「臨床試験」（14.3，14.4，14.5）参照］*。

8.7 肝機能障害を有する患者

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

10　過量投与

参照 ID：5248894

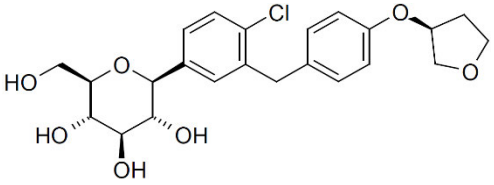
JARDIANCE の過量投与が発生した場合には，過量投与管理推奨事項についてポイズンヘルプライン（1-800-222-1222）又は医学毒物学者に問い合わせること。血液透析によるエンパグリフロジンの除去については試験されていない。

11　組成・性状

経口用 JARDIANCE 錠は，エンパグリフロジン（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。



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（コロイド状二酸化ケイ素，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，及び結晶セルロース）を含有する。さらに，フィルムコートはヒプロメロース，ポリエチレングリコール，タルク，酸化チタン，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 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，尿細管糸球体フィードバックの増加や糸球体内圧の低下，心臓の前後負荷の低下，交感神経活性の抑制など，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

<u>グルコースの尿中排泄</u>

2 型糖尿病患者では，エンパグリフロジン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 及びエンパグリフロジン 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。

<u>尿量</u>

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。

参照 ID：5248894

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
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。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には時間依存的な薬物動態特性はないと思われる。1 日 1 回投与後，定常状態で，血漿中 AUC の累積は 22%まで認められた。

吸収
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。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。

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-glucuronosyltransferases）の UGT2B7，UGT1A3，UGT1A8 及び UGT1A9 によるグルクロン酸抱合であった。

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
小児患者
エンパグリフロジンの薬物動態及び薬力学は，10 歳から 17 歳の小児 2 型糖尿病患者を対象に検討されている。エンパグリフロジン 10 mg 及び 25 mg の経口投与の曝露は，成人患者で観察された範囲内であった。

参照 ID：5248894

年齢，ボディ・マス・インデックス，性別及び人種の影響
年齢，ボディ・マス・インデックス（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。

肝機能障害患者
Child-Pugh 分類に従った軽度，中等度及び重度肝機能障害を有する成人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。

腎機能障害患者
軽度腎機能障害（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上，90 mL/分/1.73 m^2 未満），中等度腎機能障害（eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 以上，60 mL/分/1.73 m^2 未満），及び重度腎機能障害（eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満）を有する成人 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，中等度腎機能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患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。

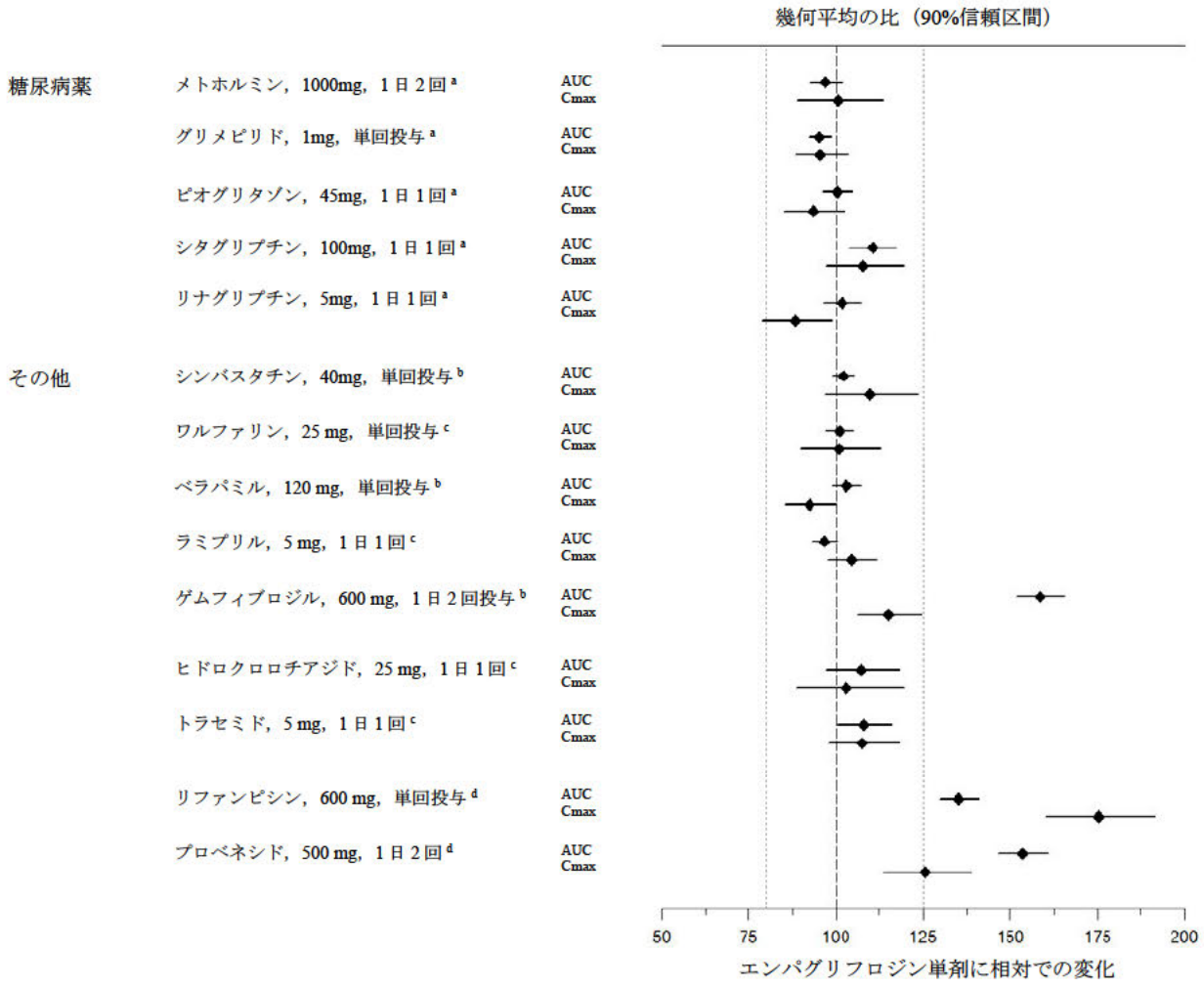
<u>薬物相互作用試験</u>
薬物相互作用の in vitro 評価
エンパグリフロジンは，CYP450 アイソフォームを阻害又は不活性化，あるいは誘発しない。*In vitro* データにより，ヒトにおけるエンパグリフロジン代謝の主要経路が，ウリジン 5'二リン酸グルクロン酸転移酵素の UGT1A3，UGT1A8，UGT1A9 及び UGT2B7 によるグルクロン酸抱合であることが示された。エンパグリフロジンは，UGT1A1，UGT1A3，UGT1A8，UGT1A9，又は UGT2B7 を阻害しない。従って，主要な CYP450 アイソフォーム又は UGT1A1，UGT1A3，UGT1A8，UGT1A9 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。

エンパグリフロジンは，P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌抵抗タンパク（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 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。

参照 ID：5248894

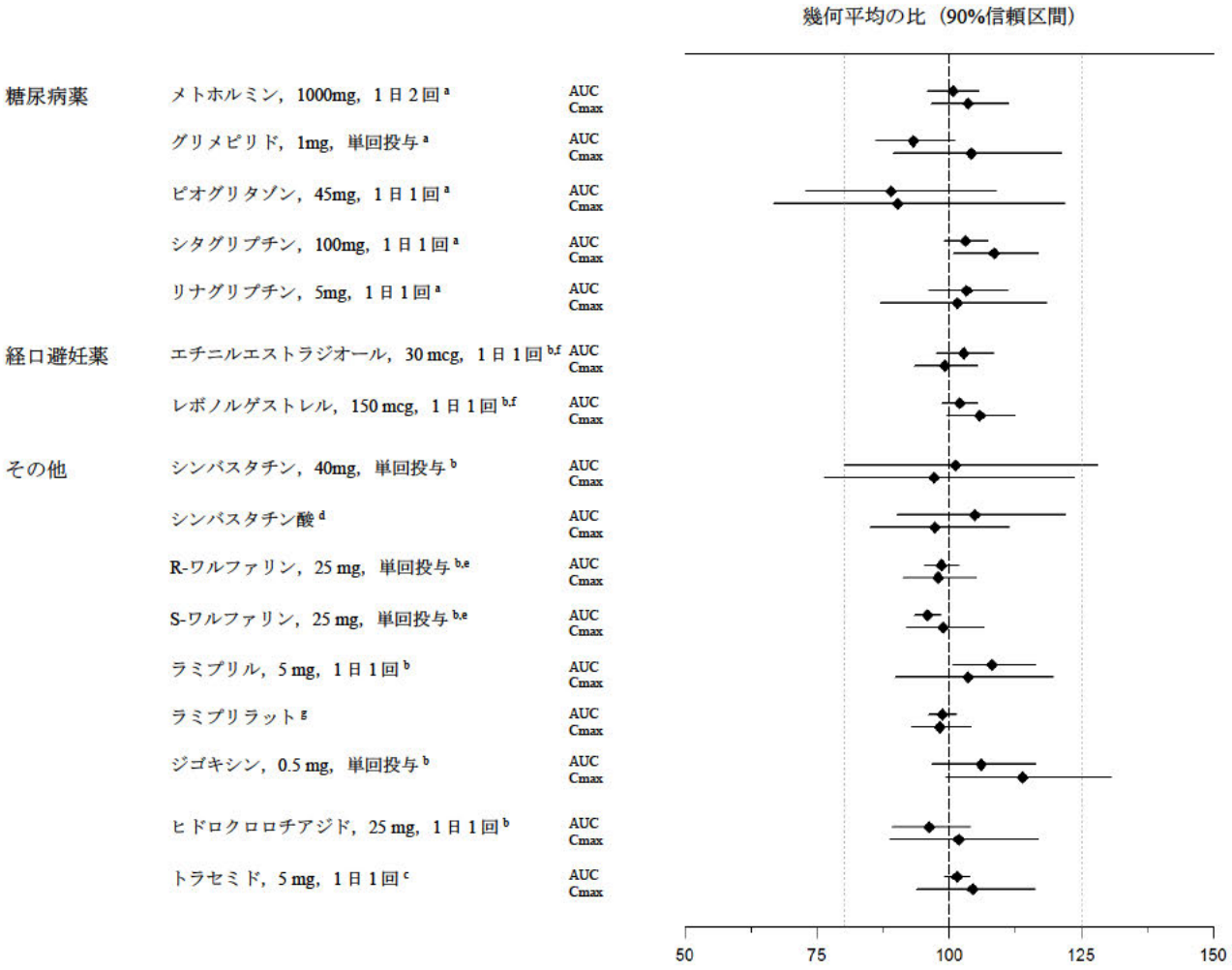
図 1.　AUC 及び C_{max} 幾何平均の比の 90%信頼区間で示すエンパグリフロジン薬物動態に対する各薬物の影響（基準線は 100%を示す［80%～125%］）



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）。

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。

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 $tk^{+/-}$マウスリンパ腫試験，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

14.1 成人 2 型糖尿病患者を対象とした血糖コントロール試験

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。

成人 2 型糖尿病患者では，JARDIANCE 投与はプラセボと比べ，ヘモグロビン A1C（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 単剤療法の有効性が検討された。

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%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（FPG）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 5 及び図 3 参照）。

参照 ID：5248894

表 5.　　JARDIANCE のプラセボ対照単剤療法試験の第 24 週の結果

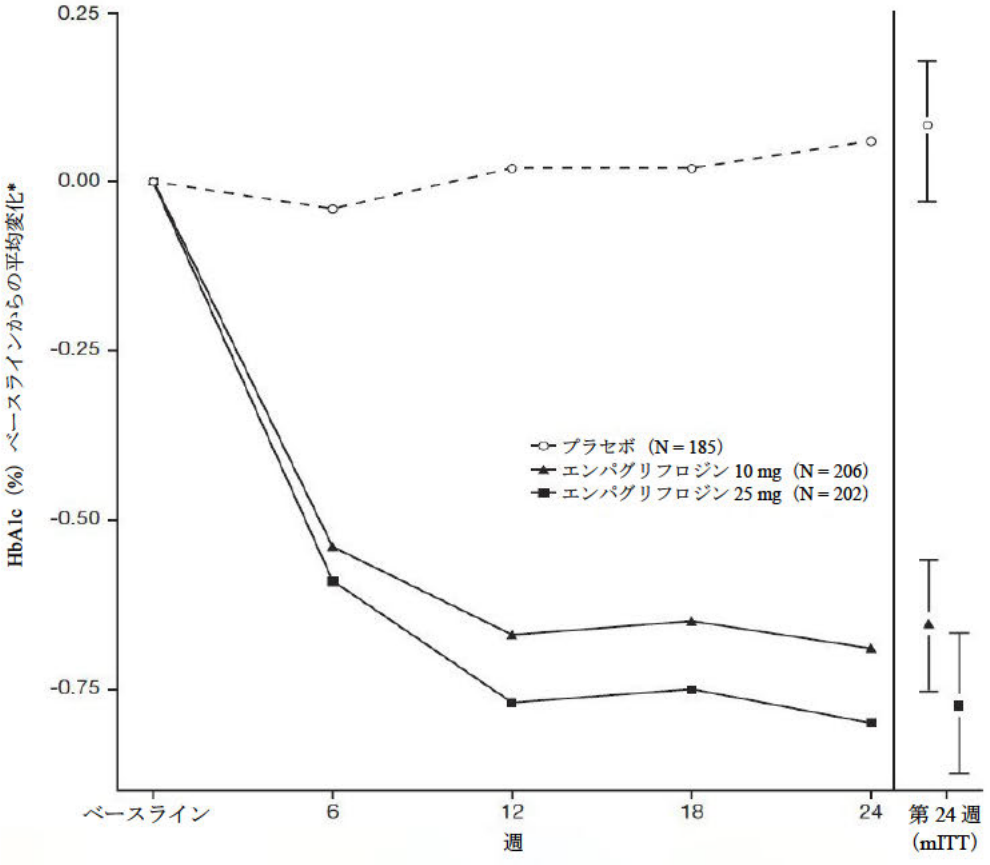
	JARDIANCE 10mg N=224	JARDIANCE 25mg N=224	プラセボ N=228
HbA1c（%）[a]			
ベースライン（平均）	7.9	7.9	7.9
ベースラインからの変化（調整平均）	-0.7	-0.8	0.1
プラセボとの差（調整平均）（97.5%信頼区間）	-0.7[b] (-0.9, -0.6)	-0.9[b] (-1.0, -0.7)	--
HbA1c＜7%に達した患者［n（%）］	72 (35%)	88 (44%)	25 (12%)
FPG（mg/dL）[c]			
ベースライン（平均）	153	153	155
ベースラインからの変化（調整平均）	-19	-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] Modified ITT 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 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 = 223，JARDIANCE 25 mg，n = 223，プラセボ，n = 226

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 6 参照）。

表 6.　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 10mg N=217	JARDIANCE 25mg N=213	プラセボ 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] Modified ITT 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を個々の単剤投与と比較した。

参照 ID：5248894

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 7 参照）。

表 7.　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 8 参照）。

表 8.　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 10mg N=225	JARDIANCE 25mg N=216	プラセボ 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［n（%）］	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] Modified ITT 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

<u>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</u>

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。

<u>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</u>

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 1545 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 HbA1c 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。

参照 ID：5248894

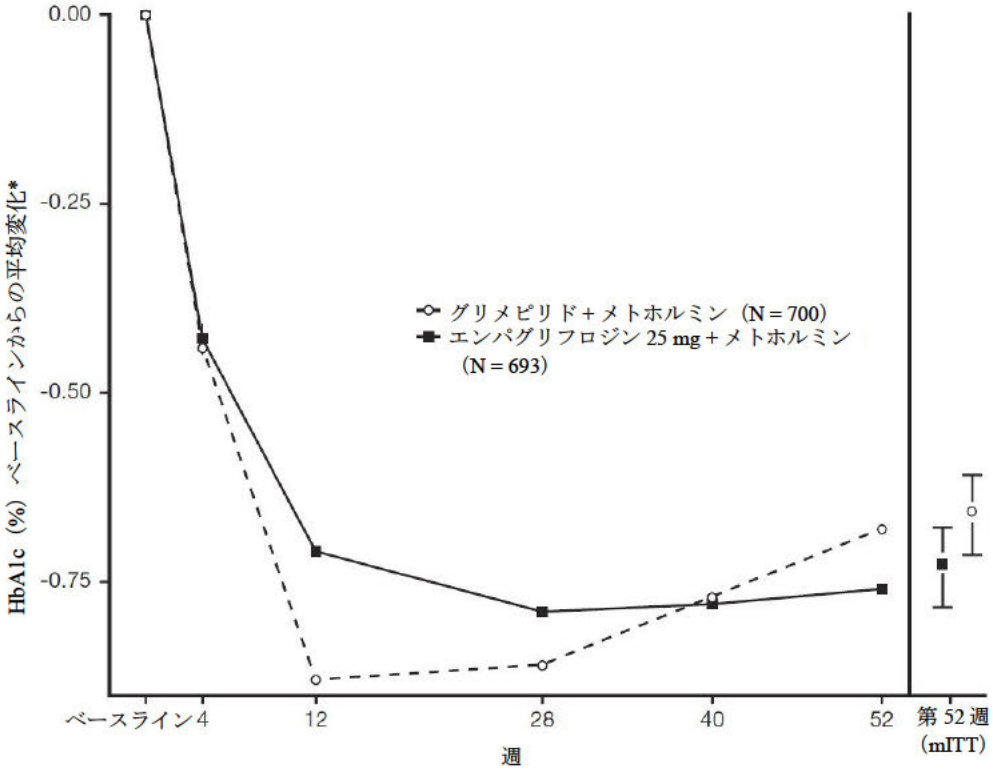
第 52 週において，JARDIANCE 25 mg 及びグリメピリド投与により HbA1c 及び FPG が低下した（表 9，図 4 参照）。JARDIANCE 25 mg 投与群とグリメピリド投与群間に認められたエフェクトサイズの違いにより，所定の非劣性マージン 0.3%を除外した。グリメピリドの 1 日の平均用量は 2.7 mg で，米国の最大承認用量は 1 日 8 mg である。

表 9.　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 N=765	**グリメピリド 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
グリメピリドとの差（調整平均）（95%信頼区間）	-5.9[c] (-6.3, -5.5)	--

[a] Modified ITT 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 の 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，グリメピリド，n = 779

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 25 mg 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）。

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，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10参照）。

表10.　　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 10mg N=165	JARDIANCE 25mg N=168	プラセボ 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［n（%）］	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] Modified ITT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。

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。

参照ID：5248894

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 HbA1c 及び FPG の統計的に有意な低下が認められた（表 11 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。

表 11.　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 10mg N=169	**JARDIANCE 25mg N=155**	**プラセボ N=170**	**JARDIANCE 10mg N=169**	**JARDIANCE 25mg N=155**	**プラセボ N=170**
HbA1c（%）[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，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)
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率（%）（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] Modified ITT 解析集団。第 18 週及び第 78 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，21.3%，30.3%及び 21.8%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 78 週でそれぞれ，32.5%，38.1%及び 42.4%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 HbA1c，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 HbA1c，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

参照 ID：5248894

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。

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 HbA1c の統計的に有意な低下が認められた（表 12 参照）。

表 12.　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 N=186	JARDIANCE 25 mg N=189	プラセボ 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。試験の最直前データ（LOCF）により第 18 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，23.7%，22.8%及び 23.4%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，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/分/1.73 m^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 投与の有効性を評価した。試験集団は軽度腎機能障害（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上 90 mL/分/1.73 m^2 未満）290 例，中等度腎機能障害（eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/1.73 m^2 未満）374 例及び重度腎機能障害（eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満）74 例から構成された。中等度腎機能障害患者計 194 例のベースライン eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 以上 45 mL/分/1.73 m^2 未満，180 例のベースライン eGFR が 45 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/1.73 m^2 未満であった。

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 13 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。

参照 ID：5248894

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 HbA1c 最小二乗平均の変化はベースライン eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上 90 mL/分/1.73 m^2 未満，45 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/1.73 m^2 未満，30 mL/分/1.73 m^2 以上 45 mL/分/1.73 m^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 HbA1c 最小二乗平均の変化は，ベースライン eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上 90 mL/分/1.73 m^2 未満，45 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/1.73 m^2 未満，及び 30 mL/分/1.73 m^2 以上 45 mL/分/1.73 m^2 未満の患者でそれぞれ，0.1%，-0.1%及び 0.2%であった。

表 13.　2 型糖尿病及び腎機能障害を有する成人患者への 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
HbA1c	
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（HbA1c：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/分/1.73 m^2 以上 90 mL/分/1.73 m^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 HbA1c 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」（2.1，2.2）及び「特別な患者集団への投与」（8.6）参照］*。

14.2　10 歳から 17 歳までの小児 2 型糖尿病患者を対象とした血糖コントロール試験

DINAMO 試験（NCT03429543）は，26 週間，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，JARDIANCE の有効性を評価するために最長 52 週間の二重盲検実薬投与期間を設けられた。試験にはコントロール不良の 2 型糖尿病（HbA1c 6.5～10.5%）を有する 10 歳から 17 歳の小児患者が組み入れられた。インスリン療法併用又は併用なしでのメトホルミン（1 日 1000 mg 以上又は最大耐量）による治療を受けた患者，及びメトホルミン療法に対する不耐性の既往を有する患者が組み入れられた。患者は，26 週間の 3 つの投与群（JARDIANCE 10 mg，ジペプチジルペプチダーゼ-4［DPP-4］阻害薬，又はプラセボ）に無作為割付された。JARDIANCE 10 mg 群において第 12 週に HbA1c<7.0%を達成しなかった患者については，第 14 週に 2 回目の無作為化割付が実施され，10mg の用量を継続するか，25mg に増量した。プラセボ群の患者は，第 26 週に JARDIANCE 投与群（10mg 又は 25 mg）又は DPP-4 阻害薬投与群のいずれかに再度無作為割付された。

計 157 例に JARDIANCE（10mg 又は 25mg、N=52），DPP-4 阻害薬（N=52），又はプラセボ（N=53）が投与された。食事療法及び運動療法の補助としての基礎療法は，メトホルミン（51%），メトホルミンとインスリンの併用（40.1%），インスリン（3.2%），又はなし（5.7%）があった。ベースライン時の平均 HbA1c は 8.0%，2 型糖尿病の平均罹病期間は 2.1 年であった。平均年齢は 14.5 歳（範囲：10～17 歳）であり，51.6%が 15 歳以上であった。約 50%が白人，6%がアジア人，31%が黒人又はアフリカ系アメリカ人，38%がヒスパニック系又はラテン系であった。平均 BMI は 36.0 kg/m^2，平均 BMI Z スコアは 3.0 であった。eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の患者は試験に組み入れられなかった。試験対象集団の約 25%が微量アルブミン尿又はマクロアルブミン尿であった。

参照 ID：5248894

第 26 週において，JARDIANCE による治療はベースラインからの HbA1c 低下においてプラセボよりも優れていた（表 14 参照）。

表 14.　10 歳から 17 歳の小児 2 型糖尿病患者を対象とした JARDIANCE のメトホルミン及び／又はインスリンとの併用療法又は JARDIANCE の単独療法のプラセボ対照試験における 26 週目の結果 [a]

	JARDIANCE 10 mg 及び 25 mg	プラセボ
HbA1c（%）[b]		
患者数	n=52	n=53
ベースライン（平均）	8.0	8.1
ベースラインからの変化 [c]	-0.2	0.7
プラセボとの差 [c]（95%信頼区間）	-0.8[e] (-1.5, -0.2)	--
FPG（mg/dL）[b, d]		
患者数	n=48	n=52
ベースライン（平均）	154	159
ベースラインからの変化 [c]	-19	17
プラセボとの差 [c]（95%信頼区間）	-36 (-60.7, -10.7)	--

[a] Modified intent-to-treat 集団（無作為割付され，投与を受け，かつベースラインが得られたすべての患者）
[b] 500 回の反復でのプラセボウォッシュアウト法を用いた欠測データの多重補完 HbA1c（JARDIANCE 群 5 例（9.6%），プラセボ群 3 例（5.7%）），FPG（JARDIANCE 群 4 例（8.3%），プラセボ群 2 例（3.8%））について補完
[c] ベースライン値及びベースライン時の年齢層（15 歳未満又は 15 歳以上 18 歳未満）で補正した共分散分析（ANCOVA）からの最小二乗平均
[d] 逐次検定手順の一部ではなく，統計的有意性については評価しなかった。
[e] p 値=0.0116（両側）

14.3 アテローム動脈硬化性心血管疾患を合併する成人 2 型糖尿病患者の心血管転帰

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），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/分/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薬（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

参照 ID：5248894

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。

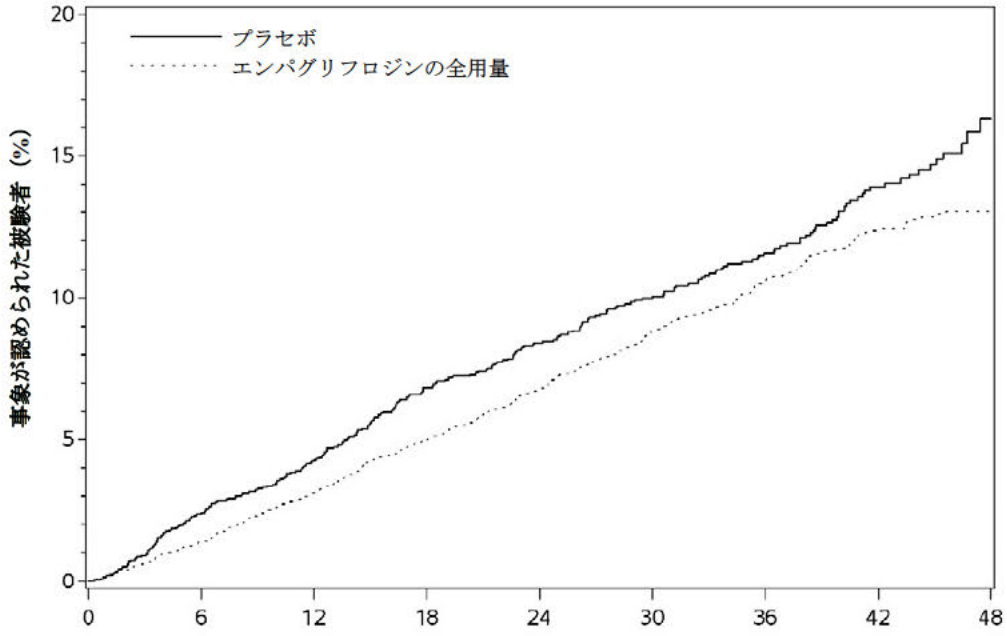
JARDIANCE により，心血管死，非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中の主要複合評価項目の初回発現のリスクが有意に低下した（HR：0.86，95%CI：0.74，0.99）。エンパグリフロジンに無作為割付された被験者では，治療効果は心血管死リスクの有意な低下によるものであり（HR：0.62，95%CI：0.49，0.77），非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中のリスクに変化はなかった（表 15 及び図 5，6 参照）。用量 10 mg 及び 25 mg のエンパグリフロジンの結果は統合した用量群の結果と一致していた。

表 15.　　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（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)

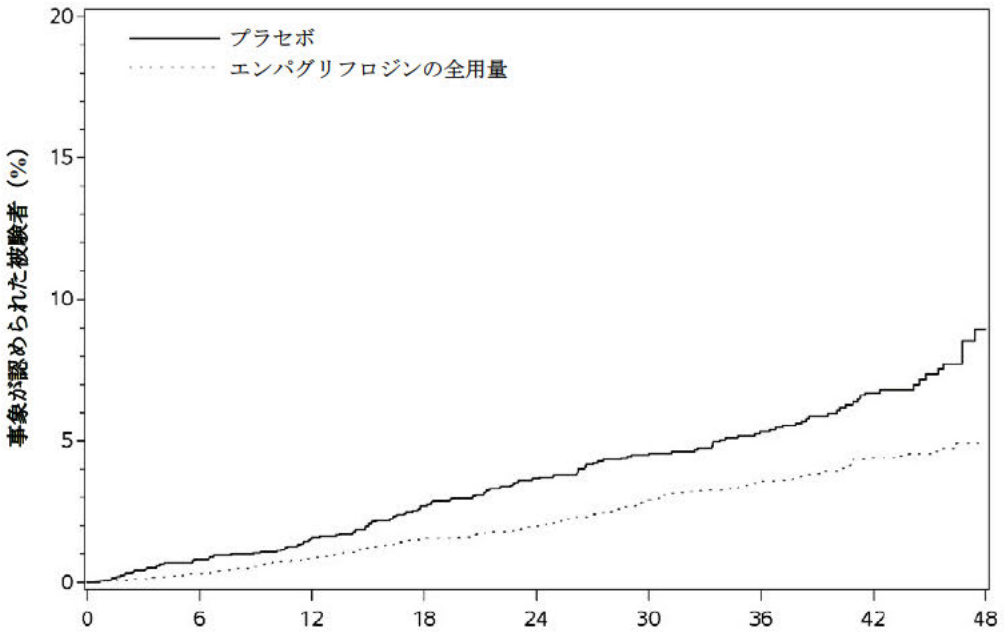
[a] 治験薬投与例（治験薬投与を 1 回以上行った被験者）
[b] 優越性の p 値（両側）：0.04
[c] 事象の合計数

図 5.　　初回の MACE の推定累積発生率



リスクがある被験者									
プラセボ	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166
エンパグリフロジンの全用量	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370

図 6.　　心血管死の推定累積発生率



リスクがある被験者									
プラセボ	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177
エンパグリフロジンの全用量	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414

参照 ID：5248894

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%）。

14.4 成人を対象とした心不全試験

EMPEROR-Reduced 試験（NCT03057977）は，心不全の標準療法の補助療法としての JARDIANCE の有効性を評価することを目的として，左室駆出率（LVEF）が 40%以下の慢性心不全（New York Heart Association［NYHA］機能分類 II～IV）を有する成人患者を対象に実施された二重盲検試験であった。

3730 例の患者のうち，1863 例が JARDIANCE 10 mg 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 ヵ月まで追跡された。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 62 mL/分/1.73 m^2 であり，尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）中央値は 22 mg/g であった。患者の約半数（52%）は eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上，24%は 45 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/m^2 未満，19%は 30 mL/分/1.73 m^2 以上 45 mL/分/m^2 未満，5%は 20 mL/分/1.73 m^2 以上 30 mL/分/m^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（CV）死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。初回及び再発 HHF 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，初回及び再発 HHF の発生リスクを低下した（表 16，図 7 及び 8 参照）。

参照 ID：5248894

表 16.　　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 HHF[a]	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)	
HHF[a]	342 (18.3%)	246 (13.2%)	0.69 (0.59, 0.81)	
	事象数			
初回及び再発 HHF[c]	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
[c] 心血管死を考慮した関節フレイルモデル

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

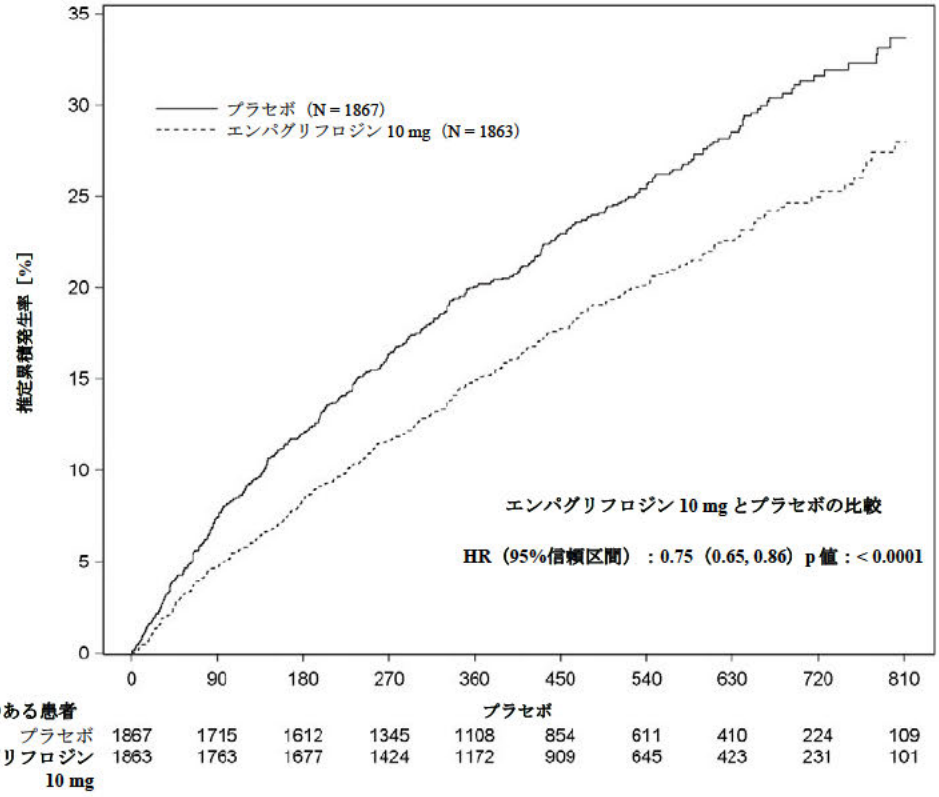
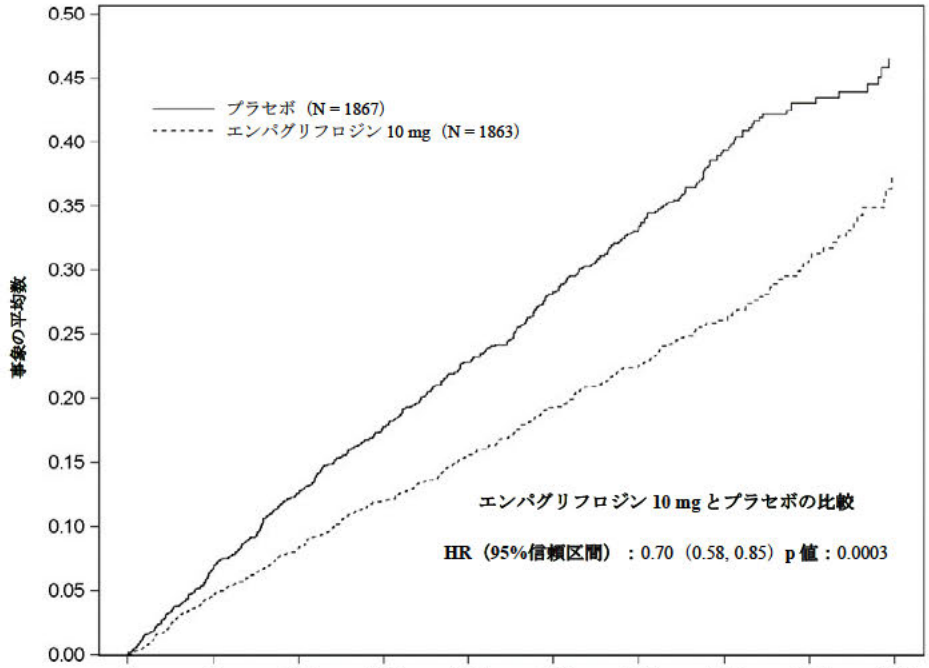


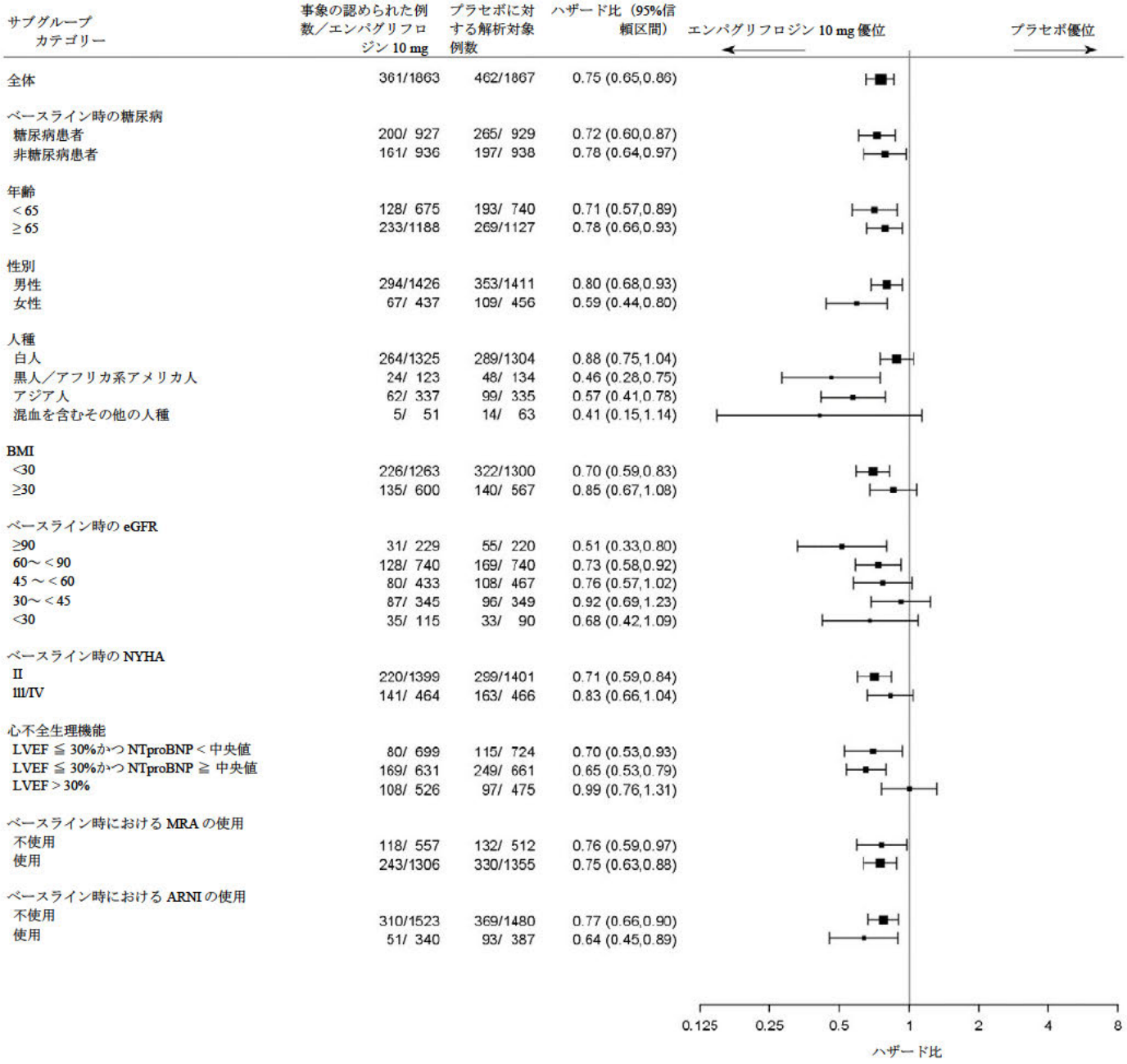
図 8.　　心不全（初回及び再発）による入院までの期間



リスクのある患者										
プラセボ	1867	1820	1762	1526	1285	1017	732	497	275	135
エンパグリフロジン 10 mg	1863	1826	1768	1532	1283	1008	732	495	272	118

主要複合評価項目の結果は，事前に規定されたサブグループ間で概ね一致していた（図 9 参照）。

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%：NT-proBNP 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%以下の患者よりも高い NT-proBNP 閾値を満たすことが要求された。

EMPEROR-Preserved 試験（NCT03057951）は，心不全の標準療法の補助療法としてのJARDIANCE の有効性を評価することを目的として，LVEF が 40%を超える NYHA 機能分類 II～IV の慢性心不全成人患者を対象に実施された二重盲検試験であった。

5988 例の患者のうち，2997 例が JARDIANCE 10 mg 群，2991 例がプラセボ群に無作為化割付され，追跡期間中央値 26 ヵ月まで追跡された。試験対象集団の平均年齢は 72 歳（範囲：22～100 歳），55%は男性，45%は女性であり，43%は 75 歳以上であった。試験対象集団の約 76%は白人，14%はアジア人，4%は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。

無作為化時において，患者の 82%は NYHA クラス II，18%はクラス III，0.3%はクラス IV であった。EMPEROR-Preserved 試験の対象集団には，LVEF が 50%未満（33.1%），LVEF が 50%～60%未満（34.4%），及び LVEF が 60%以上（32.5%）の患者が含まれた。ベースライン時の平均 eGFR は 61 mL/分/1.73 m^2 であり，尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）中央値は 21 mg/g であった。患者の約半数（50%）は eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上，26%は 45 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/m^2 未満，19%は 30 mL/分/1.73 m^2 以上 45 mL/分/m^2 未満，5%は 20 mL/分/1.73 m^2 以上 30 mL/分/m^2 未満であった。

ベースライン時において，患者の 81%が ACE 阻害薬，ARB，又は ARNI，86%がβブロッカー，38%が MRA，86%が利尿薬による治療を受けていた。

主要評価項目は，心血管死又は HHF のいずれかの初回発現までの期間であった。初回及び再発 HHF 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，初回及び再発 HHF の発生リスクを低下した（表 17，図 10 及び 11 参照）。

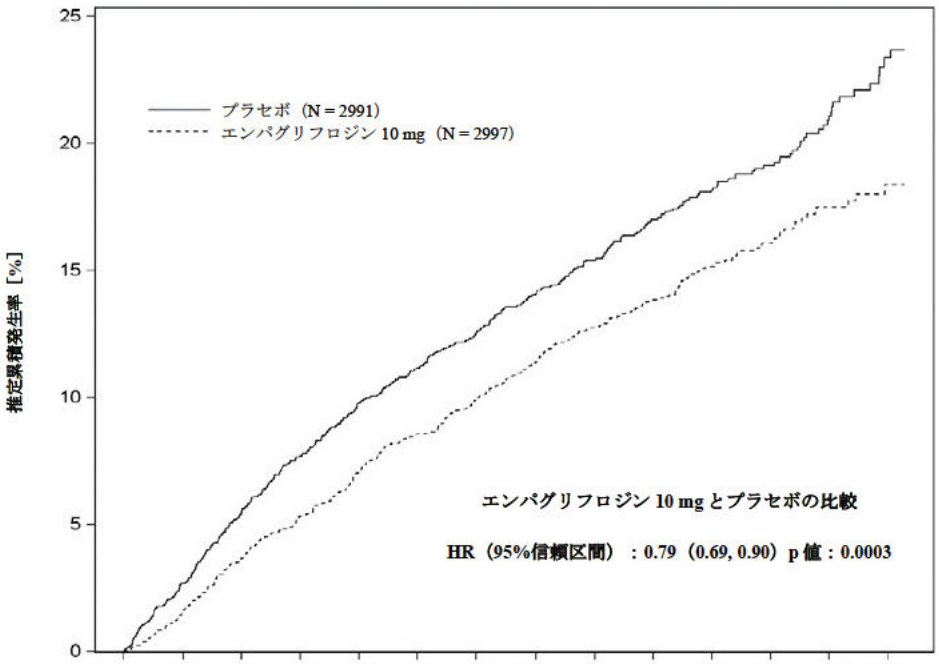
表 17.　　主要複合評価項目，各構成要素，及び重要な副次評価項目に関する治療効果

	プラセボ N=2991	**JARDIANCE 10 mg N=2997**	**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 HHF[a]	511 (17.1%)	415 (13.8%)	0.79 (0.69, 0.90)	0.0003
心血管死 [a, b]	244 (8.2%)	219 (7.3%)	0.91 (0.76, 1.09)	
HHF[a]	352 (11.8%)	259 (8.6%)	0.71 (0.60, 0.83)	
	事象数			
初回及び再発 HHF[c]	541	407	0.73 (0.61, 0.88)	0.0009

[a] 初回発現までの期間
[b] 入院後の死亡を含む
[c] 心血管死を考慮した関節フレイルモデル

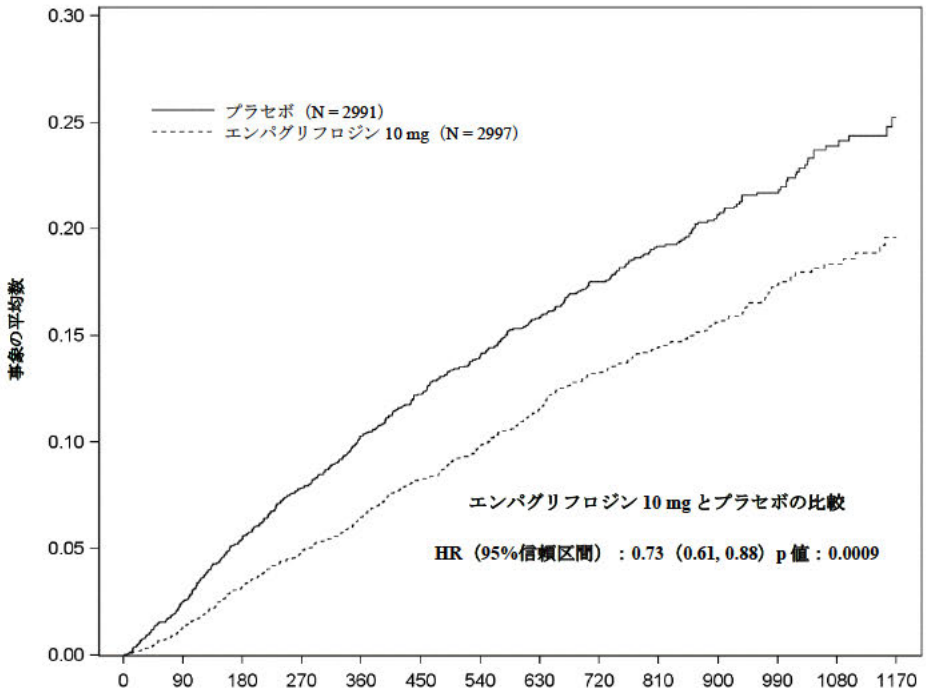
参照 ID：5248894

図 10.　　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



リスクのある患者														
プラセボ	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400	187
エンパグリフロジン 10 mg	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402	192

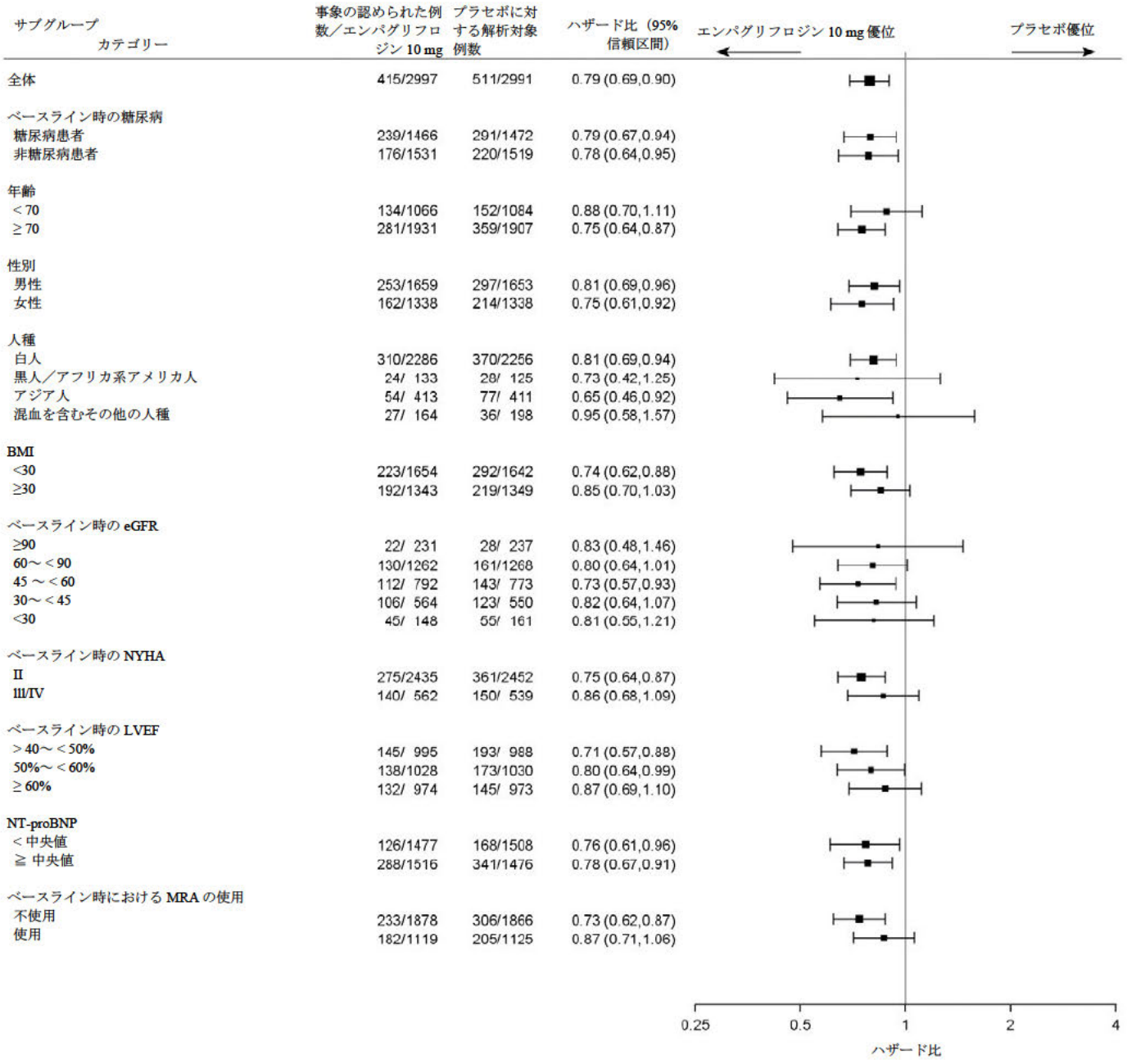
図 11.　　心不全（初回及び再発）による入院までの期間



リスクのある患者														
プラセボ	2991	2945	2901	2855	2816	2618	2258	1998	1695	1414	1061	747	448	213
エンパグリフロジン 10 mg	2997	2962	2913	2869	2817	2604	2247	1977	1684	1429	1081	765	446	216

主要複合評価項目の結果は，事前に規定されたサブグループ間で一致していた（図 12 参照）。

図 12.　主要複合評価項目（心血管死又は心不全による入院）に関する治療効果のサブグループ解析（EMPEROR-Preserved 試験）



14.5 成人を対象とした慢性腎臓病試験

EMPA-KIDNEY 試験（NCT03594110）は，慢性腎疾患（eGFR が 20 mL/分/1.73 m^2 以上 45 mL/分/m^2 未満又は，eGFR が 45 mL/分/1.73 m^2 以上 90 mL/分/m^2 未満で，尿中アルブミン/クレアチニン比（以下「UACR」）が 200 mg/g 以上）を有する成人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。本試験では，多発性嚢胞腎疾患を有する患者，又はスクリーニング前 3 ヵ月以内に免疫抑制剤の静脈内投与を必要とした，又はスクリーニング時におけるプレドニゾン（又は同等の薬剤）の用量が 45mg を超えていた患者は除外された。本試験の主要目的は，腎疾患進行又は心血管死までの時間に対する，適切な場合における RAS 阻害薬療法を含む標準治療の補助薬としてのエンパグリフロジンの効果を評価することであった。

計 6609 例の患者が JARDIANCE 10 mg 又はプラセボ群へ均等に無作為化割付され，追跡期間中央値 24 ヵ月まで追跡された。

試験対象集団の平均年齢は 63 歳（範囲：18～94 歳）であり，67%が男性であった。試験対象集団の約 58%は白人，36%はアジア人，4%は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。患者の約 44%が 2 型糖尿病に罹患していた。

ベースライン時の平均 eGFR は 37 mL/分/1.73m^2，患者の 21%は 45 mL/分/1.73 m^2 以上，44%は 30 mL/分/1.73 m^2 以上 45 mL/分/m^2 未満，35%は 30 mL/分/1.73 m^2 未満であった。UACR 中央値は 329 mg/g であり，20%が 30 mg/g 未満，28%が 30 mg/g 以上 300 mg/g 以下，52%が 300 mg/g 超であった。患者の約 1%がベースライン時に 1 型糖尿病に罹患していた。最も一般的な CKD の病因は，糖尿病性腎症／糖尿病性腎臓病（31%），糸球体疾患（25%），高血圧／腎血管疾患（22%），及びその他／不明（22%）であった。

ベースライン時に，患者の 85%が ACE 阻害薬又は ARB，64%がスタチン，34%が抗血小板薬による治療を受けていた。

JARDIANCE は，eGFR が 40%以上持続的低下，eGFR が 10 mL/分/1.73 m^2 未満に持続的に低下，末期腎疾患への進行，心血管死又は腎臓死の主要複合評価項目のリスク低減においてプラセボよりも優れていた。治療効果は，eGFR の 40%以上の持続的低下，eGFR 10 mL/分/1.73 m^2 未満に持続的に低下，末期腎疾患への進行，及び心血管死を反映していた。試験における腎死は少数であった。また，JARDIANCE は，初回及び再入院リスクを低下させたが（表 18 及び図 13 参照），入院の理由に関して収集された情報は，ベネフィットをさらに明らかにするためには不十分であった。

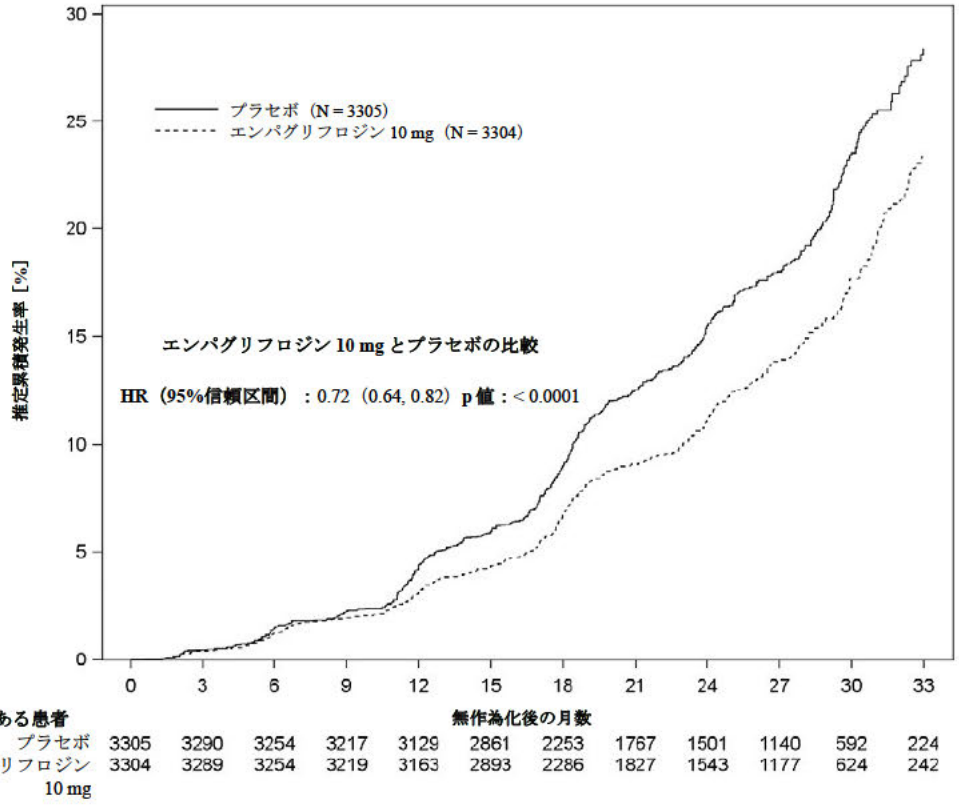
参照 ID：5248894

表 18.　　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=3305	JARDIANCE 10 mg N=3304	プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）	p 値
	患者数（%）			
eGFR の 40%以上の持続的低下，eGFR 10 mL/分/1.73 m^2 未満に持続的に低下，ESKD[a]，又は心血管もしくは腎死の複合評価項目（初回発現までの期間）	558 (16.9)	432 (13.1)	0.72 (0.64, 0.82)	<0.0001
eGFR の 40%以上の持続的低下	474 (14.3)	359 (10.9)	0.70 (0.61, 0.81)	
ESKD[a] 又は eGFR 10 mL/分/1.73 m^2 未満に持続的に低下	221 (6.7)	157 (4.8)	0.69 (0.56, 0.84)	
腎死[b]	4 (0.1)	4 (0.1)		
心血管死	69 (2.1)	59 (1.8)	0.84 (0.60, 1.19)	
	事象数			
初回及び再入院[c]	1,895	1,611	0.86 (0.78, 0.95)	0.0025

CV=心血管，eGFR=推定糸球体濾過率，ESKD=末期腎疾患
[a] ESKD は，維持血液透析の開始又は腎移植と定義される。
[b] 腎死の事象数が少なく、ハザード比を高い信頼性で算出することはできなかった。
[c] 入院の理由に関して収集された情報は，ベネフィットをさらに明らかにするためには不十分であった。

図 13.　　主要複合評価項目の初回発現までの時間，eGFR の 40%以上の持続的低下，eGFR 10 mL/分/1.73 m^2 未満に持続的に低下，ESKD，又は腎死もしくは心血管死

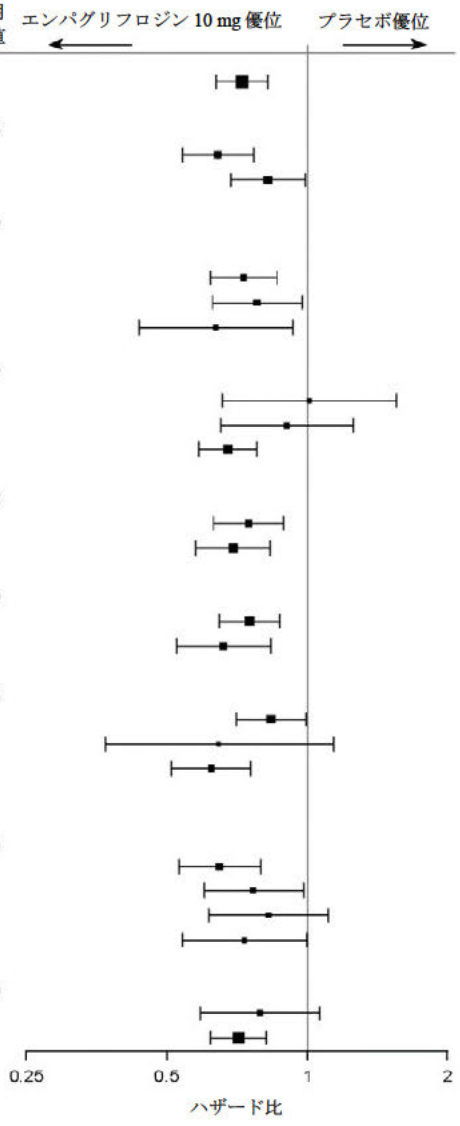


参照 ID：5248894

主要複合評価項目の結果は，eGFR カテゴリー，腎臓病の根本的原因，糖尿病の状態，RAS 阻害薬の背景使用を含む，事前に規定された検討したサブグループ間で概ね一致していた（図 14 参照）。主要複合評価項目に対する JARDIANCE の治療効果は，アルブミン尿が極めて低いレベルの患者では認められなかったが，これらの患者では事象数が少なかった。

図 14.　主要複合評価項目（eGFR の 40%以上の持続的低下，eGFR 10 mL/分/1.73 m^2未満に持続的に低下，ESKD，又は腎死もしくは心血管死）に対する治療効果の部分集団解析（EMPA-KIDNEY）

サブグループ カテゴリー	事象の認められた例数／解析対象例数 エンパグリフロジン 10 mg	 プラセボ	ハザード比（95%信頼区間）	相互作用 p 値
全体	432/3304	558/3305	0.72 (0.64,0.82)	
ベースライン時の糖尿病				0.0598
糖尿病患者	218/1525	306/1515	0.64 (0.54,0.77)	
非糖尿病患者	214/1779	252/1790	0.82 (0.68,0.99)	
ベースライン eGFR（CKD-EPI）［mL/分/1.73 m^2］				0.7800*
<30	247/1131	317/1151	0.73 (0.62,0.86)	
30～＜45	140/1467	175/1461	0.78 (0.62,0.97)	
≥45	45/ 706	66/ 693	0.64 (0.44,0.93)	
ベースライン UACR［mg/g］				0.0174*
正常（＜30）	42/ 665	42/ 663	1.01 (0.66,1.55)	
微量アルブミン尿（30～≤300）	67/ 927	78/ 937	0.91 (0.65,1.26)	
マクロアルブミン尿（＞300）	323/1712	438/1705	0.67 (0.58,0.78)	
年齢［歳］				0.5392
<65	231/1501	288/1501	0.75 (0.63,0.89)	
≥65	201/1803	270/1804	0.69 (0.58,0.83)	
性別				0.3620
男性	307/2207	394/2210	0.75 (0.65,0.87)	
女性	125/1097	164/1095	0.66 (0.52,0.83)	
人種				0.0833
白人	245/1939	273/1920	0.83 (0.70,0.99)	
黒人／アフリカ系アメリカ人	20/ 128	31/ 134	0.65 (0.37,1.14)	
アジア人	163/1194	245/1199	0.62 (0.51,0.76)	
混血を含むその他の人種	4/ 43	9/ 52	NC.	
腎疾患の既往歴				0.5578
糖尿病性腎臓病	161/1032	223/1025	0.65 (0.53,0.80)	
糸球体疾患	117/ 853	142/ 816	0.77 (0.60,0.98)	
高血圧／腎血管疾患	82/ 706	96/ 739	0.82 (0.61,1.11)	
その他／不明	72/ 713	97/ 725	0.73 (0.54,1.00)	
RAS 阻害薬				0.5159
不使用	81/ 473	98/ 508	0.79 (0.59,1.06)	
使用	351/2831	460/2797	0.71 (0.62,0.82)	



*=傾向検定

参照 ID：5248894

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）。

1 型糖尿病患者における糖尿病性ケトアシドーシスとその他のケトアシドーシス
1 型糖尿病患者に対して，JARDIANCE を使用すると生命を脅かす糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが上昇する可能性があること，及び JARDIANCE の使用で致死的なケトアシドーシスが発現していることを伝えること。その他のすべての患者に対して，JARDIANCE は致死的なケトアシドーシスを引き起こす可能性があり，2 型糖尿病及び膵臓障害（膵炎又は膵手術の既往など）がリスク因子であることを患者に伝えること。

ケトアシドーシスの誘発因子（インスリンの減量又は投与忘れ，感染症，カロリー摂取量の低下，ケトン食，外科手術，脱水，アルコール乱用など）及び症状（悪心，嘔吐，腹痛，疲労，努力性呼吸など）についてすべての患者を教育すること。ケトアシドーシスが発現しても血糖値が正常である可能性があることを患者に説明すること。

ケトンのモニタリングが求められる可能性があることを患者に説明すること。ケトアシドーシスの症状が発現したら，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提供すること。そのような症状が発現した場合には，担当医師に医学的助言を求めるように患者に助言すること*［「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又はインスリンと併用した場合において低血糖症が報告されていることを患者に説明すること。小児では，糖尿病治療薬の併用にかかわらず，低血糖症が発現する可能性がある。低血糖症の徴候及び症状について患者又は介護者を教育すること［*「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 投与により会陰の壊死性感染（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）が特に包皮非切除者，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*］。

下肢切断
定期的な予防的フットケアの重要性について患者に助言すること。患者に対して，下肢又は足の新たな疼痛又は圧痛，びらん又は潰瘍，感染症についてモニタリングし，そのような徴候又は症状が発現した場合には直ちに医師の診察を受けるように指導すること［*「警告及び使用上の注意」 (5.7）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」 (5.8）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［*「薬物相互作用」 (7）参照*］。

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［*「用法・用量」 (2.3）参照*］。

参照 ID：5248894

供給元：
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

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

ライセンス元：
Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany

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®，EMPEROR-Reduced®，及び EMPEROR-Preserved®，及び EMPA-KIDNEY®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。

著作権© 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH
無断複写・転載を禁ず

COL8914OI212023