第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	エンパグリフロジン
剤形・含量：	錠剤 ・ 10mg
文書名：	1.7 同種同効品一覧表
文書作成日：	10 January 2024

Proprietary confidential information
© 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次.....2
1.　同種同効品一覧表.....3

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品について表 1.7: 1 に示す。

表 1.7: 1 同種同効品一覧表

販売名	ジャディアンス錠 10mg，同錠 25mg	ケレンディア錠 10mg，同錠 20mg	カナグル錠 100mg	フォシーガ錠 5mg，同錠 10mg
一般名	エンパグリフロジン	フィネレノン	カナグリフロジン	ダパグリフロジン
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	バイエル薬品株式会社	田辺三菱製薬株式会社	アストラゼネカ株式会社
効能又は効果	〈ジャディアンス錠 10mg・25mg〉 2 型糖尿病 〈ジャディアンス錠 10mg〉 慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。 慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。	2 型糖尿病 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く	2 型糖尿病 1 型糖尿病 慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。 慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
添付文書改訂日	製造販売承認事項一部変更申請時添付文書案（下線部追加）	2023 年 9 月改訂（第 5 版）	2023 年 11 月改訂（第 3 版）	2023 年 11 月改訂（第 5 版）

＊2023年9月改訂(第5版)
2023年6月改訂(第4版)

最新の添付文書を参照すること

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
フィネレノン錠
処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
87219

	承認番号	販売開始
錠10mg	30400AMX00176000	2022年6月
錠20mg	30400AMX00177000	2022年6月

ケレンディア®錠 10mg
ケレンディア®錠 20mg

Kerendia tablets 10mg/20mg

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

D6

2．禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
＊2.2 イトラコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、コビシスタットを含有する製剤、クラリスロマイシン、エンシトレルビルを投与中の患者[10.1、16.7.3参照]
2.3 本剤投与開始時に血清カリウム値が5.5mEq/Lを超えている患者[高カリウム血症を増悪させるおそれがある。]
2.4 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者[9.3.1、16.6.2参照]
2.5 アジソン病の患者[本剤の作用により病態を悪化させるおそれがある。]

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ケレンディア錠10mg	ケレンディア錠20mg
有効成分	1錠中フィネレノン10mg含有	1錠中フィネレノン20mg含有
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、タルク	
	三二酸化鉄	黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ケレンディア錠10mg	ケレンディア錠20mg
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	淡赤色	淡黄色
外形		
長径	10mm	10mm
短径	5mm	5mm
厚さ	3.4mm	3.4mm
質量	136mg	136mg
識別コード	10 FI	20 FI

4．効能又は効果

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病
ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬による治療が適さない場合を除き、これらの薬剤が投与されている患者に投与すること。
5.2 本剤投与によりeGFRが低下することがあることから、eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者には、リスクとベネフィットを考慮した上で、本剤投与の適否を慎重に判断すること。[8.2、9.2.1参照]
5.3 日本人部分集団では、国際共同第Ⅲ相試験(試験16244)の主要評価項目の腎複合エンドポイントにおいて、本剤のプラセボに対するハザード比は0.911であった一方で、国際共同第Ⅲ相試験(試験16244)の主要評価項目の構成要素の腎不全、及び国際共同第Ⅲ相試験(試験17530)の副次評価項目の腎複合エンドポイントにおいては、本剤のプラセボに対するハザード比が1を上回った。試験の対象となった全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある。[17.1.1、17.1.2参照]
5.4「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(原疾患、併用薬、腎機能、アルブミン尿等)を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.1、17.1.2参照]

6．用法及び用量

通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。
eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg
eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 投与開始又は再開、増量から4週間後、その後も定期的に血清カリウム値及びeGFRを測定し、表に従って用量を調節すること。[8.1、8.2参照]

血清カリウム値(mEq/L)	用量調節
4.8以下の場合	20mg1日1回の場合：維持 10mg1日1回の場合：20mg1日1回に増量(ただし、eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合に限る。)
4.8超5.5以下の場合	維持
5.5超の場合	中止

投与中止後、血清カリウム値が5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から投与を再開することができる。
7.2 10mg錠と20mg錠の生物学的同等性は示されていないため、20mgを投与する際には10mg錠を使用しないこと。[16.1.3参照]

8．重要な基本的注意

8.1 高カリウム血症があらわれることがあるので、原則として血清カリウム値が4.8mEq/L以下の患者に投与開

始し、投与開始又は再開、増量から4週後に血清カリウム値及びeGFRを測定し、その後も定期的に測定すること。また、投与開始時の血清カリウム値が4.8mEq/L超の患者では、血清カリウム値及び患者の状態に応じて投与開始から4週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。[7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]

8.2 本剤の投与開始初期に、eGFRが低下することがあるので、腎機能の悪化に注意して投与すること。[5.2、7.1、9.2.1参照]

8.3 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血清カリウム値が5.0mEq/L超5.5mEq/L以下の患者

本剤投与の適否を慎重に判断すること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 高カリウム血症の発現リスクが高い患者

以下のような患者では、より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

・eGFR低値
・血清カリウム高値
・高カリウム血症の既往歴

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

本剤投与によりeGFRが低下することがあることから、eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者には本剤投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本剤の投与を中止すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[5.2、8.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験で除外されている。[2.4、16.6.2参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者

患者の状態に応じて、より頻回に血清カリウム値を測定すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で催奇形性(重複大動脈弓)がヒトの約25倍、胚・胎児毒性(胎児体重の減少)が約19倍、受胎能への影響(卵巣重量の低値)が約17倍の全身曝露量で認められた。また、動物実験(ラット)において、児に妊娠中の曝露によると考えられる軽度の自発運動量増加がヒトの約4倍の母動物への全身曝露量で認められた。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験(ラット、静脈内投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。また、ラットの母動物においてヒトの約4倍の全身曝露量で、授乳期の児に明らかな有害作用(死亡率の増加)が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4により代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール(イトリゾール) ＊リトナビル含有製剤(ノービア、カレトラ、パキロビッド) アタザナビル(レイアタッツ) ダルナビル(プリジスタ、プリジスタナイーブ) ホスアンプレナビル(レクシヴァ) コビシスタット含有製剤(ゲンボイヤ、スタリビルド、シムツーザ、プレジコビックス) クラリスロマイシン(クラリス、クラリシッド) ＊エンシトレルビル(ゾコーバ) [2.2 、16.7.3参照]	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	CYP3Aを強く阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度のCYP3A阻害剤 エリスロマイシン ベラパミル フルコナゾール等 弱いCYP3A阻害剤 アミオダロン フルボキサミン等 [16.7.1-16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、特に本剤開始時及び用量調節時は血清カリウム値等患者の状態を慎重に観察すること。	CYP3Aを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール エファビレンツ ミトタン セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等 [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が著しく低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	CYP3Aを誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
スピロノラクトン トリアムテレン カンレノ酸カリウム エプレレノン エサキセレノン	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、治療上必要と判断される場合にのみ併用すること。併用する場合には、血清カリウム値をより頻回に測定するなど患者の状態を慎重に観察すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。あるいは本剤の中断を考慮すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	CYP3Aを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛薬 インドメタシン等	腎機能障害患者では高カリウム血症があらわれるおそれがある。	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることにより糸球体ろ過量が減少し、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある。	明確な機序は不明であるが、ミトタンの薬効を類薬(スピロノラクトン)が阻害するとの報告がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カリウム血症(8.8%)

[8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
代謝および栄養障害		低ナトリウム血症、高尿酸血症
血管障害	低血圧	
臨床検査	糸球体ろ過率減少	

13. 過量投与

タンパク結合率が約90%のため、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。[16.3参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

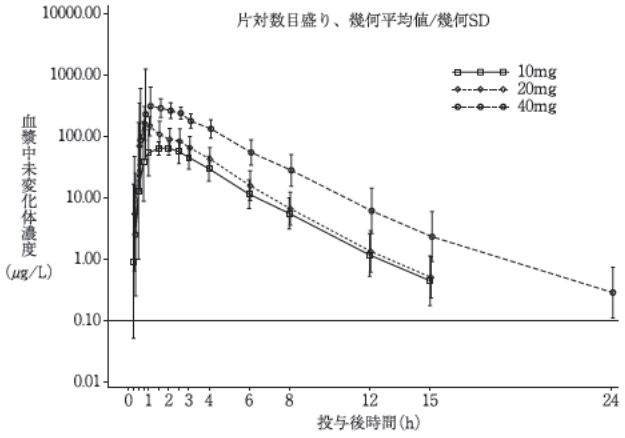
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人被験者27例(各投与群9例)にフィネレノン10、20及び40mg[注]を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与0.75～1.00時間後にCmaxに達した後、2～3時間の消失半減期で低下した。



Dose (mg)	AUC (μg·h/L)	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	t1/2 (h)
10	279/35.0	123/39.3	1.00 (0.5-2.5)	2.06/23.6
20	445/36.8	213/30.8	0.75 (0.5-1.5)	1.97/21.8

Dose (mg)	AUC (μg·h/L)	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	t1/2 (h)
40	1220/34.5	483/49.8	0.75 (0.5-2.0)	2.64/20.3

幾何平均値/幾何CV%、n=9、※：中央値(範囲)

16.1.2 反復投与

日本人健康成人被験者27例(各投与群9例)にフィネレノン10及び20mgを1日2回、並びに40mg1日1回[注)]を反復経口投与したとき、初回投与時と比較してフィネレノンの薬物動態特性に大きな変化はなく、血漿中フィネレノンのAUCτ,mdは用量比例的に増加した。最終投与時のAUCτ,mdは初回投与時の1.33～1.53倍であった。

16.1.3 生物学的同等性試験

日本人健康男性被験者36例を対象にフィネレノン錠10mg2錠、及びフィネレノン錠20mg1錠をそれぞれ絶食下で単回経口投与したときの主要な薬物動態パラメータ、並びにAUC(0-tlast)及びCmaxの幾何平均値の比(10mg×2錠/20mg×1錠)を以下に示す。[7.2参照]

製剤	AUC(0-tlast) (μg·h/L)	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	t1/2 (h)
10mg×2錠	526/27.6	279/25.4	0.5 (0.25-1.5)	1.90/23.5
20mg×1錠	493/28.5	237/37.8	0.5 (0.5-2)	1.85/24.0
比の点推定値(%) (90%信頼区間)	106.84 (102.55-111.31)	117.66 (106.26-130.27)	—	—

幾何平均値/幾何CV%、n=36、※：中央値(範囲)

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人被験者15例にフィネレノン5mg[注)]を空腹時に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは44%であった(外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康成人被験者18例にフィネレノン20mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時投与時と比較してAUCは21%増加し、Cmaxは19%低下した(外国人データ)。

16.3 分布

健康成人被験者15例にフィネレノン注射剤1mg[注)]を単回静脈内投与した際の、分布容積は52.6Lであった(外国人データ)。*In vitro*試験におけるフィネレノンのヒト血漿タンパク結合率は91.7%であり、主に血清アルブミンに結合した。[13.参照]

16.4 代謝

ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、フィネレノンは主にCYP3A4により代謝され、CYP2C8の寄与も認められた。ヒト血漿中における主代謝物は4種類認められ、フィネレノンのジヒドロピリジン部分が酸化されピリジンとなった代謝物M-1a及びM-1b、引き続きメチル基が水酸化された代謝物M-2a、更に酸化を受けたカルボン酸代謝物M-3aであった。いずれの主代謝物も薬理活性は認められなかった。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人被験者4例に[^{14}C]フィネレノン経口液剤10mgを単回経口投与したとき、投与後10日までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の約80%及び約20%が排泄された(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度(クレアチニンクリアランス：60～89mL/min)の腎機能障害を有する被験者6例にフィネレノン10mgを単回経口投与したとき、フィネレノンのAUC及びCmaxは、腎機能が正常な被験者と比較して大きく変化しなかった(AUC：15%低下、Cmax：22%増加)。

中等度(クレアチニンクリアランス：30～59mL/min、11例)及び重度(クレアチニンクリアランス：～29mL/min、9例)の腎機能障害を有する被験者にフィネレノン10mgを単回経口投与したとき、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者のAUCは、腎機能が正常な被験者に比べてそれぞれ51%及び36%増加し、Cmaxはそれぞれ13%増加及び8%低下した(外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度(Child-Pugh分類A)の肝機能障害を有する被験者9例にフィネレノン5mg[注)]を単回経口投与したとき、フィネレノンのAUC及びCmaxは、健康成人被験者と比較して変化しなかった(AUC：8%増加、Cmax：4%低下)。

中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する被験者9例にフィネレノン5mg[注)]を単回経口投与したとき、フィネレノンのAUCは、健康成人被験者と比較して38%増加した。Cmaxは健康成人被験者と比較して変化しなかった(0.9%低下)(外国人データ)。

なお、重度の肝機能障害患者における検討は実施していない。[2.4、9.3.1、9.3.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 エリスロマイシン

健康成人被験者15例を対象にエリスロマイシン500mgを1日3回4日間反復投与した翌日にフィネレノン1.25mg[注)]を併用投与したとき、フィネレノンのAUC及びCmaxは、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ248%及び88%増加した(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 ベラパミル

健康成人被験者13例を対象にベラパミル120mgを1日目に1回投与した後、2日目、3日目及び4日目にベラパミル240mgを1日1回3日間反復投与し、4日目のベラパミル投与(最終投与)の6時間後にフィネレノン5mg[注)]を単回経口投与したとき、フィネレノンのAUC及びCmaxは、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ170%及び122%増加した(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 母集団薬物動態解析又は生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、フィネレノンと強いCYP3A阻害剤のイトラコナゾール及びクラリスロマイシンを併用投与したとき、フィネレノンのAUCはそれぞれ531%及び428%増加、Cmaxはそれぞれ137%及び125%増加することが推定された。母集団薬物動態解析の結果、フィネレノンと弱いCYP3A阻害剤のアミオダロンを併用投与したとき、フィネレノンのAUCは21%増加することが推定された。

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、フィネレノンと強いCYP3A誘導剤のリファンピシン及び中等度のCYP3A誘導剤のエファビレンツを併用投与したとき、フィネレノンのAUCはそれぞれ93%及び81%低下、Cmaxはそれぞれ86%及び68%低下することが推定された。[2.2、10.1、10.2参照]

16.7.4 その他の薬剤

(1)ゲムフィブロジル

健康成人被験者16例を対象にゲムフィブロジル600mgを1日2回4日間反復投与した翌日にゲムフィブロジル600mgを投与し、その1時間後にフィネレノン10mgを投与したとき、フィネレノンのAUC及びCmaxは、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ10%及び16%増加した(外国人データ)。

(2)オメプラゾール及び制酸薬(マーロックス)

オメプラゾール

健康成人被験者11例を対象にオメプラゾール40mgを1日1回4日間反復投与した翌日にオメプラゾール40mgを投与し、その2時間後にフィネレノン10mgを投与したとき、フィネレノンのAUC及びCmaxに影響はみられなかった(AUC：5%増加、Cmax：1%低下)(外国人データ)。

マーロックス

健康成人被験者10例を対象に酸化Al・水酸化Mg配合懸濁液70mVal懸濁液10mLを単回投与し、その直後にフィネレノン10mgを投与したとき、フィネレノンのAUC及びCmaxは、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ2%増加及び19%減少した(外国人データ)。

(3) ミダゾラム

健康成人被験者30例を対象にフィネレノン20mgを1日1回9日間反復投与した翌日にミダゾラム7.5mgを併用投与したとき、ミダゾラムのAUC及びCmaxは、ミダゾラム単独投与時と比較してそれぞれ11%及び9%増加した(外国人データ)。

(4) レパグリニド

健康成人被験者28例を対象にフィネレノン20mgとレパグリニド0.5mgを同時投与、及びフィネレノン20mg投与後3時間後にレパグリニド0.5mgを投与したとき、同時投与したときのレパグリニドのAUC及びCmaxはレパグリニド単独投与時と比較してそれぞれ12%及び4%増加し、3時間後に投与したときのレパグリニドのAUC及びCmaxはそれぞれ10%及び5%増加した(外国人データ)。

(5) ワルファリン

健康成人被験者24例を対象にフィネレノン20mgを1日1回6日間反復投与し、その3日目にワルファリン25mgを併用投与したとき、ワルファリン単独投与時と比較して、S-ワルファリン及びR-ワルファリンのAUC及びCmaxは変化しなかった(外国人データ)。

(6) ジゴキシン

健康成人被験者24例を対象にジゴキシン0.375mgを1日1回14日間反復経口投与し、第5日～第14日にフィネレノン20mgを併用にて1日1回反復経口投与したとき、ジゴキシン単独投与時と比較して、ジゴキシンの14日目のAUC及びCmaxは変化しなかった(外国人データ)。

注)承認された用法及び用量は、eGFRが60mL/min/1.73m^{2}以上は20mg1日1回経口投与、eGFRが60mL/min/1.73m^{2}未満は10mg1日1回経口投与から開始し血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(試験16244、FIDELIO-DKD)

糖尿病性腎臓病と診断された患者※1[①尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)30mg/g以上300mg/g未満、推定糸球体ろ過量(eGFR)25mL/min/1.73m^{2}以上60mL/min/1.73m^{2}未満、かつ糖尿病性網膜症の病歴を有する、又は②UACR300mg/g以上5000mg/g以下、かつeGFR25mL/min/1.73m^{2}以上75mL/min/1.73m^{2}未満]5674例(日本人415例を含む)※2を対象に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を含む標準治療※3に上乗せした本剤(10mg1日1回又は20mg1日1回、増量又は減量可)の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント主導型試験を実施した。

※1：非糖尿病性の腎臓病(IgA腎症、多発性嚢胞腎等)患者は本試験の対象から除外した。

※2：高血圧症合併例は5505例(97.0%)(日本人414例(99.8%))組み入れられた。

※3：アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が最大忍容量で投与されている患者を組み入れた。

治験薬の投与期間(中央値)は本剤群27.039ヵ月、プラセボ群27.203ヵ月であった。主要評価項目とした腎複合エンドポイント及びその構成要素の最初の発現、主な副次評価項目とした心血管複合エンドポイントの最初の発現は、下表のとおりであった。本剤群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である腎複合エンドポイント発現リスクが有意に低かった(p=0.0014、層別ログランク検定)。

	エンドポイント	本剤 (N=2833) n(/100患者年)	プラセボ (N=2841) n(/100患者年)	ハザード比※3 (95%信頼区間)
全体集団	主要評価項目(腎複合エンドポイント)※1	504 (7.59)	600 (9.08)	0.825 (0.732～0.928)
	腎不全の発症	208 (2.99)	235 (3.39)	0.869 (0.721～1.048)
	4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下	479 (7.21)	577 (8.73)	0.815 (0.722～0.920)
	腎臓死	2	2	-
	主な副次評価項目(心血管複合エンドポイント)※2	367 (5.11)	420 (5.92)	0.860 (0.747～0.989)

※1：腎不全の発症、4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死

腎不全の発症：末期腎不全〔少なくとも90日間の慢性透析(血液透析又は腹膜透析)の開始又は腎移植〕、あるいは4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m^{2}未満に低下

※2：心血管死又は非致死的心血管イベント(非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院)

※3：層別因子(アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー)によって層別化したCox比例ハザードモデルに基づく

日本人部分集団においては、治験薬の投与期間(中央値)は本剤群35.565ヵ月、プラセボ群35.713ヵ月であった。主要評価項目とした腎複合エンドポイント及びその構成要素の最初の発現、主な副次評価項目とした心血管複合エンドポイントの最初の発現は、下表のとおりであった。

	エンドポイント	本剤 (N=208) n(/100患者年)	プラセボ (N=207) n(/100患者年)	ハザード比※3 (95%信頼区間)
日本人部分集団	主要評価項目(腎複合エンドポイント)※1	42 (7.39)	44 (7.87)	0.911 (0.596～1.392)
	腎不全の発症	21 (3.54)	15 (2.56)	1.349 (0.695～2.617)
	4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下	42 (7.39)	43 (7.69)	0.933 (0.609～1.429)
	腎臓死	0	0	-
	主な副次評価項目(心血管複合エンドポイント)※2	15 (2.40)	13 (2.13)	1.116 (0.531～2.347)

※1：腎不全の発症、4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死

腎不全の発症：末期腎不全〔少なくとも90日間の慢性透析(血液透析又は腹膜透析)の開始又は腎移植〕、あるいは4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m^{2}未満に低下

※2：心血管死又は非致死的心血管イベント(非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院)

※3：層別因子（アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー）によって層別化したCox比例ハザードモデルに基づく。なお、主な副次評価項目については、層別因子による層別化はしていない。

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤群で2827例中646例（22.9%）に認められた。主な副作用は高カリウム血症333例（11.8%）、血中クレアチニン増加44例（1.6%）、低血圧42例（1.5%）、糸球体ろ過率減少39例（1.4%）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（試験17530、FIGARO-DKD）

糖尿病性腎臓病と診断された患者※1［①尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）30mg/g以上300mg/g未満、かつ推定糸球体ろ過量（eGFR）25mL/min/1.73m^{2}以上90mL/min/1.73m^{2}以下、又は②UACR300mg/g以上5000mg/g以下、かつeGFR60mL/min/1.73m^{2}以上］7352例（日本人503例を含む）※2を対象に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を含む標準治療※3に上乗せした本剤（10mg1日1回又は20mg1日1回、増量又は減量可）の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント主導型試験を実施した。

※1：非糖尿病性の腎臓病（IgA腎症、多発性嚢胞腎等）患者は本試験の対象から除外した。

※2：高血圧症合併例は7061例（96.0%）（日本人496例（98.6%））組み入れられた。

※3：アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が最大忍容量で投与されている患者を組み入れた。

治験薬の投与期間（中央値）は本剤群35.877ヵ月、プラセボ群35.893ヵ月であった。主要評価項目とした心血管複合エンドポイント及びその構成要素の最初の発現、主な副次評価項目とした腎複合エンドポイントの最初の発現は、下表のとおりであった。本剤群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である心血管複合エンドポイント発現リスクが有意に低かった（p=0.0264、層別ログランク検定）。

	エンドポイント	本剤（N=3686）n（/100患者年）	プラセボ（N=3666）n（/100患者年）	ハザード比※3（95%信頼区間）
全体集団	主要評価項目（心血管複合エンドポイント）※1	458（3.87）	519（4.45）	0.87（0.76～0.98）
	心血管死	194（1.56）	214（1.74）	0.90（0.74～1.09）
	非致死的心筋梗塞	103（0.85）	102（0.85）	0.99（0.76～1.31）
	非致死的脳卒中	108（0.89）	111（0.92）	0.97（0.74～1.26）
	心不全による入院	117（0.96）	163（1.36）	0.71（0.56～0.90）
	主な副次評価項目（腎複合エンドポイント）※2	350（3.15）	395（3.58）	0.87（0.76～1.01）

※1：心血管死又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）

※2：腎不全の発症、4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死

腎不全の発症：末期腎不全〔少なくとも90日間の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植〕、あるいは4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m^{2}未満に低下

※3：層別因子（アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー、心血管系疾患の既往有無）によって層別化したCox比例ハザードモデルに基づく

日本人部分集団においては、治験薬の投与期間（中央値）は本剤群47.474ヵ月、プラセボ群46.784ヵ月であった。主要評価項目とした心血管複合エンドポイント及びその構成要素の最初の発現、主な副次評価項目とした腎複合エンドポイントの最初の発現は、下表のとおりであった。

	エンドポイント	本剤（N=250）n（/100患者年）	プラセボ（N=253）n（/100患者年）	ハザード比※3（95%信頼区間）
日本人部分集団	主要評価項目（心血管複合エンドポイント）※1	12（1.26）	18（1.90）	0.65（0.31～1.36）
	心血管死	2（0.21）	3（0.31）	0.64（0.11～3.83）
	非致死的心筋梗塞	3（0.31）	2（0.21）	1.59（0.26～9.52）
	非致死的脳卒中	5（0.52）	10（1.04）	0.48（0.17～1.42）
	心不全による入院	2（0.21）	4（0.41）	0.48（0.09～2.64）
	主な副次評価項目（腎複合エンドポイント）※2	22（2.43）	19（2.09）	1.16（0.63～2.14）

※1：心血管死又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）

※2：腎不全の発症、4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死

腎不全の発症：末期腎不全〔少なくとも90日間の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植〕、あるいは4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m^{2}未満に低下

※3：層別因子（アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー、心血管系疾患の既往有無）によって層別化したCox比例ハザードモデルに基づく。なお、主な副次評価項目については、層別因子による層別化はしていない。

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤群で3683例中560例（15.2%）に認められた。主な副作用は高カリウム血症240例（6.5%）、低血圧50例（1.4%）、糸球体ろ過率減少28例（0.8%）、下痢26例（0.7%）、血中クレアチニン増加25例（0.7%）であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人被験者57例を対象に本剤20mg及び80mg注）を単回投与したとき、QTc間隔の延長は示されなかった（外国人データ）。

注）承認された用法及び用量は、eGFRが60mL/min/1.73m^{2}以上は20mg1日1回経口投与、eGFRが60mL/min/1.73m^{2}未満は10mg1日1回経口投与から開始し血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フィネレノンは非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬であり、アンドロゲン、プロゲステロン、エストロゲン及びグルココルチコイドの各受容体には結合しない。アルドステロンによる細胞内MRの活性化により電解質の貯留・排泄が調節されているが、MRが過剰活性化すると、腎臓や心血管系において、炎症、線維化、ナトリウム貯留や臓器肥大が生じる。フィネレノンはMRに結合することで、MRの過剰活性化を抑制する。

18.2 心腎保護作用

虚血・再灌流誘発慢性腎臓病モデルラットにおいて、フィネレノンは腎機能障害を軽減し、線維化を抑制した。また、デスオキシコルチコステロン酢酸エステル

(DOCA-salt) 誘発高血圧症モデルラットにおいて、フィネレノンは心肥大及び線維化を抑制し、腎肥大及びタンパク尿の発現を抑制した。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フィネレノン(Finerenone)

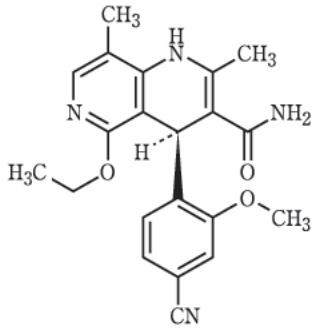
化学名：(4*S*)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide

分子式：$C_{21}H_{22}N_4O_3$

分子量：378.42

性状：本品は白色～黄色の粉末である。

化学構造式：



21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈ケレンディア錠10mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈ケレンディア錠20mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

24．文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号

バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

電話0120-106-398

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目4番9号

**2023年11月改訂（第３版） D16
*2022年６月改訂（第２版、効能変更）

最新の添付文書を参照すること

貯法：室温保存
有効期間：3年
規制区分
処方箋医薬品注）

SGLT2阻害剤
カナグリフロジン水和物錠

カナグル®錠100mg

CANAGLU® Tablets

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
873969

承認番号	22600AMX00744
販売開始	2014年９月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者［輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］
2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分（1錠中）	カナグリフロジン水和物102mg（カナグリフロジンとして100mg）
添加剤	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

性状・剤形	うすい黄色・フィルムコーティング錠
外形	 カナグル100	直径（mm）：7.6 厚さ（mm）：3.4 重量（mg）：144.3

4. 効能又は効果

○ 2型糖尿病
*○ 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病
ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈2型糖尿病〉
5.1 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。
5.2 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖低下作用が期待できないため、投与しないこと。［8.5、8.6、9.2.1、16.6.1 参照］
5.3 中等度腎機能障害患者では本剤の血糖低下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.5、8.6、9.2.2、16.6.1、17.1.1-17.1.3 参照］
5.4 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉
*5.5 eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、新規に投与しないこと。また、本剤投与中にeGFRが30mL/min/1.73m²未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。［8.5、9.2.1 参照］
*5.6「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。［17.1.4、17.1.5 参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはカナグリフロジンとして100mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.2、11.1.1 参照］
8.2 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。［9.1.3、9.2.1、9.2.2、9.8.2、10.2、11.1.2 参照］
8.3 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。［9.1.4、11.1.4 参照］
*8.4 血糖コントロール改善を目的として使用する場合は、本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
*8.5 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、腎機能障害の悪化に注意すること。［5.2、5.3、5.5、9.2.1、9.2.2 参照］
*8.6 血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。［5.2、5.3、9.2.1、9.2.2 参照］
8.7 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。
・悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。
・特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
・患者に対し、以下の点を指導すること。
・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。
［11.1.3 参照］

8.8 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.9 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.10 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。［11.1.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全（NYHA心機能分類IV）のある患者

使用経験がなく、安全性が確立していない。

9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者

［8.1、11.1.1 参照］

9.1.3 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）

本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。［8.2、10.2、11.1.2 参照］

9.1.4 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。［8.3、11.1.4 参照］

9.2 腎機能障害患者

＊9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者

〈2型糖尿病〉

血糖コントロール改善を目的に投与しないこと。本剤の血糖低下作用が期待できない。［5.2、8.2、8.5、8.6、16.6.1 参照］

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満の患者では新規に投与しないこと。また、本剤投与中にeGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合は、投与継続の必要性を慎重に判断すること。本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。［5.5、8.5、16.6.1 参照］

＊9.2.2 中等度腎機能障害患者

〈2型糖尿病〉

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の血糖低下作用が十分に得られない可能性がある。［5.3、8.2、8.5、8.6、16.6.1、17.1.1-17.1.3 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度肝機能障害患者

これらの患者（Child-Pugh分類で合計スコア9超）を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されており、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されており、哺育期間中に出生児の体重増加抑制や幼若動物の腎盂の拡張、尿細管の拡張が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

9.8.1 一般に生理機能が低下していることが多い。

9.8.2 脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。［8.2、11.1.2 参照］

10. 相互作用

本剤は、主としてUGT1A9及びUGT2B4により代謝される。本剤はP-糖蛋白質の基質であり、弱い阻害作用を有する。［16.4.2、16.5.2 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤等 ［11.1.1 参照］	低血糖症状が起こるおそれがある。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
	血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	
	血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
	ジゴキシン ［16.7.2 参照］	本剤300mgとの併用によりジゴキシンのCmax及びAUCがそれぞれ36%及び20%上昇したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤のP-糖蛋白質阻害作用による。
	リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等 ［16.7.1 参照］	リファンピシンとの併用により本剤のCmax及びAUCがそれぞれ28%及び51%低下したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤の代謝酵素であるUGT1A9及びUGT2B4をこれらの薬剤が誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
	利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等 ［8.2、9.1.3、11.1.2 参照］	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。
＊＊	炭酸リチウム	リチウムの作用が減弱されるおそれがある。	血清リチウム濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（4.8%）

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行い、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。［8.1、8.10、9.1.2、10.2、17.1.1、17.1.2、17.2.1、17.2.2 参照］

11.1.2 脱水（0.1%）

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。[8.2、9.1.3、9.8.2、10.2 参照]

11.1.3 ケトアシドーシス（0.1%）

ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.4 腎盂腎炎（0.1%）、**外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）**（頻度不明）、**敗血症**（頻度不明）

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。[8.3、9.1.4 参照]

＊11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	尿路感染	カンジダ性亀頭炎、膀胱炎、腟感染、外陰部腟カンジダ症、真菌性性器感染、外陰腟真菌感染	細菌尿、蜂巣炎、結膜炎、性器カンジダ症、口腔カンジダ症、歯周炎、肺炎、股部白癬、外陰部炎、外陰腟炎、カンジダ感染	
血液およびリンパ系障害		赤血球増加症	貧血、白血球増加症	
代謝および栄養障害	無症候性低血糖	高カリウム血症、高尿酸血症、ケトーシス、食欲減退	水分過負荷、痛風、高血糖、低ナトリウム血症、血液量減少症、代謝性アシドーシス、多飲症	
神経系障害		浮動性めまい、体位性めまい、頭痛	脳血管発作、糖尿病性ニューロパチー、労作性めまい、味覚異常、末梢性ニューロパチー	失神
眼障害			糖尿病網膜症、網膜症	
耳および迷路障害		回転性めまい	耳鳴、突発性難聴	
心臓障害			狭心症、不安定狭心症、心房細動、うっ血性心不全、冠動脈疾患、動悸、頻脈、心室性期外収縮、急性冠動脈症候群	
血管障害		低血圧、起立性低血圧	高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難	咳嗽	
胃腸障害	便秘	腹部膨満、腹痛、下痢、口内乾燥、胃炎、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐	腹部不快感、上腹部痛、慢性胃炎、嚥下障害、痔核、過敏性腸症候群	
肝胆道系障害			肝機能異常	
皮膚および皮下組織障害		湿疹、そう痒症、発疹、皮膚潰瘍、蕁麻疹、中毒性皮疹	接触皮膚炎、薬疹、全身性皮疹、皮膚病変、全身性そう痒症、糖尿病性足病変	
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮	背部痛、筋力低下	
腎および尿路障害	頻尿	排尿困難、緊張性膀胱、尿意切迫、夜間頻尿、多尿、糖尿病性腎症、腎機能障害、慢性腎臓病、急性腎障害、末期腎疾患	腎結石症、中毒性ネフロパシー、蛋白尿、尿失禁	
生殖系および乳房障害		亀頭包皮炎、陰部そう痒症、外陰腟そう痒症	良性前立腺肥大症、腟分泌物、勃起不全	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、空腹、倦怠感、末梢性浮腫、口渇	無力症、胸部不快感、悪寒、注射部位内出血	
臨床検査	血中ケトン体増加	血中クレアチニン増加、血中尿素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、糸球体濾過率減少、尿中血陽性、体重減少、尿中ケトン体陽性、尿量増加	血中重炭酸塩減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、ヘマトクリット増加、赤血球数増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、肝酵素上昇	
傷害、中毒および処置合併症			転倒、上腕骨骨折	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

13. 過量投与

13.1 処置

末期腎不全患者では、4時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかったとの報告がある。[16.6.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報

海外で行われた脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する、血糖コントロール不良な2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験において、カナグリフロジンとして100又は300mgを1日1回投与された患者では、プラセボを投与された患者よりも、下肢切断の発現頻度が有意に高かった（ハザード比：

1.97、95%信頼区間1.41-2.75）との報告がある[1]。本剤の承認用量は100mg/日である。

国内及び海外で行われた2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした大規模臨床試験において、カナグリフロジンとして100mgを1日1回投与された患者での下肢切断の発現頻度のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1.11（95%信頼区間0.79-1.56）であった[2]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

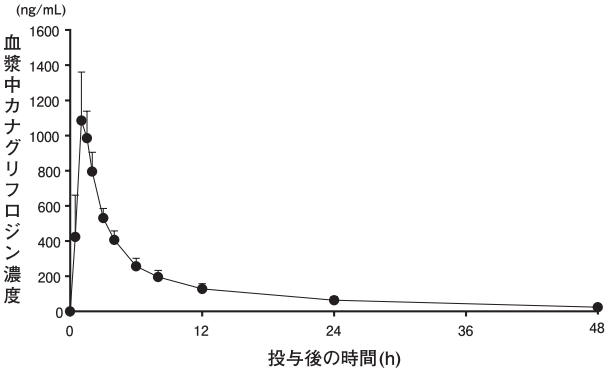
雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験（10、30及び100mg/kg/日）において、10mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットに本剤10mg/kg/日（雄）又は100mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約6倍又は約84倍であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

2型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100mgを食事10分前に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである[3]。



（平均値+標準偏差、n=12）

Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng・h/mL）	tmax（h）	$t_{1/2}$（h）
1126（228）	6561（1305）	1.0（1.0-1.5）	10.2（1.9）

n=12、平均値（標準偏差）、tmaxは中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

2型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100mgを1日1回14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与開始後4日目までに定常状態に達するものと考えられた[3]。

Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	tmax（h）	$t_{1/2}$（h）
1136（330）	6635（1367）	1.0（1.0-1.5）	11.8（3.2）

n=12、平均値（標準偏差）、tmaxは中央値（最小値-最大値）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人（9例）に、カナグリフロジンとして300mgを単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約65%であった[4]（外国人のデータ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人に、カナグリフロジンとして200mgを空腹時又は食事10分後（食後投与）に単回経口投与したときのCmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比（食後/空腹時）とその90%信頼区間は、0.843［0.790, 0.900］及び0.977［0.945, 1.011］であった。空腹時と比較して、カナグリフロジンのtmaxの中央値は食後投与で約1.0時間延長した[5]。

	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng・h/mL）	tmax（h）
空腹時	2026（458）	15316（3135）	2.0（1.0-5.0）
食後	1740（435）	15140（3572）	3.0（1.5-5.0）

n=22～24、平均値（標準偏差）、tmaxは中央値（最小値-最大値）

16.3 分布

カナグリフロジンのヒト血漿蛋白結合率は約98%であった[6]（in vitro、限外ろ過法）。

16.4 代謝

16.4.1 健康成人（外国人、6例）に、［^{14}C］標識カナグリフロジン192mgを単回経口投与したとき、投与後24時間までの血漿中総放射能に占める未変化体及び代謝物の割合は、カナグリフロジン（45.4～98.7%）、グルクロン酸抱合代謝物M5（1.9～29.6%）及びM7（16.0～28.8%）及び酸化代謝物M9（2.42～3.70%）であった[7]。

16.4.2 ヒトにおけるカナグリフロジンのグルクロン酸抱合代謝には、主にUGT1A9及びUGT2B4が、酸化代謝には主にCYP3A4、次いでCYP2D6が関与した。CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4に対して弱い阻害作用を示したが（IC_{50}値：16、75、80及び27 μmol/L）、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6及びCYP2E1に対して阻害作用を示さなかった。また、いずれのCYP分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さず、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19を誘導しなかった。UGT1A1及びUGT1A6に対して弱い阻害作用を示したが（IC_{50}値：91及び50 μmol/L）、UGT1A4、UGT1A9及びUGT2B7に対して阻害作用を示さなかった[8]（in vitro）。［10. 参照］

16.5 排泄

16.5.1 健康成人（外国人、6例）に、［^{14}C］標識カナグリフロジン192mgを単回経口投与したとき、投与後168時間までに、投与された放射能の32.5%が尿中に、60.4%が糞中に排泄された。投与後48時間までの尿中にカナグリフロジンは認められず、M5（13.3%）及びM7（17.2%）が認められた。また、糞中には、カナグリフロジン（41.5%）、M7（3.2%）及びM9（7.0%）が認められた[7]。

16.5.2 カナグリフロジンはP-糖蛋白質、多剤耐性関連蛋白質2（MRP2）及び乳がん耐性蛋白質（BCRP）の基質であり、P-糖蛋白質及び多剤耐性関連蛋白質2に対して弱い阻害作用（IC_{50}値：19.3 μmol/L及び21.5 μmol/L）を示した[9]（in vitro）。［10. 参照］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

(1) 腎機能障害を伴う2型糖尿病患者

中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100mgを単回経口投与したとき、カナグリフロジンの$AUC_{0\text{-}\infty}$は腎機能正常2型糖尿病患者と比較して約26%上昇した。また、腎機能正常及び中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者における投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（平均値［95%信頼区間］）は86.592g［75.612, 97.572］及び61.017g［49.362, 72.671］であった[10]。［5.3、9.2.2 参照］

腎機能障害の程度	n	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng・h/mL）
正常腎機能患者	12	1214（338）	6929（1734）
中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者（eGFR 30～49mL/min/1.73m^2）	12	1197（311）	8766（2551）
正常腎機能患者との幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］		98［82, 117］	126［106, 149］

平均値（標準偏差）

(2) 腎機能障害者

腎機能障害者に、カナグリフロジンとして200mgを単回経口投与したとき、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者及び高度腎機能障害者のカナグリフロジンのCmaxは正常腎機能者と比較して、それぞれ約27%、約9%及び約10%低下した。また、$AUC_{0\text{-}\infty}$は正常腎機能者と比較して、それぞれ約15%、約29%及び約53%高かった。末期腎不全患者では、4時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった。［5.2、5.3、9.2.1、9.2.2、13.1 参照］

また、正常腎機能者と軽度、中等度及び高度腎機能障害者における投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、53.04、38.32、17.11及び4.27gであった[10]（外国人のデータ）。

腎機能障害の程度	n	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）
正常腎機能者	3	1880（475）	14862（5380）
軽度腎機能障害者（eGFR 60～89mL/min/1.73m²）	10	1469（669）	17172（6075）
正常腎機能者との幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］		73［50, 108］	115［84, 159］
中等度腎機能障害者（eGFR 30～59mL/min/1.73m²）	9	1717（427）	18715（4504）
正常腎機能者との幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］		91［61, 134］	129［93, 178］
高度腎機能障害者（eGFR 15～29mL/min/1.73m²）	10	1746（665）	22304（5566）
正常腎機能者との幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］		90［61, 133］	153［111, 211］
末期腎不全患者（透析後）	8	1287（277）	13587（3216）
正常腎機能者との幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］		69［52, 90］	94［67, 131］
末期腎不全患者（透析前）	8	1433（509）	14205（3648）
正常腎機能者との幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］		75［52, 107］	97［67, 141］

平均値（標準偏差）

16.6.2 肝機能障害者

肝機能障害者に、カナグリフロジンとして300mgを単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者（Child-Pugh分類で合計スコア5～6）及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh分類で合計スコア7～9）のカナグリフロジンのCmaxは正常肝機能者と比較して、それぞれ約7%の上昇と約4%の低下が認められた。また、$AUC_{0-\infty}$は正常肝機能者と比較して、それぞれ約10%及び約11%高かった[11]（外国人のデータ）。なお、高度肝機能障害者（Child-Pugh分類で合計スコア9超）での臨床試験は行われていない。［9.3.1 参照］

肝機能障害の程度	n	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）
正常肝機能者	8[a)]	2844（794）	24632（7132）
軽度肝機能障害者	8	3038（670）	27162（8609）
正常肝機能者との幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］		107［84, 137］	110［86, 140］
中等度肝機能障害者	8	2810（1037）	26866（5788）
正常肝機能者との幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］		96［75, 122］	111［87, 141］

平均値（標準偏差）、a）$AUC_{0-\infty}$はn=7

16.6.3 高齢者における薬物動態

2型糖尿病患者を対象とした用量設定試験から、高齢者（65歳以上、71～73例）と非高齢者（65歳未満、217～225例）において用量補正した血漿中カナグリフロジン濃度のトラフ値及び投与12週後の$AUC_{0\text{-}2.17h}$を比較した。その結果、高齢者のトラフ濃度の平均値は非高齢者よりも約10～30%高い値を示した[12]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 カナグリフロジンの薬物動態に及ぼす影響

(1) リファンピシン

表　カナグリフロジンの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響[13]（外国人のデータ）［10.2 参照］

併用薬	併用薬用量	カナグリフロジン用量	カナグリフロジンの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比［90%信頼区間］ 併用/単独	
			Cmax	$AUC_{0-\infty}$
リファンピシン	600mg	300mg	0.72［0.61-0.84］	0.49［0.44-0.54］

(2) その他の薬剤

テネリグリプチン[注)]、メトホルミン、シクロスポリン、プロベネシド、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）及びヒドロクロロチアジドは、いずれもカナグリフロジンとの併用投与による明らかな影響は認められなかった[13]（外国人のデータ）。

16.7.2 併用薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) ジゴキシン

表　ジゴキシンの薬物動態に及ぼすカナグリフロジンの影響[13]（外国人のデータ）［10.2 参照］

併用薬	併用薬用量	カナグリフロジン用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比［90%信頼区間］ 併用/単独	
			Cmax	$AUC_{0\text{-}24h}$
ジゴキシン	0.25mg	300mg	1.36［1.21-1.53］	1.20［1.12-1.28］

(2) その他の薬剤

テネリグリプチン[注)]、グリベンクラミド（グリブリド）、メトホルミン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）、ヒドロクロロチアジド、シンバスタチン、アセトアミノフェン及びワルファリンカリウムは、いずれもカナグリフロジンとの併用投与による明らかな影響は認められなかった[13]（外国人のデータ）。

注）テネリグリプチンは日本人のデータ
本剤の承認用量は100mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 単独療法

(1) 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験：検証的試験）

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（271例）を対象に、カナグリフロジンとして100mg、200mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。結果は次表のとおりであった。24週時における投与前からの体重変化率（調整済み平均値±標準誤差）は、プラセボ投与群（93例）で-0.76±0.35%、カナグリフロジン100mg投与群（90例）で-3.76±0.35%であった。

低血糖の副作用発現割合は、プラセボ群で1.1%（1例/93例）、カナグリフロジン100mg群で1.1%（1例/90例）であった[14)、15)]。［11.1.1 参照］

表　プラセボ対照二重盲検比較試験（24週時）の結果

	プラセボ n=93		カナグリフロジン100mg n=90		
	投与前	投与前からの変化量	投与前	投与前からの変化量	プラセボとの変化量の差
HbA1c（%）	8.04±0.70	0.29±0.07	7.98±0.73	-0.74±0.07	-1.03±0.10[#]［-1.23, -0.83］
空腹時血糖（mg/dL）	163.0±32.6	3.7±2.7	157.7±35.7	-31.6±2.8	-35.3±3.9[#]［-43.0, -27.6］
糖負荷後2時間血糖（mg/dL）	303.0±66.4	-0.5±5.8	311.7±72.4	-84.9±5.4	-84.4±8.0[#]［-100.1, -68.7］

投与前：平均値±標準偏差、投与前からの変化量及びプラセボとの変化量の差：調整済み平均値±標準誤差　[#]p<0.001、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

(2) 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（379例）を対象に、カナグリフロジンとして100mg又は200mgを1日1回52週間投与した。結果は次表のとおりであった。投与前からの体重変化率（平均値±標準偏差）は、カナグリフロジン100mg投与群（127例）で-4.42±3.06%であった。

低血糖の副作用発現割合は3.9%（5例/127例）であった[16)、17)]。［11.1.1 参照］

表　長期投与試験（52週時）の結果

	カナグリフロジン100mg n=127	
	投与前	投与前からの変化量
HbA1c（%）	7.84±0.71	-0.80±0.70［-0.92, -0.67］

平均値±標準偏差、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

また、腎機能別の結果は次表のとおりであった。［5.3、9.2.2 参照］

表　腎機能別の長期投与（52週時）の結果

		カナグリフロジン100mg		
		腎機能正常患者（eGFR 90mL/min/1.73m²以上） n=42	軽度腎機能障害患者（eGFR 60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満） n=77	中等度腎機能障害患者（eGFR 45mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満） n=8
HbA1c（%）	投与前	8.01±0.69	7.73±0.73	7.96±0.37
	投与前からの変化量	-1.02±0.62 [-1.21, -0.83]	-0.68±0.74 [-0.85, -0.51]	-0.74±0.26 [-0.95, -0.52]

平均値±標準偏差、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（他の経口血糖降下薬との併用療法：長期投与試験）

食事療法及び運動療法に加えて経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（918例）を対象に、カナグリフロジンとして100mg又は200mgを1日1回52週間投与した。結果は次表のとおりであった。

低血糖の副作用発現割合は、スルホニルウレア剤併用で16.1%（20例/124例）、速効型インスリン分泌促進薬併用で4.6%（3例/65例）、α-グルコシダーゼ阻害薬併用で0.0%（0例/62例）、ビグアナイド系薬剤併用で5.6%（4例/72例）、チアゾリジン系薬剤併用で4.8%（3例/63例）、DPP-4阻害薬併用で2.8%（2例/71例）であった[16)、17)]。［11.1.1 参照］

表　長期投与試験（52週時）の結果

併用薬		カナグリフロジン100mg	
HbA1c（%）	スルホニルウレア剤	n	124
		投与前	8.18±0.99
		投与前からの変化量	-0.96±0.69 [-1.08, -0.84]
	速効型インスリン分泌促進薬	n	65
		投与前	8.25±0.91
		投与前からの変化量	-1.06±1.01 [-1.31, -0.81]
	α-グルコシダーゼ阻害薬	n	62
		投与前	8.02±0.84
		投与前からの変化量	-0.91±0.81 [-1.11, -0.70]
	ビグアナイド系薬剤	n	72
		投与前	7.87±0.75
		投与前からの変化量	-0.87±0.63 [-1.02, -0.73]
	チアゾリジン系薬剤	n	63
		投与前	8.10±1.04
		投与前からの変化量	-1.04±0.88 [-1.26, -0.82]
	DPP-4阻害薬	n	71
		投与前	8.19±0.85
		投与前からの変化量	-1.04±0.76 [-1.22, -0.86]

平均値±標準偏差、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

また、腎機能別の結果は次表のとおりであった。［5.3、9.2.2 参照］

表　腎機能別の長期投与（52週時）のHbA1c（%）の結果

		カナグリフロジン100mg		
		腎機能正常患者（eGFR 90mL/min/1.73m²以上）	軽度腎機能障害患者（eGFR 60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満）	中等度腎機能障害患者（eGFR 45mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満）
併用療法	n	158	279	20
	投与前	8.31±0.96	8.01±0.87	7.87±0.91
	投与前からの変化量	-1.08±0.95 [-1.23, -0.93]	-0.93±0.67 [-1.01, -0.85]	-0.76±0.89 [-1.17, -0.34]
併用薬別				
スルホニルウレア剤	n	23	98	3
	投与前	8.12±0.92	8.19±1.01	8.17±1.32
	投与前からの変化量	-0.86±0.85 [-1.22, -0.49]	-0.98±0.65 [-1.11, -0.85]	-1.00±0.92 [-3.28, 1.28]
速効型インスリン分泌促進薬	n	34	26	5
	投与前	8.41±0.95	8.11±0.78	7.92±1.20
	投与前からの変化量	-1.10±1.20 [-1.51, -0.68]	-1.02±0.64 [-1.28, -0.76]	-1.00±1.37 [-2.71, 0.71]
α-グルコシダーゼ阻害薬	n	22	36	4
	投与前	8.24±0.97	7.94±0.76	7.55±0.64
	投与前からの変化量	-1.02±0.77 [-1.36, -0.68]	-0.91±0.82 [-1.19, -0.64]	-0.25±0.82 [-1.55, 1.05]
ビグアナイド系薬剤	n	30	40	2
	投与前	8.17±0.78	7.61±0.59	8.65±1.34
	投与前からの変化量	-1.02±0.65 [-1.26, -0.77]	-0.78±0.61 [-0.97, -0.58]	-0.65±0.64 [-6.37, 5.07]
チアゾリジン系薬剤	n	21	39	3
	投与前	8.53±1.27	7.93±0.85	7.27±0.32
	投与前からの変化量	-1.27±1.15 [-1.79, -0.74]	-0.94±0.71 [-1.17, -0.71]	-0.70±0.30 [-1.45, 0.05]
DPP-4阻害薬	n	28	40	3
	投与前	8.36±0.92	8.09±0.81	7.97±0.32
	投与前からの変化量	-1.21±0.93 [-1.57, -0.85]	-0.92±0.60 [-1.11, -0.73]	-0.90±0.87 [-3.05, 1.25]

平均値±標準偏差、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験）

食事療法及び運動療法もしくは食事療法及び運動療法に加えて経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分、かつ、中等度（eGFR 30mL/min/1.73m²以上50mL/min/1.73m²未満）の腎機能障害を伴う2型糖尿病患者（269例）を対象に、カナグリフロジン又はプラセボを1日1回26週間投与した。結果は次表のとおりであった[18)]。

低血糖の副作用発現割合はプラセボ投与群で2.2%（2例/90例）、カナグリフロジン100mg群で7.8%（7例/90例）であった（外国人のデータ）。［5.3、9.2.2 参照］

表　プラセボ対照二重盲検比較試験（26週時）の結果

	プラセボ n=87		カナグリフロジン100mg n=88		
	投与前	投与前からの変化量	投与前	投与前からの変化量	プラセボとの変化量の差
HbA1c（%）	8.02±0.917	-0.03±0.090	7.89±0.898	-0.33±0.090	-0.30±0.117# [-0.529, -0.066]

投与前：平均値±標準偏差、投与前からの変化量及びプラセボとの変化量の差：調整済み平均値±標準誤差、#p=0.012、［ ］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験）

eGFRが30～90mL/min/1.73m²、UACRが300～5000mg/gCr、かつACE阻害薬又はARBを服用している、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者（4401例）を対象に、カナグリフロジン又はプラセボを1日1回、115週間（平均値）投与した（本薬群2202例（日本人57例）、プラセボ群2199例（日本人53例））。結果は次表のとおりであった。なお、非糖尿病性の腎臓病と診断された患者は除外された。また、本剤投与中にeGFRが30mL/min/1.73m²未満に低下した場合も本剤投与を継続可とした。

副作用は本剤群2200例中469例（21.3%）及びプラセボ群2197例中361例（16.4%）に認められた。主な副作用は低血糖が本剤群100例（4.5%）及びプラセボ群92例（4.2%）、尿路感染が本剤群80例（3.6%）及びプラセボ群49例（2.2%）、高カリウム血症が本剤群35例（1.6%）及びプラセボ群24例（1.1%）、血中クレアチニン増加が本剤群30例（1.4%）及びプラセボ群20例（0.9%）、糸球体濾過率減少が本剤群22例（1.0%）及びプラセボ群21例（1.0%）であった[2)]。［5.6 参照］

表　国際共同第Ⅲ相試験の結果

	カナグリフロジン100mg n=2202	プラセボ n=2199	ハザード比[a) 95%信頼区間]	p値
複合エンドポイント	43.2/1000人年（245例：血清クレアチニンの倍化74例、ESRD[b)]への進展79例、腎死0例、心血管死92例）	61.2/1000人年（340例：血清クレアチニンの倍化122例、ESRD[b)]への進展101例、腎死1例、心血管死116例）	0.70 [0.59, 0.82]	＜0.0001

a）スクリーニング時のeGFR（mL/min/1.73m^2）（30以上45未満、45以上60未満、60以上90未満）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより推定、両側有意水準0.022

b）eGFR＜15mL/min/1.73m^2、慢性透析療法又は腎臓移植

eGFR：推算糸球体濾過量、ESRD：末期腎不全、UACR：尿中アルブミン/クレアチニン比

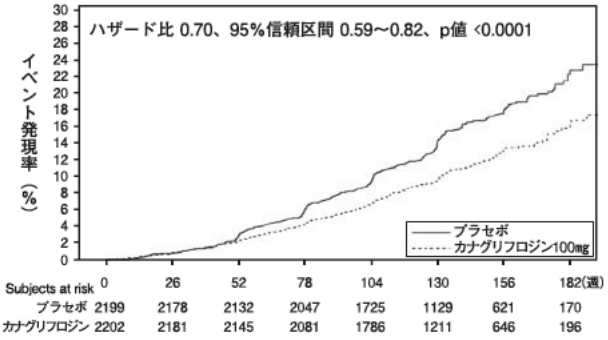


図　主要評価項目の初回発現のKaplan-Meierプロット

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験）

eGFRが30～90mL/min/1.73m^2、UACRが300～5000mg/gCr、かつACE阻害薬又はARBを服用している、2型糖尿病で糖尿病性腎症第3期（顕性腎症期）の患者（308例）を対象に、カナグリフロジン又はプラセボを1日1回104週間投与した。結果は次表のとおりであった。なお、非糖尿病性の腎臓病と診断された患者は除外された。また、本剤投与中にeGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合も本剤投与を継続可とした。

副作用は本剤群154例中35例（22.7%）及びプラセボ群154例中31例（20.1%）に認められた。主な副作用は低血糖が本剤群13例（8.4%）及びプラセボ群10例（6.5%）、血中ブドウ糖減少が本剤群13例（8.4%）及びプラセボ群7例（4.5%）、頻尿が本剤群4例（2.6%）及びプラセボ群0例、血中ケトン体増加が本剤群3例（1.9%）及びプラセボ群2例（1.3%）であった[19)]。[5.6 参照]

表　国内第Ⅲ相試験の結果

評価項目	カナグリフロジン100mg n=154	プラセボ n=154
eGFR30%低下発生割合（%）[a)]	18.2	29.5
群間差［95%信頼区間］[b)]	11.3［1.2, 21.5］	

a）Multiple imputation法により欠測を補完したため、達成した被験者数は提示していない。

b）Farrington-Manning法

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用療法：プラセボ対照二重盲検比較試験及び長期継続投与試験）

食事療法及び運動療法に加えてインスリン製剤（混合型、中間型又は持効型溶解のいずれか1剤を使用、加えて超速効型又は速効型のうち1剤を併用可、1日投与量は8単位以上60単位以下）で血糖コントロールが不十分なeGFR 45mL/min/1.73m^{2}以上の2型糖尿病患者（146例）を対象に、カナグリフロジンとして100mg又はプラセボを1日1回16週間投与した。結果は次表のとおりであった。

低血糖の副作用発現割合はプラセボ投与群で15.5%（11例/71例）、カナグリフロジン100mg群で18.7%（14例/75例）であった[20)、21)]。

表　インスリン製剤併用プラセボ対照二重盲検比較試験（16週時）の結果

	プラセボ n=70		カナグリフロジン100mg n=76		プラセボとの変化量の差
	投与前	投与前からの変化量	投与前	投与前からの変化量	
HbA1c（%）	8.85±0.84	0.13±0.08	8.89±0.81	-0.97±0.08	-1.10±0.11# [-1.33, -0.87]

投与前：平均値±標準偏差、投与前からの変化量及びプラセボとの変化量の差：調整済み平均値±標準誤差　#p＜0.001、［　］は両側95%信頼区間、HbA1c：NGSP値

長期継続投与試験において、カナグリフロジンとして100mgを最大52週間継続投与した。二重盲検比較試験時のカナグリフロジン群（76例）の52週時における本剤投与前からのHbA1c（NGSP値）変化量（平均値±標準偏差）は、-0.88±0.86%であった。

低血糖の副作用発現割合は、29.3%（22例/75例）であった[22)]。[11.1.1 参照]

17.2.2 製造販売後臨床試験（GLP-1受容体作動薬との併用療法：長期投与試験）

食事療法及び運動療法に加えてGLP-1受容体作動薬（リラグルチド）で血糖コントロールが不十分なeGFR 45mL/min/1.73m^{2}以上の2型糖尿病患者（71例）を対象に、カナグリフロジンとして100mgを1日1回52週間投与した。52週時における本剤投与前からのHbA1c（NGSP値）の変化量（平均値±標準偏差）は、-0.70±0.82%であった。

低血糖の副作用発現割合は9.9%（7例/71例）であった[23)]。[11.1.1 参照]

本剤の承認用量は100mg/日である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ナトリウム-グルコース共輸送体2（SGLT2）は腎臓で近位尿細管に限局して分布しており、糸球体ろ過されたグルコースの大部分を血液中に再吸収させる役割を担っている[24)]。カナグリフロジンは、SGLT2を選択的に阻害し、腎臓でのグルコース再吸収を抑制することで、血中に過剰に存在するグルコースを尿糖として排泄し血糖低下作用を発揮する。また、ナトリウム再吸収抑制により遠位尿細管へのナトリウム送達が増加すると、尿細管糸球体フィードバックの破綻で上昇した糸球体内圧が低下し、過剰ろ過による尿中アルブミン排泄増加を抑制すると考えられる[25)、26)]。加えて、ポドサイトの脱落抑制やメサンギウム領域拡大の抑制、尿細管での低酸素ストレス軽減による腎の炎症抑制等、複合的な要因により、長期的な腎保護作用に働くことが推定される[27)]。

18.2 SGLT2阻害作用

カナグリフロジンはヒトSGLT2を選択的に阻害する（IC_{50}値：4.2nmol/L）[28)]（in vitro）。

18.3 腎糖再吸収阻害作用

2型糖尿病モデルであるZucker Diabetic Fatty（ZDF）ラットにおいて、カナグリフロジンは単回経口投与により、腎糖再吸収阻害率※の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加を示した[28)]。2型糖尿病患者にカナグリフロジンとして100mgを単回経口投与したとき、腎糖再吸収阻害率の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加が認められた[3)]。

※腎糖再吸収量（糸球体グルコースろ過量と尿中グルコース排泄量の差）の媒体投与群に対する阻害率

18.4 糖代謝改善作用

ZDFラットにおいて、カナグリフロジンは単回経口投与により、血糖低下作用を示した[28)]。

同モデルにおいて、カナグリフロジンは4週間反復経口投与により、HbA1c低下作用を示した。反復投与後の経口糖負荷試験では、血糖値上昇の抑制が認められた[29)]。

2型糖尿病患者にカナグリフロジンとして100mgを1日1回24週間反復経口投与したとき、HbA1cの低下及び食後高血糖の改善がみられた[14)]。

18.5 尿中アルブミン量低下作用

2型糖尿病モデルでアルブミン尿を呈するdb/dbマウスへのカナグリフロジン0.003w/w%の12週間混餌投与により、尿中アルブミン排泄量の経時的増加を抑制した[30]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

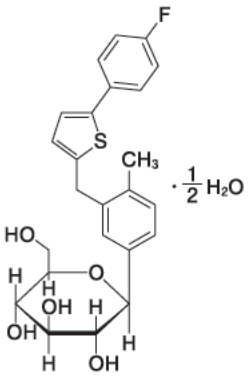
一般名：カナグリフロジン水和物（Canagliflozin Hydrate）

化学名：(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol hemihydrate

分子式：$C_{24}H_{25}FO_5S \cdot 1/2H_2O$

分子量：453.52

構造式：



融　点：101.7℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100錠［10錠（PTP）×10］、500錠［10錠（PTP）×50］、
140錠［14錠（PTP）×10］、500錠［バラ］

23. 主要文献

1）Neal B, et al.：N Engl J Med. 2017；377（7）：644-657
2）Perkovic V, et al.：N Engl J Med. 2019；380（24）：2295-2306
3）田辺三菱製薬（株）：2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.12）
4）田辺三菱製薬（株）：絶対バイオアベイラビリティ検討試験（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2）
5）田辺三菱製薬（株）：健康成人を対象とした食事の影響試験（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.1）
6）田辺三菱製薬（株）：蛋白結合に関する検討（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.6.4.4.2）
7）田辺三菱製薬（株）：マスバランス試験（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.11）
8）田辺三菱製薬（株）：代謝に関する検討（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.6.4.5.5、2.6.4.7.1）
9）田辺三菱製薬（株）：トランスポーターに関する検討（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.6.4.7.2）
10）田辺三菱製薬（株）：腎機能障害者における薬物動態試験（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.14）
11）田辺三菱製薬（株）：肝機能障害者における薬物動態試験（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.15）
12）田辺三菱製薬（株）：第Ⅱ相用量設定試験（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.41）
13）田辺三菱製薬（株）：薬物相互作用試験（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.3.2、2.7.2.2.5.1）
14）Inagaki N, et al.：Expert Opin Pharmacother. 2014；15（11）：1501-1515
15）田辺三菱製薬（株）：2型糖尿病患者を対象とした検証的試験（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.42）
16）Inagaki N, et al.：J Diabetes Investig. 2015；6（2）：210-218
17）田辺三菱製薬（株）：2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.53）
18）Yale JF, et al.：Diabetes obes metab. 2013；15（5）：463-473
19）田辺三菱製薬（株）：2型糖尿病における糖尿病性腎症第3期の患者を対象とした長期投与試験（社内資料）（2022年6月20日承認、CTD2.5）
20）田辺三菱製薬（株）：インスリン製剤併用試験：二重盲検比較試験（社内資料）
21）Inagaki N, et al.：Cardiovasc Diabetol. 2016；15：89
22）田辺三菱製薬（株）：インスリン製剤併用試験：長期投与試験（社内資料）
23）田辺三菱製薬（株）：GLP-1受容体作動薬併用試験：長期投与試験（社内資料）
24）Mather A, Pollock C,：Kidney int. 2011；79（Suppl. 120）：S1-S6
25）Heerspink HJL, et al.：Kidney Int. 2018；94：26-39
26）金崎啓造：日腎会誌 2019；61（4）：465–471
27）DeFronzo RA, et al.：Nat Rev Nephrol. 2021；17（5）：319-334
28）Kuriyama C, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2014；351（2）：423-431
29）田辺三菱製薬（株）：in vitro及びin vivo薬理作用（社内資料）（2014年7月4日承認、CTD2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
30）田辺三菱製薬（株）：糖尿病性腎症モデルマウスにおける薬理作用（社内資料）（2022年6月20日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
電話 0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.2 プロモーション提携

第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo　東京都中央区日本橋本町3-5-1

FXG-13.0

**2023年11月改訂(第5版)
*2023年1月改訂(第4版)

最新の添付文書を参照すること

選択的SGLT2阻害剤
ダパグリフロジンプロピレングリコール錠

フォシーガ®錠5mg
フォシーガ®錠10mg
forxiga 5mg・10mg tablets

日本標準商品分類番号
873969, 87219, 873999

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品注)

	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
承認番号	22600AMX00528	22600AMX00529
販売開始	2014年5月	

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者[輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[糖尿病を有する患者ではインスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
有効成分	1錠中 ダパグリフロジン 5mg (ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として6.15mg)	1錠中 ダパグリフロジン 10mg (ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として12.3mg)
添加剤	結晶セルロース、無水乳糖、クロスポビドン、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名		フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
剤形		淡黄色～黄色の円形のフィルムコーティング錠	淡黄色～黄色の菱形のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径/長径	7.1mm	10.9mm
	短径	－	7.9mm
	厚さ	3.2mm	4.0mm
重量		130mg	260mg
識別コード		1427	1428

4. 効能又は効果

○2型糖尿病
○1型糖尿病
○慢性心不全
　ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
○慢性腎臓病
　ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉
5.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖降下作用が期待できないため、投与しないこと。[8.2、9.2.1参照]
5.2 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。[8.2、9.2.2、16.6.1、17.1.1参照]
5.3 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
〈1型糖尿病〉
5.4 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。
〈慢性心不全〉
*5.5 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(前治療等)を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.3参照]
〈慢性腎臓病〉
5.6 eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、9.2.1参照]
5.7 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(原疾患、併用薬、腎機能等)を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。[17.1.4参照]

6. 用法及び用量

〈2型糖尿病〉
通常、成人にはダパグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。
〈1型糖尿病〉
インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。
〈慢性心不全、慢性腎臓病〉
通常、成人にはダパグリフロジンとして10mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈1型糖尿病〉
7.1 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。[8.6、11.1.4参照]
7.2 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量の減量は20%以内とすることが推奨された[1]。[8.6、11.1.1、11.1.4、17.1.2参照]
〈慢性心不全、慢性腎臓病〉
7.3 1型糖尿病を合併する患者では、糖尿病治療に精通した医師あるいはその指導のもとで、適切な対応が行える管理下で5mg1日1回から投与を開始すること。また、経過を十分に観察しながらインスリン量を調整した後、10mg1日1回に増量すること。5mg1日1回では慢性心不全及び慢性腎臓病に対する有効性は確認されていない。[7.1、7.2、8.6、9.1.4、11.1.4参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.3、11.1.1参照]

8.2 本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者では経過を十分に観察し、特に重度の腎機能障害患者に本剤を投与する際には、腎機能障害の悪化に注意すること。糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。[5.1、5.2、5.6、9.2.1、9.2.2、17.1.1参照]

8.3 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので観察を十分に行い、適度な水分補給を行うよう指導すること。特に体液量減少を起こしやすい患者(高齢者、腎機能障害のある患者、利尿剤併用患者等)においては、脱水や糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。[9.1.1、9.2.2、9.8、10.2、11.1.3、11.1.4参照]

8.4 糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用する場合は、本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。

8.5 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。[9.1.2、11.1.2参照]

8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。[7.1、7.2、11.1.4参照]

8.6.1 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.6.2 特に、1型糖尿病の患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

8.6.3 患者に対し、以下の点を指導すること。

- ケトアシドーシスの症状(悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)。
- ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
- 血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現のリスクが高いことも説明すること。

8.7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脱水を起こしやすい患者(血糖コントロールが極めて不良の糖尿病患者、高齢者、利尿剤併用患者等)

本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。[8.3、10.2、11.1.3参照]

9.1.2 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.5、11.1.2参照]

9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態[8.1、11.1.1参照]

- 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全を有する患者
- 栄養不良状態
- 飢餓状態
- 不規則な食事摂取
- 食事摂取量の不足又は衰弱状態の患者
- 激しい筋肉運動を行う患者
- 過度のアルコール摂取者

9.1.4 1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者

ケトアシドーシスを起こすおそれがある。1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、8.6参照]

9.2 腎機能障害患者

***9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者**

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉

血糖コントロール改善を目的として投与しないこと。本剤の血糖降下作用が期待できない。

〈慢性心不全〉

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤では腎機能低下に伴う血中濃度の上昇が報告されている。本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。また、eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満あるいは末期腎不全の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性腎臓病〉

eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

[5.1、5.6、8.2、16.6.1参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害患者

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の糖排泄効果は腎機能に依存するため、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m^{2}未満に低下した患者では、本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.2、8.2、8.3、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験(ラット)において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後21日～90日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがある。[8.3、11.1.3参照]

**10. 相互作用

本剤は主として、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬　等 [11.1.1、11.1.4参照]	低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤の減量を検討すること。 ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。	血糖降下作用が相加的に増強するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤　等	併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン　等	併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等 [8.3、9.1.1、11.1.3、16.7.2参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。
** リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの作用が減弱されるおそれがある。	リチウムの腎排泄を促進することにより、血清リチウム濃度が低下する可能性がある。

*11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(頻度不明)

低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[7.2、8.1、8.9、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4参照]

***11.1.2 腎盂腎炎**(0.1%未満)[注1)]**、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)**(頻度不明)[注1)]**、敗血症**(0.1%未満)[注1)]

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがある。[8.5、9.1.2参照]

***11.1.3 脱水**(頻度不明)[注1)]

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。[8.3、9.1.1、9.8、10.2参照]

11.1.4 ケトアシドーシス(頻度不明)

血糖値が高値でなくとも、ケトアシドーシス(糖尿病ケトアシドーシスを含む)があらわれることがある。特に1型糖尿病患者において多く認められている。[7.1、7.2、8.3、8.6、10.2、17.1.1-17.1.4参照]

*11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	性器感染(腟カンジダ症等)	尿路感染(膀胱炎等)		
血液				ヘマトクリット増加
* 代謝及び栄養障害		体液量減少[注2)]	ケトーシス、食欲減退、多飲症	
消化器		便秘、口渇	下痢、腹痛、悪心、嘔吐	
筋・骨格系			背部痛、筋痙縮	
皮膚			発疹	
腎臓		頻尿、尿量増加	腎機能障害、排尿困難	
精神神経系			頭痛、振戦、めまい	
眼			眼乾燥	
生殖器		陰部そう痒症	外陰腟不快感	
循環器			高血圧、低血圧	
その他			倦怠感、無力症、体重減少、異常感	

2型糖尿病患者を対象とした臨床試験(D1692C00005試験、D1692C00006試験及びD1692C00012試験)、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験(MB102229試験、MB102230試験及びD1695C00001試験PartB)の合算により算出した。

注1)2型糖尿病患者を対象とした臨床試験(D1692C00005試験、D1692C00006試験及びD1692C00012試験)、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験(MB102229試験、MB102230試験及びD1695C00001試験PartB)、慢性心不全患者を対象とした臨床試験(D1699C00001試験及びD169CC00001試験)、慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験(D169AC00001試験)の重篤な副作用の合算により算出した。

注2)2型糖尿病患者を対象とした臨床試験(D1692C00005試験、D1692C00006試験及びD1692C00012試験)、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験(MB102229試験、MB102230試験及びD1695C00001試験PartB)、慢性心不全患者を対象とした臨床試験(D1699C00001試験)、慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験(D169AC00001試験)の合算により算出した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG(1,5-アンヒドログルシトール)低値を示す。尿糖及び血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

2型糖尿病患者における国内外の臨床試験の併合解析において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

発癌性あるいは変異原性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血漿中濃度

16.1.1 単回投与[2)]

健康成人男性6例に本剤2.5[注)]及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、ダパグリフロジンの血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、消失半減期は約8～12時間であった。

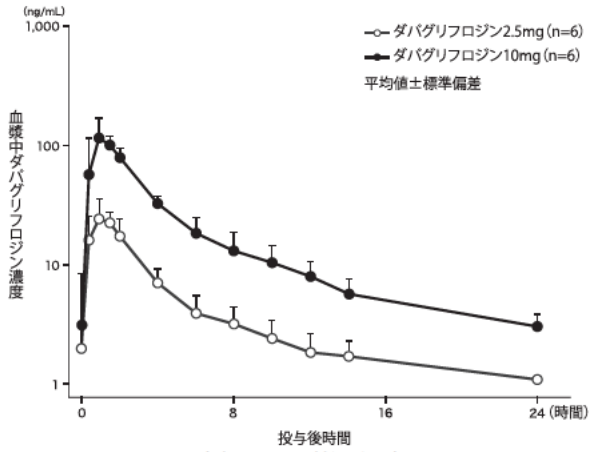


図1　健康成人男性に本剤単回経口投与時の
血漿中ダパグリフロジン濃度推移(平均±標準偏差、n=6)

表1　単回経口投与時のダパグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}(h)[b]	AUC_{inf}[a] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$(h)[c]
2.5	29(14)	1.00(1.00, 2.00)	103(30)	8.1(4.78)
10	124(34)	1.25(1.00, 1.50)	489(19)	12.1(7.79)

a 幾何平均値(変動係数)、b 中央値(最小値, 最大値)、c 算術平均値(標準偏差)

16.1.2 反復投与

2型糖尿病患者9例に本剤2.5[注]及び10mgを1日1回14日間反復経口投与したとき、投与14日目における空腹時投与後のC_{max}は48及び191ng/mL、AUC_{τ}は157及び727ng・h/mLであり、累積係数は1.28及び1.21であった[2]。1型糖尿病患者10例に本剤5及び10mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、投与7日目における空腹時投与後のC_{max}は69及び162ng/mL、AUC_{τ}は322及び670ng・h/mLであった[3]。

16.1.3 食事の影響

健康成人29例に本剤10mgを空腹時又は高脂肪高カロリー食摂取後(食後)に投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ0.550(0.499, 0.606)及び0.973(0.943, 1.004)であった。食後投与のt_{max}の中央値は、空腹時投与と比べ1.25時間遅延した(外国人データ)[4]。

16.2 吸収

健康成人男性7例に本剤10mgを空腹時に経口投与し、その1時間後に[^{14}C]ダパグリフロジン80μgを1分間かけて静脈内投与したとき、バイオアベイラビリティは78%であった(外国人データ)[5]。

16.3 分布

In vitro におけるダパグリフロジン(0.5及び5μg/mL)の血漿蛋白結合率(平衡透析法)は約91%であった[6]。健康被験者、腎機能正常患者及び腎機能障害患者に本剤50mg[注]を投与、健康被験者及び肝機能障害者に本剤10mgを投与したとき、血漿蛋白結合率(平衡透析法)は健康被験者では約92%、腎機能正常患者、腎機能障害患者及び肝機能障害者では約91%～95%であった(外国人データ)[7,8]。

16.4 代謝

本剤の主代謝物は3-*O*-グルクロン酸抱合体であり、肝臓及び腎臓でUGT1A9により代謝を受ける[9]。外国人健康成人男性に[^{14}C]ダパグリフロジン50mg[注]を単回経口投与したとき、血漿中には3-*O*-グルクロン酸抱合体(血漿中総放射能の約42%)、未変化体(約39%)、2-*O*-グルクロン酸抱合体(約5%)及びベンジル水酸化体(約4%)が検出され、尿中には主に3-*O*-グルクロン酸抱合体(投与量の約61%)が認められた(外国人データ)[10]。

In vitro において、ダパグリフロジンはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5を誘導しなかった。ダパグリフロジンはUGT1A1に対して弱い阻害作用を示した(IC_{50}>50μM)[11]。[10参照]

16.5 排泄

外国人健康成人男性に50mgの[^{14}C]ダパグリフロジンを投与したとき、総放射能の75%が尿中に、21%が糞中に排泄された。糞中からは投与量の約15%が未変化体として排泄された(外国人データ)[12]。健康成人男性6例に本剤2.5[注]及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体として投与量の1.0%及び1.1%が投与120時間後までに尿中排泄された[2]。2型糖尿病患者9例に本剤2.5[注]及び10mgを1日1回14日間反復投与したとき、未変化体として投与量の1.7%及び1.9%が投与24時間後までに尿中排泄された[2]。

In vitro において、ダパグリフロジンは有機アニオントランスポーター(OAT3)及び有機アニオントランスポーターポリペプチド(OATP1B1及びOATP1B3)に対して弱い阻害作用を示した(IC_{50}値はそれぞれ33μM、69μM、8μM)。ダパグリフロジンはP-糖蛋白の弱い基質となるが、P-糖蛋白を阻害しなかった[13]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

健康成人及び2型糖尿病患者に本剤50mg[注]を単回投与したとき、腎機能が正常な被験者(健康成人(8例)及びCLcr＞80mL/minである2型糖尿病患者(12例))に対する、軽度腎機能障害患者(50＜CLcr≦80mL/minである2型糖尿病患者(8例))、中等度腎機能障害患者(30≦CLcr≦50mL/minである2型糖尿病患者(8例))及び重度腎機能障害患者(CLcr＜30mL/minであり透析を受けていない2型糖尿病患者(4例))のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.142(1.052, 1.239)及び1.278(1.189, 1.374)、1.256(1.091, 1.445)及び1.523(1.346, 1.724)並びに1.355(1.123, 1.633)及び1.753(1.486, 2.068)であった(外国人データ)[7,14]。

2型糖尿病患者に本剤20mg[注]を1日1回7日間反復投与したとき、定常状態における24時間の尿糖排泄量は、腎機能が正常である2型糖尿病患者では85g/日、軽度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では52g/日、中等度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では18g/日、重度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では11g/日であった(外国人データ)[12]。[5.2、9.2.2参照]

16.6.2 肝機能障害

健康成人及び肝機能障害者に本剤10mgを単回投与したとき、健康成人(6例)に対する軽度(Child-Pugh分類でA(6例))、中等度(Child-Pugh分類でB(6例))及び重度(Child-Pugh分類でC(6例))の肝機能障害者におけるダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.882(0.598, 1.301)及び1.033(0.765, 1.396)、1.122(0.761, 1.654)及び1.359(1.007, 1.836)並びに1.395(0.946, 2.056)及び1.669(1.236, 2.255)であった(外国人データ)[8,15]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 糖尿病用薬

ピオグリタゾン[16,17]、シタグリプチン[16]、グリメピリド[16]、メトホルミン[16]との併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。

ボグリボース[18]との併用により、ダパグリフロジンの薬物動態は影響を受けなかった。

16.7.2 利尿薬

ヒドロクロロチアジド[19]、ブメタニド[20]との併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 その他の薬剤

(1) バルサルタン[21,22]、シンバスタチン[21,22]

併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。

(2) リファンピシン[23]、メフェナム酸[23]

併用により、ダパグリフロジンの薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった(外国人データ)。

(3) ワルファリン[22]、ジゴキシン[22]

併用により、ダパグリフロジンはこれらの薬剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった(外国人データ)。

注)本剤の承認用量は5～10mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 2型糖尿病患者を対象とした試験

(1) 国内臨床試験

国内の臨床試験において、本剤5mg又は10mgを1日1回投与した1012例中172例(17.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例(3.6%)、口渇18例(1.8%)、性器感染17例(1.7%)、尿路感染17例(1.7%)等であった。(初回承認時)

・用量反応試験(単独療法、D1692C00005試験)[24]

本剤1、2.5、5及び10mgの12週間投与により、HbA1cはプラセボに比べて有意に低下した(本剤の承認された用量は1日1回5又は10mg)。HbA1cのプラセボ(54例)との差[平均値±標準誤差]は、5mg群(58例)で-0.74±0.10%、10mg群(52例)で-0.80±0.10%であった。低血糖の有害事象発現割合は、プラセボ群で1.9%(1例/54例)、5mg群で0%(0例/58例)、10mg群で1.9%(1例/52例)であり、重度の低血糖は認められなかった。

・プラセボ対照二重盲検比較試験(単独療法、D1692C00006試験)[25,26]

本剤5及び10mgの24週間投与によりHbA1c変化量の結果は以下のとおりであり、プラセボに比べて有意に低下した。また、体重のプラセボとの差[平均値±標準誤差]は、5及び10mg群でそれぞれ-1.29±0.35kg及び-1.38±0.35kgであった。低血糖の有害事象発現割合は、プラセボ群で0%(0例/87例)、5mg群で0%(0例/86例)、10mg群で2.3%(2例/88例)であり、重度の低血糖は認められなかった。

表1　プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注1](SE)	プラセボとの差(SE)	ベースライン値からの変化量[注1](SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=87)	7.50 (0.63)	-0.06 (0.06)	–	5.8 (2.17)	–

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注1](SE)	プラセボとの差(SE)	ベースライン値からの変化量[注1](SE)	プラセボとの差(SE)
本剤5mg(n=86)	7.50(0.72)	-0.41(0.06)	-0.35※(0.09)	-8.6(2.19)	-14.4※(2.90)
本剤10mg(n=88)	7.46(0.61)	-0.45(0.06)	-0.39※(0.09)	-13.7(2.15)	-19.5※(2.89)

※p<0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差
注1)調整済み平均変化量

腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表2　腎機能別(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注2](SE)	プラセボとの差(SE)
eGFR 60以上90mL/min/1.73m²未満			
プラセボ(n=57)	7.59(0.63)	-0.01(0.07)	−
本剤5mg(n=61)	7.52(0.79)	-0.37(0.07)	-0.37(0.10)
本剤10mg(n=61)	7.43(0.58)	-0.50(0.07)	-0.49(0.10)
eGFR 45以上60mL/min/1.73m²未満			
プラセボ(n=24)	7.34(0.62)	-0.10(0.11)	−
本剤5mg(n=23)	7.44(0.53)	-0.46(0.12)	-0.37(0.16)
本剤10mg(n=24)	7.55(0.70)	-0.31(0.11)	-0.21(0.16)

SD：標準偏差、SE：標準誤差
eGFR 90mL/min/1.73m²以上については例数が少ないため(プラセボ5例、本剤5mg2例、本剤10mg2例)、本表には含めなかった。
注2)調整済み平均変化量

・非盲検長期投与試験(単独及び他の糖尿病用薬との併用療法、D1692C00012試験)[27),28)]

本剤5mg(10mgへの増量を含む)の単独及び併用療法によるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。また、単独療法群における52週時のベースライン値からの空腹時血糖変化量[平均値±標準偏差]は、-14.3±21.4mg/dL、体重変化量[平均値±標準偏差]は、2.58±2.29kgであった。低血糖の有害事象発現割合は、単独療法群2.4%(6例/249例)、スルホニルウレア剤併用群6.6%(8例/122例)、DPP-4阻害剤併用群3.2%(2例/62例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群0%(0例/61例)、ビグアナイド系薬剤併用群2.8%(2例/71例)、チアゾリジン系薬剤併用群1.6%(1例/64例)、速効型インスリン分泌促進剤併用群6.1%(3例/49例)、GLP-1受容体作動薬併用群6.0%(3例/50例)であった。重度の低血糖は認められなかった。

表3　非盲検長期投与試験(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量(SD)
本剤単独療法群(n=249)	7.53(0.76)	-0.66(0.71)
スルホニルウレア剤併用群(n=122)	8.02(0.84)	-0.65(0.70)
DPP-4阻害剤併用群(n=62)	7.80(0.91)	-0.60(0.57)
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群(n=61)	7.59(0.73)	-0.81(0.67)
ビグアナイド系薬剤併用群(n=69)	7.63(0.85)	-0.63(0.69)
チアゾリジン系薬剤併用群(n=64)	7.94(0.92)	-0.86(0.76)
速効型インスリン分泌促進剤併用群(n=49)	7.49(0.73)	-0.76(0.65)
GLP-1受容体作動薬併用群(n=50)	8.11(0.92)	-0.49(0.80)

SD：標準偏差

本剤単独療法群の腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表4　腎機能別(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量(SD)
eGFR 90mL/min/1.73m²以上		
本剤単独療法群(n=13)	7.68(0.68)	-0.86(0.78)
eGFR 60以上90mL/min/1.73m²未満		
本剤単独療法群(n=175)	7.61(0.78)	-0.73(0.63)
eGFR 45以上60mL/min/1.73m²未満		
本剤単独療法群(n=61)	7.28(0.67)	-0.43(0.85)

SD：標準偏差

(2) 海外臨床試験

・外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(単独療法、MB102029試験)[29),30)]

外国人の中等度腎機能障害患者(eGFRが30以上60mL/min/1.73m²未満)におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表5　プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注3](SE)	プラセボとの差(SE)
全体			
プラセボ(n=82)	8.53(1.29)	-0.32(0.17)	−
本剤5mg(n=83)	8.30(1.04)	-0.41(0.17)	-0.08(0.14)
本剤10mg(n=82)	8.22(0.97)	-0.44(0.17)	-0.11(0.15)
eGFR30以上45mL/min/1.73m²未満			
プラセボ(n=33)	8.23(1.20)	-0.52(0.28)	−
本剤5mg(n=41)	8.49(1.16)	-0.47(0.27)	0.05(0.21)
本剤10mg(n=45)	8.12(1.00)	-0.45(0.25)	0.07(0.21)
eGFR45以上60mL/min/1.73m²未満			
プラセボ(n=40)	8.78(1.32)	-0.11(0.23)	−
本剤5mg(n=35)	8.13(0.93)	-0.47(0.25)	-0.37(0.23)
本剤10mg(n=32)	8.25(0.89)	-0.44(0.25)	-0.33(0.24)

SD：標準偏差、SE：標準誤差
注3)調整済み平均変化量

また、eGFRが45以上60mL/min/1.73m²未満の中等度腎機能障害患者における投与開始24週後の本剤5及び10mg群の調整済み平均変化量のプラセボとの差(平均値±標準誤差)は、空腹時血糖でそれぞれ-24.8±12.4mg/dL及び-24.4±12.7mg/dL、体重でそれぞれ-1.9±0.7kg及び-2.3±0.7kgであった。

[5.2、8.2、11.1.1、11.1.4参照]

17.1.2 1型糖尿病患者を対象とした試験

プラセボ対照二重盲検比較試験及び国内第III相長期投与試験において、本剤5mg又は10mgを1日1回投与した1265例(日本人247例を含む)中406例(32.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、性器感染116例(9.2%)、頻尿76例(6.0%)、尿路感染56例(4.4%)、口渇43例(3.4%)、尿量増加41例(3.2%)等であった。(1型糖尿病の効能・効果追加承認時)

(1) 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(インスリン製剤への併用補助療法、MB102230試験)[31),32)]

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者(プラセボ群272例(うち日本人58例)、本剤5mg群271例(うち日本人55例)、本剤10mg群270例(うち日本人41例))を対象に、プラセボ、本剤5mg又は10mgを1日1回52週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治験薬の初回投与後に総インスリン1日投与量を最大20%減量することが推奨された。結果は以下のとおりであった。

低血糖の有害事象発現割合は、プラセボ群87.1%(237例/272例)、本剤5mg群85.2%(231例/271例)、本剤10mg群86.7%(234例/270例)であり、重度の低血糖は、プラセボ群8.5%(23例/272例)、本剤5mg群8.9%(24例/271例)、本剤10mg群9.6%(26例/270例)であった。

糖尿病ケトアシドーシス[注4)]の発現割合は、プラセボ群0.4%(1例/272例)、本剤5mg群4.1%(11例/271例)、本剤10mg群3.7%(10例/270例)であった。

注4)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

表6　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)			インスリンの1日投与量(IU)の変化率(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注5)](SE)	プラセボとの差(SE)	ベースライン値からの変化率[注6)](SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=272)	8.40(0.63)	0.03(0.05)	−	2.29(1.39)	−
本剤5mg(n=271)	8.45(0.69)	-0.34(0.05)	-0.37※(0.06)	-8.73(1.22)	-10.8※(1.53)
本剤10mg(n=270)	8.39(0.67)	-0.39(0.05)	-0.42※(0.06)	-9.05(1.23)	-11.1※(1.53)

※p<0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差
注5)調整済み平均変化量
注6)調整済み平均変化率

表7　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン値からの変化量[注7)](SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=272)	0.09(0.05)	−
本剤5mg(n=271)	-0.11(0.05)	-0.20(0.07)
本剤10mg(n=270)	-0.16(0.05)	-0.25(0.07)

SE：標準誤差
注7)調整済み平均変化量

(2) 非盲検長期投与試験(インスリン製剤への併用補助療法、D1695C00001試験Part B)[33)]

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者

（本剤5mg群76例、本剤10mg群75例）を対象に、本剤5mg又は10mgを1日1回52週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治験薬の初回投与後に総インスリン1日投与量を最大20%減量することが推奨された。52週時のベースライン値からのHbA1c調整済み平均変化量［平均値±標準誤差］は、本剤5mg群-0.33%±0.09%、本剤10mg群-0.36%±0.09%であった。

低血糖の有害事象発現割合は本剤5mg群98.7%（75例/76例）、本剤10mg群100%（75例/75例）であり、重度の低血糖は、本剤5mg群2.6%（2例/76例）、本剤10mg群6.7%（5例/75例）であった。

糖尿病ケトアシドーシス注8)の発現割合は、本剤5mg群2.6%（2例/76例）、本剤10mg群1.3%（1例/75例）であった。［7.2、11.1.1、11.1.4参照］

注8）独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

***17.1.3 慢性心不全患者を対象とした試験**

（1）国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（D1699C00001試験）34)

NYHA心機能分類がII～IV度、左室駆出率（LVEF）が40%以下、eGFRが30mL/min/1.73m^{2}以上、かつACE阻害薬、ARB又はサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、β遮断薬及びMRA等を用いた標準治療により適切に治療されている慢性心不全患者を無作為割付けした（本剤10mg群2373例（うち日本人164例）、プラセボ群2371例（うち日本人179例））。なお、2型糖尿病合併患者注9)は本剤10mg群1075例（うち日本人73例）、プラセボ群1064例（うち日本人77例）、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群1298例（うち日本人91例）、プラセボ群1307例（うち日本人102例）であった。本剤10mgを1日1回最長28カ月（中央値18カ月）間投与したときの心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）の発現割合は以下のとおりであった。

注9）診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者、又は、スクリーニング時と無作為割付け時の2回のHbA1cの値がいずれも6.5%以上である患者

表8　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

	本剤10mg（n=2373）	プラセボ（n=2371）	ハザード比[a]［95%信頼区間］	p値[a,b]
心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は緊急受診）	386例（11.6/100人・年）	502例（15.6/100人・年）	0.74［0.65, 0.85］	p<0.0001

a：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無で層別し、投与群、心不全による入院歴を因子としたCox比例ハザードモデルにより推定した。

b：最終解析の有意水準は、中間解析の実施を考慮して両側0.04992とされた。

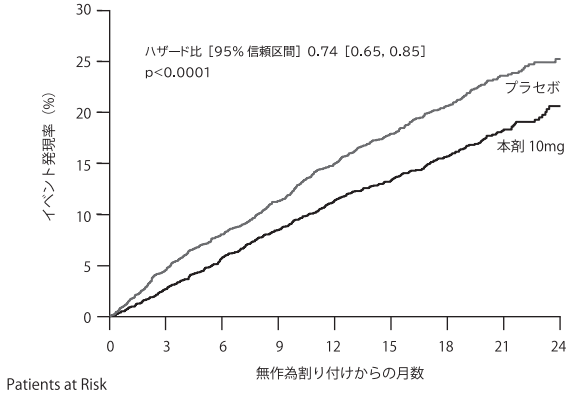


図1　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した2368例（うち日本人163例）及びプラセボを投与した2368例（うち日本人179例）中、注目すべき有害事象は、体液量減少注10)が本剤10mg群170例（7.2%）及びプラセボ群153例（6.5%）、糖尿病ケトアシドーシス注11)が本剤10mg群3例（0.1%）及びプラセボ群0例、重度の低血糖が本剤10mg群4例（0.2%）及びプラセボ群4例（0.2%）であった。なお、本試験では、有効性の潜在的なエンドポイントイベント、重篤な有害事象、治験薬の減量中断又は投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を収集し、このいずれにも該当しない非重篤な有害事象は収集しなかった。（慢性心不全の効能・効果追加承認時）

注10）有害事象「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「循環虚脱」「血液量減少性ショック」等

注11）独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

（2）国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（D169CC00001試験）35),36)

NYHA心機能分類がII～IV度、左室駆出率（LVEF）が40%超、eGFRが25mL/min/1.73m^{2}以上の慢性心不全患者を無作為割付けした（本剤10mg群3131例（うち日本人210例）、プラセボ群3132例（うち日本人212例））。本試験ではACE阻害薬、ARB、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、β遮断薬、MRA等が投与されていた患者が組み入れられた。なお、2型糖尿病合併患者注12)は本剤10mg群1401例（うち日本人75例）、プラセボ群1405例（うち日本人77例）、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群1730例（うち日本人135例）、プラセボ群1727例（うち日本人135例）であった。本剤10mgを1日1回最長42カ月（中央値27カ月）間投与したときの心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）の発現割合は以下のとおりであった。

注12）診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者

表9　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

	本剤10mg（ n=3131）	プラセボ（n=3132）	ハザード比[a]［95%信頼区間］	p値[a,b]
心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は緊急受診）	512例（7.8/100人・年）	610例（9.6/100人・年）	0.82［0.73, 0.92］	p=0.0008

a：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無で層別し、投与群を因子としたCox比例ハザードモデルにより推定した。

b：最終解析の有意水準は、中間解析の実施を考慮して両側0.048とされた。

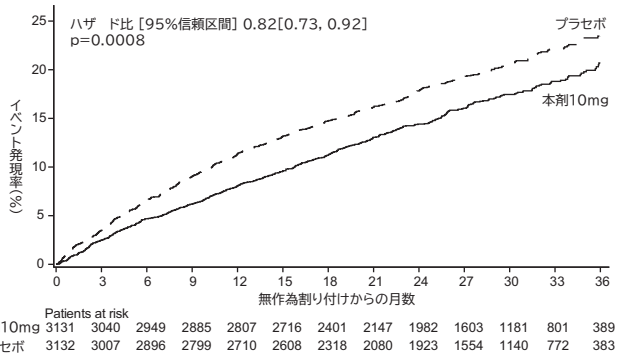


図2　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した3126例（うち日本人210例）及びプラセボを投与した3127例（うち日本人212例）中、体液量減少を示唆する重篤な有害事象注13)が本剤10mg群35例（1.1%）及びプラセボ群31例（1.0%）、糖尿病ケトアシドーシス注14)が本剤10mg群2例（0.1%）及びプラセボ群0例、重度の低血糖が本剤10mg群6例（0.2%）及びプラセボ群7例（0.2%）であった。なお、本試験では、投与中止に至った有害事象、切断、切断に至った有害事象、下肢切断のリスクとなる有害事象、糖尿病ケトアシドーシスの可能性がある事象、重度の低血糖、心虚血性イベント（心筋梗塞、不安定狭心症）及び脳卒中、治験薬の投与中断に至った有害事象に該当する場合のみ非重篤な有害事象を収集した。

注13）有害事象「失神」「低血圧」「脱水」「血液量減少症」「起立性低血圧」「循環虚脱」「ショック」「うっ血性肝障害」「血液量減少性ショック」

注14）独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実又は可能性が高いと判定された有害事象

17.1.4 慢性腎臓病患者を対象とした試験

（1）国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（D169AC00001試験）37)

eGFRが25～75mL/min/1.73m^2、UACRが200～5000mg/gCr、かつACE阻害薬又はARBを服用している慢性腎臓病患者注15)を無作為割付けした（本剤10mg群2152例（うち日本人128例）、プラセボ群2152例（うち日本人116例））。なお、2型糖尿病合併患者注16)は本剤10mg群1455例（うち日本人67例）、プラセボ群1451例（うち日本人66例）、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群697例（うち日本人61例）、プラセボ群701例（うち日本人50例）であった。本剤10mgを1日1回最長39.2カ月（中央値28.5カ月）間投与したときの複合エンドポイント（eGFRの50%以上の持続的な低下、ESKDへの進展注17)、腎臓死又は心血管死）の初回イベントの発現状況は以下のとおりであった。なお、本剤投与中にeGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合も本剤投与を継続可とし、さらに透析が必要となった場合でも本剤投与は継続可とした。

注15）1型糖尿病、常染色体優性又は常染色体劣性多発嚢胞腎、ループス腎炎並びにANCA関連血管炎が認められたCKD患者は本試験の対象から除外された

注16）診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者、又は、スクリーニング時と無作為割付け時の2回のHbA1cの値がいずれも6.5%以上である患者

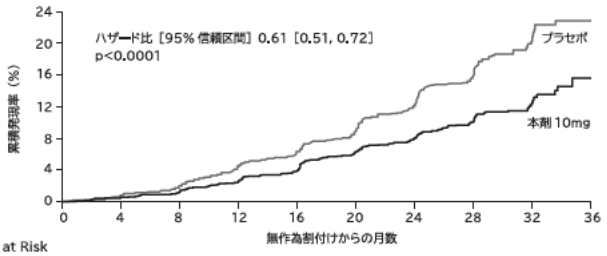
注17）eGFRの15mL/min/1.73m^{2}未満の持続、慢性透析療法又は腎臓移植

表10　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

	本剤10mg（n=2152）	プラセボ（n=2152）	ハザード比※［95%信頼区間］	p値※
複合エンドポイント	4.6/100人・年（197例：eGFRの50%以上の持続的な低下59例、ESKDへの進展83例、腎臓死0例、心血管死55例）	7.5/100人・年（312例：eGFRの50%以上の持続的な低下133例、ESKDへの進展108例、腎臓死2例、心血管死69例）	0.61［0.51, 0.72］	p<0.0001

※：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無及びUACRで層別し、投与群を因子とし、eGFRで調整したCox比例ハザードモデルにより算出した。

eGFR：推算糸球体濾過量、ESKD：末期腎不全、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比



No. at Risk

本剤10mg	2,152	2,001	1,955	1,898	1,841	1,701	1,288	831	309	31
プラセボ	2,152	1,993	1,936	1,858	1,791	1,664	1,232	774	270	24

図3　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した2149例（うち日本人128例）及びプラセボを投与した2149例（うち日本人116例）中、注目すべき有害事象は、体液量減少[注18]が本剤10mg群120例（5.6%）及びプラセボ群84例（3.9%）、糖尿病ケトアシドーシス[注19]が本剤10mg群0例及びプラセボ群2例（0.1%）、重度の低血糖が本剤10mg群14例（0.7%）及びプラセボ群28例（1.3%）であった。なお、本試験では、有効性の潜在的なエンドポイントイベント、重篤な有害事象、治験薬の減量中断又は投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を収集し、このいずれにも該当しない非重篤な有害事象は収集しなかった。（慢性腎臓病の効能・効果追加承認時）

注18）有害事象「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「血液量減少性ショック」「尿流量減少」「尿量減少」

注19）独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実又は可能性高いと判定された有害事象

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験（DPP-4阻害薬との併用を含むインスリン製剤との併用療法、D1692C00013試験）[38),39)]

eGFRが45mL/min/1.73m²以上の2型糖尿病患者を対象とし、インスリン製剤［持効型、中間型、混合型、速効型及び超速効型のいずれか2剤まで、0.2単位/kg/日以上かつ15単位/日以上］の単独又はDPP-4阻害薬との併用療法に加え、本剤5mg併用16週間投与におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。低血糖の有害事象発現割合は、16週間の二重盲検投与期では本剤併用群19.5%（24例/123例）、プラセボ併用群23.3%（14例/60例）であった。

表11　インスリン製剤との併用療法試験（16週時）の結果

	HbA1c（NGSP値）（%）		
	ベースライン平均値（SD）	ベースライン値からの変化量[注20]（SE）	プラセボとの差（SE）
プラセボ併用群（n=60）	8.49（0.925）	0.05（0.0904）	-0.60※（0.1053）
本剤併用群（n=122）	8.26（0.792）	-0.55（0.0638）	

※p<0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差

注20）調整済み平均変化量

16週間の二重盲検期に本剤併用群に割り付けられ、36週間の非盲検期に移行し、本剤を52週間継続投与（本剤10mgへの増量を含む）した症例において、HbA1c（NGSP値）の変化量（標準偏差）は、-0.74（0.746）%（122例）であった。低血糖の有害事象発現割合は52週間本剤併用投与群で35.0%（43例/123例）であり、重度の低血糖は認められなかった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ナトリウム・グルコース共輸送体（SGLT）2は、腎尿細管に特異的に発現しており、近位尿細管でグルコースを再吸収する役割を担う主要な輸送体である[40)]。ダパグリフロジンは、SGLT2の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である[41)]。ダパグリフロジンは、腎におけるグルコースの再吸収を抑制し、尿中グルコース排泄を促進することにより、空腹時及び食後の血糖コントロールを改善する。

ダパグリフロジンの慢性心不全に対する薬理作用には、SGLT2阻害による浸透圧性利尿作用及び血行力学的作用に加えて、心筋線維化への二次的作用が関連している可能性がある[42)]。また、NLRP3依存性インフラマソームの活性化に対するダパグリフロジンの抑制作用が、心室への有益な作用をもたらす機序の一部である可能性が示された[43)]。

ダパグリフロジンの慢性腎臓病に対する薬理作用には、SGLT2阻害により、遠位尿細管に到達するナトリウム量が増加し、尿細管糸球体フィードバックが増強されることで糸球体内圧が低下することが関連している可能性がある[44)]。また、上記の作用が浸透圧利尿による、体液過剰の補正、血圧低下、前負荷及び後負荷の軽減等の血行動態の改善作用と組み合わさって、腎灌流を改善することが関連している可能性がある[45)]。

18.2 SGLT2に対する阻害作用

In vitro 試験で、ダパグリフロジンは、ヒトSGLT2を選択的に阻害し（K_i値：0.55nM）、その選択性はSGLT1（K_i値：810nM）との比較で約1400倍高かった[41)]。SGLT1は、腎尿細管のほか、腸内に存在してグルコース吸収に関与する主要な輸送体である[46)]。

18.3 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖低下作用

遺伝的糖尿病モデルのZDFラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験で、尿中グルコース排泄量の増加と共に血漿中グルコース濃度の低下が認められた[47)]。また、ZDFラットにダパグリフロジンを15日間反復経口投与した試験では、投与15日目の絶食下での尿中グルコース排泄量は用量依存的に増加し、投与8日目及び投与14日目にそれぞれ絶食下及び摂餌下での血漿中グルコース濃度は用量依存的に低下した[48)]。

ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験では、投与後5時間まで血中グルコース濃度が用量反応的に低下した[49)]。

日本人2型糖尿病患者を対象とした第I相反復投与試験において、ダパグリフロジン10mgを投与したとき、投与1及び14日目の投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量は増加し、投与13日目のOGTT後の血糖値の$AUC_{0\text{-}4h}$が低下した[2)]。

日本人1型糖尿病患者を対象とした第I相反復投与試験において、ダパグリフロジン10mgを投与したとき、投与7日目の投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量は増加した[3)]。

18.4 心保護作用

ダパグリフロジンは、前糖尿病性及び糖尿病性心不全モデルマウスにおいて心機能パラメータ（左室駆出率、左室内径短縮率等）を改善した[43),50)]。また、糖尿病性心不全モデルマウスで心筋細胞の線維化及びアポトーシスを抑制し[43)]、心室リモデリングに有効であることが示唆された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate）（JAN）

化学名

(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol mono-(2*S*)-propane-1,2-diolate monohydrate

分子式

$C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$

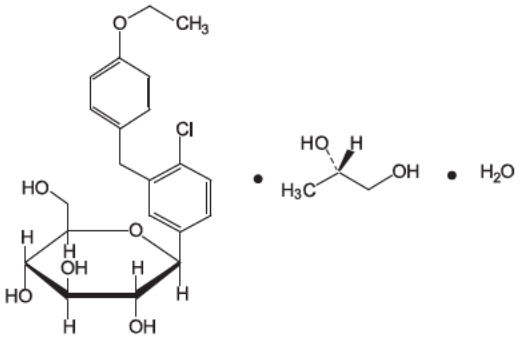
分子量

502.98

性状

本品は白色～微黄白色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルアセトアミド、メタノール又はエタノール（95）に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

化学構造式



分配係数

2.45（pH7.4、1-オクタノール／水）

20. 取扱い上の注意

瓶又はPTPシートから取り出した後は、高温・高湿を避けること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈フォシーガ錠5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
500錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

〈フォシーガ錠10mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］

*23. 主要文献

1）Henry RR, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Jun;19(6):814-821. doi: 10.1111/dom.12882
2）Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011 Apr;13(4):357-65. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01359.x
3）社内資料（日本人1型糖尿病患者における薬物動態，2017）
4）社内資料（生物学的同等性と食事の影響，2010）
5）Boulton DW, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013 Mar;75(3):763-

8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04391.x
6)社内資料(蛋白結合率測定試験, 2010)
7)Kasichayanula S, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013 Sep;76(3): 432-44. doi: 10.1111/bcp.12056
8)Kasichayanula S, et al. Clin Ther. 2011 Nov;33(11):1798-808. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.011
9)社内資料(腎､肝､小腸ミクロソームによるグルクロン酸抱合, 2009)
10)社内資料(*In vivo* 代謝, 2008)
11)社内資料(CYPの誘導及び阻害並びにUGT1A1の阻害, 2011)
12)社内資料(糞尿中排泄率, 2006)
13)社内資料(トランスポーターへの影響, 2011)
14)社内資料(腎機能障害患者における薬物動態, 2010)
15)社内資料(肝機能障害患者における薬物動態, 2009)
16)Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011 Jan;13(1): 47-54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01314.x
17)社内資料(ピオグリタゾンとの薬物相互作用, 2008)
18)Imamura A, et al. Diabetes Ther. 2013 Jun;4(1):41-9. doi: 10.1007/s13300-012-0016-5
19)社内資料(ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用, 2007)
20)Wilcox CS. J Am Heart Assoc. 2018;7(4):e007046. DOI: 10.1161/JAHA.117.007046
21)社内資料(バルサルタン及びシンバスタチンとの薬物相互作用, 2010)
22)Kasichayanula S, et al. Adv Ther. 2012 Feb;29(2):163-77. doi: 10.1007/s12325-011-0098-x
23)Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2013 Mar;15 (3):280-3. doi: 10.1111/dom.12024
24)Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2013 May;15(5):432-40. doi: 10.1111/dom.12047
25)社内資料(単独療法プラセボ対照比較試験, 2012)
26)Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2014 Nov;16(11):1102-10. doi: 10.1111/dom.12325
27)社内資料(単独又は併用療法による非盲検長期投与試験, 2013)
28)Kaku K, et al. Diabetes Ther. 2014 Dec;5(2):415-33. doi: 10.1007/s13300-014-0086-7
29)社内資料(外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2010)
30)Kohan DE, et al. Kidney Int. 2014 Apr;85(4):962-71. doi: 10.1038/ki.2013.356
31)Mathieu C, et al. Diabetes Care. 2018 Sep;41(9):1938-46. doi: 10.2337/dc18-0623
32)社内資料(1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2018)
33)社内資料(1型糖尿病患者を対象とした非盲検長期投与試験, 2017)
34)McMurray JJV, et al. N Engl J Med. 2019 Nov;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
35)Solomon SD, et al. N Engl J Med. 2022 Sep;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
36)Jhund PS, et al. Nat.Med. 2022 Sep;28(9):1956-64. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4
37)Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
38)Araki E, et al. J Diabetes Investig. 2016 Jul;7(4):555-64. doi: 10.1111/jdi.12453
39)Araki E, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Apr;19(4):562-570. doi: 10.1111/dom.12853
40)Kanai Y, et al. J Clin Invest. 1994 Jan;93(1):397-404. doi: 10.1172/JCI116972
41)社内資料(SGLT2及びSGLT1に対するK_i値及び選択性, 2011)
42)Verma S, et al. Diabetologia. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7
43)社内資料(糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)
44)Cherney DZI, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7): 582-593. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30162-5
45)Cherney DZ. et al. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 19;74(20): 2511-2524. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.022
46)Wright EM, et al. J Intern Med. 2007 Jan;261(1):32-43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x
47)社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
48)社内資料(糖尿病モデルラットに反復投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
49)社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の血中グルコース濃度, 2003)
50)社内資料(前糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話　0120-626-190
https://www.ono.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

26.2 販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

®：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2015

AstraZeneca

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	エンパグリフロジン
剤形・含量：	錠剤 ・ 10mg
文書名：	1.8 添付文書（案） 最新の添付文書を参照すること
文書作成日：	12 January 2024

Proprietary confidential information
© 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次.....2
1.　効能・効果の設定根拠.....3
2.　用法・用量の設定根拠.....5
3.　使用上の注意の設定根拠.....7
4.　添付文書（案）.....16

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 効能・効果の設定根拠

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，本申請）における効能又は効果（案）を以下のとおり設定した）（下線部追加）。

4. 効能又は効果

〈ジャディアンス錠 10mg・25mg〉

〇2 型糖尿病

〈ジャディアンス錠 10mg〉

〇慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

〇慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

設定根拠

1245-0137 試験は，腎疾患進行及び心血管死のリスクの低下に対するエンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与の長期的な効果を検討するために，腎疾患進行のリスクがある慢性腎臓病（CKD）患者を対象として実施されたイベント主導型，国際共同，プラセボ対照，ランダム化，二重盲検，並行群間比較臨床試験であった。

日本人 584 名を含む 6581 名がランダム化され（エンパグリフロジン 10 mg 群：3292 名，プラセボ群：3289 名），投与／追跡期間の中央値は両投与群ともに約 22 カ月／24 カ月であった。ベースラインの推算糸球体濾過量（eGFR）（mL/min/1.73m^2）の平均値は 37.25（標準偏差 14.38）であった。また，34.6%の患者の eGFR は 30 未満であり，44.4%が 30 以上 45 未満，13.4%が 45 以上 60 未満，7.6%が 60 以上であった。ベースラインの尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）の中央値は 327.08 mg/g（第 1 四分位数，第 3 四分位数：48.31, 1061.55）であった。20.2%の患者は UACR が正常（30 mg/g 未満）であったが，28.3%が微量アルブミン尿（UACR が 30 mg/g 以上 300 mg/g 以下），51.5%が顕性アルブミン尿（UACR が 300 mg/g を超える）であった。54.2%の患者はベースライン時点で糖尿病の合併が無く，44.3%の患者は 2 型糖尿病を合併していた。

主要複合評価項目は腎疾患進行又は判定された心血管死のいずれかのイベントの初回発現までの期間であった。腎疾患進行又は心血管死を発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群（430/3292 名，13.1%）でプラセボ群（553/3289 名，16.8%）より低く，腎疾患進行又は心血管死のリスクは，エンパグリフロジンによる治療によりプラセボと比べて 27%低下し，その差は有意であった（ハザード比：0.73，99.83% 信頼区間［CI］：0.59～0.89）。ベースラインでの eGFR 別のサブグループ解析の結果，すべての部分集団において，プラセボに対するエンパグリフロジンのハザード比の 95%CI の上限は 1 を下回っており，eGFR によらずエンパグリフロジンの有効性が確認された。特筆すべき点は，現時点で治療選択肢の少ない重度の腎機能障害患者（ベースラインの eGFR <20 mL/min/1.73m^2 の患者も含む）においても，エンパグリフロジンによる治療効果が確認されたことである。また，ベースラインの糖尿病合併の有無別では，糖尿病合併の有無にかかわらず治療効果がみとめられた（糖尿病合併の患者：ハザード比 0.64，p<0.0001，糖尿病非合

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

併の患者：ハザード比 0.83，p=0.0443）[Appendix 16.1.13.1, Table 7.1.4.2.7] 。なお，ベースラインの UACR 別のサブグループ解析では，UACR が高いほどエンパグリフロジンの治療効果が上昇する傾向がみられた［CTD 2.5_4.3.1.1 項］。

また，主要評価項目を構成するすべての要素が腎疾患進行又は心血管死のリスク低下に寄与していた。さらに腎臓固有の臨床評価項目である末期腎不全（ESKD）等の副次評価項目に対しても，エンパグリフロジンの治療効果が主要評価項目と同様に確認された［CTD 2.5_6.2.1 項］。

腎疾患進行に関する代替エンドポイントとして知られている eGFR の低下において，投与 2 カ月目以降の eGFR の年間変化率（慢性期の傾き）はプラセボ群でエンパグリフロジン群より大きく，1 年あたりの投与群間差は 1.36 mL/min/1.73m^2（95% CI：1.14～1.58）であった。ベースラインでの糖尿病合併有無別，eGFR 別及び UACR 別のサブグループ解析では，すべての部分集団で，eGFR の傾きの低下はプラセボ群でエンパグリフロジン群より大きかった［CTD 2.5_4.3.1.8 項］。

また，主要評価項目である腎疾患進行又は心血管死のリスクや eGFR の低下に対するエンパグリフロジンの治療効果は全体集団と同様，日本人集団でも確認された［CTD 2.7.3_2.1.2.1 項，2.1.2.4.1.3 項］。

更に，エンパグリフロジンの CKD 患者に対する安全性プロファイルは，これまでに検討された患者集団（2 型糖尿病患者及び慢性心不全患者）とおおむね同様の傾向を示しており，エンパグリフロジンの新たな安全性上の懸念は特定されなかった。日本人集団においても，有害事象の発現状況はおおむね全体集団と類似していた。

以上，エンパグリフロジン 10 mg は，糖尿病合併の有無や腎機能の程度にかかわらず，幅広い CKD 患者に対して，高い有効性を示し，良好な忍容性が確認されたことから，本剤の効能又は効果を上記のとおり設定した。また，末期腎不全及び維持透析中の患者において本剤を投与開始した際の情報は限られていることから，「ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」と設定した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 用法・用量の設定根拠

用法・用量（案）を以下のとおり設定した（下線部追加）。

6. 用法及び用量

<2 型糖尿病>

通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25mg1 日 1 回に増量することができる。

<慢性心不全、慢性腎臓病>

通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

設定根拠

1245-0025 試験は，米国食品医薬品局（FDA）の「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価に関する新基準（2008 年 12 月）」に従って，長期投与時の心血管系に対する安全性を検討するために，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象として実施されたイベント主導型，国際共同，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験であり，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者に，エンパグリフロジン 10 mg 又は 25 mg を標準治療に上乗せして 1 日 1 回経口投与した際のプラセボに対するエンパグリフロジンの効果を確認する試験であった。日本人 83 例を含む 7020 例に治験薬が投与された。エンパグリフロジンによる「心血管死」又は／及び「腎症の新規発現又は悪化」のリスク低下は，10 mg と 25 mg で同程度であり，日本人を含むアジア人や CKD ステージ 3 の部分集団でも同様の傾向が認められた。また，このリスク低下の程度は，血糖降下作用に依存せず，糖尿病を合併していない患者においても同様の効果を示すことが示唆された。さらに，ベースラインの腎機能別のサブグループ解析において CKD ステージ 3 の患者でのエンパグリフロジンの安全性プロファイルは 10 mg と 25 mg で同様であった。

まとめると，以下の 4 点が確認された。

1) 心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした 1245-0025 試験の結果，エンパグリフロジンによる「心血管死」又は／及び「腎症の新規発現又は悪化」のリスク低下，並びに eGFR の経時的な推移は，10 mg と 25 mg で同程度であった。
2) 1245-0025 試験の全体集団でみられた 1)の結果（「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」までの期間）は，日本人を含むアジア人の部分集団及びベースラインで CKD ステージ 3 の部分集団等のサブセットでも同様の傾向であった。
3) 1245-0025 試験のサブグループ解析の結果，エンパグリフロジンによる「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」のリスク低下は，血糖降下作用に依存しないことが示唆された。
4) 1245-0025 試験の結果，エンパグリフロジン投与時の安全性は 10 mg と 25 mg で同程度であった。また，サブグループ解析の結果，全体集団でみられた安全性プロファイルは，CKD ステージ 3 の部分集団でも同様の傾向であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

また，詳細は CTD 2.7.3_4 項に記載するが，5）エンパグリフロジンの曝露量は腎機能障害の程度が重くなるに伴い増加する傾向が認められたことを踏まえ，CKD 患者を対象とする 1245-0137 試験の用量・用法は 10 mg 1 日 1 回と設定した。

CKD 患者を対象とした主たる第 III 相臨床試験である 1245-0137 試験の結果，1 項にて詳述したとおり，エンパグリフロジン 10 mg は，ベースラインの糖尿病合併有無や eGFR 値などにかかわらず，幅広い CKD 患者において，腎疾患進行又は心血管死のリスクを有意に低下させた。また，ベースラインの糖尿病合併有無や eGFR 値，UACR 値にかかわらず腎疾患進行に関する代替エンドポイントとして知られている eGFR の低下を遅延させ，幅広い CKD 患者に対して腎保護作用を有することが示された。さらに，日本人集団でも，全体集団と同様に，腎疾患進行又は心血管死のリスク，eGFR の低下に対する治療効果が確認された。また，CKD 患者におけるエンパグリフロジン 10 mg の安全性は，これまでに知られているエンパグリフロジンの安全性プロファイルと同様であり，日本人においても全体集団と同様，良好な忍容性が確認された。

以上，エンパグリフロジン 10 mg の 1 日 1 回投与は，糖尿病合併の有無や腎機能の程度にかかわらず，幅広い CKD 患者に対して高い有効性を示し，良好な忍容性が確認されたことから，日本人 CKD 患者への用法・用量として設定した。なお，既承認の疾患における投与タイミングを踏まえ，朝食前又は朝食後とすることとした。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 使用上の注意の設定根拠

本申請における現行の添付文書からの変更箇所は，取り消し線（削除，記載場所の移動のみで変更を伴わない場合は斜体）又は下線（追加）で示した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
［輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］
2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
［糖尿病を有する患者ではインスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

設定根拠

2.1～2.3：現行記載のとおり

5. 効能又は効果に関連する注意
〈2 型糖尿病〉
5.1 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与をしないこと。
5.2 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
5.3 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖降下作用が期待できないため、投与しないこと。［8.~~10~~2、9.2.1、16.6.1 参照］
5.4 中等度腎機能障害患者では本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.~~10~~2、9.2.2、16.6.1、17.1.4 参照］
〈慢性心不全〉
5.5 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.5、17.1.6 参照］
〈慢性腎臓病〉
5.6 eGFR が 20 mL/min/1.73m^2 未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFR が 20 mL/min/1.73m^2 未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。［8.2、9.2.4、17.1.7 参照］
5.7 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。［17.1.7 参照］

設定根拠

5.1～5.2 及び 5.5：現行記載のとおり

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.3～5.4：複数の効能又は効果があることから，従来の 2 型糖尿病の効能又は効果に関連する注意に対しては，いずれの効能又は効果に対する注意であるかを明確にするため記載整備を行った。また，参照項番号の記載整備を行った。

5.6：1245-0137 試験では，スクリーニング時の eGFR が 20 以上（mL/min/1.73m^2）の患者を対象としており，ベースラインで eGFR が 20 未満（mL/min/1.73m^2）の患者が 253 例含まれた。また，治験薬投与中に末期腎不全に移行した場合や透析が必要となった場合でも本薬の投与は継続可としていた。ベースラインで eGFR が 20 未満（mL/min/1.73m^2）の患者集団での有効性は 20 以上 30 未満（mL/min/1.73m^2）であった患者集団と同様の傾向を示した。しかしながら，当該患者数は少数であることを踏まえ，eGFR が 20 未満（mL/min/1.73m^2）の患者では本薬の投与の必要性を慎重に判断することと設定した。

5.7：1245-0137 試験において，選択・除外基準，有効性及び安全性の評価対象となった患者集団及び試験成績を踏まえ，本薬の投与に際しては臨床試験の対象患者背景を十分理解し，最新のガイドラインを参考に適応患者を選択する必要があることを注意喚起することとした。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈慢性心不全、慢性腎臓病〉
2 型糖尿病~~と慢性心不全~~を合併する患者では、血糖コントロールが不十分な場合には血糖コントロール改善を目的として本剤 25mg に増量することができる。~~ただし、~~慢性心不全及び慢性腎臓病に対して本剤 10mg1 日 1 回を超える用量の有効性は確認されていないため、本剤 10mg を上回る有効性を期待して本剤 25mg を投与しないこと。

設定根拠

2 型糖尿病に対する用法及び用量と異なり，慢性腎臓病に対する用法及び用量においては増量の規定はないことから，従来の 2 型糖尿病と慢性心不全を合併する患者における注意に加え，2 型糖尿病と慢性腎臓病を合併する患者における注意としても付記した。

8. 重要な基本的注意
~~〈効能共通〉~~
8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.1、11.1.1 参照］
8.2 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者では経過を十分に観察し、特に高度の腎機能障害患者に本剤を投与する際には、腎機能障害の悪化に注意すること。2 型糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。［5.3、5.4、5.6、9.2.1、9.2.2 参照］

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8.3 2 型糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用する場合、本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3 カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。

8.~~3~~4 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。［9.1.3、11.1.4 参照］

8.~~4~~5 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。［9.1.2、9.2.2、9.8、10.2、11.1.2 参照］

8.~~5~~6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。［9.1.4 参照］

8.~~5~~6.1 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.~~5~~6.2 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

8.~~5~~6.3 患者に対し、以下の点を指導すること。

・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

［11.1.3 参照］

8.~~6~~7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.~~7~~8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.~~8~~9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。［11.1.1 参照］

~~*〈2 型糖尿病〉*~~

~~*8.9 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3 カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。*~~

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

~~*8.10 腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m2 未満に低下した場合は投与の中止を 検討すること。［5.3、5.4、9.2.1、9.2.2 参照］*~~

設定根拠

8.2，8.3：従来の添付文書において 2 型糖尿病患者に対する注意として記載していた 8.9 及び 8.10 項の記載を整備し，それぞれ 8.3 及び 8.2 項へ移動した。また，複数の効能又は効果があることから，2 型糖尿病の効能又は効果に対する注意であることを明確にするため記載追加も行った。慢性腎臓病の効能追加にあたり，特に高度の腎機能障害患者に本剤を投与する際の注意について 8.2 項に追加した。

8.1, 8.4～8.5, 8.7～8.9：現行記載のとおり

8.6：現行記載のとおり（9.1.4 が新たに追加されたことによる参照項番号の記載整備のみ）。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下に掲げる患者又は状態
・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者
［8.1、11.1.1 参照］
9.1.2 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）
［8.~~4~~5、10.2、11.1.2 参照］
9.1.3 尿路感染、性器感染のある患者
症状を悪化させるおそれがある。［8.~~3~~4、11.1.4 参照］
9.1.4 1 型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者
投与を避けること。ケトアシドーシスを起こすおそれがある。［8.6、11.1.3 参照］

設定根拠

9.1.1～9.1.3：現行記載のとおり（参照項番号の記載整備のみ）。

9.1.4：1 型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者が本剤の投与対象となることは想定しておらず，当該患者への注意として記載した。

9.2 腎機能障害患者
〈2 型糖尿病〉
9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者
血糖コントロール改善を目的として投与しないこと。本剤の血糖降下作用が期待できない。
［5.3、8.~~10~~2、16.6.1 参照］
9.2.2 中等度腎機能障害患者

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

血糖コントロール改善を目的とした投与については、その必要性を慎重に判断すること。本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性がある。［5.4、~~8.4、~~8.~~10~~2、8.5、16.6.1、17.1.4 参照］

〈慢性心不全〉

9.2.3 高度腎機能障害患者

eGFR が 20mL/min/1.73m^2 未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFR が 20mL/min/1.73m^2 未満の患者又は透析を要する腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性腎臓病〉

9.2.4 高度腎機能障害患者

eGFR が 20 mL/min/1.73m^2 未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFR が 20 mL/min/1.73m^2 未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFR が 20 mL/min/1.73m^2 未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。［5.6 参照］

設定根拠

9.2.1～9.2.2：複数の効能又は効果があることから，従来の 2 型糖尿病の効能又は効果に関連する注意に対しては，いずれの効能又は効果に対する注意であるかを明確にするため記載整備を行った。また，参照項番号の記載整備を行った。

9.2.3：現行記載のとおり

9.2.4：1245-0137 試験では，スクリーニング時の eGFR が 20 以上（mL/min/1.73m^2）の患者を対象としており，ベースラインで eGFR が 20 未満（mL/min/1.73m^2）の患者が 253 例含まれた。また，治験薬投与中に末期腎不全に移行した場合や透析が必要となった場合でも本薬の投与は継続可としていた。ベースラインで eGFR が 20 未満（mL/min/1.73m^2）の患者集団での有効性は 20 以上 30 未満（mL/min/1.73m^2）であった患者集団と同様の傾向を示した。しかしながら，当該患者数は少数であることを踏まえ，eGFR が 20 未満（mL/min/1.73m^2）の患者では本薬の投与の必要性を慎重に判断することと設定した。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度肝機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

設定根拠

現行記載のとおり

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与せず、2 型糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。本剤の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

設定根拠

現行記載のとおり

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。

設定根拠

現行記載のとおり

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

設定根拠

現行記載のとおり

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下し、脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。［8.45、11.1.2 参照］

9.8.1 75 歳以上の高齢者

2 型糖尿病を対象とした国内外の臨床試験の併合解析において、75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、本剤 25mg 群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。［8.45 参照］

設定根拠

現行記載のとおり（参照項番号の記載整備のみ）。

10. 相互作用

本剤は投与後血漿中には主に未変化体として存在するが、一部は UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8 及び UGT1A9 によるグルクロン酸抱合により代謝される（グルクロン酸抱合体として血漿中放射能の 3.3～7.4%存在する）。また、本剤は P-糖蛋白（P-gp）の基質である。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等 ［11.1.1 参照］	低血糖が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等		血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等 ［8.45、9.1.2、11.1.2、16.7.4 参照］	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強されるおそれがある。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの作用が減弱されるおそれがある。	リチウムの腎排泄を促進することにより、血清リチウム濃度が低下する可能性がある。

設定根拠

現行記載のとおり（参照項番号の記載整備のみ）。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（~~1.8~~1.4%）

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこととし、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。［8.1、8.~~8~~9、9.1.1、10.2、17.1.3 参照］

11.1.2 脱水（0.3%）

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。［8.~~4~~5、9.1.2、9.2、9.8、10.2 参照］

11.1.3 ケトアシドーシス（~~頻度不明~~ 0.1%未満）

ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。［8.~~5~~6、9.1.4 参照］

11.1.4 腎盂腎炎（0.1%未満）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（0.1%未満）、敗血症（0.1%未満）

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。［8.~~3~~4、9.1.3 参照］

11.2 その他の副作用

	0.1～5%	0.1%未満
感染症	尿路感染、膀胱炎、外陰部腟カンジダ症、無症候性細菌尿	外陰部腟炎、細菌性腟炎、トリコモナス症
生殖系障害	亀頭包皮炎、陰部そう痒症、~~*亀頭炎*~~	亀頭炎、外陰腟そう痒症、外陰腟不快感
代謝及び栄養障害	高脂血症	体液量減少
血液及びリンパ系障害		血液濃縮
神経障害	めまい	味覚異常
胃腸障害	便秘	腹部膨満
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、~~*湿疹*~~	~~*発疹*~~、湿疹、じん麻疹
腎及び尿路障害	頻尿、多尿、排尿困難、~~*尿量増加*~~	尿量増加、尿意切迫

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

一般・全身障害	口渇、~~*空腹感*~~	空腹感
臨床検査	体重減少	血中ケトン体陽性、尿中ケトン体陽性、

設定根拠

1245-0137 試験の結果より，本申請においては，副作用の発現傾向が既承認の 2 型糖尿病及び慢性心不全と異ならないため，複数の適応症における副作用を合算した頻度を示すこととした。これまでに承認を取得していた 2 型糖尿病及び慢性心不全における副作用の集計対象となった臨床試験（1245-0020，1245-0031，1245-0038 [10mg，25mg 投与例のみ]，1245-0052，1245-0106，1245-0107，1245-0110，1245-0121 試験）の計 8 試験に加えて，1245-0137 試験を加えた計 9 試験（10,484 例）を集計対象とした。

上記の集計結果に基づき，各項における発現割合の記載を更新した。なお，各項目の事象は発現割合の高い順に記載した。また，参照項番号の記載整備を行った。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響
本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

設定根拠

現行記載のとおり

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

設定根拠

現行記載のとおり

15. その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 雌雄マウスを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（100、300 及び 1000mg/kg/日）において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。
15.2.2 雌雄ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（100、300 及び 700mg/kg/日）において、300mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。
15.2.3 マウスに本剤 1000mg/kg/日（雄）及びラットに本剤 300mg/kg/日（雄）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、最大臨床推奨用量（1 日 1 回 25mg）のそれぞれ約 33 倍及び約 19 倍であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

設定根拠

現行記載のとおり

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 添付文書（案）

**20YY 年 MM 月改訂（第 X 版、効能変更、用法及び用量変更）
*2023 年 11 月改訂

日本標準商品分類番号
873969、87219、873999

貯法：室温保存
有効期間：3 年

	錠 10mg	錠 25mg
承認番号	22600AMX01387000	22600AMX01386000
販売開始	2015 年 2 月	

選択的 SGLT2 阻害剤－2 型糖尿病・慢性心不全・慢性腎臓病治療剤－
エンパグリフロジン製剤
処方箋医薬品注)
ジャディアンス®錠 10mg
選択的 SGLT2 阻害剤－2 型糖尿病治療剤－
エンパグリフロジン製剤
処方箋医薬品注)
ジャディアンス®錠 25mg
Jardiance® Tablets 10mg・25mg

®＝登録商標

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
［輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］
2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
［糖尿病を有する患者ではインスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ジャディアンス錠 10mg	ジャディアンス錠 25mg
有効成分	1 錠中 エンパグリフロジン 10mg	1 錠中 エンパグリフロジン 25mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール 400、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	ジャディアンス錠 10mg	ジャディアンス錠 25mg
剤形	淡黄色のフィルムコート錠	
外形		
直径	9.1mm	11.1×5.6mm
厚さ	3.65mm	3.8mm
重さ	257mg	206mg
識別コード	S10	S25

** **4. 効能又は効果**
〈ジャディアンス錠 10mg・25mg〉
○2 型糖尿病
〈ジャディアンス錠 10mg〉
○慢性心不全
ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
○慢性腎臓病
ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

5. 効能又は効果に関連する注意
〈2 型糖尿病〉
5.1 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与をしないこと。
5.2 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
** 5.3 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖降下作用が期待できないため、投与しないこと。［8.2、9.2.1、16.6.1 参照］
** 5.4 中等度腎機能障害患者では本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.2、9.2.2、16.6.1、17.1.4 参照］
〈慢性心不全〉
5.5 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.5、17.1.6 参照］
〈慢性腎臓病〉
** 5.6 eGFR が 20mL/min/1.73m² 未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFR が 20mL/min/1.73m² 未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。［8.2、9.2.4、17.1.7 参照］
** 5.7 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。［17.1.7 参照］

** **6. 用法及び用量**
〈2 型糖尿病〉

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

通常､成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25mg1 日 1 回に増量することができる。

〈慢性心不全、慢性腎臓病〉

通常､成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

** 7. 用法及び用量に関連する注意

〈慢性心不全、慢性腎臓病〉

2 型糖尿病を合併する患者では、血糖コントロールが不十分な場合には血糖コントロール改善を目的として本剤 25mg に増量することができる。慢性心不全及び慢性腎臓病に対して本剤 10mg1 日 1 回を超える用量の有効性は確認されていないため、本剤 10mg を上回る有効性を期待して本剤 25mg を投与しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.1、11.1.1 参照]

** 8.2 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者では経過を十分に観察し、特に高度の腎機能障害患者に本剤を投与する際には、腎機能障害の悪化に注意すること。2 型糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。[5.3、5.4、5.6、9.2.1、9.2.2 参照]

** 8.3 2 型糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用する場合、本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3 カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。

8.4 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。[9.1.3、11.1.4 参照]

8.5 本剤の利尿作用により多尿･頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者(高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。[9.1.2、9.2.2、9.8、10.2、11.1.2 参照]

8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。[9.1.4 参照]

8.6.1 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し､適切な処置を行うこと。

8.6.2 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

8.6.3 患者に対し、以下の点を指導すること。
- ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)。
- ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
- 血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。[11.1.3 参照]

8.7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下に掲げる患者又は状態
- 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- 激しい筋肉運動
- 過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）

[8.5、10.2、11.1.2 参照]

9.1.3 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.4 参照]

** 9.1.4 1 型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者

投与を避けること。ケトアシドーシスを起こすおそれがある。[8.6 、11.1.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

〈2 型糖尿病〉

** 9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者

血糖コントロール改善を目的として投与しないこと。本剤の血糖降下作用が期待できない。[5.3、8.2、16.6.1 参照]

** 9.2.2 中等度腎機能障害患者

血糖コントロール改善を目的とした投与については、その必要性を慎重に判断すること。本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性がある。[5.4、8.2、8.5、16.6.1、17.1.4 参照]

〈慢性心不全〉

9.2.3 高度腎機能障害患者

eGFR が 20mL/min/1.73m^2 未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFR が 20mL/min/1.73m^2 未満の患者又は透析を要する腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性腎臓病〉

** 9.2.4 高度腎機能障害患者

eGFR が 20mL/min/1.73m^2 未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFR が 20mL/min/1.73m^2 未満の患者では､本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFR が 20mL/min/1.73m^2 未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。[5.6 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度肝機能障害患者

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与せず、2 型糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。本剤の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている[1)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下し、脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。［8.5、11.1.2 参照］

9.8.1 75 歳以上の高齢者

2 型糖尿病を対象とした国内外の臨床試験の併合解析において、75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、本剤 25mg 群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。［8.5 参照］

10. 相互作用

本剤は投与後血漿中には主に未変化体として存在する[2)]が、一部は UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8 及び UGT1A9 によるグルクロン酸抱合により代謝される[3)]（グルクロン酸抱合体として血漿中放射能の 3.3～7.4%存在する）[2)]。また、本剤は P-糖蛋白（P-gp）の基質である[4)]。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等 ［11.1.1 参照］	低血糖が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等		血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等 ［8.5、9.1.2、11.1.2、16.7.4 参照］	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強されるおそれがある。
* リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの作用が減弱されるおそれがある。	リチウムの腎排泄を促進することにより、血清リチウム濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

** **11.1.1 低血糖**（1.4%）

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこととし、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。［8.1、8.9、9.1.1、10.2、17.1.3 参照］

11.1.2 脱水（0.3%）

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。［8.5、9.1.2、9.2、9.8、10.2 参照］

** **11.1.3 ケトアシドーシス**（0.1%未満）

ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。［8.6、9.1.4 参照］

** **11.1.4 腎盂腎炎**（0.1%未満）、**外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）**（0.1%未満）、**敗血症**（0.1%未満）

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。［8.4、9.1.3 参照］

11.2 その他の副作用

	0.1～5%	0.1%未満
感染症	尿路感染、膀胱炎、外陰部腟カンジダ症、無症候性細菌尿	外陰部腟炎、細菌性腟炎、トリコモナス症
** 生殖系障害	亀頭包皮炎、陰部そう痒症	亀頭炎、外陰腟そう痒症、外陰腟不快感
代謝及び栄養障害	高脂血症	体液量減少
血液及びリンパ系障害		血液濃縮
神経障害	めまい	味覚異常
胃腸障害	便秘	腹部膨満
** 皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	湿疹、じん麻疹
** 腎及び尿路障害	頻尿、多尿、排尿困難	尿量増加、尿意切迫
** 一般・全身障害	口渇	空腹感
臨床検査	体重減少	血中ケトン体陽性、尿中ケトン体陽性

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 雌雄マウスを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（100、300 及び 1000mg/kg/日）において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。

15.2.2 雌雄ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（100、300 及び 700mg/kg/日）において、300mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。

15.2.3 マウスに本剤 1000mg/kg/日（雄）及びラットに本剤 300mg/kg/日（雄）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{0-24h}）は、最大臨床推奨用量（1 日 1 回 25mg）のそれぞれ約 33 倍及び約 19 倍であった。

16. 薬物動態

16.1 血漿中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に、エンパグリフロジン 1、5、10、25、100mg を空腹時単回経口投与したとき[注)]の血漿中未変化体の血漿中濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 1 に示す[5)]。

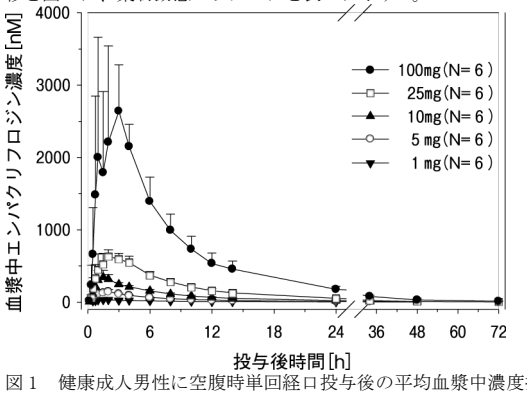


図 1　健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移（算術平均値＋標準偏差）

表 1　健康成人男性に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ名［単位］	1mg n=6	5mg n=6	10mg n=6	25mg n=6	100mg n=6
$AUC_{0-\infty}$［nM・h］	266 (23.1)	1140 (10.2)	2670 (10.6)	6180 (13.4)	22800 (25.5)
C_{max}［nM］	36.6 (23.9)	166 (26.6)	379 (19.4)	661 (10.4)	2980 (31.2)
t_{max}［h］	1.25 (1.00-2.00)	2.00 (0.750-2.00)	1.50 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.50 (0.750-4.00)
$t_{1/2}$［h］	7.76 (13.9)	9.60 (19.9)	9.88 (29.7)	11.7 (30.1)	11.6 (31.9)

算術平均値（変動係数%）、t_{max}は中央値（最小値－最大値）

16.1.2 反復投与

日本人 2 型糖尿病患者に、エンパグリフロジン 10mg 及び 25mg を空腹時 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2、薬物動態パラメータを表 2 に示す。C_{max}及びAUC_{τ}から算出した累積係数は 1.33 以下であった。[6)]

外国人健康成人男性（16 例）にエンパグリフロジン 50mg を 1 日 1 回経口投与した場合[注)]、エンパグリフロジンの血漿中濃度は 5 回目の投与までに定常状態に達した[7)]。（外国人データ）

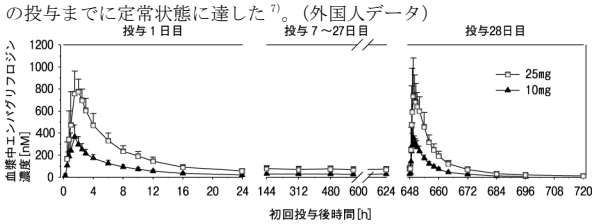


図 2　2 型糖尿病患者に 10mg 及び 25mg を空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移（算術平均値＋標準偏差、投与 1 日目 n=20 及び 19、投与 28 日目 n=18 及び 17）

表 2　2 型糖尿病患者に空腹時反復経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

	$AUC_{\tau,ss}$［nM・h］	$C_{max,ss}$［nM］	$t_{max,ss}$［h］	$t_{1/2,ss}$［h］
10mg (n=18)	2610 (16.2)	407 (25.8)	1.50 (0.967-4.00)	14.3 (38.3)
25mg (n=17)	6460 (21.1)	869 (30.2)	1.50 (0.967-6.00)	18.0 (40.7)

算術平均値（変動係数%）、t_{max}は中央値（最小値―最大値）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

エンパグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティの検討は行っていない。

16.2.2 食事の影響

健康成人に、エンパグリフロジン 25mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）とその 90%信頼区間は、63.2［56.7,70.4］%及び 84.0［80.9,87.3］%であった。空腹時投与に比べてt_{max}の中央値は 1.5 時間延長した（表 3）。[8)]（外国人データ）

表 3　健康成人に 25mg を空腹時及び食後に単回経口投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ名［単位］	空腹時 n=18	食後 n=17
$AUC_{0-\infty}$［nM・h］	5550 (26.0)	4650 (24.8)
C_{max}［nM］	867 (26.8)	542 (27.7)
t_{max}［h］	1.00 (0.667-4.00)	2.50 (0.667-4.00)

算術平均値（変動係数%）、t_{max}は中央値（最小値-最大値）

16.3 分布

日本人 2 型糖尿病患者（腎機能正常、8 例）にエンパグリフロジン 25mg を単回経口投与したときのエンパグリフロジンの血漿蛋白結合率は 84.7%であった[9)]。

外国人健康成人男性（8 例）に^{14}C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を経口投与したとき[注)]の血球／血漿の放射能濃度の分布比は 28.6～36.8%であった[10)]（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 ヒトの肝ミクロソーム及び単離肝細胞を用いてエンパグリフロジンの代謝を評価した結果、エンパグリフロジンはほとんど代謝を受けなかった[11)]。主たる代謝物の生成には UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8 及び UGT1A9 が関与しており、CYP 酵素の関与はほとんどなかった[3),11)]。

エンパグリフロジンはヒト肝ミクロソームの CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 を阻害しなかった[12),13)]。酵素誘導試験において CYP1A2、2B6、3A4 の誘導はみられなかった[14)]。（*in vitro* データ）

16.4.2 健康成人男性に^{14}C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を経口投与したとき[注)]（8 例）、血漿中には主に未変化体が認められ（血漿中放射能に対する割合は 75%超）、主な代謝物はグルクロン酸抱合体であった（血漿中放射能に対する割合は約 3.3～7.4%）[2)]（外国人データ）。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

16.5 排泄

16.5.1 日本人健康成人男性（各 6 例）にエンパグリフロジン 10mg 及び 25mg を単回経口投与したときの投与後 72 時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ投与量の 21.3%及び 22.9%、腎クリアランスはそれぞれ 29.9mL/min 及び 34.8mL/min であった[5]。

16.5.2 健康成人男性（8 例）に ^{14}C-エンパグリフロジン 50mg 溶液を単回経口投与したとき[注]、投与放射能の約 54.4%が尿中に、約 41.2%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ 43.5%及び 82.9%であった。[2](外国人データ)

16.5.3 エンパグリフロジンは P-gp、BCRP、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であった。また、エンパグリフロジンは BCRP、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 に対して弱い阻害作用（IC_{50} 値：各 114、295、71.8、58.6 μM）を示したが、P-gp に対して阻害作用を示さなかった。[4),15),16)]（*in vitro* データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

日本人腎機能正常及び軽度、中等度、高度腎機能障害の 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン 25mg 単回経口投与を行った（表 4）。単回投与後の薬物動態パラメータの正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、軽度、中等度、高度腎機能障害患者でそれぞれ C_{max} について、93.5［72.2, 121］%、92.2［71.2, 119］%、94.0［72.6, 122］%であり、$AUC_{0-\infty}$ について 129［106, 157］%、144［118, 175］%、152［125, 185］%であった。投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量（UGE_{0-24h}）のベースラインからの変化量は腎機能の低下とともに減少した。[9]

外国人末期腎不全患者（8 例）にエンパグリフロジン 50mg[注] 単回経口投与を行った場合、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、104［81.2, 133］%及び 148［120, 183］%であった。UGE_{0-24h} のベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は 0.78（0.90）g であった。[17](外国人データ)［5.4、9.2.2 参照］

表 4　正常腎機能患者及び腎機能障害患者に 25mg 単回経口投与後の薬物動態／薬力学パラメータ

パラメータ名［単位］	正常腎機能†1) n=8	軽度腎機能障害†1) n=8	中等度腎機能障害†1) n=8	高度腎機能障害†1) n=8
$AUC_{0-\infty}$ ［nM・h］	7560（14.9）	9730（14.7）	10800（9.18）	12200（40.1）
C_{max} ［nM］	1070（18.1）	1030（34.4）	1000（26.4）	1070（42.3）
t_{max}†2) ［h］	2.50 (1.00-2.50)	2.50 (1.00-4.00)	2.50 (0.667-6.00)	3.25 (1.00-6.00)
fe_{0-24h} ［%］	16.5（18.5）	14.3†3) (20.9)	11.4（28.7）	4.24（41.3）
$CL_{R,0-24h}$ ［mL/min］	23.8（24.3）	16.8†3) (23.8)	13.5（33.3）	4.67（42.3）
UGE_{0-24h}†5) ［g］	75.0（4.84）	62.6†4) (5.75)	57.9（4.86）	23.7†3) (5.24)

平均値（変動係数%）

†1）正常腎機能：推定糸球体濾過量（eGFR）≥90mL/min/1.73m^2
軽度腎機能障害：eGFR 60～＜90mL/min/1.73m^2
中等度腎機能障害：eGFR 30～＜60mL/min/1.73m^2
高度腎機能障害：eGFR 15～＜30mL/min/1.73m^2

†2）中央値（最小値－最大値）

†3）n=7

†4）n=6

†5）投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量の調整平均値（標準誤差）

16.6.2 肝機能障害者

肝機能正常被験者（n=12）及び軽度（Child-Pugh スコア 5 又は 6、n=8）、中等度（Child-Pugh スコア 7～9、n=8）、高度（Child-Pugh スコア 10～15、n=8）肝機能障害者にエンパグリフロジン 50mg 単回経口投与を行った[注]。単回投与後の薬物動態パラメータの肝機能正常被験者に対する幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、軽度、中等度及び高度肝機能障害者でそれぞれ C_{max} について 104[82.3, 131]%、123［97.7, 156］%、148［118, 187］%であり、$AUC_{0-\infty}$ について 123［98.9, 153］%、147［118, 183］%、175［140, 218］%であった。[18](外国人データ)

16.6.3 高齢者

2 型糖尿病患者 3208 例（日本人患者 628 例を含む）を用いた母集団薬物動態解析の結果、年齢が 50 歳の場合に比べて $AUC_{\tau,ss}$ は 65 歳では 8.00%、75 歳では 12.5%高くなると予測された[19]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ゲムフィブロジルとの併用

健康成人（18 例）にゲムフィブロジル（OATP1B1、OAT3 及び CYP2C8 の阻害剤）600mg1 日 2 回（1200mg/日）5 日間反復経口投与し、ゲムフィブロジル投与開始後 3 日目にエンパグリフロジン 25mg を単回経口併用投与した場合、エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は $AUC_{0-\infty}$ で 159［152, 166］%、C_{max} で 115［106, 125］%であった[20]（外国人データ）。

16.7.2 リファンピシンとの併用

健康成人（18 例）にエンパグリフロジン 10mg と、リファンピシン（OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤）600mg を単回経口併用投与した場合、エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は $AUC_{0-\infty}$ で 135［130, 141］%、C_{max} で 175［160, 192］%であった[21]（外国人データ）。

16.7.3 プロベネシドとの併用

健康成人（16 例）にプロベネシド（OAT3 及び UGT の阻害剤）500mg を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与し、プロベネシド投与開始後 2 日目にエンパグリフロジン 10mg を単回経口併用投与した場合、エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は $AUC_{0-\infty}$ で 153[146, 161]%、C_{max} で 126[114, 139]%であった[21]（外国人データ）。

16.7.4 その他の薬剤との併用

エンパグリフロジンの薬物動態はメトホルミン[22]、グリメピリド（CYP2C9 で代謝される）[7]、ピオグリタゾン（CYP2C8 及び 3A4 で代謝される）[23),24)]、シタグリプチン[25]、リナグリプチン[26]、ワルファリン（CYP2C9 の基質）[27]、ベラパミル（P-糖蛋白阻害剤）[28]、ラミプリル[28]、シンバスタチン（CYP3A4 の基質）[29]、利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）[30]との併用による影響はみられなかった（表 5）。また、エンパグリフロジンの併用によるメトホルミン[22]、グリメピリド[7]、ピオグリタゾン[23),24)]、シタグリプチン[25]、リナグリプチン[26]、ワルファリン[27]、ジゴキシン[28]、ラミプリル[28]、シンバスタチン[29]、利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）[30]、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）[31]の薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった（表 6）。（外国人データ）

表 5　エンパグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬用量	本剤用量	薬物動態パラメータ幾何平均値の比（%）（90%信頼区間）併用／単独	
			$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
メトホルミン	1000mg 1 日 2 回	50mg[注] 1 日 1 回	96.9 (92.3, 102)	100 (88.8, 114)
グリメピリド	1mg 単回	50mg 1 日 1 回	95.2 (92.0, 98.5)	95.6 (88.2, 103)
ピオグリタゾン	45mg 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	100 (96.1, 105)	93.4 (85.1, 103)
シタグリプチン	100mg 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	110 (104, 117)	108 (97.0, 119)
リナグリプチン	5mg 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	102 (96.5, 107)	88.3 (78.8, 98.9)
ワルファリン	25mg 単回	25mg 1 日 1 回	101 (96.9, 105)	101 (89.8, 113)
ベラパミル	120mg 単回	25mg 単回†)	103 (98.9, 107)	92.4 (85.4, 100)
ラミプリル	5mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	96.6 (93.1, 100)	105 (97.7, 112)
シンバスタチン	40mg 単回	25mg 単回†)	102 (98.9, 105)	109 (96.9, 124)
ヒドロクロロチアジド	25mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	107 (97.1, 118)	103 (88.6, 119)
トラセミド	5mg 1 日 1 回	25mg 1 日 1 回	108 (100, 116)	108 (97.9, 118)

†）単回投与での評価のため $AUC_{0-\infty}$, C_{max} から計算

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6　併用薬の薬物動態に及ぼすエンパグリフロジンの影響

併用薬	併用薬用量	本剤用量	薬物動態パラメータ 幾何平均値の比（%）（90%信頼区間） 併用／単独	
			$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg 1日1回	101 (95.9, 106)	104 (96.5, 111)
グリメピリド	1mg 単回†)	50mg 1日1回	93.3 (86.1, 101)	104 (89.5, 121)
ピオグリタゾン	45mg 1日1回	10mg 1日1回	ピオグリタゾン	
			90.0 (77.9, 104)	87.7 (73.9, 104)
			ピオグリタゾン M-Ⅲ	
			99.4 (87.4, 113)	95.7 (77.3, 119)
			ピオグリタゾン M-Ⅳ	
			95.0 (85.3, 106)	92.6 (77.3, 111)
		25mg 1日1回	ピオグリタゾン	
			89.0 (72.7, 109)	90.2 (66.8, 122)
			ピオグリタゾン M-Ⅲ	
			99.5 (89.1, 111)	104 (80.8, 133)
			ピオグリタゾン M-Ⅳ	
			101 (91.6, 111)	113 (90.8, 139)
ピオグリタゾン	45mg 1日1回	50mg 1日1回	ピオグリタゾン	
			91.1 (77.4, 107)	89.9 (71.0, 114)
			ピオグリタゾン M-Ⅲ	
			98.9 (90.7, 108)	91.9 (77.1, 110)
			ピオグリタゾン M-Ⅳ	
			96.1 (91.9, 101)	89.0 (76.5, 103)
シタグリプチン	100mg 1日1回	50mg 1日1回	103 (99.0, 107)	109 (101, 117)
リナグリプチン	5mg 1日1回	50mg 1日1回	103 (96.1, 111)	102 (86.9, 119)
ワルファリン	25mg 単回†)	25mg 1日1回	R-ワルファリン	
			98.5 (95.3, 102)	97.9 (91.1, 105)
			S-ワルファリン	
			95.9 (93.4, 98.4)	98.9 (91.8, 106)
ジゴキシン	0.5mg 単回†)	25mg 1日1回	106 (96.7, 116)	114 (99.3, 131)
ラミプリル	5mg 1日1回	25mg 1日1回	ラミプリル	
			108 (101, 116)	104 (89.7, 120)
			ラミプリラート	
			98.7 (96.0, 101)	98.3 (92.7, 104)
シンバスタチン	40mg 単回†)	25mg 単回	シンバスタチン	
			101 (80.1, 128)	97.2 (76.3, 124)
			シンバスタチン酸	
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	96.3 (89.1, 104)	102 (88.6, 117)
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	トラセミド	
			101 (99.1, 104)	104 (93.8, 116)
			トラセミド-M1	
			104 (100, 109)	103 (94.1, 112)
			トラセミド-M3	
			103 (95.9, 111)	102 (97.7, 107)
エチニルエストラジオール	30μg 1日1回	25mg 1日1回	103 (97.6, 108)	99.2 (93.4, 105)
レボノルゲストレル	150μg 1日1回	25mg 1日1回	102 (98.5, 105)	106 (99.5, 113)

†）単回投与での評価のため $AUC_{0-\infty}$, C_{max} から計算

注）本剤の承認最大用量は 25mg である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈2 型糖尿病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人の 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5mg、10mg、25mg 又は 50mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与した[注)] プラセボ対照二重盲検による用量反応試験を行った。HbA1c（主要評価項目：NGSP 値）の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤 10mg 及び 25mg はいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。[32)]

	HbA1c（NGSP 値）（%）		
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=109)	7.94	0.30 (0.09)	−
10mg 群 (n=109)	7.93	−0.40 (0.09)	−0.70 (0.08) [−0.85, −0.55]
25mg 群 (n=109)	7.93	−0.65 (0.09)	−0.95 (0.08) [−1.10, −0.80]

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：LOCF）

上述の試験で、本剤 10mg 又は 25mg を服用して 12 週間投与した患者は、同一用量及び用法で合計 52 週間の長期投与を行った。その結果、HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続していた。

低血糖の副作用発現割合は、本剤 10mg で 1.8%（2/109 例）、本剤 25mg で 2.8%（3/109 例）であった。[32)]

	HbA1c（NGSP 値）（%）	
	投与前値	投与前値からの変化量
10mg 群（n=109）	7.92	−0.67（0.09）
25mg 群（n=109）	7.92	−0.86（0.09）

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：OC）

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

52 週間投与における副作用の発現割合は、本剤 10mg で 19.3%（21/109 例）、本剤 25mg で 18.3%（20/109 例）であった。本剤 10mg での主な副作用は尿路感染 3.7%（4/109 例）、亀頭炎及び体重減少 2.8%（3/109 例）であり、低血糖は 1.8%（2/109 例）であった。本剤 25mg での主な副作用は頻尿 6.4%（7/109 例）、便秘 3.7%（4/109 例）、口渇及び体重減少 3.7%(4/109 例)であり、低血糖は 2.8%(3/109 例）であった。[32)]

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な外国人及び日本人の 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 10mg、25mg、シタグリプチン又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。HbA1c（主要評価項目：NGSP 値）及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤 10mg 及び 25mg はいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤 10mg 及び 25mg でそれぞれ－1.93kg 及び－2.15kg であった。

副作用の発現割合は、プラセボで 6.8%（15/221 例）、本剤 10mg で 10.1%（22/217 例）、本剤 25mg で 17.6%（38/216 例）であった。主な副作用は、本剤 10mg では頻尿、多尿、口渇でいずれも 1.4%（3/217 例）、本剤 25mg では口渇 2.8%（6/216 例）、頻尿 1.9%（4/216 例）、多尿及び尿路感染 1.4%（3/216 例）であり、低血糖の副作用発現割合は、プラセボで 0.5%（1/221 例）、本剤 10mg で 0.5%（1/217 例）、本剤 25mg で 0.5%（1/216 例）であった。[33)]

	HbA1c（NGSP 値）（%）			空腹時血糖（mg/dL）	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=219、うち日本人 41）	7.92	0.08（0.05）	－	11.7（2.0）	－
10mg 群（n=216、うち日本人 43）	7.89	－0.65（0.05）	－0.74（0.07）［－0.88，－0.59］	－19.4（2.0）	－31.1（2.9）［－36.7，－25.5］
25mg 群（n=216、うち日本人 45）	7.86	－0.76（0.05）	－0.85（0.07）［－0.99，－0.70］	－24.3（2.0）	－36.0（2.9）［－41.6，－30.4］

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：LOCF）

上述の試験で、本剤 10mg 又は 25mg を服用して 24 週間投与した患者は、同一用量及び用法で延長試験に移行した。先行試験と合わせて合計 52 週間（中間解析）の投与を行った。その結果、HbA1c 及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続しており、投与 52 週時ではいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤 10mg 及び 25mg でそれぞれ－1.42kg 及び－2.53kg であり、その体重減少作用は 52 週間にわたって持続していた。

52 週間投与における副作用の発現割合は、プラセボで 10.0%(22/221 例)、本剤 10mg で 14.3%（31/217 例）、本剤 25mg で 18.5%（40/216 例）であった。主な副作用は、本剤 10mg では頻尿及び尿路感染 1.8%（4/217 例）、多尿及び口渇 1.4%（3/217 例）、本剤 25mg では口渇 2.8%（6/216 例）、頻尿 2.3%（5/216 例）、多尿 1.9%（4/216 例）であり、低血糖の副作用発現割合は、プラセボで 0.5%（1/221 例）、本剤 10mg で 0.5%（1/217 例）、本剤 25mg で 0.5%（1/216 例）であった。[34)]

	HbA1c（NGSP 値）（%）			空腹時血糖（mg/dL）	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=219、うち日本人 41）	7.92	0.10（0.05）	－	11.8（2.0）	－
10mg 群	7.89	－0.66（0.05）	－0.76（0.08）	－18.2（2.0）	－30.1（2.9）
25mg 群（n=216、うち日本人 45）	7.86	－0.81（0.05）	－0.91（0.08）［－1.06，－0.76］	－23.9（2.0）	－35.7（2.9）［－41.3，－30.1］

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：LOCF）

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

既存の経口血糖降下薬であるスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4 阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者に本剤 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 52 週間併用経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。その結果、HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続していた。

本剤 10mg 及び 25mg における副作用の発現割合は、スルホニルウレア剤併用時でそれぞれ 14.0%（19/136 例）及び 18.2%（25/137 例）、ビグアナイド系薬剤併用時でそれぞれ 19.1%（13/68 例）及び 13.8%（9/65 例）、チアゾリジン系薬剤併用時でそれぞれ 14.6%（20/137 例）及び 14.0%（19/136 例）、DPP-4 阻害剤併用時でそれぞれ 13.2%（9/68 例）及び 25.4%（18/71 例）、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時でそれぞれ 10.1%（7/69 例）及び 7.1%（5/70 例）、速効型インスリン分泌促進剤併用時でそれぞれ 12.9%(9/70 例)及び 12.9%(9/70 例)であり、主な副作用は、頻尿 0.0%～9.9%、夜間頻尿 0.0%～4.2%であった。低血糖の副作用発現割合は、スルホニルウレア剤併用時でそれぞれ 6.6%（9/136 例）及び 7.3%（10/137 例）、ビグアナイド系薬剤併用時でそれぞれ 1.5%（1/68 例）及び 4.6%（3/65 例）、チアゾリジン系薬剤併用時でそれぞれ 0.7%（1/137 例）及び 0.7%（1/136 例）、DPP-4 阻害剤併用時でそれぞれ 0.0%（0/68 例）及び 4.2%（3/71 例）、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時でそれぞれ 0.0%（0/69 例）及び 0.0%（0/70 例）、速効型インスリン分泌促進剤併用時でそれぞれ 0.0%（0/70 例）及び 4.3%（3/70 例）であった。[35)]

併用薬剤	本剤の投与量（n）	HbA1c（NGSP 値）（%）	
		投与前値	投与前値からの変化量
スルホニルウレア剤	10mg（n=136）	7.99	－0.93（0.05）
	25mg（n=137）	8.06	－0.96（0.05）
ビグアナイド系薬剤	10mg（n=68）	7.68	－0.81（0.06）
	25mg（n=65）	7.51	－0.98（0.06）
チアゾリジン系薬剤	10mg（n=137）	7.85	－0.90（0.05）
	25mg（n=136）	7.95	－0.96（0.05）
DPP-4 阻害剤	10mg（n=68）	7.78	－1.00（0.06）
	25mg（n=71）	7.82	－0.83（0.06）
α-グルコシダーゼ阻害剤	10mg（n=69）	7.78	－0.87（0.06）
	25mg（n=70）	7.56	－0.77（0.06）
速効型インスリン分泌促進剤	10mg（n=70）	8.01	－0.98（0.08）
	25mg（n=70）	7.98	－0.98（0.08）

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：LOCF）

17.1.4 腎機能低下 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に、本剤 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。投与 24 週時の HbA1c（主要評価項目：NGSP 値）の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤 10mg は軽度腎機能障害患者（eGFR 60mL/min/1.73m^{2}以上 90mL/min/1.73m^{2}未満）で、本剤 25mg は軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者（eGFR 45mL/min/1.73m^{2}以上 60mL/min/1.73m^{2}未満）において、いずれもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

投与 52 週後における副作用発現割合は、プラセボ群で 27.3%（87/319 例）、本剤 10mg で 37.0%（37/100 例）、本剤 25mg で 31.5%（101/321 例）であり、主な副作用は低血糖（プラセボ：14.4%（46/319 例）、10mg 投与群：16.0%（16/100 例）、25mg 投与群：15.9%（51/321 例））及び尿路感染（プラセボ：5.6%（18/319 例）、10mg 投与群：5.0%（5/100 例）、25mg 投与群：4.7%（15/321 例））であった。[36]（外国人データ）

軽度腎機能障害患者（eGFR 60mL/min/1.73m²以上 90mL/min/1.73m²未満）

	HbA1c（NGSP 値）（%）		
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=95）	8.09	0.06（0.07）	－
10mg 群（n=98）	8.02	−0.46（0.07）	−0.52（0.10）［−0.72, −0.32］
25mg 群（n=97）	7.96	−0.63（0.07）	−0.68（0.10）［−0.88, −0.49］

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）（ANCOVA：LOCF）

中等度腎機能障害患者（eGFR 45mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満）

	HbA1c（NGSP 値）（%）		
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=89）	8.08	−0.08（0.07）	－
25mg 群（n=91）	8.12	−0.54（0.07）	−0.46（0.10）［−0.66, −0.27］

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）（ANCOVA：LOCF）

〈慢性心不全〉

17.1.5 左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EMPEROR-Reduced 試験）

左室駆出率が低下した慢性心不全患者（LVEF40%以下、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、eGFR が 20mL/min/1.73m²以上）に、本剤 10mg を他の慢性心不全治療（忍容性のある範囲で ACE 阻害薬、ARB、ARNi、β遮断薬や MRA 等）に上乗せして 1 日 1 回経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。日本人 266 例を含む 3730 例がランダム化され（本剤 10mg：1863 例（うち日本人 144 例）、プラセボ：1867 例（うち日本人 122 例））、投与／追跡期間の中央値は本剤 10mg で 1.19 年／1.30 年、プラセボで 1.17 年／1.32 年であった。なお、2 型糖尿病患者[注]は本剤 10mg 群で 927 例（うち日本人 70 例）、プラセボ群で 929 例（うち日本人 52 例）、2 型糖尿病非合併患者は本剤 10mg 群で 936 例（うち日本人 74 例）、プラセボ群で 938 例（うち日本人 70 例）であった。

注）糖尿病の病歴がある、又は治験薬投与前の HbA1c が 6.5%以上である患者

主要複合評価項目は心血管死、又は心不全による入院のいずれかの初回発現までの期間とし、結果は下表のとおりであった。

	本剤 10mg 群（n=1863）	プラセボ群（n=1867）	ハザード比[†1)]（95%信頼区間）
	N（発現割合%）		
心血管死又は心不全による入院（初回）	361（19.4）	462（24.7）	0.75（0.65, 0.86）[†2)]
心血管死	187（10.0）	202（10.8）	0.92（0.75, 1.12）
心不全による入院（初回）	246（13.2）	342（18.3）	0.69（0.59, 0.81）

n：ランダム化された症例数
†1）：投与群、地域（アジア、ヨーロッパ、ラテンアメリカ、北米、その他）、ベースラインの糖尿病状態（糖尿病、前糖尿病、非糖尿病）、年齢、性別、ベースラインの LVEF（≦30%、＞30%～≦35%、＞35%）、ベースラインの eGFR を因子として含めた Cox 回帰分析
†2）：中間解析により減少した両側αの 0.0496 に基づき、95.04%信頼区間を掲示

本試験における副作用発現割合は、本剤 10mg で 15.2%（283/1863 例）、プラセボで 12.2%（227/1863 例）であり、主な副作用は低血圧（10mg：2.3%（43/1863 例）、プラセボ：1.8%（34/1863 例））であった。なお、他者による介助を必要とする重度の低血糖は 2 型糖尿病を合併した患者においてのみ認められた。[37)]

17.1.6 左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EMPEROR-Preserved 試験）

左室駆出率が保たれた慢性心不全患者（LVEF40%超、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、eGFR が 20mL/min/1.73m²以上）に、本剤 10mg を 1 日 1 回経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。本試験では心不全治療薬として ACE 阻害薬、ARB、ARNi、β遮断薬、MRA 等が投与されていた患者が組み入れられた。日本人 417 例を含む 5988 例がランダム化され（本剤 10mg：2997 例（うち日本人 212 例）、プラセボ：2991 例（うち日本人 205 例））、投与／追跡期間の中央値は本剤 10mg で 1.91 年／2.15 年、プラセボで 1.92 年／2.15 年であった。なお、糖尿病合併患者[注]は本剤 10mg で 1466 例（うち日本人 72 例）、プラセボで 1472 例（うち日本人 70 例）、糖尿病非合併患者は本剤 10mg で 1531 例（うち日本人 140 例）、プラセボで 1519 例（うち日本人 135 例）であった。

注）糖尿病の病歴がある、又は治験薬投与前の HbA1c が 6.5%以上である患者

主要複合評価項目は心血管死、又は心不全による入院のいずれかの初回発現までの期間とし、結果は下表のとおりであった。

	本剤 10mg 群（n=2997）	プラセボ群（n=2991）	ハザード比[†1)]（95%信頼区間）
	N（発現割合%）		
心血管死又は心不全による入院（初回）	415（13.8）	511（17.1）	0.79（0.69, 0.90）[†2)]
心血管死	219（7.3）	244（8.2）	0.91（0.76, 1.09）
心不全による入院（初回）	259（8.6）	352（11.8）	0.71（0.60, 0.83）

n：ランダム化された症例数
†1）：投与群、地域（アジア、ヨーロッパ、ラテンアメリカ、北米、その他）、ベースラインの糖尿病状態（糖尿病、前糖尿病、非糖尿病）、年齢、性別、ベースラインの LVEF、ベースラインの eGFR を因子として含めた Cox 回帰分析
†2）：中間解析により減少した両側αの 0.0497 に基づき、95.03%信頼区間を提示

本試験における副作用発現割合は、本剤 10mg で 16.5%（494/2996 例）、プラセボで 13.8%（413/2989 例）であり、主な副作用は尿路感染（10mg：3.1%（94/2996 例）、プラセボ：2.4%（71/2989 例））であった。[38)]

〈慢性腎臓病〉

** **17.1.7 慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EMPA-KIDNEY 試験）**

慢性腎臓病患者（スクリーニング時及びその 3 カ月以上前に試験実施医療機関で測定した eGFR が 20 以上 45 mL/min/1.73m²未満、又は eGFR が 45 以上 90 mL/min/1.73m²未満かつ UACR が 200 mg/g 以上）[注1)]に、本剤 10mg を 1 日 1 回経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。本試験では忍容性がない場合等を除いて、ACE 阻害薬又は ARB 等の RAS 阻害剤を適切な用量で使用している患者を対象とし、本剤投与中に透析が必要となった場合でも本剤投与は継続可とした。日本人 584 例を含む 6581 例がランダム化され（本剤 10mg：3292 例（うち日本人 292 例）、プラセボ：3289 例（うち日本人 292 例））、投与／追跡期間の中央値は本剤 10mg 群で 1.79 年／2.00 年、プラセボ群で 1.77 年／2.00 年であった。なお、糖尿病合併患者[注2)]は本剤 10mg 群で 1514 例（うち日本人 124 例）、プラセボ群で 1503 例（うち日本人 143 例）、糖尿病非合併患者は本剤 10mg 群で 1778 例（うち日本人 168 例）、プラセボ群で 1786 例（うち日本人 149 例）であった。

主要複合評価項目は腎疾患進行[注3)]又は心血管死のいずれかの初回発現までの期間であり、結果は下表のとおり、本剤 10mg 群はプラセボ群と比べ有意な差が認められた。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	本剤 10mg 群 (n=3292)	プラセボ群 (n=3289)	ハザード比 (99.83%信頼区間) †1)
	発現割合% (例数)		
腎疾患進行又は心血管死	13.1% (430 例：腎疾患進行 382 例†2)、心血管死 48 例)	16.8% (553 例：腎疾患進行 499 例†3)、心血管死 54 例)	0.73 (0.59, 0.89)

n：ランダム化された症例数
†1)：投与群、年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時の eGFR、スクリーニング時の UACR 及び地理的地域を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより推定。信頼区間は優越性検定で用いられた両側有意水準 0.0017 に対応。
†2)：末期腎不全 47 例、eGFR が 10mL/min/1.73m²未満に持続的に低下かつ 40%以上持続的に低下 43 例、eGFR が 10mL/min/1.73m²未満に持続的に低下のみ 1 例、eGFR が 40%以上持続的に低下のみ 291 例、腎疾患による死亡 0 例
†3)：末期腎不全 62 例、eGFR が 10mL/min/1.73m²未満に持続的に低下かつ 40%以上持続的に低下 67 例、eGFR が 10mL/min/1.73m²未満に持続的に低下のみ 1 例、eGFR が 40%以上持続的に低下のみ 369 例、腎疾患による死亡 0 例

※ なお、ベースラインの UACR 別の主要複合評価項目の部分集団解析結果（ハザード比(95%信頼区間)）は、30mg/g 未満の集団（本剤 10mg：42/664 例、プラセボ：42/663 例）で 1.01（0.66, 1.55）、30 以上 300mg/g 以下の集団（本剤 10mg：67/926 例、プラセボ：78/936 例）で 0.91（0.65, 1.26）、300mg/g 超の集団（本剤 10mg：321/1702 例、プラセボ：433/1690 例）で 0.68（0.59, 0.78）であった。

本試験における副作用発現割合注4)は、本剤10mg 群で 2.4%（79/3292 例）、プラセボ群で 1.8%（59/3289 例）であり、主な副作用は低血糖（本剤 10mg 群：0.3%（11/3292 例）、プラセボ群：0.4%（13/3289 例））であった。[39]

注 1）ランダム割付時（中央測定）に、eGFR が 20mL/min/1.73m²未満であった 253 例（うち日本人 17 例）の患者を含む
注 2）糖尿病の病歴がある、血糖降下薬の使用、又はベースラインの HbA1c が 6.6%以上である患者
注 3）主要複合評価項目の腎疾患進行は、eGFR の 40%以上の持続的な低下、末期腎不全（慢性透析療法又は腎移植）への進展、eGFR が 10mL/min/1.73m²未満に持続的に低下、腎疾患による死亡と定義した。
注 4）本試験においては、有害事象は事前に規定した非重篤有害事象及び全ての重篤な有害事象に限定して収集した。

17.2 製造販売後調査等
〈2 型糖尿病〉

17.2.1 GLP-1 受容体作動薬との併用療法長期投与試験（国内製造販売後臨床試験）
GLP-1 受容体作動薬による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者に本剤 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 52 週間併用経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。投与 52 週における HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。本剤 10mg 及び 25mg における低血糖の副作用発現割合は、それぞれ 0.0%（0/32 例）及び 3.0%（1/33 例）であった。[40]

併用薬剤	本剤の投与量（n）	HbA1c（NGSP 値）(%)	
		投与前値	投与前値からの変化量
GLP-1 受容体作動薬	10mg（n=32）	8.83	−0.55（0.15）
	25mg（n=33）	8.68	−0.77（0.14）

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量：調整平均変化量（SE）
（MMRM：OC）

17.2.2 インスリン製剤との併用療法長期投与試験（国内製造販売後臨床試験）
インスリン製剤による治療にもかかわらず血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に一定用量のインスリンに本剤 10mg、25mg を 1 日 1 回 52 週間併用投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。投与 16 週における HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤 10mg、25mg はいずれもプラセボ投与群に比べて有意な差が認められた。[41]

	HbA1c（NGSP 値）(%)		
	投与前値	16 週時の投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=90)	8.70	0.00（0.07）	—
10mg 群（n=86）	8.83	−0.92（0.07）	−0.92（0.09）[−1.11, −0.73]
25mg 群（n=90）	8.74	−1.00（0.07）	−1.00（0.09）[−1.18, −0.82]

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：LOCF）

また、その後インスリンの用量を調節可として 52 週まで継続投与し、長期の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した。52 週における HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。52 週間投与における低血糖の副作用発現割合は、プラセボで 15.6%（14/90 例）、本剤 10mg で 20.9%（18/86 例）、本剤 25mg で 24.4%（22/90 例）であり、重度の低血糖はみられなかった。

	HbA1c（NGSP 値）(%)		
	投与前値	52 週時の投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=90)	8.70	0.01（0.07）	—
10mg 群（n=86）	8.83	−0.89（0.07）	−0.90（0.10）[−1.09, −0.70]
25mg 群（n=90）	8.74	−0.95（0.07）	−0.96（0.10）[−1.15, −0.77]

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA：LOCF）

注）本剤の承認最大用量は 25mg である。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
18.1.1 腎臓で濾過されたグルコースは近位尿細管に存在するヒトナトリウム-グルコース共役輸送担体 2（SGLT2）によってほぼ完全に再吸収され、わずかではあるが SGLT1 によっても再吸収される[42]。エンパグリフロジンは SGLT2 選択的な競合阻害剤で、腎臓によるグルコースの再吸収を阻害することにより尿中グルコース排泄量を増加させ、血糖を低下させる[43]。

※** #### 18.1.2 エンパグリフロジンは腎臓の近位尿細管における SGLT2 を介して、グルコースだけではなくナトリウム再吸収も抑制するため、遠位尿細管へのナトリウム送達が増加する[44]。その結果として、尿細管糸球体フィードバックの増加、心臓の前負荷及び後負荷の減少、並びに交感神経活性の低下など生理的機能に変化を及ぼす可能性がある[45),46]。また、エンパグリフロジンの内皮機能に対する直接的作用[47]、心臓及び腎臓の代替エネルギー源としてのケトン体供給による代謝への作用[48),49),50]及び酸化ストレス[51),52]、炎症[50),52),53),54),55),56),57),58]及びリモデリングの抑制[50),52),56),57),59]も慢性心不全及び慢性腎臓病に対する作用に寄与している可能性がある。

18.2 薬理作用
18.2.1 SGLT2 阻害作用
In vitro 試験で、エンパグリフロジンは SGLT2 を選択的に阻害し（IC_{50}：1.3nM）、ヒト SGLT1（IC_{50}：6278nM）と比較して約 5000 倍の選択性を示した[60]（*in vitro*）。

18.2.2 尿中グルコース排泄促進作用
糖尿病モデル動物（db/db マウス及び Zucker 糖尿病肥満［ZDF］ラット）において、エンパグリフロジンは単回経口投与により尿中グルコース排泄量（投与後 7 時間）を増加させた[43]。
日本人 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン 1mg、5mg、10mg、25mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した注)。エンパグリフロジンはプラセボに比べ投与 28 日目の投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた[6]。

18.2.3 血糖低下作用
糖尿病モデル動物（db/db マウス及び ZDF ラット）において、エンパグリフロジンは単回経口投与により血糖低下作用を示した[43]。さらに、ZDF ラットにおいて、エンパグリフロジンは 1 日 1 回 5 週間反復経口投与により、投与 22 日目（摂食下）及び投与 37 日目（絶食下）の血中グルコース濃度並びに HbA1c を低下させた[61]。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本人 2 型糖尿病患者にプラセボ、エンパグリフロジン 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べ HbA1c を低下させた[33]。
注）本剤の承認最大用量は 25mg である。

18.2.4 心保護作用

（1）糖尿病モデル動物に対する作用

高脂肪食を摂取させた KK-Ay マウスにエンパグリフロジンを 10mg/kgl 日 1 回 8 週間経口投与した時、心機能の悪化及び心線維化を抑制した[51]。

（2）正常血糖の心不全モデル動物に対する作用

雄 Sprague-Dawley ラットに冠動脈の永久結紮を行い心筋梗塞を誘発したモデルにおいて、エンパグリフロジンを平均摂取量 1 日 30mg/kg となるように 10 週間混餌投与した時、心筋梗塞誘発後の心機能悪化を抑制した[62]。雌のヨークシャーブタを用いた虚血再灌流誘発による心筋梗塞モデルにおいても、エンパグリフロジンの 2 カ月間 1 日 1 回 10mg の経口投与は、左室収縮及び拡張機能を改善すると共に左室リモデリングを抑制した[53]。

** **18.2.5 腎保護作用**

（1）*In vitro* でのヒト近位尿細管細胞に対する作用

高濃度グルコースに曝露したヒト近位尿細管細胞（HPTC）株を使用した *in vitro* 試験において、エンパグリフロジンは抗酸化、抗リモデリング及び抗炎症作用を示し、上皮間葉転換を抑制した[52]。また、生理的グルコース濃度下での HPTC 株を使用した *in vitro* 試験において、エンパグリフロジンは IL-1β 刺激による炎症を抑制した[54]。

（2）糖尿病を有する腎疾患モデル動物に対する作用

腎疾患を自然発症する雄 Ins2+/Akita マウス及び雌 BTBR ob/ob マウスにおいて、エンパグリフロジンは腎障害を抑制した（単一ネフロン糸球体濾過量、糸球体血行動態及び糸球体の大きさの正常化、収縮期血圧上昇、糖尿病性腎肥大の分子マーカーの発現及び炎症の抑制、アルブミン尿症の改善等）[55),58),64)]。また、雄 ApoE-/-マウスに高脂肪食を与え、アテローム性動脈硬化症を伴う非タンパク尿性の慢性糖尿病性腎臓病（DKD）を誘導したモデルにおいて、エンパグリフロジンは軽度のアルブミン尿を伴う DKD の徴候を減弱させた[50)]。

（3）正常血糖の腎疾患モデル動物に対する作用

各種腎疾患モデル動物（LPS 誘導急性敗血症性腎障害マウス、5/6 腎摘マウス、アンジオテンシン II 依存性高血圧ラット、シクロスポリン A 誘導腎疾患ラット）において、エンパグリフロジンは腎障害を抑制した（リモデリング、炎症、腎線維化及び交感神経緊張の抑制、血圧、アルブミン尿、血漿中シスタチン C 濃度の低下等）[50),56),57),59)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称
エンパグリフロジン（Empagliflozin）（JAN,INN）

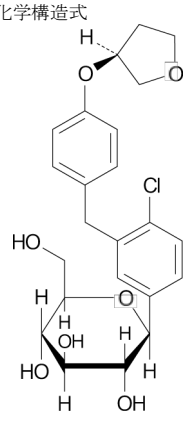
化学名
（1*S*）-1,5-Anhydro-1-*C*-{4-chloro-3-[(4-{[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy} phenyl) methyl] phenyl} -D-glucitol

分子式
$C_{23}H_{27}ClO_7$

分子量
450.91

性状
白色から黄白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式



融点
150℃±2℃

分配係数
logD（pH7.4）＝logP＝1.7

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ジャディアンス錠 10mg〉
100 錠［10 錠（PTP）×10］
700 錠［14 錠（PTP）×50］
500 錠［瓶、バラ］

〈ジャディアンス錠 25mg〉
100 錠［10 錠（PTP）×10］

** 23. 主要文献

1）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.6）
2）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.5）
3）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.5）
4）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.4）
5）Sarashina A. et al.：Drug Metab. Pharmacokinet. 2013；28（3）：213-219
6）社内資料：日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 4 週間反復投与試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.3）
7）Macha S. et al.：J Diabetes Res. Clin. Metab. 2012；1：14
8）社内資料：食事の影響及び用量比例性試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.1）
9）社内資料：日本人 2 型糖尿病患者を対象とした腎機能障害試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
10）社内資料：ヒト ADME 試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
11）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.5）
12）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.5）
13）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.5）
14）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.5）
15）社内資料：非臨床薬物動態試験（トランスポーター）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.4）
16）社内資料：非臨床薬物動態試験（トランスポーター）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.4.4）
17）Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2014；16（3）：215-222
18）Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2014；16（2）：118-123
19）社内資料：2 型糖尿病患者母集団薬物動態解析（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.2.2）
20）社内資料：ゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
21）社内資料：リファンピシン及びプロベネシドとの薬物相互作用試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
22）Macha S. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013；51（2）：132-140
23）社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
24）社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
25）Brand T. et al.：Adv. Ther. 2012；29（10）：889-899
26）Friedrich C. et al.：Clin. Ther. 2013；35（1）：A33-A42
27）Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2013；15（4）：316-323
28）Macha S. et al.：Clin. Ther. 2013；35（3）：226-235
29）社内資料：シンバスタチンとの薬物相互作用試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

30) 社内資料：利尿薬（ヒドロクロロチアジド及びトラセミド）との薬物相互作用試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
31) Macha S. et al.：Clin. Drug. Invest. 2013；33（5）：351-357
32) 社内資料：国内第Ⅱ相用量検討及び長期安全性試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.4）
33) 社内資料：日本人 2 型糖尿病患者を含む国際共同第Ⅲ相 24 週投与試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.4）
34) 社内資料：国際共同第Ⅲ相延長試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.4）
35) 社内資料：国内第Ⅲ相併用療法長期投与試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.4）
36) 社内資料：腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.7.6.4）
37) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（2021 年 11 月 25 日承認、CTD 2.7.6.1）
38) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験
39) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1）
40) Terauchi Y. et al.: Diabetes Ther. 2019 Jun; 10（3）：951-963
41) 社内資料：インスリン製剤との併用療法長期投与試験
42) Gerich JE.：Diabetic Med.：2010；27：136-142
43) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vivo* 単回）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.2.2）
44) Thomson S. C. et al.：Am. J. Cardiol. 2019；124 Supple 1：S28-S35
45) Zelniker T. A. et al.：J. Am. Coll. Cardiol. 2018（72）：1845-1855
46) Griffin M. et al.：Circulation. 2020（142）：1028-1039
47) Park SH. et al.：Cardiovasc. Diabetol. 2020（19）：19
48) Oh C. M. et al.：Korean Circ. J. 2019（49）：1183-1195
49) Abdurrachim D. et al.：Cardiovasc. Res. 2018（114）：1843-1844
50) Tomita, I. et al.：Cell metabolism 2020 32(3)：404-419
51) Li C. et al.：Cardiovasc. Diabetol. 2019（18）：15
52) Das, N. A. et al.：Cellular signalling 2020（68）：109506
53) Lin B. et al.：Cardiovasc. Diabetol. 2014（13）：148
54) Pirklbauer, M. et al.：International journal of molecular sciences 2020 21(21)：8189
55) Gembardt, F. et al.：American journal of physiology 2014 307(3)：F317-F325
56) Maayah, Z. H. et al.：Inflammopharmacology 2021 29：269-279
57) Castoldi, G. et al.：Acta diabetologica 2021 58(8)：1059-1070
58) Vallon, V. et al.：American journal of physiology 2014 306(2)：F194-F204
59) Castoldi, G. et al.：American journal of nephrology 2020 51(2)：119-129
60)社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro*）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.2.2）
61) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vivo* 反復）（2014 年 12 月 26 日承認、CTD 2.6.2.2）
62) Yurista SR et al.：Eur J Heart Fail. 2019（21）：862-873
63) Santos-Gallego CG et al.：J Am Coll Cardiol. 2019（15）：1931-1944
64) Kidokoro, K. et al.：Circulation 2019 140(4)：303-315

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DI センター
〒141-6017　東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号
ThinkPark Tower
0120-189-779
（受付時間）9:00～18:00
（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

26.2 販売提携

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	エンパグリフロジン
剤形・含量：	錠剤 ・ 10mg
文書名：	1.9 一般的名称に係る文書
文書作成日：	25 November 2022

Proprietary confidential information
© 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　国内の一般的名称（JAN） 3
2.　国際一般的名称（INN） 3

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

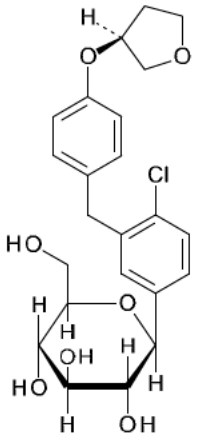
1. 国内の一般的名称（JAN）

JAN（日本名）： エンパグリフロジン

JAN（英　名）： Empagliflozin

（平成 25 年 8 月 12 日付薬食審査発 0812 第 5 号）

化学構造式：



2. 国際一般的名称（INN）

empagliflozin（WHO Drug Information Vol. 25, No.3, 2011）

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	エンパグリフロジン
剤形・含量：	錠剤 ・ 10mg
文書名：	1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
文書作成日：	10 January 2024

Proprietary confidential information
© 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

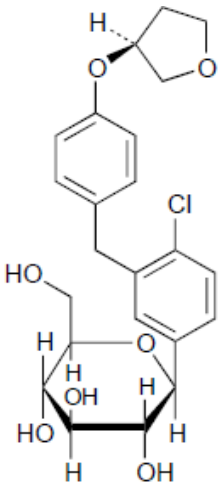
目　次

目　次.....2
1.　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1: 1 現行

化学名・別名	(1*S*)-1,5-アンヒドロ-1-*C*-{4-クロロ-3-[(4-{[(3*S*)-オキソラン-3-イル]オキシ}フェニル)メチル]フェニル}-D-グルシトール 別名：エンパグリフロジン（Empagliflozin）
構造式	
効能・効果	〈ジャディアンス錠 10mg・25mg〉 2 型糖尿病 〈ジャディアンス錠 10mg〉 慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
用法・用量	〈2 型糖尿病〉 通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25mg1 日 1 回に増量することができる。 〈慢性心不全〉 通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：エンパグリフロジン 製剤：ジャディアンス錠 10 mg（1 錠中，エンパグリフロジンとして 10 mg 含有） ジャディアンス錠 25 mg（1 錠中，エンパグリフロジンとして 25 mg 含有）

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

毒性

急性	動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
	マウス♂♀	経口	>2000
	マウス♂♀	腹腔内	>300～2000
	ラット♂♀	経口	>2000
	ラット♂♀	腹腔内	>2000

亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	マウス	13 週間	経口	500，750，1000	750	**1000 mg/kg/日**：尿細管単細胞壊死（雄），死亡 1 例（雄）
	ラット	4 週間	経口	30，100，1000	100	**1000 mg/kg/日：**軟便，トリグリセリド・BUN 増加（雌），ケトン尿，尿量増加（雌），副腎重量増加，雌 1 例 21 日目に死亡（腎盂腎炎・膀胱炎）
	ラット	13 週間	経口	30，100，700	100	**700 mg/kg/日：**軟便，白血球数減少，血中グルコース減少，BUN（雌）・トリグリセリド・無機リン増加，肝重量・副腎重量（雌）・腎重量増加（雌），腎盂腎炎（雄），雌 1 例 11 週目に死亡

慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	ラット	26 週間	経口	30，100，700	100	**700 mg/kg/日：**雌 1 例 8 日目・雄 1 例 38 日目に死亡。被毛汚れ，軟便，腹部膨満（雄），ヘマトクリット減少（雌），ヘモグロビン減少，ALP・ALT・AST・無機リン増加，Na・Cl（雌）・アルブミン（雄）減少，ケトン尿（雌）
	イヌ	52 週間	経口	10，30，100	10	**≥30 mg/kg/日：**体重増加量減少，副腎球状帯空胞化 **100 mg/kg/日：**脱水，削痩，摂餌量減少，体重減少，Na・Cl 減少，AST 増加，血中グルコース減少，間質性腎炎/尿細管腎症

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

<table>
<tr><td>副作用</td><td>〈2 型糖尿病及び慢性心不全〉
副作用 1)の発現割合：375/3944 例（9.5%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr>
<tr><td>頻尿</td><td>73（1.9）</td></tr>
<tr><td>低血糖</td><td>60（1.5）</td></tr>
<tr><td>尿路感染</td><td>48（1.2）</td></tr>
<tr><td>口渇</td><td>32（0.8）</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>25（0.6）</td></tr>
</table>
臨床検査異常の発現割合：26/3944 例（0.7%）
<table>
<tr><th>臨床検査異常の種類</th><th>例数（%）</th></tr>
<tr><td>体重減少</td><td>19（0.5）</td></tr>
<tr><td>尿量増加</td><td>6（0.2）</td></tr>
</table>
1) 臨床検査異常も含む</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社</td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2　　変更

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>〈ジャディアンス錠 10mg・25mg〉
2 型糖尿病
〈ジャディアンス錠 10mg〉
慢性心不全
ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
慢性腎臓病
ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈2 型糖尿病〉
通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25mg1 日 1 回に増量することができる。
〈慢性心不全、慢性腎臓病〉
通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>〈2 型糖尿病，慢性心不全及び慢性腎臓病〉
副作用[1)2)]の発現割合：1280/10484 例（12.2%）
臨床検査異常の発現割合：123/10484 例（1.2%）
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr><tr><td>尿路感染</td><td>149（1.4）</td></tr><tr><td>低血糖</td><td>143（1.4）</td></tr><tr><td>頻尿</td><td>98（0.9）</td></tr><tr><td>低血圧</td><td>95（0.9）</td></tr><tr><td>腎機能障害</td><td>70（0.7）</td></tr></table>
<table><tr><th>臨床検査異常の種類</th><th>例数（%）</th></tr><tr><td>体重減少</td><td>24（0.2）</td></tr><tr><td>糸球体濾過率減少</td><td>10（<0.1）</td></tr></table>
1) 臨床検査異常も含む
2) 慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EMPA-KIDNEY 試験）においては、有害事象は事前に規定した非重篤有害事象及び全ての重篤な有害事象に限定して収集された。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

1.12 添付資料一覧

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
4.3 参考文献		
	4.3-01	Zinman B., Wanner C., Lachin JM., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373(22); 2117-2128.
	4.3-02	Wanner, C., Inzucchi, S. E., Zinman, B., Koitka-Weber, A., Mattheus, M., George, J. T., et al. Consistent effects of empagliflozin on cardiovascular and kidney outcomes irrespective of diabetic kidney disease categories: Insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes, obesity & metabolism 2020; 22(12); 2335–2347.
	4.3-03	Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. The New England journal of medicine 2020; 383(15); 1413–1424.
	4.3-04	Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M., et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. The New England journal of medicine 2021; 385(16); 1451–1461.
	4.3-05	Das, N. A., Carpenter, A. J., Belenchia, A., Aroor, A. R., Noda, M., Siebenlist, U., et al. Empagliflozin reduces high glucose-induced oxidative stress and miR-21-dependent TRAF3IP2 induction and RECK suppression, and inhibits human renal proximal tubular epithelial cell migration and epithelial-to-mesenchymal transition. Cellular signalling 2020; 68; 109506.
	4.3-06	Pirklbauer, M., Bernd, M., Fuchs, L., Staudinger, P., Corazza, U., Leierer, J., et al. Empagliflozin Inhibits Basal and IL-1β-Mediated MCP-1/CCL2 and Endothelin-1 Expression in Human Proximal Tubular Cells. International journal of molecular sciences 2020; 21(21); 8189.
	4.3-07	Kidokoro, K., Cherney, D., Bozovic, A., Nagasu, H., Satoh, M., Kanda, E., et al. Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. Circulation 2019; 140(4); 303–315.
	4.3-08	Vallon, V., Gerasimova, M., Rose, M. A., Masuda, T., Satriano, J., Mayoux, E., et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. American journal of physiology 2014; 306(2); F194–F204.
	4.3-09	Tomita, I., Kume, S., Sugahara, S., Osawa, N., Yamahara, K., Yasuda-Yamahara, M., et al. SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition. Cell metabolism 2020; 32(3); 404–419.
	4.3-10	Maayah, Z. H., Ferdaoussi, M., Takahara, S., Soni, S., & Dyck, J. Empagliflozin suppresses inflammation and protects against acute septic renal injury. Inflammopharmacology 2021; 29; 269-279.
	4.3-11	Castoldi, G., Carletti, R., Ippolito, S., Colzani, M., Barzaghi, F., Stella, A., et al. Renal Anti-Fibrotic Effect of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Angiotensin II-Dependent Hypertension. American journal of nephrology 2020; 51(2); 119–129.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	4.3-12	Castoldi, G., Carletti, R., Ippolito, S., Colzani, M., Barzaghi, F., Stella, A., et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition prevents renal fibrosis in cyclosporine nephropathy. Acta diabetologica 2021; 58(8); 1059–1070.
	4.3-13	Heerspink HJL., Kosiborod M., Inzucchi SE., Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Kidney International 2018; 94(1); 26-39.
	4.3-14	Gembardt, F., Bartaun, C., Jarzebska, N., Mayoux, E., Todorov, V. T., Hohenstein, B., et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. American journal of physiology 2014; 307(3); F317–F325.
	4.3-15	Thomson, S. C. & V. Vallon. Renal Effects of Sodium-Glucose Co- Transporter Inhibitors. Am J Cardiol. 2019; 124(Suppl 1); S28-S35.
	4.3-16	Akchurin, O. M., & Kaskel, F. Update on inflammation in chronic kidney disease. Blood purification 2015; 39(1-3); 84–92.
	4.3-18	Byrne, N. J., Matsumura, N., Maayah, Z. H., Ferdaoussi, M., Takahara, S., Darwesh, A. M., et al. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide- Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. Circulation. Heart failure 2020; 13(1); e006277.
	4.3-19	Yang, C. C., Chen, Y. T., Wallace, C. G., Chen, K. H., Cheng, B. C., Sung, P. H., et al. Early administration of empagliflozin preserved heart function in cardiorenal syndrome in rat. Biomedicine & pharmacotherapy 2019; 109; 658–670.
	4.3-20	Pennig, J., Scherrer, P., Gissler, M. C., Anto-Michel, N., Hoppe, N., Füner, L., et al. Glucose lowering by SGLT2-inhibitor empagliflozin accelerates atherosclerosis regression in hyperglycemic STZ-diabetic mice. Scientific reports 2019; 9(1); 17937.
	4.3-21	Andreadou I., Efentakis P., Balafas E., Togliatto G., Davos CH., Varela A., et al. Empagliflozin limits myocardial infarction in vivo and cell death in vitro: role of STAT3, mitochondria, and redox aspects. Front Physiol 2017; 8; 1077.
	4.3-22	Lin B., Koibuchi N., Hasegawa Y., Sueta D., Toyama K., Uekawa K., et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. Cardiovasc Diabetol. 2014; 13; 148.
	4.3-23	Eddy, A. A., & Neilson, E. G. Chronic kidney disease progression. Journal of the American Society of Nephrology. JASN 2006; 17(11); 2964–2966.
	4.3-24	Xue, M., Li, T., Wang, Y., Chang, Y., Cheng, Y., Lu, Y., et al. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice. Clinical science 2019; 133(15); 1705–1720.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	4.3-25	Li C., Zhang J., Xue M., Li X., Han F., Liu X., et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. Cardiovasc Diabetol. 2019; 18(1); 15.
	4.3-27	Oh CM., Cho S., Jang JY., Kim H., Chun S., Choi M., et al. Cardioprotective Potential of an SGLT2 Inhibitor Against Doxorubicin-Induced Heart Failure. Korean Circ J. 2019; 49(12); 1183-1195.
	4.3-28	Chowdhury, B., Luu, A. Z., Luu, V. Z., Kabir, M. G., Pan, Y., Teoh, H., et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality and prevents progression in experimental pulmonary hypertension. Biochemical and biophysical research communications 2020; 524(1); 50–56.
	4.3-29	Yurista SR., Silljé HHW., Oberdorf-Maass SU., Schouten EM., Pavez Giani MG., Hillebrands JL., et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eur J Heart Fail 2019; 21(7); 862-873.
	4.3-30	Lee, H. C., Shiou, Y. L., Jhuo, S. J., Chang, C. Y., Liu, P. L., Jhuang, W. J., et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. Cardiovascular diabetology 2019; 18(1); 45.
	4.3-31	Irazabal, M. V., & Torres, V. E. Reactive Oxygen Species and Redox Signaling in Chronic Kidney Disease. Cells 2020; 9(6); 1342.
	4.3-32	Lu, Q., Liu, J., Li, X., Sun, X., Zhang, J., Ren, D., et al. Empagliflozin attenuates ischemia and reperfusion injury through LKB1/AMPK signaling pathway. Molecular and cellular endocrinology 2020; 501; 110642.
	4.3-33	Abdurrachim, D., Teo, X. Q., Woo, C. C., Chan, W. X., Lalic, J., Lam, C., et al. Empagliflozin reduces myocardial ketone utilization while preserving glucose utilization in diabetic hypertensive heart disease: A hyperpolarized 13 C magnetic resonance spectroscopy study. Diabetes, obesity & metabolism 2019; 21(2); 357–365.
	4.3-34	Santos-Gallego CG., Requena-Ibanez JA., San Antonio R., Ishikawa K., Watanabe S., Picatoste B., et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(15); 1931-1944.
	4.3-35	Abdurrachim D., Manders E., Nicolay K., Mayoux E., Prompers JJ. Single dose of empagliflozin increases in vivo cardiac energy status in diabetic db/db mice. Cardiovasc Res. 2018; 114(14); 1843-1844.
	4.3-36	Oshima, H., Miki, T., Kuno, A., Mizuno, M., Sato, T., Tanno, M., et al. Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Reduced the Mortality Rate after Acute Myocardial Infarction with Modification of Cardiac Metabolomes and Antioxidants in Diabetic Rats. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2019; 368(3); 524–534.
	4.3-37	Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. Diabetes Care 2016; 39(7); 1108-1114.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	4.3-38	Inzucchi SE., Kosiborod M., Fitchett D., Wanner C., Hehnke U., Kaspers S., et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. Circulation 2018; 138(17); 1904-1907.
	4.3-39	Giri Ravindran, S., Kakarla, M., Ausaja Gambo, M., Yousri Salama, M., Haidar Ismail, N., Tavalla, P., et al. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SLGT-2i) on Cardiovascular and Renal Outcomes in Non-diabetic Patients: A Systematic Review. Cureus 2022; 14(5); e25476.
	4.3-40	Maltese G., Abou-Saleh A., Gnudi L., Karalliedde J. Preventing diabetic renal disease: the potential reno-protective effects of SGLT2 inhibitors. Br J Diabetes Vasc Dis 2015; 15(3); 114-118.
	4.3-41	Eckardt, K. U., Coresh, J., Devuyst, O., Johnson, R. J., Köttgen, A., Levey, A. S., et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. Lancet 2013; 382(9887); 158–169.
	4.3-42	Foreman, K. J., Marquez, N., Dolgert, A., Fukutaki, K., Fullman, N., McGaughey, M., et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. Lancet 2018; 392(10159); 2052–2090.
	4.3-43	GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018; 392(10159); 1736–1788.
	4.3-44	Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet 2013; 382(9888); 260–272.
	4.3-45	Wu, B., Bell, K., Stanford, A., Kern, D. M., Tunceli, O., Vupputuri, S., et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007-2012. BMJ open diabetes research & care 2016; 4(1); e000154.
	4.3-46	Bailey, R. A., Wang, Y., Zhu, V., & Rupnow, M. F. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. BMC research notes 2014; 7; 415-421.
	4.3-47	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl; 2013; 3(1); 1-150.
	4.3-48	Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375(9731); 2073–2081.
	4.3-49	Fox, C. S., Matsushita, K., Woodward, M., Bilo, H. J., Chalmers, J., Heerspink, H. J., et. al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet 2012; 380(9854) ; 1662-1673.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	4.3-50	Perrone-Filardi, P., Avogaro, A., Bonora, E., Colivicchi, F., Fioretto, P., Maggioni, A. P., et al. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. International journal of cardiology 2017; 241; 450–456.

CTD No.		タイトル	評価/参考の別	申請電子データ提出の有無
5.2　全臨床試験一覧表				
	5.2-01	臨床試験一覧表	-	-
5.3 試験報告書及び関連情報				
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
	5.3.5.1-01	A multicentre international randomised parallel group double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease	評価	有
	5.3.5.1-02	A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk	評価	無
	5.3.5.1-03	Additional analyses on study 1245-0137 for Japan submission	-	-
	5.3.5.1-04	Additional analyses on study 1245-0025 for Japan submission	-	-
	5.3.5.1-05	A meta-analysis of amputation risk in empagliflozin studies (1245.25, 1245.110, 1245.121)	-	-
	5.3.5.1-09	A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF)	-	-
	5.3.5.1-10	Additional analyses of demographics and baseline characteristics on study 1245-0137 for Japan submission	-	-
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
	5.3.5.3-01	Additional analyses on studies of demographics and baseline characteristics 1245-0025, 1245-0029, 1245-0036 for Japan submission	-	-
	5.3.5.3-02	Additional analyses of PK on studies 1245-0025, 1245-0029, 1245-0036 for Japan submission	-	-
	5.3.5.3-03	A meta-analysis of PK in empagliflozin studies (1245.110, 1245.121)	-	-
	5.3.5.3-04	Additional analyses on safety ISS for Japan submission	-	-

CTD No.		タイトル	評価/参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
	5.3.6-01	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	-	-
	5.3.6-02	ジャディアンス錠新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第11回）	-	-
	5.3.6-03	ジャディアンス錠新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第11回）別紙様式	-	-

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
5.4 参考文献		
	5.4-01	Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. Ann Intern Med. 2001;135(2):73-87.
	5.4-02	Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Rena hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation. 2014;129(5):587-597.
	5.4-03	Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M von, Mattheus M, et al, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J of Med. 2016;375(4):323-334.
	5.4-04	Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms and clinical applications. Circulation. 2016;134(10):752-772.
	5.4-05	Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M, Macha S, Mattheus M, et al. Pharmacodynamic effects of single and multiple doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. Clinical Therapeutics. 2016;38(10):2265-2276.
	5.4-06	Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Eynatten M von, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes and Endocrinology. 2017;5:610-621.
	5.4-07	Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. Journal of the Am J Cardiol. 2018;72(15)1845-1855.
	5.4-08	Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitke-Weber A, Mattheus M, et al, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. J Am Soc Nephrol. 2018;29(11):2755-2769.
	5.4-09	Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, et al. GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials. J Am Soc Nephrol. 2019;30(9):1735-1745.
	5.4-10	Perkovic V, Koitka-Weber A, Cooper ME, Schernthaner G, Pfarr E, Woerle HJ, et al. Choice of endpoint in kidney outcome trials: considerations from the EMPA-REG OUTCOME trial. Nephrology Dialysis Transplant. 2020;35(12):2103-2111.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-11	Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. Circulation. 2020;142(11):1028-1039.
	5.4-12	Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Am J Kidney Dis 2019;75(1):84-104.
	5.4-13	KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int 2020;984(Suppl): S1-S115.
	5.4-14	Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-reduced. Circulation. 2021;143(4):310-321.
	5.4-15	Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status - results from the EMPEROR-reduced trial. Circulation. 2021;143(4):337-349.
	5.4-16	Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). Circulation. 2021;143(6):516-525
	5.4-17	Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al, EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2021;77(3): 243-255.
	5.4-18	McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Anker SD, et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8:949-959.
	5.4-19	Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbaek L, Poulsen MK, et al. Effect of empagliflozin on hemodynamics in patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2020;76(23):2740-2751.
	5.4-20	Rau M, Thiele K, Hartmann NUK, Schuh A, Altiok E, Moellmann J, et al. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):6.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-21	Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C, et al. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: a post-hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Obes Metab. 2022;24(1):135-141.
	5.4-22	Zannad F, EMPEROR-Preserved Executive Committee, Trial Committees, Investigators and Coordinators. EMPEROR-preserved: empagliflozin and outcomes in heart failure with EF >40% and chronic kidney disease. Kidney Week 2021, Ann Mtg of the American Society of Nephrology, Virtual, 04 Nov 2021 - 07 Nov 2021.
	5.4-23	Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Brueckmann M, et al. Association of empagliflozin treatment with albuminuria levels in patients with heart failure: a secondary analysis of EMPEROR-Pooled. JAMA Cardiol. 2022;7(11):1148-1159.
	5.4-24	KDIGO Executive Committee. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int 2022;102(Suppl 5): S1-S127.
	5.4-25	Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D de, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345(12):861-869.
	5.4-26	Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001; 345(12):851-860.
	5.4-27	Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351(13):1296-1305.
	5.4-28	Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009; 150(9):604-612.
	5.4-29	Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med. 2013;369(20):1892-1903.
	5.4-30	Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. Lancet. 2017;390:1888-1917.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-31	Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306.
	5.4-32	Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. Plos One. 2016;11(7):e0158765
	5.4-33	Kerr M, Bray B, Medcalf J, O'Donoghue DJ, Matthews B. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(Suppl 3): III73-80.
	5.4-34	Walters TE, Lee G, Spence S, Larobina M, Atkinson V, Antippa P, et al. Acute atrial stretch results in conduction slowing and complex signals at the pulmonary vein to left atrial junction: insights into the mechanism of pulmonary vein arrhythmogenesis. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2014;7:1189-1197.
	5.4-35	Kaseda S, Zipes DP. Contraction-excitation feedback in the atria: a cause of changes in refractoriness. J Am Coll Cardiol. 1988;11(6):1327-36.
	5.4-36	Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Eng J Med. 2020;383(23):2219-2229.
	5.4-37	Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446.
	5.4-38	Kent S, Schlackow I, Lozano-Kuehne J, Reith C, Emberson J, Haynes R, et al. What is the impact of chronic kidney disease stage and cardiovascular disease on the annual cost of hospital care in moderate-to-severe kidney disease? BMC Nephrol. 2015;16:65.
	5.4-39	Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol 2009; 13:621-630.
	5.4-40	Evidence-based clinical practice guideline for CKD 2018. https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf (access date:21 May 2021); Japanese Society of Nephrology; 2018.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-41	Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:22-31.
	5.4-42	Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385:2252-2263.
	5.4-43	National Institutes of Health. 2021 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States: chronic kidney disease. 2021
	5.4-44	Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, et al. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:743-754.
	5.4-45	Nagai K, Asahi K, Iseki K, Yamagata K. Estimating the prevalence of definitive chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol 2021; 25:885-892.
	5.4-46	厚生労働省. 令和3年（2021）人口動態統計（確定数）の概況. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/dl/15_all.pdf (access date: 25 Nov 2022); 2022.
	5.4-47	花房規男，阿部雅紀，常喜信彦，星野純一，菊地勘，後藤俊介ほか. わが国の慢性透析療法の現状（2020年12月31日現在）. 透析会誌. 2021;54(12):611-657.
	5.4-48	和田健彦. CKDの診断の意義と保存期治療戦略. 内科. 2021;128(5):961-964.
	5.4-49	Yagi N, Shukunobe T, Nishimura S, Mima A. Experience and daily burden of patients with chronic kidney disease not receiving maintenance dialysis or renal transplantation. Advances in Therapy 2022 Nov 29. [Epub ahead of print]; Clin Exp Nephrol 2021; 25:885-892.
	5.4-50	厚生労働省. 令和2（2020）年度 国民医療費の概況. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/20/dl/data.pdf (access date: 02 Dec 2022); 2022.

CTD No.		著者/タイトル/掲載誌
	5.4-51	日本腎臓学会 CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するrecommendation（策定 2022年11月29日）. https://jsn.or.jp/medic/data/SGLT2_recommendation20221129.pdf (access date: 02 Dec 2022); Japanese Society of Nephrology; 2022.
	5.4-52	太田圭洋，山川智之，土谷晋一郎，安藤亮一，甲田豊，小林真也ほか. 第25回透析医療費実態調査報告. 日本透析医会雑誌. 2021; 36(3): 512-519
	5.4-53	Food and Drug Administration. Guidance for industry: determining the extent of safety data collection needed in late-stage premarket and post approval clinical investigations (February 2016, clinical/medical). https://www.fda.gov/media/82664/download (access date: 13 January 2022); U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2016.
	5.4-54	Cooper ME, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, von Eynatten M, Wanner C, et al. Glucose control and the effect of empagliflozin on kidney outcomes in type 2 diabetes: an analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. Am J Kidney Dis. 2019;74(5):713-715.
	5.4-55	United States Renal Data System. End Stage Renal Disease: Chapter 11 International Comparisons. 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2022. https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/end-stage-renal-disease/11-international-comparisons (access date: 16 Dect 2022); 2022

提出すべき資料がない項目リスト

CTD No.	タイトル
M3	**品質に関する文書**
M4	**非臨床試験報告書**
4.2.1	薬理試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
M5	**臨床試験報告書**
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態(PK)試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録