

平成 31 年 2 月 28 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

エンパグリフロジンの「使用上の注意」等の改訂について

| 一般名 販売名 | 一般名 | 販売名（承認取得者） |
|--------------|--|--|
| | エンパグリフロジン | ジャディアンス錠 10 mg、同錠 25 mg（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社） |
| 効能・効果 | 2 型糖尿病 | |
| 改訂の概要 | 「重要な基本的注意」の項のインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない旨の記載を削除し、「臨床成績」の項に、インスリン製剤併用試験及び GLP-1 受容体作動薬併用試験の結果を追記する。 | |
| 改訂の理由及び調査の結果 | GLP-1 受容体作動薬との併用療法長期投与試験（1245.106 試験）及びインスリン製剤との併用療法長期投与試験（1245.107 試験）の結果を踏まえ、改訂することが適切と判断した。 | |

【新旧対照表】

下線は変更箇所

| 改訂前 | 改訂後 | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|------|--------------|--------------------|--|------|------------|--------------|--------------|------|--------------|--------------|------|--------------|
| <p>2.重要な基本的注意 (1)～(12) (略) <u>(13) 本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。</u></p> | <p>2.重要な基本的注意 (1)～(12) (略) (削除)</p> | | | | | | | | | | | | | |
| <p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 低血糖 (2.3%) : 他の糖尿病用薬 (特にスルホニルウレア剤) との併用で低血糖が報告されている。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。 [「慎重投与」、「重要な基本的注意 (1)」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照] 2)～4) (略)</p> | <p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 低血糖 (2.3%) : 他の糖尿病用薬 (特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤) との併用で低血糖が報告されている。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。 [「慎重投与」、「重要な基本的注意 (1)」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照] 2)～4) (略)</p> | | | | | | | | | | | | | |
| <p>【臨床成績】 1.～3. (略) (新設)</p> <p>(新設)</p> | <p>【臨床成績】 1.～3. (略) 4. <u>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)</u> <u>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 10 mg 又は 25 mg 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 10 mg 及び 25 mg 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。³⁷⁾</u></p> <table border="1" data-bbox="810 1473 1479 1664"> <thead> <tr> <th rowspan="2">併用薬剤</th> <th rowspan="2">本剤の投与量 (n)</th> <th colspan="2">HbA1c (NGSP 値) (%)</th> </tr> <tr> <th>投与前値</th> <th>投与前値からの変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">GLP-1 受容体作動薬</td> <td>10 mg (n=32)</td> <td>8.83</td> <td>-0.55 (0.15)</td> </tr> <tr> <td>25 mg (n=33)</td> <td>8.68</td> <td>-0.77 (0.14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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)</p> <p>5. <u>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)</u> <u>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 10 mg、25</u></p> | 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 | 10 mg (n=32) | 8.83 | -0.55 (0.15) | 25 mg (n=33) | 8.68 | -0.77 (0.14) |
| 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 | 10 mg (n=32) | 8.83 | -0.55 (0.15) | | | | | | | | | | | |
| | 25 mg (n=33) | 8.68 | -0.77 (0.14) | | | | | | | | | | | |

mg 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 10 mg、25 mg 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。³⁸⁾

| | 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) | — |
| 10 mg 群 (n=86) | 8.83 | -0.92 (0.07) | -0.92 (0.09) [-1.11, -0.73] |
| 25 mg 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 10 mg で 20.9% (18/86 例)、本剤 25 mg 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) | — |
| 10 mg 群 (n=86) | 8.83 | -0.89 (0.07) | -0.90 (0.10) [-1.09, -0.70] |
| 25 mg 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)