

## エンパグリフロジンの「効能又は効果に関連する注意」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（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）
効能・効果	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。	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none"><li>「効能又は効果に関連する注意」の項における「左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。」等の記載を削除する。</li><li>「臨床成績」の項に、左室駆出率の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（1245.110 試験）の成績を追記する。</li></ol>	
改訂の理由及び調査の結果	左室駆出率の保たれた慢性心不全患者を対象に、プラセボ又は本剤を投与した国際共同第Ⅲ相試験（1245.110 試験）の成績より、本剤の有効性が示されたこと等から、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。	

本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付20達第8号）の規定により、指名した。

## 【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>&lt;2型糖尿病&gt; (略)</p> <p>&lt;慢性心不全&gt;</p> <p><u>5.5 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。</u></p> <p>5.6 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.5 参照]</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>&lt;2型糖尿病&gt; (略)</p> <p>&lt;慢性心不全&gt;</p> <p>(削除)</p> <p>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]</p>
<p>11. 副作用</p> <p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 低血糖 (1.5%)</p> <p>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、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.8、9.1.1、10.2、17.1.3 参照]</p> <p>11.1.2～11.1.3 (略)</p> <p>11.1.4 腎盂腎炎 (頻度不明)、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎</p>	<p>11. 副作用</p> <p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 低血糖 (1.8%)</p> <p>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、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.8、9.1.1、10.2、17.1.3 参照]</p> <p>11.1.2～11.1.3 (略)</p> <p>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</p>

炎（フルニエ壊疽）（0.1%未満）、敗血症（0.1%未満）  
腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）  
があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることが  
ある。 [8.3、9.1.3 参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%	0.1%未満	<u>頻度不明</u>
感染症	(略)	外陰部膣炎、トリ コモナス症、 <u>細菌 性膣炎</u>	
生殖系障害	亀頭包皮炎、陰部 そう痒症	外陰膣不快感、 <u>外 陰膣そう痒症</u>	<u>亀頭炎</u>
代謝及び栄養障害	(略)	(略)	
血液及びリンパ系 障害		(略)	
神経障害	<u>めまい、味覚異常</u>		
胃腸障害	<u>便秘、腹部膨満</u>		
皮膚及皮下組織障 害	そう痒症、 <u>発疹</u>	湿疹、じん麻疹	
腎及び尿路障害	(略)	(略)	
一般・全身障害	(略)		
臨床検査	(略)	(略)	

17. 臨床成績

炎（フルニエ壊疽）（0.1%未満）、敗血症（0.1%）  
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。 [8.3、9.1.3 参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%	0.1%未満
感染症	(略)	外陰部膣炎、 <u>細菌性膣炎</u> 、 <u>トリコモナス症</u>
生殖系障害	亀頭包皮炎、陰部そう痒 症、 <u>亀頭炎</u>	<u>外陰膣そう痒症</u> 、 <u>外陰膣 不快感</u>
代謝及び栄養障害	(略)	(略)
血液及びリンパ系 障害		(略)
神経障害	めまい	<u>味覚異常</u>
胃腸障害	便秘	<u>腹部膨満</u>
皮膚及皮下組織障 害	そう痒症	<u>発疹</u> 、 <u>湿疹</u> 、じん麻疹
腎及び尿路障害	(略)	(略)
一般・全身障害	(略)	
臨床検査	(略)	(略)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1～17.1.5 (略)

(新設)

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1～17.1.5 (略)

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

左室駆出率が保たれた慢性心不全患者 (LVEF 40%超、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、eGFR が 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上) に、本剤 10 mg 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 10 mg : 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 10 mg 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<sup>注)</sup>は本剤 10 mg 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 10 mg 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 10 mg 群	プラセボ群	ハザード比 <sup>†1)</sup>
--	------------	-------	----------------------

	<u>(n=2997)</u>	<u>(n=2991)</u>	<u>(95%信頼区間)</u>
	<u>N (発現割合%)</u>		
<u>心血管死又は心不全による入院 (初回)</u>	<u>415 (13.8)</u>	<u>511 (17.1)</u>	<u>0.79 (0.69, 0.90) †2)</u>
<u>心血管死</u>	<u>219 (7.3)</u>	<u>244 (8.2)</u>	<u>0.91 (0.76, 1.09)</u>
<u>心不全による入院 (初回)</u>	<u>259 (8.6)</u>	<u>352 (11.8)</u>	<u>0.71 (0.60, 0.83)</u>

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  $\alpha=0.0497$  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 10 mg 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 (10 mg : 3.1% (94/2996 例)、プラセボ : 2.4% (71/2989 例) ) であった。<sup>38)</sup>

23. 主要文献 1) ~37) (略) (新設) <u>38)</u> Terauchi Y. et al.: Diabetes Ther. 2019 Jun; 10 (3) : 951-963	23. 主要文献 1) ~37) (略) <u>38)</u> 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相試験 <u>39)</u> Terauchi Y. et al.: Diabetes Ther. 2019 Jun; 10 (3) : 951-963
---	--

<p><u>39)</u> 社内資料：インスリン製剤との併用療法長期投与試験</p> <p><u>40)</u> Gerich JE. : Diabetic Med. : 2010 ; 27 : 136-142</p> <p><u>41)</u> 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (<i>in vivo</i> 単回) (2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)</p> <p><u>42)</u> Thomson S. C. et al. : Am. J. Cardiol. 2019 ; 124 Supple 1 : S28-S35</p> <p><u>43)</u> Zelniker T. A. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 2018 (72) : 1845-1855</p> <p><u>44)</u> Griffin M. et al. : Circulation. 2020 (142) : 1028-1039</p> <p><u>45)</u> Park SH. et al. : Cardiovasc. Diabetol. 2020 (19) : 19</p> <p><u>46)</u> Oh C. M. et al. : Korean Circ. J. 2019 (49) : 1183-1195</p> <p><u>47)</u> Abdurrachim D. et al. : Cardiovasc. Res. 2018 (114) : 1843-1844</p> <p><u>48)</u> Li C. et al. : Cardiovasc. Diabetol. 2019 (18) : 15</p> <p><u>49)</u> Lin B. et al. : Cardiovasc. Diabetol. 2014 (13) : 148</p> <p><u>50)</u> 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (<i>in vitro</i>) (2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)</p> <p><u>51)</u> 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (<i>in vivo</i> 反復) (2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)</p> <p><u>52)</u> Yurista SR et al. : Eur J Heart Fail. 2019 (21) : 862-873</p> <p><u>53)</u> Santos-Gallego CG et al. : J Am Coll Cardiol. 2019 (15) : 1931-1944</p>	<p><u>40)</u> 社内資料：インスリン製剤との併用療法長期投与試験</p> <p><u>41)</u> Gerich JE. : Diabetic Med. : 2010 ; 27 : 136-142</p> <p><u>42)</u> 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (<i>in vivo</i> 単回) (2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)</p> <p><u>43)</u> Thomson S. C. et al. : Am. J. Cardiol. 2019 ; 124 Supple 1 : S28-S35</p> <p><u>44)</u> Zelniker T. A. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 2018 (72) : 1845-1855</p> <p><u>45)</u> Griffin M. et al. : Circulation. 2020 (142) : 1028-1039</p> <p><u>46)</u> Park SH. et al. : Cardiovasc. Diabetol. 2020 (19) : 19</p> <p><u>47)</u> Oh C. M. et al. : Korean Circ. J. 2019 (49) : 1183-1195</p> <p><u>48)</u> Abdurrachim D. et al. : Cardiovasc. Res. 2018 (114) : 1843-1844</p> <p><u>49)</u> Li C. et al. : Cardiovasc. Diabetol. 2019 (18) : 15</p> <p><u>50)</u> Lin B. et al. : Cardiovasc. Diabetol. 2014 (13) : 148</p> <p><u>51)</u> 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (<i>in vitro</i>) (2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)</p> <p><u>52)</u> 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (<i>in vivo</i> 反復) (2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)</p> <p><u>53)</u> Yurista SR et al. : Eur J Heart Fail. 2019 (21) : 862-873</p> <p><u>54)</u> Santos-Gallego CG et al. : J Am Coll Cardiol. 2019 (15) : 1931-1944</p>
--	--