

**ジャディアンス錠 10 mg
ジャディアンス錠 25 mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

**ジャディアンス[®]錠 10 mg・25 mg（販売名）に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

販売名	ジャディアンス [®] 錠10 mg ジャディアンス [®] 錠25 mg	有効成分	エンパグリフロジン
製造販売業者	日本ベーリンガーインゲル ハイム株式会社	薬効分類	873969
提出年月		平成29年7月	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
低血糖	1	腎障害	10	心血管リスクの高い患者への投与時の安全性	14
性器感染	3	骨折	11	高齢者への投与時の安全性	15
尿路感染	4	悪性腫瘍	12	腎機能障害患者への投与時の安全性	16
体液量減少に関連する事象	5	体重減少の安全性への影響	13	肝機能障害患者への投与時の安全性	17
多尿・頻尿	7			インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性	18
ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス	8				

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下での長期使用における2型糖尿病患者に対する有効性	19	使用実態下での高齢者における2型糖尿病患者に対する有効性	19
インスリン製剤又は GLP-1受容体作動薬との併用時における有効性	19		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	20
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	20
特定使用成績調査（高齢者に関する調査）	21
2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験	22
2型糖尿病患者を対象とした GLP-1受容体作動薬併用投与における製造販売後臨床試験	23

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	24
特定使用成績調査（高齢者に関する調査）	24
2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験	24
2型糖尿病患者を対象とした GLP-1受容体作動薬併用投与における製造販売後臨床試験	24

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	25
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成と提供	25
患者向けの資材の作成と提供	25

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 7 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都品川区大崎二丁目 1 番 1 号

氏名：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

代表取締役社長 青野 吉晃

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2014 年 12 月 26 日	薬効分類	873969
再審査期間	8 年	承認番号	1. 22600AMX01387000 2. 22600AMX01386000
国際誕生日	2014 年 4 月 17 日		
販売名	1. ジャディアンス [®] 錠 10 mg 2. ジャディアンス [®] 錠 25 mg		
有効成分	エンパグリフロジン		
含量及び剤型	1 錠中 エンパグリフロジン 10 mg 又は 25 mg を含有するフィルムコート錠		
用法及び用量	通常, 成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。 なお, 効果不十分な場合には, 経過を十分に観察しながら 25 mg 1 日 1 回に増量することができる。		
効能又は効果	2 型糖尿病		
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。		

変更の履歴

前回提出日

2016年12月26日

変更内容の概要：

1.1 安全性検討事項

- ① 重要な潜在的リスク「骨折」のリスク最小化活動の選択理由の変更
- ② 重要な潜在的リスク「悪性腫瘍」のリスク最小化活動の選択理由の変更
- ③ 重要な不足情報「心血管リスクの高い患者への投与時の安全性」の重要な不足情報とした理由の項に海外長期投与試験（1245.25試験）の結果を追加
- ④ 重要な不足情報「心血管リスクの高い患者への投与時の安全性」のリスク最小化活動の選択理由の変更

2. 医薬品監視計画の概要

- ⑤ 2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験の試験期間を変更

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

- ⑥ 特定使用成績調査（高齢者に関する調査）の実施状況及び報告書の作成予定日

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

- ⑦ 特定使用成績調査（高齢者に関する調査）の実施状況及び報告書の作成予定日

変更理由：

- ①, ②, ④ 過去の改訂における「市販直後調査に基づく情報提供」の削除に伴う記載整備
- ③ 重要な不足情報「心血管リスクの高い患者への投与時の安全性」に「海外で心血管リスクの高い患者を対象とした2年以上の長期投与試験（1245.25試験）が終了し、結果の纏め中である。」との記述を試験結果に変更する。
- ⑤ 実施計画書改訂に伴う変更
- ⑥ 調査終了に伴う変更
- ⑦ 調査終了に伴う変更

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血糖	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>開発時の臨床試験（国内データも含む）における有害事象として報告された低血糖¹⁾の発現割合は、国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験（1245.52試験を除く）で、エンパグリフロジン 10 mg 群 12.6% [455/3612 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 10.9% [499/4585 例] 及びプラセボ群 12.7% [443/3498 例] であった。</p> <p>日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団では有害事象として報告された低血糖¹⁾の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 1.0% [9/878 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.8% [16/878 例] でありプラセボ群での発現はなかった（0.0% [0/171 例]）。</p> <p>日本人2型糖尿病患者を対象とした併用試験（1245.52試験）で、スルホニル尿素薬併用群での有害事象として報告された低血糖¹⁾の発現割合が、他の併用群と比べて高かった（スルホニル尿素薬+エンパグリフロジン 10 mg 群 4.4% [6/136 例]，スルホニル尿素薬+エンパグリフロジン 25 mg 群 6.6% [9/137 例]，スルホニル尿素薬+メトホルミン群 7.9% [5/63 例]）。スルホニル尿素薬以外の群では、エンパグリフロジンの単独群に比べて発現割合はやや増加する傾向にあったが、いずれの事象もその程度はほとんどが軽度であり、他者の介助を必要とするものはなかった。</p> <p>基礎インスリンで治療されている外国人2型糖尿病患者を対象とした試験（1245.33試験，基礎インスリン+メトホルミン+スルホニル尿素薬）ではインスリン投与量固定期間である18週間における有害事象として報告された低血糖¹⁾の発現割合はエンパグリフロジン 25 mg 群の方がプラセボ群又はエンパグリフロジン 10 mg 群より多かったが、その後インスリンの投与量を調整可能とした78週間投与後の発現割合は、全投与群でほぼ同じであった。</p> <p>エンパグリフロジン投与による低血糖¹⁾のリスクはインスリン製剤及び/又はスルホニル尿素薬と併用した際、増加した。インスリン製剤及びスルホニル尿素薬は2型糖尿病患者において低血糖を発現する可能性があり、インスリン製剤及び/又はスルホニル尿素薬と本剤との併用時には重症低血糖の発現が懸念される。以上のことから、低血糖は重要な特定されたリスクとした。</p> <p>1) 治験担当医師が低血糖の有害事象と判定したものについて、血糖値が≤ 70 mg/dLであるか、又は患者が他者による介助を必要とする場合に、低血糖事象が「confirmed(確認された)」とみなした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>当該情報に関して、市販後使用実態下での情報を入手し、評価を行い、必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。

・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者に対して低血糖に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して低血糖に関する注意を促すため。

重要な特定されたリスク

性器感染

重要な特定されたリスクとした理由：

開発時の臨床試験（国内データも含む）における有害事象として報告された性器感染関連有害事象²⁾の発現割合は、国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験（1245.52試験を除く）で、エンパグリフロジン 10 mg 群 4.4% [159/3612 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 4.8% [218/4585 例] であり，プラセボ群 1.0% [35/3498 例] より高かった。

日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団では性器感染関連有害事象²⁾の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群 2.3% [20/878 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.3% [11/878 例] であり，プラセボ群 0.0% [0/171 例] より高かった。

エンパグリフロジンによる性器感染の発現機序は明確には確立されていないが，理論的にはエンパグリフロジンにより尿中グルコース濃度が増加し，尿中に存在するバクテリアの成長を促す栄養培養液の役割を果たし，性器感染を誘発する可能性が考えられる。また，一般に免疫機能が低下している高齢者等においては重篤化の懸念がある。以上のことから，性器感染は重要な特定されたリスクとした。

2) “genit”及び“infect”，又は“reprod”及び“infect”を事象名に含むすべての基本語，さらに高位語“genitourinary tract infections and inflammations NEC”（泌尿生殖器系感染及び炎症 NEC）及び器官別大分類“infections and infestations”（感染症及び寄生虫症）に含まれる基本語を探索し，その上で性器感染の診断が示唆されるすべての基本語を選択したものである。ただし，性行為感染症又は妊娠/処置関連感染を示唆する基本語はすべて除外した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して，市販後使用実態下での情報を入手し，評価を行い，必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者に対して性器感染に関する情報提供を行い，本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促すため。また，患者に対して性器感染に関する注意を促すため。

重要な特定されたリスク

尿路感染

重要な特定されたリスクとした理由：

開発時の臨床試験（国内データも含む）における有害事象として報告された尿路感染関連有害事象³⁾の発現割合は，国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験（1245.52試験を除く）で，すべての投与群で同程度（プラセボ群 8.1% [284/3498 例]，エンパグリフロジン 10 mg 群 8.9% [321/3612 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 8.9% [406/4585 例]）であった。

日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団では尿路感染関連有害事象³⁾の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群 3.9% [34/878 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 3.0% [26/878 例] がプラセボ群 1.2% [2/171 例] よりやや高かった。

エンパグリフロジンによる尿路感染の発現機序は明確には確立されていないが，理論的にはエンパグリフロジンにより尿中グルコース濃度が増加し，尿中に存在する細菌の成長を促す栄養培養液の役割を果たし，尿路感染を誘発する可能性が考えられる。また，一般に免疫機能が低下している高齢者等においては重篤化の懸念がある。尿路感染を起こし，腎盂腎炎，敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。以上のことから，尿路感染は重要な特定されたリスクとした。

3) “urin” 及び “infect” を事象名に含むすべての基本語，高位語 “UTI”（尿路感染），器官別大分類 “infections and infestations”（感染症及び寄生虫症），“renal and urinary disorders”（腎及び尿路障害），及び尿路感染を示唆するその他のあらゆる基本語を探索し，その上で尿路感染の診断が示唆されるすべての基本語を選択したものである。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して，市販後使用実態下での情報を入手し，評価を行い，必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者に対して尿路感染に関する情報提供を行い，本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促すため。また，患者に対して尿路感染に関する注意を促すため。

重要な特定されたリスク

体液量減少に関連する事象

重要な特定されたリスクとした理由：

開発時の臨床試験（国内データも含む）における有害事象として報告された体液量減少⁴⁾の発現割合は国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験（1245.52試験を除く）において、エンパグリフロジン 10 mg 群 1.4% [52/3612 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.4% [66/4585 例]，プラセボ群 1.4% [49/3498 例] といずれの投与群も低かったが、エンパグリフロジン群と対照薬群の間にわずかな数値的不均衡（エンパグリフロジン群全体：1.4% [118/8365]，対照薬群全体：1.2% [57/4644]）がみられた。脱水はエンパグリフロジン 10 mg 群 0.2% [9/3612 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 0.2% [8/4585 例]，プラセボ群 0.1% [4/3498 例] に発現した。

日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団では有害事象として報告された体液量減少⁴⁾が報告された割合はプラセボ群 0.6% [1/171 例]，エンパグリフロジン 10 mg 群 1.8% [16/878 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.1% [10/878 例] であった。体液量減少⁴⁾として認められた有害事象の基本語は、低血圧，起立性低血圧，脱水，失神及び血圧低下であり，脱水（プラセボ群 0.6% [1/171 例]，エンパグリフロジン 10 mg 群 0.5% [4/878 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 0.1% [1/878 例]）を除いてはいずれもエンパグリフロジン群のみで発現した。

エンパグリフロジンの浸透圧利尿作用及び血管内の水分量減少作用により低血圧や脱水等を発現すると考えられること，また，国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験（1245.52試験を除く）において，75歳以上の患者に体液量減少⁴⁾の発現頻度の増加が認められていることから，特に高頻度での使用が想定される高齢者及び利尿薬を併用している患者では注意を要する。以上のことから，体液量減少⁴⁾に関連する事象は重要な特定されたリスクとした。

4) 高位語“total fluid volume decreased”（全体液量減少）に属し“volume deplet”を事象名に含むすべての基本語を特定し，その上で重大な血管内体液量減少によって発現すると考えられる有害事象が示唆される基本語を選択したものである。ただし，出血による血管内体液量減少を示唆する基本語は除外した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して，市販後使用実態下での情報を入手し，評価を行い，必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，「その他の副作用」及び「高齢者への投与」の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者に対して体液量減少に関連する事象について情報提供を行い、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して体液量減少に関連する事象について注意を促すため。

重要な特定されたリスク

多尿・頻尿

重要な特定されたリスクとした理由：

開発時の臨床試験（国内データも含む）における有害事象として報告された多尿・頻尿（基本語に基づく）の発現割合は、国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験（1245.52 試験を除く）で、エンパグリフロジン 10 mg 群 3.5% [128/3612 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 3.6% [166/4585 例] がプラセボ群 1.3% [44/3498 例] より高かった。

日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団では，有害事象として報告された多尿・頻尿（基本語に基づく）の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群 3.9% [34/878 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 4.7% [41/878 例] がプラセボ群 0.6% [1/171 例] より高かった。エンパグリフロジンの浸透圧利尿作用及び血管内の水分量減少作用により尿量増加が懸念されること，多尿・頻尿の結果として脱水を引き起こす可能性があること及び尿閉のある患者等では病態を悪化させるおそれがある。以上のことから，多尿・頻尿は重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して，市販後使用実態下での情報を入手し，評価を行い，必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者に対して多尿・頻尿に関する情報提供を行い，本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促すため。また，患者に対して多尿・頻尿に関する注意を促すため。

重要な特定されたリスク

ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス

重要な特定されたリスクとした理由：

開発時の臨床試験（国内データも含む）における有害事象として報告されたケトン体増加⁵⁾（基本語に基づく）の発現割合は、国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験（1245.52試験を除く）で、プラセボ群 0.1% [5/3498例]、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.1% [3/3612例]、エンパグリフロジン 25 mg 群 0.1% [4/4585例]であった。

日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団では有害事象として報告されたケトン体増加⁵⁾（基本語に基づく）の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.1% [1/878例]、エンパグリフロジン 25 mg 群 0.2% [2/878例]であった。プラセボ群での発現はなかった。本剤の作用機序から、尿中グルコース排泄の増加による代償的な脂肪酸代謝亢進の結果として、ケトン体増加の可能性が考えられる。また、インスリン分泌能の低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスのリスクを高める可能性がある。

SGLT2阻害はインスリン非依存的に血糖を低下させるため脂肪酸代謝が亢進する。主に血糖の低下により、グルカゴンの増加とインスリンの低下（従って、グルカゴン/インスリン比は増加する）が起こり、代謝での脂質利用が亢進することで、ケトン体産生が促進する。通常の条件下でのSGLT2阻害剤使用によるケトン体の産生促進では、ケトアシドーシスに至るリスクは増加しないと報告されている [参考論文：P14-01533, P15-06471]。一方で、インスリン分泌能の低下や過度な糖質摂取制限等の特定の条件下では、SGLT2阻害とケトアシドーシスの潜在的な関連性が増加することが示されている [参考論文：P14-01533, P15-06471]。インスリン非依存的な作用機序により、SGLT2阻害剤治療を受けている患者では著しい血糖の上昇を伴わずにケトアシドーシスに至る可能性がある。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、糖尿病性ケトアシドーシスのリスクについて考慮すべきであり、血糖コントロールが良好であってもケトン体測定を含む検査を実施し、エンパグリフロジンの投与を中止又は一時中断するべきである。以上のことから、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシスを重要な特定されたリスクとした。

5) 基本語の糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、尿中ケトン体、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体、血中ケトン体陽性、ケトン尿、ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス及びケトアシドーシスに基づき、ケトン体増加に関連する有害事象を特定した。

[P14-01533]: Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Investigation, (2014)

[P15-06471]: Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Perspective: SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab, (2015)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して、市販後使用実態下での情報を入手し、評価を行い、必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。

・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者に対してケトン体増加・ケトアシドーシスによる影響に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対してケトアシドーシスに関する注意を促すため。

重要な潜在的リスク

腎障害

重要な潜在的リスクとした理由：

開発時の臨床試験（国内データも含む）において、有害事象として報告された腎機能低下（SMQ⁶⁾による）の発現割合は、国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験（1245.52 試験を除く）において、プラセボ群 1.0% [36/3498 例]，エンパグリフロジン 10 mg 群 1.1% [39/3612 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.2% [57/4585 例] で、各投与群で同程度であった。日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団では腎機能低下（SMQ による）の報告はなかった。

開発時の臨床試験（国内データも含む）における腎機能に関連する臨床検査値の解析において、エンパグリフロジン投与最終時の血清クレアチニン及び eGFR（MDRD 式）のベースラインからの変動、尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）の変動について検討した結果、エンパグリフロジンによる腎機能低下のリスクの増加は示唆されていない。

しかしながら、本剤の近位尿細管における作用機序から、腎浸透圧利尿による腎前性高窒素血症の潜在的可能性及び関連する急性尿細管壊死の可能性が考えられるため、腎障害は重要な潜在的リスクとした。

6) 狭域標準検索式（SMQ）の「急性腎不全」による。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して、市販後使用実態下での情報を入手し、評価を行い、必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対して腎障害に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の理解を促すため。

重要な潜在的リスク

骨折

重要な潜在的リスクとした理由：

開発時の臨床試験（国内データも含む）における有害事象として報告された骨折⁷⁾の発現割合は、国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験（1245.52 試験を除く）で、プラセボ群 1.6% [55/3498 例]、エンパグリフロジン 10 mg 群 1.6% [59/3612 例]、エンパグリフロジン 25 mg 群 1.1% [50/4585 例] であった。骨代謝マーカーについては、すべての投与群で、25-OH ビタミン D 及び iPTH（インタクト副甲状腺ホルモン）のベースラインからの変化量の中央値の変動はごくわずかであった。カルシウム、リン酸塩及びアルカリホスファターゼの変化量の中央値に変動はみられなかった。NTx（I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）の変化量の中央値はエンパグリフロジン群でわずかにプラス方向にシフトしたが、対照群ではわずかにマイナス方向にシフトした。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団では有害事象として報告された骨折⁷⁾の発現割合は、プラセボ群 0.6% [1/171 例]、エンパグリフロジン 10 mg 群 3.0% [26/878 例]、エンパグリフロジン 25 mg 群 1.8% [16/878 例] であった。骨代謝マーカーについては、25-OH ビタミン D、iPTH 及びアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量の中央値はいずれもごくわずかであった。カルシウム及びリン酸塩の変化量の中央値は、いずれの群も変動がみられなかった。NTx の変化量の中央値は、エンパグリフロジン群でわずかにプラス方向にシフトしたが、対照群ではわずかにマイナス方向にシフトした。

本剤の作用機序から、骨関連パラメータに影響を及ぼす可能性が否定できないこと、臨床試験における検討例数及び投与期間には限りがあることから、骨折を重要な潜在的リスクとした。

7) “fracture”（骨折）を事象名に含むすべての基本語を特定し、その上で骨折を示唆する語を選択したものである。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して、市販後使用実態下での情報を入手し、評価を行い、必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討する。

重要な潜在的リスク

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

エンパグリフロジンの非臨床試験において、ラットを用いた毒性試験、ウサギ及びイヌを用いた非臨床試験において腎悪性腫瘍は認められなかった。CD-1 マウスを用いたがん原性試験で雄性マウスにのみ腎悪性腫瘍が認められたが、CD-1 マウスに特異的な所見であり、ヒトへの外挿性についてはないと考えられる。

開発時の臨床試験（国内データも含む）において、有害事象として報告された悪性腫瘍⁸⁾の発現割合は、国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験（1245.52 試験を除く）において、いずれの投与群でも低く、同程度であった（プラセボ群 0.9% [32/3498 例]，エンパグリフロジン 10 mg 群 1.0% [37/3612 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.1% [51/4585 例]）。有害事象として報告された肺癌及び悪性黒色腫の発現頻度に不均衡が認められたが、悪性腫瘍⁸⁾を発現した患者数は少なく、プラセボ群と同程度であった。

日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団では有害事象として報告された悪性腫瘍⁸⁾の発現割合はプラセボ群 0.0% [0/171 例]，エンパグリフロジン 10 mg 群 0.7% [6/878 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.8% [16/878 例] であった。以上より、これまでの臨床試験結果からはエンパグリフロジンの悪性腫瘍⁸⁾に対する影響は特定されていない。

しかしながら、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られており、さらに他の SGLT2 阻害薬の臨床試験で乳がん及び膀胱がんの発現割合が対照群と比較して多い傾向が見られたとの報告があることから、悪性腫瘍⁸⁾は重要な潜在的リスクとした。

8) 標準検索式 (SMQ) 「悪性または詳細不明の腫瘍」（基本語「黒色表皮腫」を除く），「悪性疾患関連状態」

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して、市販後使用実態下での情報を入手し、評価を行い、必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討する。

重要な潜在的リスク

体重減少の安全性への影響

重要な潜在的リスクとした理由：

開発時の臨床試験（国内データも含む）における有害事象として報告された体重減少（基本語 weight decreased）の発現割合は、国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした全試験（1245.52 試験を除く）で、プラセボ群 0.3% [11/3498 例]，エンパグリフロジン 10 mg 群 0.8% [29/3612 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.1% [52/4585 例] であった。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団では有害事象として報告された体重減少の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.8% [7/878 例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 1.0% [9/878 例] で、プラセボ群での発現はなかった。

本剤の作用機序はグルコースの尿中への排泄促進であり、それによりカロリーの喪失をもたらすため、糖尿病管理目標の一つである体重減少が期待される。

しかしながら、過度の体重減少には注意が必要であるため、体重減少の安全性への影響は重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して、市販後使用実態下での情報を入手し、評価を行い、必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者に対して体重減少の安全性への影響に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

心血管リスクの高い患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

国内外の心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象とした2年以上の長期投与試験（1245.25試験）において、主要複合評価項目（致死性脳卒中及び致死性心筋梗塞を含む心血管死、無症候性心筋梗塞を除く非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中）に該当するイベントの発現割合は、エンパグリフロジン群で10.5% [490/4687例]、プラセボ群では12.1% [282/2333例]であった。エンパグリフロジン投与群のハザード比は0.86（95.02% CI 0.74, 0.99）であった。

しかしながら、試験全体集団7020例のうち、日本人の被験者は83例であり、臨床試験における日本人患者検討例数は限られているため、心血管リスクの高い患者への投与時の安全性は重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して、市販後使用実態下での情報を入手し、評価を行い、必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討する。

重要な不足情報

高齢者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

高齢者には有害事象発現リスク増加の可能性があります，開発時の国内臨床試験において75歳以上の高齢被験者は少ないが，実臨床においては高頻度での使用が想定されることから，高齢者への投与時の安全性は重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して，市販後使用実態下での情報を入手し，評価を行い，必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」，「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項に記載し，注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者に対し高齢者への投与時の安全性に関する情報提供を行い，本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

腎機能障害患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした薬物動態試験（1245.53 試験）において、本剤 25 mg 単回投与では、正常腎機能患者と軽度、中等度及び高度腎機能障害患者いずれにおいても安全性に問題は認められなかった。また、エンパグリフロジン 25 mg 単回投与時に腎機能障害群では正常腎機能群と比べて $AUC_{0-\infty}$ は高く、正常腎機能群で 7560 nM·h、軽度腎機能障害群で 9730 nM·h、中等度腎機能障害群で 10800 nM·h、高度腎機能障害群で 12200 nM·h であり、腎機能障害の重症度が高いほど増加した。腎機能障害はエンパグリフロジンの C_{max} に影響を与えなかった。

しかしながら、本剤の作用部位は腎臓であり、長期使用による腎機能への影響は否定できない。また、開発時の国内臨床試験において、中等度及び高度腎機能障害患者の検討例数は少なく、実臨床において腎障害患者に対する高頻度の使用が想定されることから、腎機能障害患者への投与時の安全性は重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して、市販後使用実態下での情報を入手し、評価を行い、必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し腎機能障害患者への投与時の安全性に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の理解を促すため。

重要な不足情報

肝機能障害患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

海外の薬物動態試験（1245.13 試験）において、エンパグリフロジン 50 mg 単回投与時に肝機能障害群では正常肝機能群と比べて $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} とも高く、それぞれ正常肝機能群で 10800 nM·h 及び 1370 nM、軽度肝機能障害群で 13800 nM·h 及び 1430 nM、中等度肝機能障害群で 16100 nM·h 及び 1660 nM、高度肝機能障害群で 19000 nM·h 及び 1970 nM であり、肝機能障害の重症度が高いほど増加した。

開発時の国内臨床試験において、高度肝機能障害患者の検討はされておらず、実臨床において肝障害患者に対する高頻度の使用が想定されることから、肝機能障害患者への投与時の安全性は重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して、市販後使用実態下での情報を入手し、評価を行い、必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」及び「薬物動態」の項に外国人の肝機能障害患者のデータを記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し肝機能障害患者への投与時の安全性に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の理解を促すため。

重要な不足情報

インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性

重要な不足情報とした理由：

日本人 2 型糖尿病患者におけるエンパグリフロジンとインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用に関する試験は実施されていない。市販後においてはこれら薬剤との併用が想定されるため、インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用は重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）
 2. 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用時製造販売後臨床試験
 3. 2 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用時製造販売後臨床試験

【選択理由】

当該情報に関して、市販後使用実態下での情報を入手し、評価を行い、必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対しインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の理解を促すため。

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での長期使用における2型糖尿病患者に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 長期使用における有効性に関する情報と有効性に影響を及ぼすと考えられる因子についての情報を収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項参照
使用実態下での高齢者における2型糖尿病患者に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 高齢者における有効性に関する情報と有効性に影響を及ぼすと考えられる因子についての情報を収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（高齢者に関する調査）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項参照
インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用時における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤はインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用が想定される。しかしながら，本剤開発時においては本剤とインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用時の有効性に関する検討が行われていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用時製造販売後臨床試験 ・2型糖尿病患者を対象としたGLP-1受容体作動薬併用時製造販売後臨床試験
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： ・2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用時製造販売後臨床試験では，インスリン療法を実施中の血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に，本剤を併用した際の有効性・安全性について検討を行う。 ・2型糖尿病患者を対象としたGLP-1受容体作動薬併用時製造販売後臨床試験では，GLP-1受容体作動薬による治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に，本剤を併用した際の安全性・有効性について検討を行う。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖、性器感染、尿路感染、体液量減少に関連する事象、多尿・頻尿、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス、腎障害、骨折、悪性腫瘍、体重減少の安全性への影響、心血管リスクの高い患者への投与時の安全性、高齢者への投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性、肝機能障害患者への投与時の安全性、インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬併用時の安全性</p> <p>【目的】 使用実態下で、適正使用情報の把握と、副作用の発現状況等安全性情報の収集及び安全性、有効性に影響を与えられとされる因子の検出又は確認を主な目的とする。</p> <p>【実施計画案】 調査症例数：3,000例（安全性評価対象）3年間投与の観察期間情報を収集できる症例数 調査方式：連続調査方式 登録期間：2年間 観察期間：156週間（投与開始12, 52, 104, 156週後に調査票を収集する）</p> <p>【実施計画の根拠】 3,000例3年間投与の観察により、0.10%及び0.16%以上の頻度で発現する未知の副作用をそれぞれ95%及び99%の確率で少なくとも1例検出できることから調査予定例数を設定した。 本剤の開発段階では1年を超えて投与された症例が少ないことより、1年を超えた長期使用例に関し、未知の副作用の検出及び現在得られていない長期使用時の情報を収集し、長期投与における安全性の検討を行うため、観察期間を156週間とした。</p> <p>【観察項目】 本剤の投与開始時のベースライン及び、投与開始後の本剤の投与状況、臨床検査値、血圧値、体重、併用薬、併用療法、有害事象等。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 本調査の目的は、使用実態下での長期使用に関する安全性、有効性に関する情報の収集と、適正使用情報の把握である。 ・登録症例のデータ固定が終わった時点で、最終報告書を作成する。 ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的に検討するため。</p>

	<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書を見直す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス，腎障害，骨折，悪性腫瘍，体重減少の安全性への影響，心血管リスクの高い患者への投与時の安全性，高齢者への投与時の安全性，腎機能障害患者への投与時の安全性，肝機能障害患者への投与時の安全性，インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性について，発現時期やリスク因子が明確になった場合には，添付文書や資材の改訂を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否を検討する。
<p>特定使用成績調査（高齢者に関する調査）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象（脳梗塞を含む血栓・塞栓症等），悪性腫瘍</p> <p>【目的】</p> <p>使用実態下で，高齢者における副作用の発現状況等安全性情報の収集及び安全性，有効性に影響を与えると考えられる因子の検出又は確認を主な目的とする。</p> <p>【実施計画案】</p> <p>調査症例数：販売開始後 3 カ月間にエンパグリフロジンの投与が開始された高齢者（65 歳以上）の 2 型糖尿病患者を可能な限り全症例</p> <p>調査方式：全例調査方式</p> <p>登録期間：販売開始後 3 カ月間にエンパグリフロジンの投与を開始した症例を調査対象とし，本調査参加医師が当該患者の登録を行える期間は販売開始後 8 カ月間とする。</p> <p>観察期間：52 週間（投与開始 26，52 週後に調査票を収集する）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>体液量減少を起こしやすい夏場の影響等を確認するため，観察期間を 52 週間とした。</p> <p>【観察項目】</p> <p>本剤の投与開始時のベースライン及び，投与開始後の本剤の投与状況，臨床検査値，血圧値，体重，併用薬，併用療法，有害事象等。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>本調査の目的は，使用実態下での高齢者 2 型糖尿病患者に関する安全性，有効性に関する情報の収集と，適正使用情報の把握である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・登録症例のデータ固定が終わった時点で，最終報告書を作成する。 ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的に検討するため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書を見直す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・性器感染，尿路感染，体液量減少及び悪性腫瘍について，発現時期やリスク因子が明確に

- なった場合には、添付文書や資材の改訂を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否を検討する。
 - ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否を検討する。

2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験

【安全性検討事項】

インスリン製剤併用時の安全性

【目的】

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エンパグリフロジン（10 mg 及び 25 mg 1 日 1 回投与）を 16 週間併用したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討するとともに、インスリンの用量を調節可として追加で 36 週間エンパグリフロジン（10 mg 及び 25 mg 1 日 1 回）を併用し、長期の安全性及び有効性をプラセボと比較検討する。

【実施計画】

実施期間：2015 年 10 月～2018 年 1 月

目標症例数：267 例（本剤 10 mg 群：89 例，本剤 25 mg 群：89 例，プラセボ群：89 例）

試験デザイン：多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

実施方法：治験薬投与期間は 52 週間とし，二重盲検下で行う。初めの 16 週間は併用するインスリン用量を一定とし，以降の 36 週間はインスリン用量を医師判断で調整可能とする。

評価項目：有効性評価項目として，HbA1c，空腹時血糖値，体重，血圧等を確認する。

安全性評価項目として，有害事象（低血糖を含む），臨床検査，バイタルサイン等を確認する。なお，主要評価項目は，投与開始 16 週後の HbA1c の投与開始時点（ベースライン）からの変化量とする。

【実施計画の根拠】

実施方法は，「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）」を参考とし，試験期間はインスリン製剤の用法・用量を一定とする 16 週間と用量の調節を可能とする 36 週間の計 52 週間と設定した。

目標症例数については，海外の 2 型糖尿病患者における本剤の基礎インスリン製剤との併用試験の結果から，本剤（10 mg 及び 25 mg）の投与 16 週後の HbA1c のベースラインからの変化量のプラセボとの差とその標準偏差を予測し，各群 86 例が解析に必要と算出した。解析に入らない症例を考慮し，各群 89 例を割り付け症例数として設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

節目となる時期：試験終了時

その根拠：試験結果を解析し，試験終了後に総括報告書を記載するため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書を見直す。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて，本試験の計画内容の変更要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否を検討する。
- ・試験の結果から，リスク最小化策の更なる措置が必要と判断される場合，又は新たな安全

性検討事項が認められる場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。

2 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用投与における製造販売後臨床試験

【安全性検討事項】

GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性

【目的】

GLP-1 受容体作動薬による治療では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、GLP-1 受容体作動薬の追加療法として、エンパグリフロジン（10 mg 及び 25 mg 1 日 1 回投与）を 52 週間併用した時の安全性と有効性を評価する。

【実施計画】

実施期間：2015 年 10 月～2017 年 7 月

目標症例数：64 例（本剤 10 mg 群：32 例，本剤 25 mg 群：32 例）

試験デザイン：多施設共同，ランダム化，二重盲検，平行群間比較試験

実施方法：治験薬投与は 52 週間とし，二重盲検下で GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド 0.9 mg/day）と併用投与する。

評価項目：有効性評価項目として，HbA1c，空腹時血糖値，体重，血圧等を確認する。

安全性評価項目として，有害事象（低血糖を含む），臨床検査，バイタルサイン等を確認する。なお，主要評価項目は，投与 52 週間における試験薬との因果関係がありと判断された有害事象の発現割合とする。

【実施計画の根拠】

実施方法は，「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）」を参考とし，試験期間は 52 週間と設定した。

目標症例数については，「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）」を参考に中止例を考慮して各群 32 例，計 64 例と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

節目となる時期：試験終了時

その根拠：試験結果を解析し，試験終了後に総括報告書を記載するため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書を見直す。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて，本試験の計画内容の変更要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否を検討する。
- ・試験の結果から，リスク最小化策の更なる措置が必要と判断される場合，又は新たな安全性検討事項が認められる場合は，資材の改訂，配布方法等の実施方法の変更，追加の資材作成等を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要，追加の医薬品安全性監視活動の「特定使用成績調査（長期使用に関する調査）」を参照。
特定使用成績調査（高齢者に関する調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要，追加の医薬品安全性監視活動の「特定使用成績調査（高齢者に関する調査）」を参照。
2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要，追加の医薬品安全性監視活動の「2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験」を参照。
2型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用投与における製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要，追加の医薬品安全性監視活動の「2型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用投与における製造販売後臨床試験」を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供・注意喚起，患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス</p> <p>【目的】 本剤投与後に発現が予測される副作用の早期検出と適切な診断・重症化の予防，対処のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤納入時にMRが配布，説明し，資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告提出時点において，製造販売後に得られた安全性情報に基づき，低血糖等の発現状況を評価する。この結果から，リスク最小化策の更なる措置が必要と判断される場合，又は新たな安全性検討事項が認められる場合は，資材の改訂，配布方法等の実施方法の変更，追加の資材作成等を検討する。</p>
患者向けの資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖，性器感染，尿路感染，多尿・頻尿，体液量減少に関連する事象，ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状，副作用の回避・対処方法について，患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 本剤納入時にMRが提供，説明し，患者への説明資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時点において，製造販売後に得られた安全性情報に基づき，低血糖等の発現状況を評価する。この結果から，リスク最小化策の更なる措置が必要と判断される場合，又は新たな安全性検討事項が認められる場合は，資材の改訂，配布方法等の実施方法の変更，追加の資材作成等を検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
通常の安全監視計画において，症例数及び目標症例数等は設定しない。入手情報の結果報告は，規制当局の要件に従って行う。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始後 6 カ月間	終了	2015 年 10 月 21 日提出済
特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)	3000 例／3000 例 (安全性評価対象) 3 年間投与の観察期間情報を収集できる症例数	安全性定期報告時。安全性情報について包括的に検討する。	販売開始 3 カ月後から実施中	調査終了後の安全性定期報告にて報告
特定使用成績調査 (高齢者に関する調査)	販売開始後 3 カ月間にエンパグリフロジンを服用した高齢者 (65 歳以上) を可能な限り全例	安全性定期報告時。安全性情報について包括的に検討する。	終了	調査終了後
2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験	エンパグリフロジン 10 mg: 89 例 エンパグリフロジン 25 mg: 89 例 プラセボ: 89 例	安全性定期報告時。試験終了時。	2015 年 10 月から実施中	試験終了後
2 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用投与における製造販売後臨床試験	エンパグリフロジン 10 mg: 32 例 エンパグリフロジン 25 mg: 32 例	安全性定期報告時。試験終了時。	2015 年 10 月から実施中	試験終了後

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)	3000 例／3000 例 (安全性評価対象) 3 年間投与の観察期間情報を収集できる症例数	調査終了時	販売開始 3 カ月後から実施中	調査終了後の安全性定期報告にて報告
特定使用成績調査 (高齢者に関する調査)	販売開始後 3 カ月間にエンパグリフロジンを服用した高齢者 (65 歳以上) を可能な限り全例	調査終了時	終了	調査終了後
2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験	エンパグリフロジン 10 mg: 89 例 エンパグリフロジン 25 mg: 89 例 プラセボ: 89 例	試験終了時	2015 年 10 月から実施中	試験終了後
2 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用投与における製造販売後臨床試験	エンパグリフロジン 10 mg: 32 例 エンパグリフロジン 25 mg: 32 例	試験終了時	2015 年 10 月から実施中	試験終了後

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供・注意喚起 患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査に基づく情報提供	実施時期：販売開始から 6 カ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 カ月以内	2015 年 10 月 21 日提出済
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告提出時点	販売開始から実施中
患者向けの資材の作成と提供	安全性定期報告提出時点	販売開始から実施中