



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

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, 87219
提出年月日		令和4年6月17日	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低血糖	腎障害	心血管リスクの高い患者への投与時の安全性
性器感染	骨折	高齢者への投与時の安全性
尿路感染	悪性腫瘍	腎機能障害患者への投与時の安全性
体液量減少に関連する事象	体重減少の安全性への影響	肝機能障害患者への投与時の安全性
多尿・頻尿	下肢切断	
ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス	膵炎	

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	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
---	--

↓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
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
市販直後調査（慢性心不全）
高齢2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験
特定使用成績調査（慢性心不全患者を対象とした長期使用に関する調査）
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供（慢性心不全）
医療従事者向け資材（ジャディアンス錠10mg・25mg 適正使用のお願い）（2型糖尿病）の作成と提供
医療従事者向け資材（ジャディアンス錠10mg 適正使用のお願い）（慢性心不全）の作成と提供
患者向けの資材（ジャディアンスを服用される患者さんへ）（効能共通）の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

品目の概要			
承認年月日	2014年12月26日	薬効分類	873969, 87219
再審査期間	8年(2型糖尿病) 4年(慢性心不全)	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	2型糖尿病 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。 慢性心不全 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。		
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。		

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。
備考	2021年11月に「慢性心不全」の効能・効果にて製造販売承認事項一部変更承認取得

変更の履歴
<p>前回提出日 令和4年4月27日</p>
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 5.1「医薬品安全性監視計画」高齢2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験の報告書の作成予定日を「2023年7月」から「2023年4月」に変更 2) 医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg・25mg 適正使用のお願い）（2型糖尿病）の副作用発現例数と出典の改訂（添付資料） 3) 特定使用成績調査（慢性心不全患者を対象とした長期使用に関する調査）（別紙）の実施体制の改訂（添付資料） 4) 「電子化された添付文書」を「電子添文」に変更
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 報告書の作成予定日変更のため 2) 電子添文改訂に伴い、集計対象試験を変更するとともに、全体集団における併合データを用いることに変更したため（添付資料） 3) 令和4年3月18日付け薬生薬審発 0318 第2号並びに薬生安発 0318 第1号に伴う対応のため（添付資料） 4) 記載整備

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>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、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 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。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 [0/171 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>国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験及び1245.168 試験）で、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 1.3% [27/2018 例] 及びプラセボ群 1.4% [29/2019 例] であった。なお、ベースライン時点で2型糖尿病を合併していた患者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 10 mg 群 2.0% [20/1014 例] 及びプラセボ群 2.2% [23/1026 例] であった。また、2型糖尿病を合併していなかった患者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 10 mg 群 0.7% [7/1003 例] 及びプラセボ群 0.6% [6/992 例] であり、2型糖尿病を合併していない慢性心不全患者において低血糖のリスク上昇はみられなかった。</p> <p>左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験）の日本人集団において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 1.4% [2/144 例] 及びプラセボ群 2.5% [3/122 例] であった。なお、ベースライン時点で2型糖尿病を合併していた患者における低血糖¹⁾の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群での発現はなく[0/70 例]、プラセボ群では3.8% [2/52 例] であった。2型糖尿病を合併していなかった患者における発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 2.7% [2/74 例] 及びプラセボ群 1.4% [1/70 例] であった。</p>

<p>国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験，1245.148（HFpEF arm）及び1245.167 試験）で、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 2.4% [75/3175 例] 及びプラセボ群 2.5% [78/3160 例] であった。なお、ベースライン時点で2型糖尿病を合併していた患者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 10 mg 群 4.2% [65/1556 例] 及びプラセボ群 4.3% [66/1547 例] であった。また、2型糖尿病を合併していなかった患者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 10 mg 群 0.6% [10/1617 例] 及びプラセボ群 0.7% [12/1611 例] であり、2型糖尿病を合併していない慢性心不全患者において低血糖のリスク上昇はみられなかった。</p> <p>左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験）の日本人集団において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 1.4% [3/212 例] 及びプラセボ群 1.0% [2/205 例] であった。なお、ベースライン時点で2型糖尿病を合併していた患者における低血糖¹⁾の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群で4.2% [3/72 例]，プラセボ群では2.9% [2/70 例] であった。2型糖尿病を合併していなかった患者における発現はなかった（エンパグリフロジン 10 mg 群 [0/140 例] 及びプラセボ群 [0/135 例]）。</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（慢性心不全患者を対象とした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> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」，「9.1 合併症・既往歴等のある患者」，「10.2 併用注意」及び「11.1 重大な副作用」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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg・25mg 適正使用のお願い）（2型糖尿病）の作成と提供 2. 医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg 適正使用のお願い）（慢性心不全）の作成と提供

	<p>3. 患者向けの資材（ジャディアンスを服用される患者さんへ）（効能共通）の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
--	---

性器感染

重要な特定されたリスクとした理由：

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、有害事象として報告された性器感染関連有害事象の発現割合は、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。

国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121試験及び1245.168試験）で、有害事象として報告された性器感染関連有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 1.6% [33/2018例] 及びプラセボ群 0.6% [13/2019例] であり、両群間で大きな違いはみられなかった。また、左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121試験）の日本人集団において有害事象として報告された性器感染関連有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群で 0.7% [1/144例] であり、プラセボ群での発現はなかった [0/122例]。

国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110試験，1245.148（HFpEF arm）及び1245.167試験）で、有害事象として報告された性器感染関連有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 2.2% [70/3175例] 及びプラセボ群 0.7% [22/3160例] であった。また、左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110試験）の日本人集団において、有害事象として報告された性器感染関連有害事象は、エンパグリフロジン 10 mg 群での発現はなく [0/212例]，プラセボ群での発現割合は 1.0% [2/205例] であった。

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、尿中に存在する細菌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。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。また、性器感染を起こし、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）等の重篤な感染症に至ることがある。

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、有害事象として報告された外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.0% [0/3612例]，エンパグリフロジン 25 mg 群 0.0% [0/4585例]，プラセボ群 0.0% [0/3498例] であったが、国内外の自発報告において、SGLT2阻害薬服用後に外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を発現した症例が認められている。

国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121試験及び1245.168試験）で、有害事象として報告された外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群で 0.1%未満 [1/2018例] であり、プラセボ群での発現はなかった [0/2019例]。また、左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121試験）の日本人集団において、有害事象として報告された外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.0% [0/144例] 及びプラセボ群 0.0% [0/122例] であった。

<p>国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験，1245.148（HFpEF arm）及び1245.167 試験）で，有害事象として報告された外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群で0.1%未満 [1/3175 例] であり，プラセボ群での発現はなかった [0/3160 例]。また，左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験）の日本人集団において，有害事象として報告された外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の発現はなかった（エンパグリフロジン 10 mg 群 [0/212 例] 及びプラセボ群 [0/205 例]）。</p> <p>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。</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 <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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，<u>電子添文</u>の「8. 重要な基本的注意」，「9.1 合併症・既往歴等のある患者」，「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg・25mg 適正使用のお願い）（2型糖尿病）の作成と提供 2. 医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg 適正使用のお願い）（慢性心不全）の作成と提供 3. 患者向けの資材（ジャディアンスを服用される患者さんへ）（効能共通）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>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し，早期発見により重症化を防ぐため。</p>

尿路感染	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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、有害事象として報告された尿路感染関連有害事象の発現割合は、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。</p> <p>日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団では尿路感染関連有害事象の発現割合は、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。</p> <p>国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験及び1245.168 試験）で、有害事象として報告された尿路感染関連有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 4.1% [82/2018 例] 及びプラセボ群 4.0% [80/2019 例] であり、両群間に大きな違いはみられなかった。</p> <p>また、左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験）の日本人集団において有害事象として報告された尿路感染関連有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 2.8% [4/144 例]，プラセボ群 0.8% [1/122 例] であった。</p> <p>国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験，1245.148 (HFpEF arm) 及び1245.167 試験）で、有害事象として報告された尿路感染関連有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 10.5% [332/3175 例] 及びプラセボ群 8.4% [267/3160 例] であった。</p> <p>また、左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験）の日本人集団において有害事象として報告された尿路感染関連有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 7.1% [15/212 例]，プラセボ群 8.3% [17/205 例] であった。</p> <p>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。</p> <p>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。</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 <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>

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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」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（ジャディアンス錠 10mg・25mg 適正使用のお願い）（2型糖尿病）の作成と提供
2. 医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg 適正使用のお願い）（慢性心不全）の作成と提供
3. 患者向けの資材（ジャディアンスを服用される患者さんへ）（効能共通）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。

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：

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、有害事象として報告された体液量減少の発現割合は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。

国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験及び 1245.168 試験）で，有害事象として報告された体液量減少の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群 10.1% [204/2018 例] に，プラセボ群 9.3% [187/2019 例] にみられ，発現割合は高いものの，両群間に大きな違いはみられなかった。また，75 歳以上の高齢患者では体液量減少の発現割合はエンパグリフロジン 10 mg 群 11.9% [66/555 例] と高くなる傾向がみられたが，発現割合はプラセボ群 11.7% [64/547 例] と変わらなかった。

左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験）の日本人集団において有害事象として報告された体液量減少の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群 11.8% [17/144 例]，プラセボ群 9.0% [11/122 例] であった。

国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験，1245.148 (HFpEF arm) 及び 1245.167 試験）で，有害事象として報告された体液量減少の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群 11.4% [362/3175 例] に，プラセボ群 9.3% [295/3160 例] にみられ，発現割合は高いものの，両群間に大きな違いはみられなかった。また，75 歳以上の高齢患者では体液量減少の発現割合はエンパグリフロジン 10 mg 群 13.4% [183/1364 例] と高くなる傾向がみられたが，発現割合はプラセボ群 12.0% [165/1373 例] と変わらなかった。左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験）の日本人集団において有害事象として報告された体液量減少の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群 16.5% [35/212 例]，プラセボ群 10.2% [21/205 例] であった。

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，体液量減少に関連する事象は重要な特定されたリスクとした。

<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（慢性心不全患者を対象とした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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.8 高齢者」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg・25mg 適正使用のお願い）（2型糖尿病）の作成と提供 2. 医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg 適正使用のお願い）（慢性心不全）の作成と提供 3. 患者向けの資材（ジャディアンスを服用される患者さんへ）（効能共通）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>

多尿・頻尿

重要な特定されたリスクとした理由：

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、有害事象として報告された多尿・頻尿の発現割合は、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。

国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121試験及び1245.168試験）で、有害事象として報告された多尿・頻尿の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.6% [13/2018 例] 及びプラセボ群 0.4% [8/2019 例] であり、両群間に大きな違いはみられなかった。また、左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121試験）で日本人集団において有害事象として報告された多尿・頻尿の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群で 4.2% [6/144 例]，プラセボ群での発現はなかった [0/122 例]。

国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110試験，1245.148（HFpEF arm）及び1245.167試験）で、有害事象として報告された多尿・頻尿の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.9% [29/3175 例] 及びプラセボ群 0.6% [19/3160 例] であり、両群間に大きな違いはみられなかった。また、左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110試験）で日本人集団において有害事象として報告された多尿・頻尿の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群で 2.4% [5/212 例]，プラセボ群で 1.0% [2/205 例] であった。

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

【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。

<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> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「10.2 併用注意」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg・25mg 適正使用のお願い）（2型糖尿病）の作成と提供 2. 医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg 適正使用のお願い）（慢性心不全）の作成と提供 3. 患者向けの資材（ジャディアンスを服用される患者さんへ）（効能共通）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
--

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：

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、有害事象として報告されたケトン体増加・ケトアシドーシス（狭域²⁾）の発現割合は、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・ケトアシドーシス（狭域²⁾）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。

国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験及び 1245.168 試験）で、有害事象として報告されたケトン体増加・ケトアシドーシス（狭域²⁾）の発現は、エンパグリフロジン 10 mg 群ではなく [0/2018 例]、プラセボ群では 0.1%未満 [1/2019 例] の発現割合であり、日本人集団において報告はなかった。

なお、国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験）において有害事象として報告されたケトアシドーシス（広域：代謝性アシドーシス等含む）の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群で 0.6% [11/1863 例]、プラセボ群では 1.0% [18/1863 例] であり、日本人集団における発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群で 0.7% [1/144 例] であり、プラセボ群での発現はなかった [0/122 例]。

国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験、1245.148 (HFpEF arm) 及び 1245.167 試験）で、有害事象として報告されたケトン体増加・ケトアシドーシス（狭域²⁾）の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群では 0.2% [6/3175 例]、プラセボ群では 0.3% [9/3160 例] の発現割合であり、日本人集団において報告はなかった。

なお、国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験）において有害事象として報告されたケトアシドーシス（広域：代謝性アシドーシス等含む）の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群で 1.5% [44/2996 例]、プラセボ群では 1.7% [50/2989 例] であり、日本人集団における発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群で 0.9% [2/212 例] であり、プラセボ群での発現はなかった [0/205 例]。

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 阻害薬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^{3,4)}。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^{3,4)}。

インスリン非依存的な作用機序により、SGLT2 阻害薬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

<p>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。</p> <p>2) ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の基本語：糖尿病性高血糖昏睡, 糖尿病性ケトアシドーシス, 糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡, 正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス, ケトアシドーシス</p> <p>3) 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;124(2):499–508. (P14-01533)</p> <p>4) Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Perspective: SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab, 2015;100(8):2849–2852. (P15-06471)</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（慢性心不全患者を対象とした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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg・25mg 適正使用のお願い）（2型糖尿病）の作成と提供 2. 医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg 適正使用のお願い）（慢性心不全）の作成と提供 3. 患者向けの資材（ジャディアンスを服用される患者さんへ）（効能共通）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>

重要な潜在的リスク	
腎障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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、有害事象として報告された腎機能低下の発現割合は、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。</p> <p>日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団では腎機能低下の報告はなかった。</p> <p>国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121試験及び1245.168試験）で、有害事象として報告された腎機能低下の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 8.9% [180/2018例] 及びプラセボ群 9.7% [196/2019例] であり、発現割合は高いものの、本剤投与によるリスク増加はみられなかった。また、左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121試験）で日本人集団において有害事象として報告された腎機能低下の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 9.0% [13/144例]，プラセボ群 9.0% [11/122例] であった。</p> <p>国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110試験，1245.148（HFpEF arm）及び1245.167試験）で、有害事象として報告された腎機能低下の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 11.6% [367/3175例] 及びプラセボ群 12.3% [389/3160例] であり、発現割合は高いものの、本剤投与によるリスク増加はみられなかった。また、左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110試験）で日本人集団において有害事象として報告された腎機能低下の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 8.5% [18/212例]，プラセボ群 8.8% [18/205例] であった。</p> <p>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。</p> <p>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。</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（慢性心不全患者を対象とした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> <p>・通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」に記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
--

骨折

重要な潜在的リスクとした理由：

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、有害事象として報告された骨折の発現割合は、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。

国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験及び 1245.168 試験）で、有害事象として報告された骨折の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 2.3% [46/2018 例] 及びプラセボ群 2.2% [44/2019 例] であった。左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験）で日本人集団において有害事象として報告された骨折の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 5.6% [8/144 例]、プラセボ群 3.3% [4/122 例] であった。

国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験、1245.148（HFpEF arm）及び 1245.167 試験）で、有害事象として報告された骨折の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 4.3% [136/3175 例] 及びプラセボ群 4.0% [127/3160 例] であった。左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験）で日本人集団において有害事象として報告された骨折の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 12.7% [27/212 例]、プラセボ群 6.8% [14/205 例] であった。なお、この日本人集団でみられたエンパグリフロジン群で発現した骨折のほとんどは外傷によるものであり、治験薬の投与中止に至る事象はみられなかった。

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。

	<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 <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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>

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。

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，有害事象として報告された悪性腫瘍の発現割合は，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。

国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験及び 1245.168 試験）で，有害事象として報告された悪性腫瘍の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群 2.0% [41/2018 例] 及びプラセボ群 2.1% [43/2019 例] であった。左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験）で日本人集団において有害事象として報告された悪性腫瘍の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群 4.2% [6/144 例]，プラセボ群 4.9% [6/122 例] であった。

国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験，1245.148 (HFpEF arm) 及び 1245.167 試験）で，有害事象として報告された悪性腫瘍の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群 4.8% [153/3175 例] 及びプラセボ群 4.4% [138/3160 例] であった。左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験）で日本人集団において有害事象として報告された悪性腫瘍の発現割合は，エンパグリフロジン 10 mg 群 5.2% [11/212 例]，プラセボ群 5.4% [11/205 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みられたとの報告があることから，悪性腫瘍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

【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。

	<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> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
--	--

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：

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、有害事象として報告された体重減少の発現割合は、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。

国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121試験及び1245.168試験）で、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 0.7% [15/2018例] 及びプラセボ群 0.8% [16/2019例] であり、本剤投与によるリスクの上昇はみられなかった。また、左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121試験）で日本人集団において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 群で 0.7% [1/144例] であり、プラセボ群での発現はなかった [0/122例]。

国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110試験、1245.148（HFpEF arm）及び1245.167試験）で、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 1.3% [41/3175例] 及びプラセボ群 0.9% [27/3160例] であった。また、左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110試験）で日本人集団において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 群で 0.5% [1/212例]、プラセボ群で 1.5% [3/205例] であった。

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。

また、SGLT2阻害薬がもたらす体重減少の大部分は脂肪量の減少に起因すると報告されているが、筋肉量を含む除脂肪量が減少したという報告もある⁵⁾。なお、高齢2型糖尿病患者においては、患者の身体機能等を考慮した治療が求められており⁶⁾、体重低下には注意が必要である。

5) Sargeant JA, et al.. A Review of the Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Lean Body Mass in Humans. *Endocrinol Metab* 2019;34:247-262. (P19-10988)

6) 高齢者糖尿病治療ガイド 2018

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. 高齢2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験

【選択理由】

当該情報に関して、製造販売後臨床試験及び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>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>・通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」に記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
--

下肢切断

重要な潜在的リスクとした理由：

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、下肢切断関連有害事象はプラセボ群 1.9% [44/2333例]、エンパグリフロジン 10 mg 群 1.8% [42/2345例]、エンパグリフロジン 25 mg 群 2.0% [47/2342例] であった。1245.25試験を除く、国内外の2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照の全臨床試験の併合解析において、下肢切断関連有害事象はプラセボ群 0.2% [3/1870例]、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.2% [4/1876例]、エンパグリフロジン 25 mg 群 0.1% [2/1854例] であった。1245.25試験を含めた国内外の2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照の全臨床試験の併合解析の東アジア人サブグループでの下肢切断関連有害事象は、プラセボ群 0% [0/709例]、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.1% [1/724例]、エンパグリフロジン 25 mg 群 0% [0/708例] であった。これらの臨床試験及び併合解析において、本剤における下肢切断関連有害事象のリスク増加は認められていない。

国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121試験及び1245.168試験）で、下肢切断関連有害事象として報告された有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.0% [0/2018例] 及びプラセボ群 0.0% [0/2019例] であった。

国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110試験、1245.148（HFpEF arm）及び1245.167試験）で、下肢切断関連有害事象として報告された有害事象の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.1%未満 [1/3175例] であり、プラセボ群での発現はなかった [0/3160例]。また、左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110試験）で日本人集団において有害事象として報告された下肢切断関連有害事象の発現はなかった（エンパグリフロジン 10 mg 群 [0/212例] 及びプラセボ群 [0/205例]）。

しかしながら、他のSGLT2阻害薬の心血管安全性を評価した海外における長期投与試験において、下肢切断関連有害事象のリスク増加が認められたこと及び下肢切断のリスクが増加した機序が全てのSGLT2阻害薬で一致するかが明らかではないこと、並びに本剤の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、下肢切断を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

【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。

	<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> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本剤投与による下肢切断の発現リスクについては明確ではないため、<u>電子添文</u>での注意喚起は行わない。今後得られる新たな情報に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p>
--	--

膵炎

重要な潜在的リスクとした理由：

国内外の2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照の全臨床試験の併合解析において、有害事象として報告された膵炎の発現割合はプラセボ群 0.4% [17/4203 例]、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.2% [9/4221 例]、エンパグリフロジン 25 mg 群 0.2% [7/4196 例] であった。

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、日本人2型糖尿病患者における膵炎の報告はなかった。

1245.25 試験を除く、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膵炎の発現割合は、プラセボ群 0% [0/171 例]、エンパグリフロジン 10 mg 群 0% [0/878 例]、エンパグリフロジン 25 mg 群 0.1% [1/878 例] であり、これらの臨床試験及び併合解析において、本剤における膵炎のリスク増加は認められていない。

国内外の左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験及び 1245.168 試験）で、有害事象として報告された膵炎の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.1% [2/2018 例] 及びプラセボ群 0.2% [4/2019 例] であった。左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験）で、日本人集団において有害事象として報告された膵炎の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.0% [0/144 例] 及びプラセボ群 0.0% [0/122 例] であった。

国内外の左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験，1245.148 (HFpEF arm) 及び 1245.167 試験）で、有害事象として報告された膵炎の発現割合は、エンパグリフロジン 10 mg 群 0.1% [4/3175 例] 及びプラセボ群 0.2% [7/3160 例] であった。左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験）で、日本人集団において有害事象として報告された膵炎の発現はなかった（エンパグリフロジン 10 mg 群 [0/212 例] 及びプラセボ群 [0/205 例]）。

しかしながら、本剤の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、及び国内外の市販後において、本剤との因果関係は明確ではないが膵炎関連症例が複数報告されていることから、膵炎を重要な潜在的リスクとした。なお、国外において、急性膵炎による入院リスクに関するデータベース調査を実施する予定である。

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

【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。

	<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> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本剤投与による腭炎の発現リスクについては明確ではないため、<u>電子添文</u>での注意喚起は行わない。今後得られる新たな情報に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p>
--	---

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	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121試験）において、主要複合評価項目（心血管死又は心不全による入院）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19.4% [361/1863例]，プラセボ群では24.7% [462/1867例]であった。プラセボ群に対するエンパグリフロジン10mg群のハザード比は0.75（95.04% CI 0.65, 0.86）であった。1245.121試験には日本人266例が含まれ、日本人集団における結果は全体集団の結果と一貫していた。</p> <p>左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110試験）において、主要複合評価項目（心血管死又は心不全による入院）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13.8% [415/2997例]，プラセボ群では17.1% [511/2991例]であった。プラセボ群に対するエンパグリフロジン10mg群のハザード比は0.79（95.03% CI 0.69, 0.90）であった。1245.110試験には日本人417例が含まれ、日本人集団における結果は全体集団の結果と一貫していた。</p> <p>現在、心血管リスクの高い患者への投与時の安全性等を確認するため、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（2型糖尿病）が進行中であり、結果未入手のため、引き続き重要な不足情報とする。</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 <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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>

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、2型糖尿病患者を対象とした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。

また、高齢2型糖尿病患者においては、患者の身体機能等を考慮した治療が求められている6)が、近年SGLT2阻害薬がもたらす体重減少に伴い、筋肉量を含む除脂肪量が減少したとの報告がみられる5)。これまでの安全性監視活動では、本剤を高齢者へ投与した時の筋肉量・筋力及び身体機能への影響は確認していない。

左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験(1245.121試験)では、日本人集団において75歳以上の高齢者55例に投与された。年齢層が高いほど、有害事象の発現割合は高くなる傾向がみられたが、プラセボ群での発現割合と大きな違いはみられず、高齢者への投与時の安全性に特段の問題は認められなかった。

左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験(1245.110試験)では、日本人集団において75歳以上の高齢者118例に投与された。エンパグリフロジン群での有害事象の発現割合は、各年齢層においてプラセボ群での発現割合と大きな違いはみられず、高齢者への投与時の安全性に特段の問題は認められなかった。

しかしながら、現在、高齢者への投与時の安全性等を確認するため、特定使用成績調査(長期使用に関する調査)(2型糖尿病)及び高齢2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験が進行中であり、結果未入手のため、引き続き重要な不足情報とする。

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. 高齢2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験

【選択理由】

当該情報に関して、製造販売後臨床試験及び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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.8 高齢者」及び「16.6 特定の背景を有する患者」に記載し、注意喚起する。

【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。

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。

左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした試験（1245.121 試験）は、腎機能低下患者を多く含み、エンパグリフロジン 10 mg はベースラインの eGFR が 90 mL/min/1.73m² 以上の患者（229 例）、60 以上 90 mL/min/1.73m² 未満（740 例）、45 以上 60 mL/min/1.73m² 未満（433 例）、30 以上 45 mL/min/1.73m² 未満（345 例）、30 mL/min/1.73m² 未満（115 例）に投与された。有害事象の発現割合はベースライン時点での腎機能の状態によらず、全体集団の結果と一貫し、腎機能低下患者における安全性に特段の問題は認められなかった。

左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした試験（1245.110 試験）は、腎機能低下患者を多く含み、エンパグリフロジン 10 mg はベースラインの eGFR が 90 mL/min/1.73m² 以上の患者（231 例）、60 以上 90 mL/min/1.73m² 未満（1262 例）、45 以上 60 mL/min/1.73m² 未満（791 例）、30 以上 45 mL/min/1.73m² 未満（564 例）、30 mL/min/1.73m² 未満（148 例）に投与された。有害事象のプロファイルはベースライン時点での腎機能の状態によらず、全体集団の結果と一貫し、腎機能低下患者における安全性に特段の問題は認められなかった。

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、2 型糖尿病を対象とし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、慢性心不全患者を対象とした開発時においても日本人集団における eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の高度腎機能障害患者における検討例数は少なく、実臨床においては腎機能障害患者に対する高頻度の使用も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

【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。

<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> <p>・通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「5. 効能又は効果に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9.2 腎機能障害患者」及び「16.6 特定の背景を有する患者」に記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>

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

【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、電子添文の「9.3 肝機能障害患者」及び「16.6 特定の背景を有する患者」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。

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： 該当なし
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし
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： 該当なし
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

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	
市販直後調査（慢性心不全）	
	実施時期：慢性心不全の承認から6カ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2カ月以内
高齢2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験	
	<p>【安全性検討事項】 体重減少の安全性への影響、高齢者への投与時の安全性</p> <p>【目的】 血糖コントロールが不十分な高齢2型糖尿病患者（65歳以上）におけるエンパグリフロジンの有効性及び安全性の確認を主な目的とする。本試験では血糖コントロールの変化に加えて、安全性、特に筋肉量、筋力及び身体機能を評価することにより、高齢者におけるエンパグリフロジンの安全性を詳細かつ総合的に確認する。</p> <p>【実施計画案】 実施期間：2020年8月～2022年11月（登録期間：2020年8月～2021年11月、観察期間：2020年8月～2022年11月） 症例数：128例（無作為割付） 試験デザイン：血糖コントロール不良の日本人高齢2型糖尿病患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験</p> <p>【実施計画の根拠】 高齢2型糖尿病患者においては、患者の身体機能等を考慮した治療が求められており⁶⁾、SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendationでは高齢患者にはSGLT2阻害薬を慎重に投与する事が推奨されている⁷⁾。SGLT2阻害薬がもたらす体重減少の大部分は脂肪量の減少に起因すると報告されているが、体重減少に伴い、筋肉量を含む除脂肪量が減少したとの報告もみられる⁸⁾。これまでの安全性監視活動では、高齢者へ投与した時の筋肉量・筋力及び身体機能への影響の検討は行っておらず、未だ情報が不足している状態である。本試験では高齢者での包括的な安全性を確認するのみならず、特に筋肉量、筋力及び身体機能を評価することにより、体重減少に対する安全性についてより詳しく確認するものである。</p> <p>本試験は高齢2型糖尿病患者の診療に長けた全国の約20施設の医療機関で実施する予定である。これまでの2型糖尿病患者を対象とした試験での経験から、対象が高齢者であることや、複雑な観察項目が多数あり、被験者の選択や実施医療機関数に制限がかかることなどを考慮して、被験者の組み入れに要する期間として、15カ月を予測している。また、本試験の観察期間は高齢2型糖尿病患者への投与における筋肉量・筋力及び身体機能への影響を観察するため、52週間を予定している。</p> <p>また、本試験では計128例の割付を予定している。この背景を以下に示す。エンパグリフロジン10mgとプラセボを1:1でランダム化割付し、52週間後の治療群間のベースラインからのHbA1c変化量の差が0.5%、標準偏差を0.85%と仮定した場合、各群の必要症例数はそ</p>

	<p>れぞれ 62 例となり，主要評価項目に対して $\alpha=5\%$（両側検定）で 90%の検出力が確保される。また，約 3%が FAS への組み入れ不適格になると仮定し，各群の組み入れ症例数を 64 例（合計 128 例）と設定した。</p> <p>7) SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation（2019年7月23日改訂）</p> <p>【観察項目】 臨床検査値，体組成，活動量，体重，血圧，脈拍数，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】 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。</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】 体重減少の安全性への影響，高齢者への投与時の安全性に対して得られる情報に基づき，電子添文や資材の改訂などリスク最小化策の策定要否を検討する。</p>
<p>特定使用成績調査（慢性心不全患者を対象とした長期使用に関する調査）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖，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，腎障害</p> <p>【目的】 慢性心不全患者を対象に，使用実態下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性を確認する。</p> <p>【実施計画案】 調査方法：中央登録方式 調査期間：2年3カ月 登録期間：1年 観察期間：52週間 調査予定症例数：安全性解析対象症例として 1000 例</p> <p>【実施計画の根拠】 追加の安全性監視活動が必要と考える低血糖，体液量減少に関連する事象，ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス及び腎障害に関連する副作用の発現状況について，本剤の臨床試験の日本人集団の結果を補完することを目的として，特定使用成績調査を策定した。また，安全性情報と併せて有効性情報（全死亡，心血管死，心不全による入院等）を収集する。中央登録方式にて安全性解析対象症例数として 1000 例を収集する。 本試験では統計学的仮説検定を実施しないため，必要症例数は統計学的仮説検定に基づいて決定していない。1245.121 試験の日本人集団で認められたエンパグリフロジン群における低血糖（confirmed hypoglycaemia），体液量減少（狭域 BICMQ），ケトアシドーシス（狭域 BICMQ）及び急性腎不全（狭域 SMQ）の発現割合はそれぞれ 1.4%（2/144 例），11.8%（17/144 例），</p>

0.0% (0/144 例) 及び 9% (13/144 例) であった。なお、ケトアシドーシス (狭域 BICMQ) と同様に 1245.121 試験の日本人集団でケトン体増加による影響に関連する事象を発現した症例はいなかった。また、1245.121 試験の日本人集団で認められたエンパグリフロジン群におけるリスク因子である NYHA 心機能分類 III 度以上、eGFR <45 mL/min/1.73m² 及び 2 型糖尿病非合併の心不全患者割合はそれぞれ、10.4% (15/144 例) , 25.7% (37/144 例) 及び 51.4% (74/144 例) であった。上述の 1245.121 試験の日本人集団で認められたエンパグリフロジン群における各有害事象の発現割合を本調査における有害事象の真の発現割合と仮定する。一方で、本調査におけるリスク因子「有」の割合に関しては、日本における心不全患者の疫学調査を参考に保守的に真のリスク因子「有」の割合を見積もった (NYHA 心機能分類 III 度以上、eGFR <45 mL/min/1.73m² 及び 2 型糖尿病非合併の心不全患者割合をそれぞれ 5%、10% 及び 50%)。これらの値は 1245.121 試験の日本人集団で認められたエンパグリフロジン群におけるリスク因子「有」の割合よりも小さな値である。

このとき、リスク因子「有」の「無」に対するオッズ比を 2 と仮定すると、本調査において 1000 例の日本人患者を組み入れた場合の両側有意水準 5% で特定のリスク因子における差を検出する検出力は以下の表に示す数値で与えられる。なお、検出力の計算においてはリスク因子「有」及び「無」を独立な 2 標本と見なした割合の差に関する 2 標本 2 項検定の正規近似式を用いた。

		有害事象の真の発現割合		
		1.4%	9.0%	11.8%
リスク因子「有」の割合	5%	0.190	0.442	0.499
	10%	0.242	0.641	0.717
	50%	0.325	0.946	0.979

また、1245.121 試験の日本人集団で認められたエンパグリフロジン群における低血糖 (confirmed hypoglycaemia)、体液量減少及び急性腎不全の真の発現割合に対する 95%信頼区間の上限を正規近似によって算出したところ、それぞれ 0.033、0.137 及び 0.171 であった (ケトン体増加による影響・ケトアシドーシスに関しては 1245.121 試験の日本人集団で発現が認められなかったため算出していない)。本調査において 1000 例中、各有害事象の発現例数が 23、116 及び 148 例以下の場合に、95%信頼区間の上限がそれぞれ 0.033、0.137 及び 0.171 を下回り 1245.121 試験で認められた発現割合を大きく上回ることがないことを一定の精度で説明が可能である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・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。

【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。

- ・ 低血糖，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，腎障害について新たな懸念等が明らかになった場合には，リスク最小化策の変更要否を検討する。
- ・ 得られた結果を踏まえ，更なる検討が必要と判断する場合には，新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

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： 電子添文による情報提供・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	
市販直後調査による情報提供（慢性心不全）	
	実施時期：慢性心不全の承認から6カ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2カ月以内
医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg・25mg 適正使用のお願い）（2型糖尿病）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】 ・本剤納入時にMRが配布，説明し，資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。</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>
医療従事者向け資材（ジャディアンス錠 10mg 適正使用のお願い）（慢性心不全）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。また，本剤の投与対象となる慢性心不全患者の適切な選択等，本剤が適正に使用されるための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 ・本剤納入時にMRが配布，説明し，資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。</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、安全性検討事項の各事象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>
<p>患者向けの資材（ジャディアンスを服用される患者さんへ）（効能共通）の作成と提供</p>	
	<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】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構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、安全性検討事項の各事象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(2型糖尿病)	該当せず	販売開始後 6カ月間	終了	2015年10月21日提出済
市販直後調査(慢性心不全)	該当せず	慢性心不全の承認から 6カ月間	実施中	調査終了から 2カ月以内
特定使用成績調査(長期使用に関する調査)(2型糖尿病)	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。	終了	作成済(2021年11月提出)
特定使用成績調査(高齢者に関する調査)(2型糖尿病)	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	作成済(2017年8月提出)
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 10mg: 89例 エンパグリフロジン 25mg: 89例 プラセボ: 89例	安全性定期報告時。試験終了時。	終了	作成済(2018年8月提出)
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 10mg: 32例 エンパグリフロジン 25mg: 32例	安全性定期報告時。試験終了時。	終了	作成済(2018年8月提出)
高齢2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験	エンパグリフロジン 10mg: 64例 プラセボ: 64例	安全性定期報告時。試験終了時。	実施中	2023年4月
特定使用成績調査(慢性心不全患者を対象とした長期使用に関する調査)	1000例(安全性評価対象)	安全性定期報告時。調査終了時。	実施中	調査終了時に報告

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) (2型糖尿病)	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	終了	作成済(2021年11月提出)
特定使用成績調査 (高齢者に関する調査) (2型糖尿病)	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	作成済(2017年8月提出)
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 10mg: 89例 エンパグリフロジン 25mg: 89例 プラセボ: 89例	試験終了時	終了	作成済(2018年8月提出)
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 10mg: 32例 エンパグリフロジン 25mg: 32例	試験終了時	終了	作成済(2018年8月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供・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 (2型糖尿病)	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
市販直後調査に基づく情報提供 (慢性心不全)	実施時期：慢性心不全の承認から6カ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2カ月以内	実施中
医療従事者向け資材（ジャディア アンス錠 10mg・25mg 適正使用 のお願い）（2型糖尿病）の作成 と提供	安全性定期報告提出時点	実施中
医療従事者向け資材（ジャディア アンス錠 10mg 適正使用のお願い） （慢性心不全）の作成と提供	安全性定期報告提出時点	実施中
患者向けの資材（ジャディア アンスを服用される患者さんへ）（効 能共通）の作成と提供	安全性定期報告提出時点	実施中