第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	エンパグリフロジン
剤形・含量：	錠剤・10 mg
文書名：	2.5 臨床に関する概括評価
文書作成日：	9 October 2021

Proprietary confidential information
© 2021 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 © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
略号一覧表 4
1. 製品開発の根拠 6
1.1 医薬品医療機器総合機構との治験相談 8
2. 生物薬剤学に関する概括評価 10
3. 臨床薬理に関する概括評価 11
4. 有効性の概括評価 13
4.1 有効性評価項目及び解析方法 13
4.1.1 1245.121（EMPEROR-reduced）試験 13
4.1.2 1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験 16
4.2 患者の特性 17
4.2.1 1245.121（EMPEROR-reduced）試験 17
4.2.2 1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験 19
4.3 有効性の結果 20
4.3.1 1245.121（EMPEROR-reduced）試験 20
4.3.1.1 検証的な評価項目の要約 20
4.3.1.2 入院及び死亡 21
4.3.1.2.1 主要評価項目：心血管死又は HHF 21
4.3.1.2.2 重要な副次評価項目 1：初回及び再発 HHF 24
4.3.1.2.3 HHF に関連したその他の評価項目 26
4.3.1.2.4 死亡に関連した評価項目 27
4.3.1.2.5 入院に関連した評価項目 27
4.3.1.3 eGFR の傾き及び腎アウトカム 28
4.3.1.3.1 重要な副次評価項目 2：eGFR の傾き 28
4.3.1.3.2 eGFR のその他の解析 30
4.3.1.3.3 その他の腎アウトカム 31
4.3.1.3.4 アルブミン尿 34
4.3.1.4 患者報告アウトカム 35
4.3.1.5 その他の有効性評価項目 39
4.3.1.5.1 糖尿病に関連した評価項目，体重，血圧 39
4.3.1.5.2 その他の臨床アウトカムイベント 39
4.3.2 1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験 40
5. 安全性の概括評価 44
5.1 臨床試験での安全性の結果 44
5.1.1 有害事象の要約 44
5.1.1.1 比較的よくみられる有害事象 45

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.1.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象 47
5.1.2 特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象 48
5.1.2.1 腎機能低下 50
5.1.2.2 肝障害 51
5.1.2.3 ケトアシドーシス 51
5.1.2.4 下肢切断に至る事象 52
5.1.2.5 尿路感染 52
5.1.2.6 性器感染 52
5.1.2.7 体液量減少及び低血圧 53
5.1.2.8 低血糖 53
5.1.2.9 骨折 54
5.1.2.10 尿路の悪性腫瘍 54
5.1.3 臨床検査値の評価 54
5.1.4 バイタルサイン 55
5.1.5 特別な患者集団における安全性 55
5.1.5.1 ベースラインの糖尿病の状態 56
5.1.5.2 ベースラインの eGFR 57
5.1.6 特別な状況下における安全性 59
5.1.6.1 薬物相互作用 59
5.1.6.2 妊娠および授乳時の使用 60
5.1.6.3 過量投与 60
5.1.6.4 薬物乱用 60
5.1.6.5 離脱症状及び反跳現象 60
5.1.6.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 60
5.1.7 特定された副作用の要約 60
5.2 市販後データ 61
6. ベネフィットとリスクに関する結論 62
6.1 治療の背景 62
6.1.1 疾患又は症状 62
6.1.2 現行の治療 63
6.2 ベネフィット 64
6.3 リスク 72
6.4 ベネフィット・リスク評価 73
6.5 日本人患者におけるベネフィット・リスク 73
7. 参考文献 75

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

ACE	Angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
ARNi	Angiotensin receptor neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬
BI	Boehringer Ingelheim	ベーリンガーインゲルハイム社
BIcMQ	BI-customised MedDRA query (used where SMQ is not available)	BI でカスタマイズした MedDRA 検索式
BMI	Body mass index	体格指数
CEC	Clinical Event Committee	臨床イベント委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation	CKD-EPI 式
CSS	Clinical summary score	-
CRT (-D/P)	Cardiac resynchronisation therapy (-defibrillator/pacemaker)	心臓再同期療法（除細動器／ペースメーカー）
CTD	Common Technical Document	コモンテクニカルドキュメント
CV	Cardiovascular	心血管
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
ECG	Electrocardiogram	心電図
EF	Ejection fraction	駆出率
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
eGFR (CKD-EPI)cr	Glomerular filtration rate estimated by the chronic kidney disease epidemiology collaboration formula with serum creatinine measurement	CKD-EPI 式に基づき血清クレアチニン値から算出した推算糸球体濾過量
eGFR (MDRD)	Glomerular filtration rate estimated by the modification of diet in renal disease formula	MDRD 式に基づく推算糸球体濾過量
Empa	Empagliflozin	エンパグリフロジン
EMPA-REG OUTCOME®	Outcome trial of empagliflozin in patients with T2DM and established CV disease; trial 1245.25	-
EMPEROR	Outcome trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure; EMPEROR-preserved: trial 1245.110; EMPEROR-reduced: trial 1245.121	-
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice	臨床試験の実施の基準
gMean	Geometric mean	幾何平均値
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction	駆出率が保持された心不全
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction	駆出率が低下した心不全
HHF	Hospitalisation for heart failure	心不全による入院
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ITT	Intent to treat	
KCCQ	Kansas City cardiomyopathy questionnaire	カンザスシティ心筋症についての質問票
LLA	Lower limb amputation	下肢切断
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要有害心血管イベント
MDRD	Modification of diet in renal disease	腎臓病への蛋白制限と血液管理の効果を調べた米国のランダム化比較試験
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MMRM	Mixed model repeated measures	混合効果モデル反復測定
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
NNT	Number needed to treat	投与が必要となると予想された患者数
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OC-AD	Observed case including data after treatment discontinuation	治験薬の投与中止後のデータを含む observed case
OC-OT	Observed case on treatment	治験薬投与中の observed case
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
pt-yrs	Patient-years	人・年
qd	Once daily	1 日 1 回
RAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System	レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系
RS	Randomised set	ランダム化された集団
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	Standard deviation	標準偏差
SGLT	Sodium-dependent glucose co-transporter	ナトリウム-グルコース共役輸送担体
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
T2DM	Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
TIA	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作
TS	Treated Set	治験薬を投与された集団
TS-FU	Treated Set with follow-up	Treated Set のうち，フォローアップ来院が行われた集団
UACR	Urine albumin / creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 製品開発の根拠

エンパグリフロジンは，ベーリンガーインゲルハイム社が開発した経口投与可能な強力かつ選択性の高いナトリウム-グルコース共役輸送担体 2（SGLT2）阻害薬である。エンパグリフロジン（販売名ジャディアンス®）は，2 型糖尿病治療薬として全世界的に製造販売承認されており，日本では 2014 年 12 月に承認，2015 年 2 月より販売されている。さらに，米国，カナダ及びオーストラリアを含む 50 カ国（2021 年 9 月時点）では，2 型糖尿病患者の心血管アウトカムを評価するために実施された試験（1245.25 試験［EMPA-REG OUTCOME®］）の結果に基づき，「確定された心血管疾患を合併する 2 型糖尿病患者の心血管死のリスク減少」の効能・効果でも承認されている。また，欧州を含む 58 カ国（2021 年 9 月時点）では，効能・効果に修正が加えられ，国によっては，添付文書の臨床試験の項に 1245.25 試験の心血管アウトカムの結果が明記されている。

1245.25 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」に従って，長期投与時の心血管安全性を検討するために実施された試験であった。この試験は 2015 年に終了し，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者に標準治療への上乗せとしてエンパグリフロジンを投与したとき，3 つの主要有害心血管イベント（3-point MACE：心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中）のリスクが 14%低下することが示され，これは主に心血管死のリスクが 38%低下することに起因していた。さらに本試験では，事前に規定され，中央判定された評価項目である「入院を要する心不全又は心血管死」及び「入院を要する心不全」のリスクが 34%及び 35%減少することが示された。この結果はエンパグリフロジンの 10 mg 1 日 1 回投与でも 25 mg 1 日 1 回投与でも一貫しており，ベースラインで心不全を合併していたか否かにかかわらず認められた［CTD 5.4-03_P15-09840, CTD 5.4-04_P16-01253, CTD 5.4-12_P17-11284］。さらに，1245.25 試験の事後解析結果及びその他の試験成績［CTD 5.4-13_P17-13145，CTD 5.4-01_P14-01211, CTD 5.4-31_R16-1560, CTD 5.4-23_R13-3902, CTD 5.4-24_R13-3903, CTD 5.4-26_R15-3017，CTD 5.4-27_R16-1123，CTD 5.4-56_R19-3125］から，血糖降下と心血管死リスク低下は，それぞれに主に独立した作用であることが示された。

血糖降下作用に加えて，エンパグリフロジンはナトリウムの再吸収を減少させ，遠位尿細管へのナトリウム送達を増加させる［CTD 5.4-08_P16-11566，CTD 5.4-18_P19-10736］。この作用はいくつかの生理機能に影響を与える可能性があり，心臓の前負荷と後負荷の双方を低下させることや，交感神経活動のダウンレギュレーションなどが含まれるが，それらに限定されるものではない［CTD 5.4-15_P18-07484，CTD 5.4-19_P20-04404，CTD 5.4-59_R20-2070，CTD 5.4-60_R20-2071］。

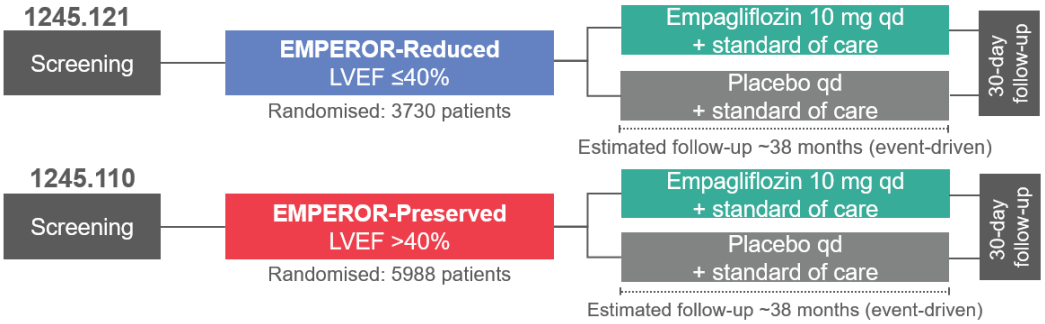
以上の結果に基づき，ベーリンガーインゲルハイム社は，糖尿病合併の有無を問わず慢性心不全患者を対象とした，エンパグリフロジン 10 mg を用いた 2 つの第 III 相アウトカム試験（EMPEROR）を開始した。EMPEROR-reduced（1245.121）試験は左室駆出率（LVEF）が低下した慢性心不全（HFrEF）患者を対象とした試験，EMPEROR-preserved（1245.110）試験は LVEF が

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

保持された慢性心不全（HFpEF）患者を対象とした試験であり，いずれもイベント主導型，国際共同，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験であった（表1: 1，図1: 1）。これらの試験では，慢性心不全患者を対象として，心不全による入院（HHF）及び心血管死のリスクに対するエンパグリフロジン 10 mg の長期的な効果を検討することを目的とした。

表1: 1　　慢性心不全患者を対象とした臨床試験

Trial no.	Phase	No. randomised	Patient population	Treatment duration	First patient screened	Last patient completed	CTR
CV outcome trials (“EMPEROR-preserved/reduced”)							
1245.121	III	3730	HFrEF (LVEF ≤40%)	Event driven	Apr 2017	May 2020	CTD 5.3.5.1-01
1245.110	III	5988	HFpEF (LVEF >40%)	Event driven	Mar 2017	申請時進行中	Not available



qd：1 日 1 回，LVEF：左室駆出率

図1: 1　　EMPEROR 試験（1245.121 試験及び 1245.110 試験）の試験デザイン

HFpEF 患者を対象とした 1245.110 試験は本申請時点で進行中であるが，HFrEF 患者を対象とした 1245.121 試験は完了し，慢性心不全患者において十分な有効性及び安全性データが得られたため，慢性心不全の追加適応の承認申請を行う。

慢性心不全を効能・効果とするエンパグリフロジンの臨床データパッケージには，1245.121 試験及び 1245.25 試験の 2 試験を含めた（表1: 2）。1245.25 試験は，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした試験であったが，主に用量設定の根拠の位置づけで臨床データパッケージに含めた。また，1245.25 試験には，ベースラインで心不全（国際医薬用語集［MedDRA］標準検索式［SMQ］狭域に基づく）を合併していた患者が 10%程度含まれていたため，心不全を合併していた集団の有効性及び安全性データを示した。

1245.121 試験には計 266 名，1245.25 試験には計 83 名の日本人患者がランダム化割付けされ，有効性・安全性解析に含められた。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表1: 2 慢性心不全適応追加の承認申請に用いる臨床データパッケージ

試験番号（実施地域）	試験デザイン	対象	投与群	評価例数（日本人）	予定投与期間	有効性主要評価項目	試験期間（進行状況）	添付資料番号資料区分
1245.121（日本を含む国際共同）	第 III 相，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較	左室駆出率が低下した慢性心不全（HFrEF）患者	Empa 10 mg	1863（144）	イベント主導型，主要評価項目のイベント数がおよそ 841 に達するまで	判定された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	2017 年 4 月～2020 年 5 月（完了）	CTD 5.3.5.1-01 評価
			プラセボ	1867（122）				
1245.25（日本を含む国際共同）	第 III 相，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較	心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者	Empa 10 mg	2345（31）	イベント主導型，主要評価項目のイベント数がおよそ 691 に達するまで	心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中の主要有害心血管イベント（3-point MACE）の初回発現までの期間	2010 年 8 月～2015 年 4 月（完了）	CTD 5.3.5.1-02 評価
			Empa 25 mg	2342（31）				
			プラセボ	2333（21）				

上記臨床試験は，治験実施計画書，ヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守し，医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施の基準（ICH GCP），参加各国の規制要件，及びベーリンガーインゲルハイム社（BI）の標準業務手順書に従い実施した。

慢性心不全の医学的背景については，6.1 項に記載した。

1.1 医薬品医療機器総合機構との治験相談

[redacted]に関して，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と実施した[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]）において，主に以下の助言を得た。対面助言の議事録は［CTD 1.13.2-01］を参照のこと。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

[redacted]

- [redacted]である。
- [redacted]は，[redacted]である。

[redacted]

- [redacted]，[redacted]ある。
- [redacted]は，[redacted]ある。
- [redacted]である。
- [redacted]と考える。
- [redacted]，安全性担保のための方策を講じることが必要と考える。

上記の助言に基づき，[redacted]，助言に沿った計画にて試験を実施した。さらに，[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]）において[redacted]の確認を行った。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に関する新たな試験は実施していない。1245.121 試験及び 1245.25 試験では，承認された製剤（10 mg 錠，及び 1245.25 試験のみで 25 mg 錠）と同じ処方の製剤を使用した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 臨床薬理に関する概括評価

本薬の新たな臨床薬理試験は実施していない。

1245.121 試験では，エンパグリフロジン 10 mg を投与した患者 308 名（日本人 119 名含む）を対象に，12 週投与後のエンパグリフロジンの定常状態トラフ血漿中濃度を検討した。1245.121 試験において，HFrEF 患者にエンパグリフロジン 10 mg を投与したときの定常状態におけるトラフ濃度の幾何平均値（gMean）は，2 型糖尿病患者を対象とした過去の第 III 相試験におけるエンパグリフロジン 10 mg 投与時の約 2 倍であったが，エンパグリフロジン 25 mg 投与時と同程度かそれ未満であった。HFrEF 患者では，エンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ濃度は，腎機能の低下又は年齢の増加に伴い上昇し，体重又は体格指数（BMI）の増加に伴い低下した。この傾向は，2 型糖尿病患者を対象としたエンパグリフロジンの母集団薬物動態解析での共変量解析の結果と一致する［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料第 2 部］。性別，人種，民族，地域，糖尿病の合併の有無による層別化で，エンパグリフロジンの曝露量に大きな違いは認められなかった（gMean で 1.25 倍未満）。エンパグリフロジンの曝露量のわずかな違いが，試験実施国の間（gMean で最大 1.51 倍）で認められた。ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類又は事前に定義した心不全の生理学的状態（LVEF 及びヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント［NT-proBNP］に基づく）による層別化で，エンパグリフロジンの曝露量に大きな違いは認められなかった（gMean で 1.25 倍未満）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542］。エンパグリフロジンの曝露量と心不全バイオマーカーである NT-proBNP との間に，弱い正の相関が認められた［CTD 5.3.3.2-01_c33061043］。

1245.121 試験と 1245.25 試験の間で，エンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ濃度を詳細に比較した［CTD 5.3.3.2-01_c33061043］。1245.121 試験の HFrEF 患者にエンパグリフロジン 10 mg を投与したときの定常状態におけるトラフ濃度の gMean は，腎機能（ベースラインの eGFR），年齢，体重，BMI，性別，人種，民族，喫煙状況及び飲酒歴によって層別化したすべての部分集団で，1245.25 試験の心血管疾患を合併する 2 型糖尿病患者におけるエンパグリフロジン 10 mg 投与時より一貫して高かったが，エンパグリフロジン 25 mg 投与時よりも低かった。エンパグリフロジン 10 mg 及び 25 mg はいずれも 2 型糖尿病患者で承認されている用量であり，サブグループ解析により，腎機能，年齢，体重，BMI，性別，人種，民族，喫煙状況又は飲酒歴に基づく用量調節は不要であることが支持された。

さらに，ベースラインの eGFR 及び体重で調整した共分散分析（ANCOVA）を実施し，エンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ濃度を 1245.121 試験の 10 mg 投与時と 1245.25 試験の 10 mg 投与時で比較した。患者の腎機能及び体重の影響を考慮した場合，両試験間のエンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ濃度の違いは 1.47 倍まで減少した［CTD 5.3.3.2-01_c33061043］。この 1.47 倍の違いの理由は不明であるが，試験間変動が曝露の違いに寄与した可能性が高いと考えられた。また，いくつかの総説論文で，心不全に伴う生理学的な変化により薬剤の PK が変化することが論じられており［CTD 5.4-09_P16-11654，CTD 5.4-61_R20-2936, CTD

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.4-21_P20-08130］，心不全による生理学的な変化によってエンパグリフロジンの薬物動態が若干変動した可能性は否定できない。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 有効性の概括評価

本項では主に 1245.121 試験の有効性データを治験総括報告書に基づき記載する。1245.25 試験については，用量設定の根拠となるデータ及びベースラインの心不全合併の有無別の有効性データに焦点をあてて記載する。各試験の詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542，CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839］を参照のこと。

4.1 有効性評価項目及び解析方法

4.1.1 1245.121（EMPEROR-reduced）試験

1245.121 試験では，有効性評価項目を以下のとおり規定した。

主要評価項目（検証的）：

- 判定された心血管死又は判定された心不全による入院（HHF）の初回発現までの期間

重要な副次評価項目（検証的）：

- 判定された HHF（初回及び再発）の発現
- eGFR (CKD-EPI)cr のベースラインからの変化の傾き

その他の副次評価項目（探索的）：

- 腎の複合評価項目イベント（慢性透析 [1)]，腎移植，又は持続的な [2)] eGFR (CKD-EPI)cr の低下 [3)] のいずれか）の初回発現までの期間
- 判定された HHF の初回発現までの期間
- 判定された心血管死までの期間
- 全死因死亡までの期間
- 前糖尿病 [4)] 患者における糖尿病発症（HbA1c 値 6.5%以上，又は治験担当医師の診断によると定義）までの期間
- カンザスシティ心筋症についての質問票（KCCQ）の Clinical Summary Score（CSS）[5)] のベースラインから 52 週時までの変化量
- あらゆる原因による入院（以降，全原因入院）（初回及び再発）の発現

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1） 1 週間に 2 回以上の頻度で透析を受ける状態が 90 日以上続いた場合を慢性透析と定義した。
2） 中央検査機関による測定で，ベースライン後に 30 日以上の間隔をあけて 2 回以上連続して認められた場合に，持続しているとみなした（連続した eGFR 測定値の最初と最後の間隔が 30 日以上とする）。
3） eGFR (CKD-EPI)cr の低下とは，ベースラインから 40%以上の低下，又はベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr が 30 mL/min/1.73m^2 以上の患者では 15 mL/min/1.73 m^2 未満への低下，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者では 10 mL/min/1.73 m^2 未満への低下，と定義した
4） 前糖尿病とは，治験薬投与前に糖尿病の病歴がなく，過去に HbA1c 値が 6.5%以上になったことがなく，投与前の HbA1c 値が 5.7%以上 6.5%未満であること，と定義した
5） KCCQ（Kansas City cardiomyopathy questionnaire）の CSS（Clinical summary score）は，心不全の Symptom frequency，Symptom burden，及び Physical limitation を測定する

その他の有効性評価項目（探索的）：

- 心血管イベントの発現及び発現までの期間，腎イベントの発現及び発現までの期間，アルブミン尿の悪化又は改善，並びに eGFR，KCCQ スコア，NYHA 心機能分類，EQ-5D，NT-proBNP，アルブミン尿，体重，血圧，心拍数，HbA1c，空腹時血糖などのベースラインからの変化（すべての評価項目の一覧は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.5.2.1.3］参照）。

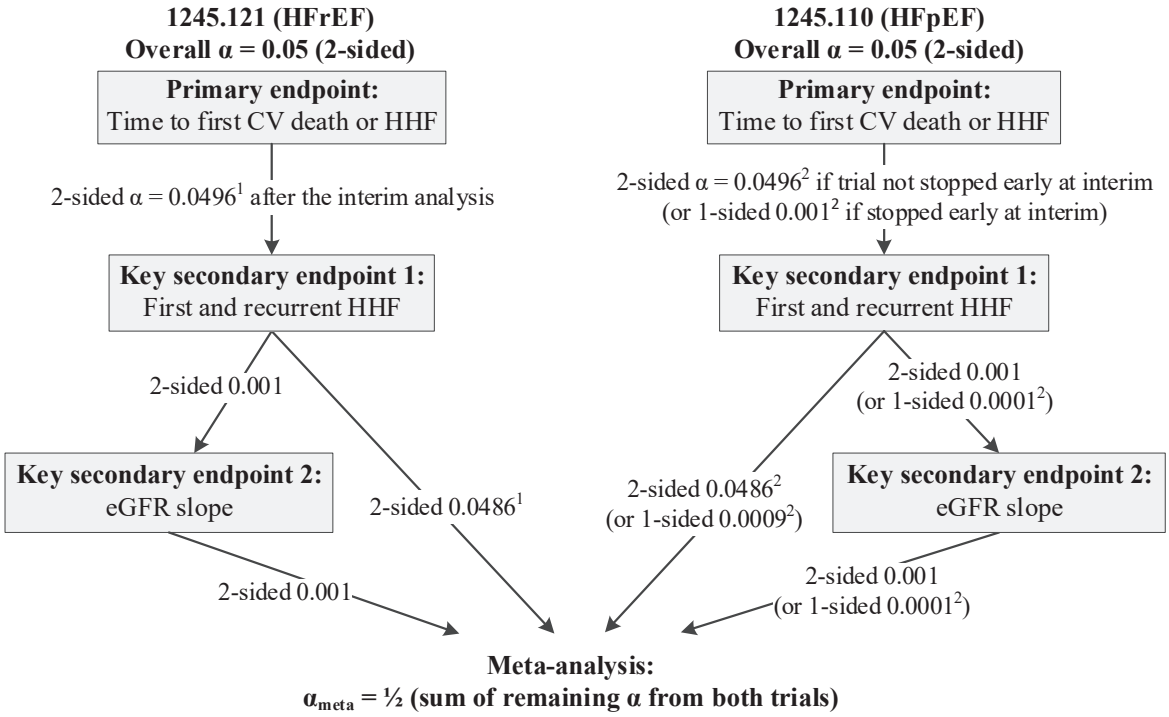
本試験は，主要評価項目について，プラセボに対するエンパグリフロジンのハザード比 0.8 を，両側 α 0.05，検出力 90%で検出できるように設計され，そのためには少なくとも 841 件の判定された主要評価項目イベントの発現が必要とされた。

544 件（計画では約 500 件，又は情報量の約 60%）のイベントが発現した時点で，独立したデータモニタリング委員会（DMC）により中間解析が行われた。中間解析での α 消費関数により算出された，544 件のイベントに基づく α は 0.00147（片側，$\alpha_{interim}$）であった。中間解析時の主要評価項目の p 値及び心血管死の p 値がいずれも $\alpha_{interim}$ よりも低い場合，圧倒的な有効性を理由に本試験は中止されることになっていた。中間解析後，DMC は計画どおりに試験を継続するよう勧告した。このため，最終的な α は片側 0.0248 であり，これは両側 0.0496 に相当した。

主要評価項目と重要な副次評価項目の解析には階層的な手順を適用した。1 つの評価項目の検証に成功した場合（すなわち，エンパグリフロジンのプラセボに対する優越性が示された場合），α は次の階層の検定に使用される。評価項目の検証が成功しなかった場合は，それに続くすべての評価項目を探索的に評価する。

1 つ目の重要な副次評価項目（HHF の発現［初回及び再発］）を評価した後，α は 2 つ目の重要な副次評価項目（eGFR の傾き）の解析に 0.001（両側）分割され，図4.1.1: 1 に示すとおり，残りの α は 1245.121 試験及び 1245.110 試験のメタアナリシスに移行する予定である。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



1） α 消費関数に従って，1245.121 試験の中間解析時点での 544 件の判定された主要評価項目イベントに基づく
2） α 消費関数に従って，1245.110 試験の中間解析時点での判定された主要評価項目イベント数に依存する
検定が成功した場合（帰無仮説が棄却された場合），対応する α 部分は，次の検定のために保持される。検定が成功しなかった場合，α 部分は失われる。

図4.1.1: 1　1245.121 試験及び 1245.110 試験，並びにメタアナリシスでの階層型検定計画及び各階層での消費 α

特に指定のない限り，有効性解析は Intention to Treat（ITT）の原則に従い，ランダム化割付けされたすべての患者（Randomised set［RS］，ランダム化割付けどおりの投与群）を対象とし，予定された治験薬投与終了までのすべての利用可能なデータ（予定外の投与中断中や，治験薬投与の早期中止後の off-treatment のデータを含む）を含めた。別に記載がない限り，アウトカムイベントは，臨床イベント委員会（CEC）charter［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.8］に規定された定義に従って，臨床イベント委員会で判定された結果に基づいた。

血清クレアチニン（及びその値から算出される eGFR などの関連パラメータ）を除き，ベースライン値は，ランダム化割付けされた治験薬の投与を開始する前に得られた最後の測定値と定義した。血清クレアチニンのベースライン値は，クレアチニン測定値のばらつきを考慮するようにとの FDA の助言に従い，スクリーニングからランダム化割付けされた治験薬の投与開始前までのすべての利用可能な測定値の平均と定義した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

有効性評価項目の解析方法は，臨床的有効性の概要［CTD M2.7.3_1.3.1 項］に要約した。より詳細な解析方法は，試験統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.9］に記載した。

日本人集団の解析

日本の治験実施施設で登録され，人種がアジア人である患者を日本人集団と定義した。日本人集団の解析は，全体集団で行った解析を日本人集団に当てはめることにより行った（サブセット解析）。

4.1.2 1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験

1245.25 試験では，有効性評価項目を以下のとおり規定した。

主要評価項目（検証的）：

- 3 つの主要有害心血管イベント（3-point MACE：心血管死，非致死性脳卒中，及び非致死性心筋梗塞）のいずれかに該当すると判定されたイベントの初回発現までの期間

重要な副次評価項目（検証的）：

- 4 つの主要有害心血管イベント（4-point MACE：心血管死，非致死性脳卒中，非致死性心筋梗塞，不安定狭心症による入院）のいずれかに該当すると判定されたイベントの初回発現までの期間

その他の副次評価項目（探索的）：

以下に示す各イベントの発現，及び初回発現までの期間

- 無症候性心筋梗塞 [1)]
- 入院を要する心不全（以降，用語統一のため「心不全による入院（HHF）」とする）
- 尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）≥30 mg/g で定義されるアルブミン尿の新規発現
- UACR>300 mg/g で定義される顕性アルブミン尿の新規発現
- 腎症の悪化又は新規発現 [2)]，網膜光凝固の開始，硝子体出血，又は糖尿病関連の失明のいずれかで定義される微小血管の複合アウトカム

1） 心筋梗塞を示唆する症状を伴わない，心電図［ECG］測定結果に基づく無症候性心筋梗塞の新規発現。解析は，ベースライン時に無症候性心筋梗塞又は問題となる心伝達系異常がなく，治験薬投与後の ECG 測定結果が得られた患者を対象とする

2） 顕性アルブミン尿の新規発現，血清クレアチニン値が 2 倍かつ推算糸球体濾過量（eGFR，MDRD 式に基づく）≤45 mL/min/1.73m^2，持続的腎代替療法の開始，又は，腎疾患による死亡，のいずれかと定義

その他の有効性評価項目（探索的）：

- 大血管の複合評価項目の各構成要素，微小血管の複合評価項目の各構成要素，心血管死又は HHF，及び全死因死亡，HbA1c，空腹時血漿グルコース，血圧など（すべての評価項目

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

の一覧は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 9.5.2.1.3］参照）

本試験は，主要評価項目についてプラセボに対するエンパグリフロジン（10 mg 群と 25 mg 群を統合した群）の非劣性を，非劣性マージン 1.3，片側 α=0.025，検出力 90%で検出できるように設計され，そのためには少なくとも 691 件の判定された主要評価項目イベントの発現が必要であった。

本試験での検定の片側有意水準 α=0.025 を維持するため，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日にデータ固定して行われた中間解析では Haybittle-Peto 補正が使用され，α のうちの 0.0001 が使用され，残りの α 部分 0.0249 を最終解析に使用した。

主要評価項目及び重要な副次評価項目について，4 段階の階層型検定によりエンパグリフロジン統合群とプラセボ群を比較した。非劣性マージンを 1.3 とし，主要評価項目についてエンパグリフロジンの非劣性が検証された場合には，重要な副次評価項目についても同じ非劣性マージンを用いて非劣性を検証した。非劣性が検証された場合には，主要評価項目について優越性の検定を行い，これが検証された場合には，重要な副次評価項目について優越性の検定を行った。階層型検定手順で用いる統計検定は，片側，有意水準 0.0249 で行った。

有効性評価項目の解析方法は，臨床的有効性の概要［CTD 2.7.3_1.3.2 項］に要約した。より詳細な解析方法は，試験統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.1］を参照のこと。

日本人集団の解析

日本の治験実施施設で登録され，人種がアジア人である患者を日本人集団と定義した。

日本人集団の解析は，全体集団で行った解析を日本人集団に当てはめることにより行った（サブセット解析）。

4.2 患者の特性

4.2.1 1245.121（EMPEROR-reduced）試験

1245.121 試験は，日本を含むアジア，ヨーロッパ，ラテンアメリカ，北米，オーストラリアの 20 カ国の 520 施設で実施された。計 3730 名の患者が，二重盲検下でエンパグリフロジン 10 mg（1863 名）又はプラセボ（1867 名）1 日 1 回投与のいずれかにランダム化割付けされた。ランダム化割付けは，地理的地域，スクリーニング時の糖尿病の状態，及び eGFR (CKD-EPI)cr で層別化された。プラセボ群にランダム化割付けされた 4 名を除くすべての患者に治験薬が 1 回以上投与された。

ランダム化された治験薬は，標準治療（国内／国際的なガイドラインに従う）への上乗せとして，判定された主要評価項目イベントを発現した患者数が必要数に達したと予想されるまで投与されることになっていた（計画では約 841 名，結果的には 823 名）。本試験の追跡期間の中央値

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

は約 1.3 年，治験薬曝露期間の中央値は約 1.2 年であった。治験薬の最終投与後，患者は 30 日間追跡調査を受けることになっていた。

治験薬の投与を途中で中止した患者は，試験の終了までアウトカムイベントと生存状況が追跡されることになっていた。ランダム化割付けされた患者のうち 99.4%の患者の生存状況が追跡され，98.9%の患者で主要評価項目の追跡が完了した。これらの患者の割合は，投与群間で均衡がとれていた。治験薬の投与を途中で中止した患者の割合（死亡による中止を含む）は，エンパグリフロジン群（25.9%）でプラセボ群（27.4%）よりわずかに低かった。治験薬の投与を中止した理由で最も多かったのは有害事象であった（非致死性の有害事象による中止が 8.7%，致死性の有害事象による中止が 9.5%）。

本試験に参加した患者は，駆出率が低下した慢性心不全患者であり（平均 LVEF 27.5%, SD 6.0），NYHA 心機能分類が II 度（75.1%），III 度（24.4%），又は IV 度（20 名，0.5%）の集団であった。平均年齢は 66.8 歳（SD 11.0）で，女性が 23.9%，白人が 70.5%，アジア人が 18.0%，黒人／アフリカ系アメリカ人が 6.9%であった。患者の約半数（49.8%）は 2 型糖尿病患者であり，約半数（48.2%）はベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満であった（30 mL/min/1.73m^2 未満が 205 名［5.5%］）。治験開始前，31.4%の患者は除細動器（ICD 又は CRT-D），11.8%の患者は心臓再同期療法（CRT）を使用し，88.3%はアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）/アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNi）（ARNi の使用は 19.5%），94.7%は β 遮断薬，95.0%は利尿薬（ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬［MRA］の使用は 71.3%）による治療を受けていた。人口統計学的及びベースライン特性は，投与群間で均衡とれていた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 10］。

日本人集団

1245.121 試験にランダム化割付けされた日本人患者は 266 名（エンパグリフロジン群 144 名，プラセボ群 122 名，以下同順）であり，全例に治験薬が投与された［CTD 2.7.3_1.4.1.4 項］。このうち 99.6%の患者で生存状況が追跡され，98.5%の患者で主要評価項目の追跡が完了した。追跡期間の中央値（1.44 年，1.61 年）及び治験薬への曝露期間の中央値（1.40 年，1.49 年）は全体集団よりやや長かった。治験薬の投与を中止した患者の割合は，全体集団に比べて全般に低かった（16.7%，14.8%）。治験薬投与の主な中止理由は有害事象であった（11.1%，5.7%）。

日本人集団の LVEF の平均値は 28.3%（SD 6.1）であり，NYHA 心機能分類が II 度の患者の割合が高く（90.2%），III 度の患者は 9.8%，IV 度の患者はいなかった。日本人集団の平均年齢は 70.3 歳（SD 10.4）で，全体集団よりやや高く，女性の割合が 16.5%であった。全体集団と同様に，半数近くの患者（45.9%）はベースラインで 2 型糖尿病を合併しており，2 型糖尿病を合併していない患者は，前糖尿病患者が 42.1%，非糖尿病が 12.0%であった。また，約半数の患者（53.0%）で eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満に低下していた。治験開始前，除細動器を使用していた患者は 13.5%，CRT の使用は 9.0%，ACE 阻害薬／ARB は 74.1%，β 遮断薬は 94.4%，利尿薬は 94.4%（MRA は 57.1%）に使用され，日本の治療ガイドラインに従った治療が行われていた（6.5 項）。なお，ARNi は本試験の被験者組入れ時点において日本で未承認であったため，ARNi を使用していた患者は

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

いなかった。BMI の平均値は 23.61 kg/m^2（SD 3.81）であり，全体集団（27.88 kg/m^2［SD 5.39］）に比べて低かった。

4.2.2 1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験

1245.25 試験は，日本を含むアジア，ヨーロッパ，ラテンアメリカ，北米，アフリカ，オーストラリア，ニュージーランドの 42 カ国の 609 施設で実施された。計 7028 人の患者が，エンパグリフロジン 10 mg（2347 名），エンパグリフロジン 25 mg（2344 名），又はプラセボ（2337 名）1 日 1 回投与のいずれかにランダム化割付けされた。ランダム化は，スクリーニング時の HbA1c 及び腎機能，地域，及びランダム化時の BMI で層別された。

判定された主要評価項目イベントを発現した患者数が必要数（計画では約 691 名，結果的には 772 名）に達するまで，標準治療（糖尿病，高血圧，高脂血症に対する治療を含む）への上乗せとしてランダム化された治験薬を患者に投与した。本試験の追跡期間の中央値は約 3.1 年，治験薬への曝露期間の中央値は約 2.6 年であった。治験薬の最終投与後，患者は 30 日間追跡調査を受けることになっていた。各患者の追跡期間は，ランダム化割付けされた日から，治験の終了が通知された後の最後の来院日（治験薬投与終了後 30 日を含む）までとした。

治験薬の投与を途中で中止した患者は，試験の終了までアウトカムイベントと生存状況が追跡されることになっていた。治験薬を投与された患者（Treated Set，7020 名）のうち 97.0%の患者が主要評価項目の追跡を完了し（すなわち，治験を完了），99.2%の患者は試験終了時に生存状況のデータが得られた。生存状況を追跡できた患者の割合及び治験を完了した患者の割合は，3 投与群間で均衡がとれていた。治験薬の投与を中止した患者の割合はエンパグリフロジンの 2 用量群（10 mg 群：23.7%，25 mg 群：23.1%）よりプラセボ群（29.3%）で高かった。治験薬の投与を中止した理由で最も多かったのは有害事象であった（10 mg 群：11.4%，25 mg 群：11.7%，プラセボ群：13.0%）。

本試験に参加した患者は，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者であった。治験薬の投与を受けた患者集団（Treated Set）の平均年齢は 63.1 歳（SD 8.6）で，女性が 28.5%，白人が 72.4%，アジア人が 21.6%，黒人／アフリカ系アメリカ人が 5.1%であった。心血管リスクが高いことを示す因子として，冠動脈疾患が 75.6%（心筋梗塞の既往が 46.6%），脳卒中の既往が 23.3%，末梢動脈障害が 20.8%の患者にみられた。患者のおよそ 4 分の 1（25.9%）はベースラインの eGFR（MDRD）が 60 mL/min/1.73m^2 未満（45 未満が 8.1%）であった。治験開始前，80.7%の患者は ACE 阻害薬/ARB，64.9%はβ遮断薬，43.2%は利尿薬による治療を受けていた。人口統計学及びベースライン特性は，投与群間で均衡がとれていた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 10］。

ベースラインで心不全を合併していた集団

1245.25 試験で治験薬の投与を受けた患者の 10.1%（706 名）は，ベースラインで心不全（狭域 SMQ に基づく）を合併していた。心不全合併集団の平均年齢は非合併集団よりわずかに高く，64.5 歳（SD 8.8）であった。女性が 29.9%，白人が 81.6%，アジア人が 10.9%，黒人／アフリカ系アメ

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

リカ人が 7.1%であった。心血管リスクが高いことを示す因子として，冠動脈疾患を有していた患者の割合が非合併集団に比べて高く 84.1%であり（心筋梗塞の既往が 64.6%），脳卒中の既往が 23.4%，末梢動脈障害が 21.2%の患者にみられた。eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者の割合が非合併集団より高く，37.3%（45 mL/min/1.73m^2 未満が 11.0%）であった。治験開始前に，ACE 阻害薬/ARB，β 遮断薬，及び利尿薬による治療を受けていた患者の割合は非合併集団より高く，それぞれ 86.7%，79.2%，71.7%であった。人口統計学及びベースライン特性は，投与群間で均衡がとれていた［CTD 2.7.3_1.4.2.4 項］。

日本人集団

1245.25 試験にランダム化割付けされた日本人患者は 83 名（10 mg 群 : 31 名，25 mg 群 : 31 名，プラセボ群 : 21 名）であり，全例に治験薬が投与された［CTD 2.7.3_1.4.2.5 項］。日本人集団の平均年齢は 66.4 歳（SD 8.7），女性の割合が 21.7%であった。eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者の割合は 8.4%と比較的少なく，BMI は 25.84 kg/m^2 と全体集団（30.62 kg/m^2）に比べて低かったが，それ以外のベースライン特性が全体集団と大きく異なることはなかった。ベースラインで心不全を合併していた日本人患者は 9 名（10 mg 群 : 4 名，25 mg 群 : 4 名，プラセボ群 : 1 名）であった。

4.3 有効性の結果

4.3.1 1245.121（EMPEROR-reduced）試験

検証的な評価項目（主要評価項目及び 2 つの重要な副次評価項目）の結果は4.3.1.1 項に要約する。続く項では，医学的に関連する評価項目の結果を探索的な評価項目も含めて包括的に提示した。各項で，全体集団の結果に続けて日本人集団の結果を記載した。

4.3.1.1 検証的な評価項目の要約

最終解析には，計 823 件の判定された主要評価項目イベントが含まれた。中間解析で消費された α（4.1.1 項参照）のため，主要評価項目の最終解析は α を 0.0496（両側）として実施した。主要評価項目及び重要な副次評価項目のすべてにおいて，プラセボに対するエンパグリフロジンの優越性が示された（表4.3.1.1: 1）。残りの α（0.0496）は，1245.110 試験（HFpEF 試験）完了時に実施する予定の，腎及び心血管評価項目のメタアナリシスに移行する予定である（図4.1.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表4.3.1.1: 1 主要評価項目及び重要な副次評価項目の検証的解析の結果（1245.121 試験）

	Placebo	Empa 10 mg
Primary endpoint: adjudicated CV death or HHF, Cox regression, randomised set		
Analysed patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with event, N (%)	462 (24.7)	361 (19.4)
HHF as the first event	341 (18.3)	246 (13.2)
CV death as the first event	120 (6.4)	115 (6.2)
Both on the same day	1 (0.1)	0
Incidence rate per 100 years at risk	21.00	15.77
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.75 (0.65, 0.86)
(95.04% CI)[1)]		(0.65, 0.86)
p-value		<0.0001
Key secondary endpoint 1: occurrence of adjudicated HHF (first and recurrent), joint frailty model, randomised set		
Analysed patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with HHF, N (%)	342 (18.3)	246 (13.2)
Total number of HHF events	553	388
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.70 (0.58, 0.85)
(95.04% CI)[1)]		(0.58, 0.85)
p-value		0.0003
Key secondary endpoint 2: eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ [mL/min/1.73m^2] slope of change from baseline, random intercept random coefficient model, treated set and on-treatment data		
Analysed patients	1863	1863
Intercept[2)] , estimate (95% CI)	-0.949 (-1.315, -0.583)	-3.024 (-3.387, -2.661)
Slope[2)] [/year], estimate (95% CI)	-2.278 (-2.728, -1.828)	-0.546 (-0.991, -0.101)
Difference vs placebo (95% CI)		1.733 (1.100, 2.366)
(99.9% CI)[3)]		(0.669, 2.796)
p-value		<0.0001

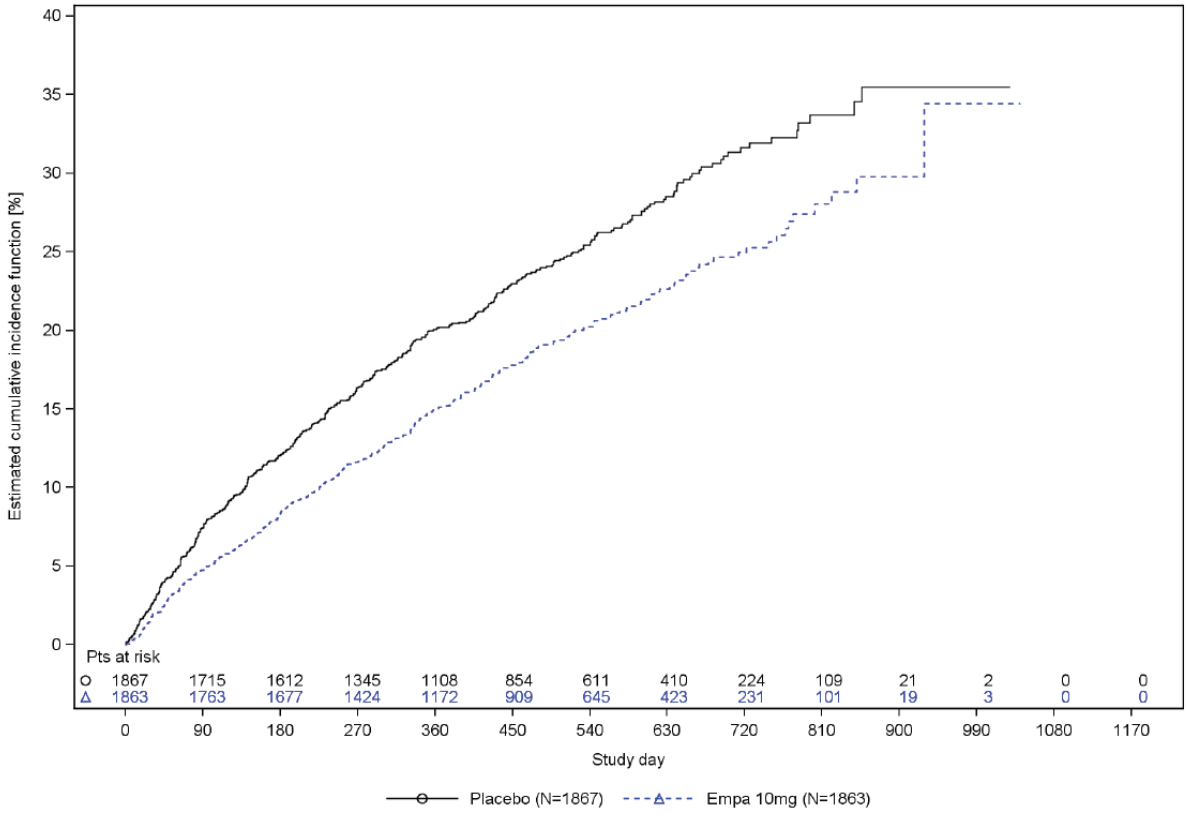
CI：信頼区間，CV：心血管，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院
特に規定しない限り，p 値はすべて両側検定の値である。
1） 中間解析により減少した両側 α=0.0496 に基づく。
2） 切片は eGFR に対する急性作用，傾きは長期的作用を表す。
3） 両側 α=0.001 に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.1.1: 1～2，15.2.2.1.1: 1，15.2.3.3: 1，15.1.2: 1，15.2.2.2.1: 1

4.3.1.2 入院及び死亡

4.3.1.2.1 主要評価項目：心血管死又は HHF

心血管死又は HHF を発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群（361/1863 名，19.4%）でプラセボ群（462/1867 名，24.7%）より低かった。心血管死又は HHF のリスクは，エンパグリフロジンによりプラセボと比べて有意に 25%低下した（プラセボに対するエンパグリフロジンのハザード比［HR］0.75，95.04% 信頼区間［CI］：0.65～0.86，p<0.0001，表4.3.1.1: 1）。治験期間中，1 件の主要評価項目イベントを予防するためにエンパグリフロジン投与が必要となると予想された患者数（NNT）は 19 名（95% CI：13～37）であった［CTD 5.4-20_P20-07681］。エンパグリフロジンの投与効果はランダム化直後から明らかとなり，治験期間を通して維持された（図4.3.1.2.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

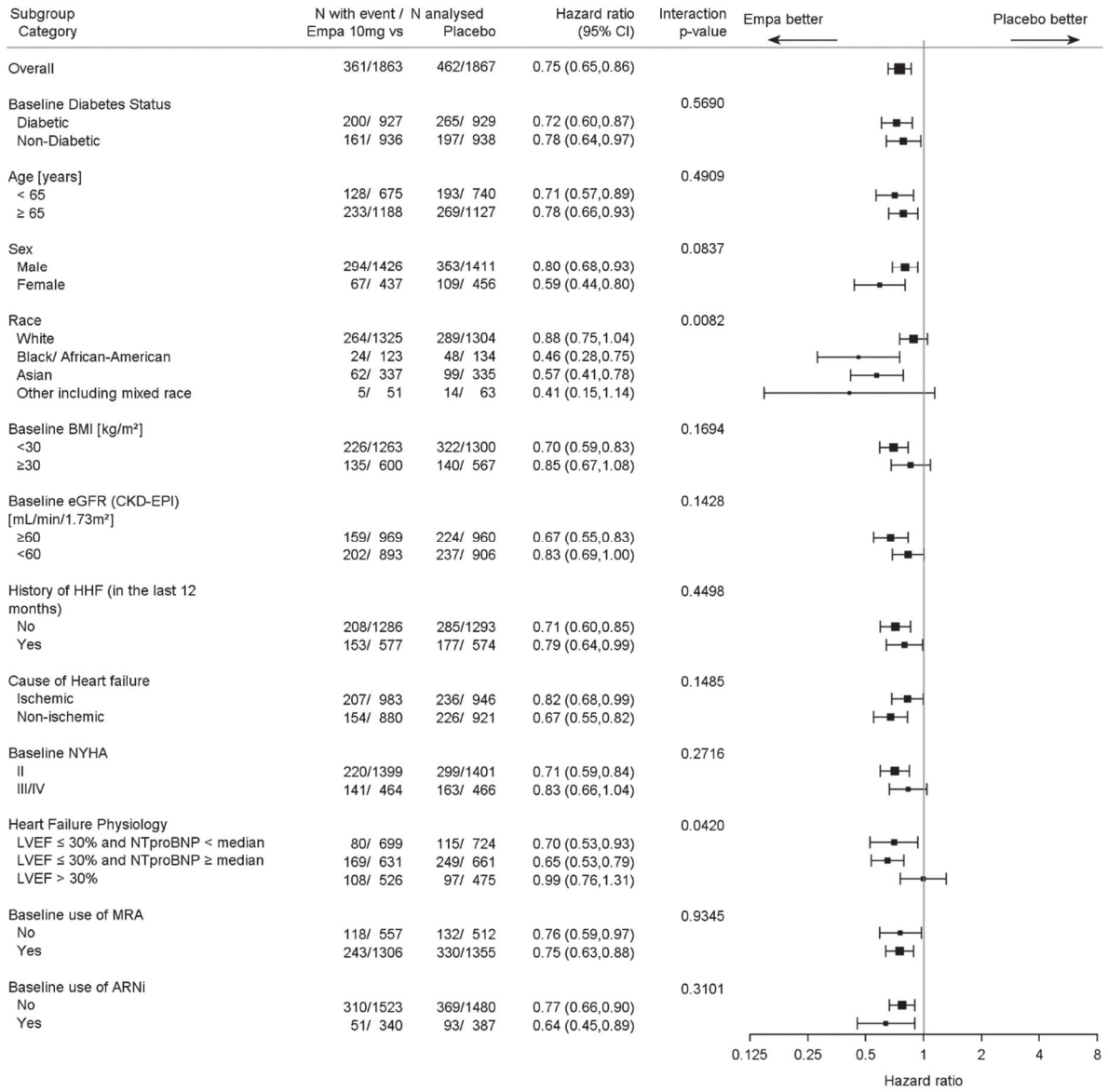


引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.1.1: 1

図4.3.1.2.1: 1　　判定された心血管死又は HHF の初回発現までの期間，推定累積発現関数（非心血管死を競合リスクとして考慮）（1245.121 試験）－RS

主要評価項目の 2 つの構成要素を個別に解析した結果，いずれもエンパグリフロジン群で好ましい傾向が示された（4.3.1.2.3 項及び4.3.1.2.4 項）。主要評価項目に対してあらかじめ規定した感度分析はすべて一貫した結果を示し，主解析の頑健性が確認された。これらの結果は，あらかじめ規定した人口統計学的特性，ベースライン特性（2 型糖尿病合併の有無を含む），及びベースラインの心不全治療薬別の部分集団間で全般に一貫しており，すべての部分集団でハザード比の点推定値は 1 未満であった（図4.3.1.2.1: 2）。サブグループ解析では多重性の調整は行わなかった。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



サブグループ解析は多重性の調整を行っていない。交互作用の p 値は名目上の p 値である。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.1.3: 1

図4.3.1.2.1: 2　判定された心血管死又は HHF のいずれかの初回発現までの期間のサブグループ解析，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS

上記に加えて，ベースラインで糖尿病を合併していない患者をさらに前糖尿病及び非糖尿病に分けて 3 カテゴリーでみた場合でも，ベースラインの eGFR を 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）でみた場合でも，結果は一貫していた［CTD 2.7.3_2.1.1.3 項］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

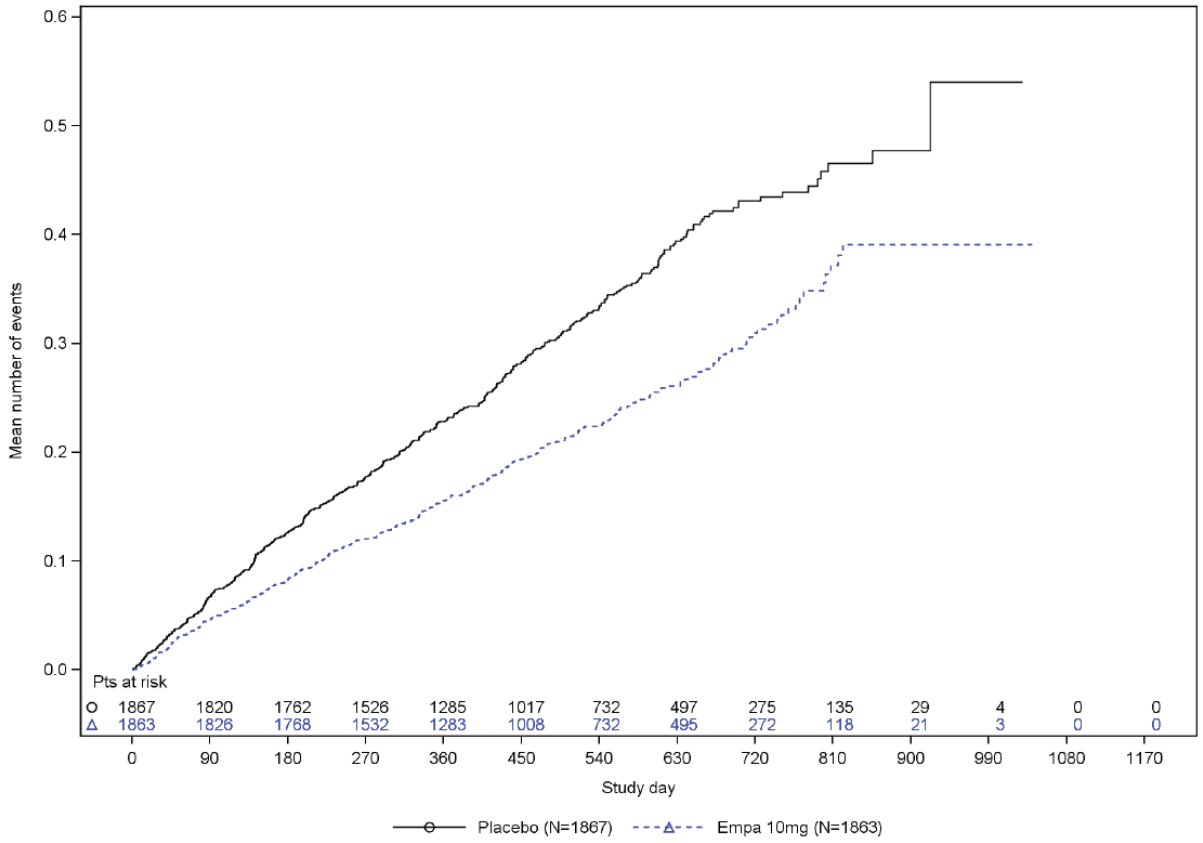
日本人集団

日本人集団において, 心血管死又は HHF を発現した患者は, エンパグリフロジン群（24/144 名，16.7%）でプラセボ群（37/122 名，30.3%）より少なかった。エンパグリフロジン群のプラセボ群に対するハザード比は 0.48（95% CI：0.29～0.81）であり，全体集団の結果と一貫していた。日本人患者での効果の一貫性を，事前に規定した部分集団で検討した結果，集団が小さくて結果が得られなかった部分集団もあったが，検討できたすべての部分集団で結果は一貫していた。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.1 項］参照。

4.3.1.2.2　重要な副次評価項目 1：初回及び再発 HHF

判定された HHF イベントを発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群（246 名，13.2%）でプラセボ群（342 名，18.3%）より低く，HHF イベント（初回及び再発）の総数もエンパグリフロジン群（388 件）でプラセボ群（553 件）より少なかった。HHF のリスクはエンパグリフロジンによりプラセボと比べて 30%低下した（HR 0.70，95.04% CI：0.58～0.85，p=0.0003，表4.3.1.1: 1）。エンパグリフロジンの投与効果はランダム化直後から明らかとなり，治験期間を通して維持された（図4.3.1.2.2: 1）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.2.1.1: 1

図4.3.1.2.2: 1　判定された HHF の発現（初回及び再発），平均累積関数（1245.121 試験）－RS

HHF（初回及び再発）について，あらかじめ規定した感度分析はすべて主解析の結果と一貫していた。また，HHF（初回及び再発）のサブグループ解析の結果は，主要評価項目のサブグループ解析の結果と同様の傾向を示しており，すべての部分集団で点推定値は 1 未満であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.1］。

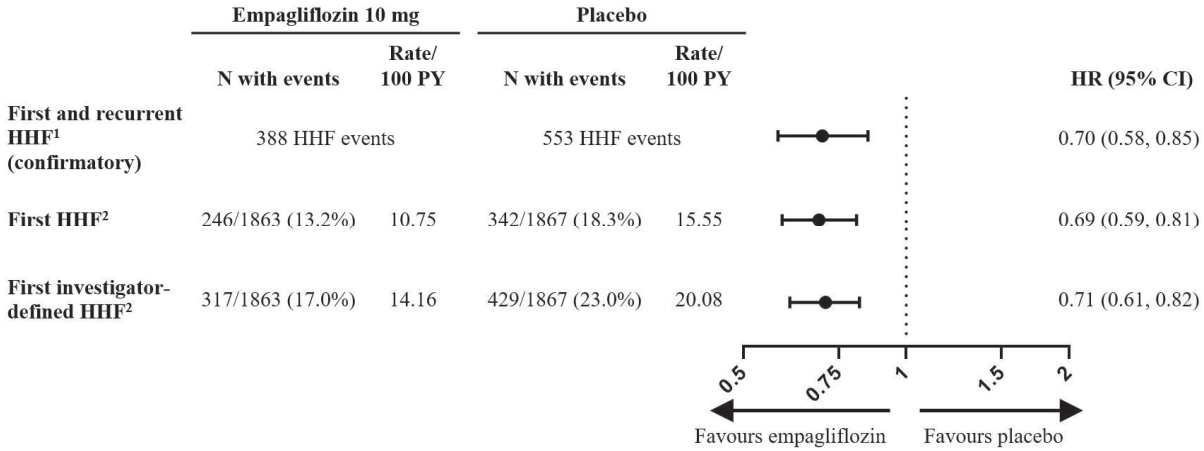
日本人集団

日本人集団において，判定された HHF を発現した患者は，エンパグリフロジン群（21/144 名，14.6%）でプラセボ群（36/122 名，29.5%）より少なかった。また，判定された HHF（初回及び再発）の総発現件数もエンパグリフロジン群（34 件）でプラセボ群（69 件）より少なかった。再発 HHF と心血管死の依存度合いを含む Joint frailty モデルによるハザード比は，日本人集団での心血管死の発現が少なく，算出されなかった。感度解析として実施した負の二項モデルに基づくプラセボに対するエンパグリフロジンの HHF の rate ratio は 0.38（95% CI：0.21～0.70）であった。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.2.1 項］参照。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.3.1.2.3 HHF に関連したその他の評価項目

HHF に関連した探索的な評価項目の結果は，HHF（初回及び再発）のリスクを低下させるエンパグリフロジンの効果を裏付けるものであった（図4.3.1.2.3: 1）。



1） 重要な副次評価項目：再発 HHF と心血管死の間の依存性を考慮した Joint frailty モデル
2） Cox 回帰 time-to-event 解析
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.1，11.1.2.3

図4.3.1.2.3: 1 HHF に関連した評価項目（1245.121 試験）－RS

HHF の解析結果は，臨床的重要度を考慮し，心血管死を HHF より重要であるとみなした場合のプラセボに対するエンパグリフロジンの高い win ratio（1.33，95% CI：1.16～1.54）によって支持された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.3］。

心不全アウトカムが改善したことと一致して，NT-proBNP 値はプラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低下した（プラセボ群に対するエンパグリフロジン群のベースラインからの 52 週時までの相対的変化の調整 gMean 比 0.87，95% CI：0.82～0.93）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.3.6］。

日本人集団

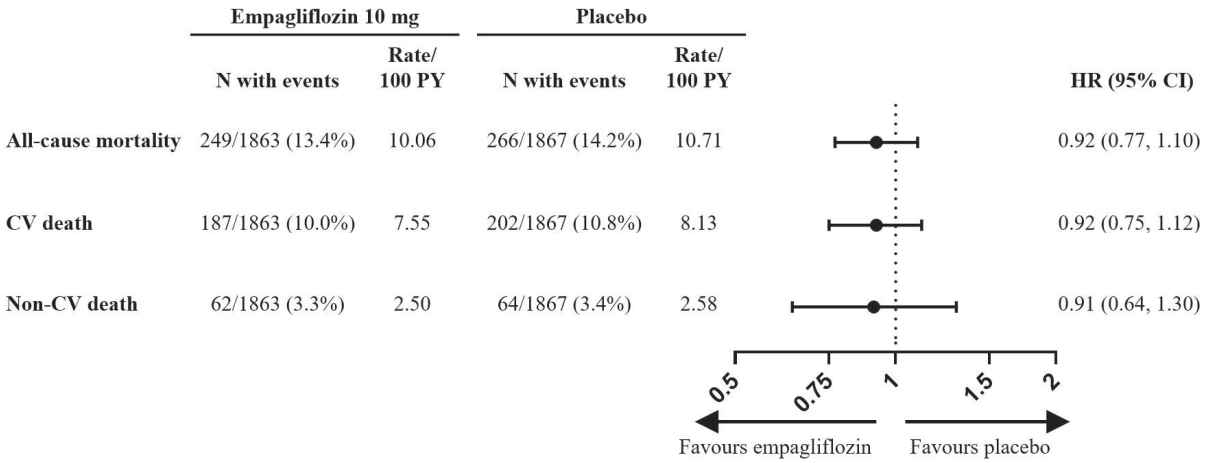
HHF に関連したその他の評価項目の日本人集団での結果は，全体集団の結果と一貫していた。日本人患者において，判定された初回発現の HHF はエンパグリフロジン群で 21 名（14.6%），プラセボ群で 36 名（29.5%）に発現し，初回発現のハザード比は 0.43（95% CI：0.25～0.74）であった。治験担当医師の判断による初回発現の HHF はエンパグリフロジン群で 23 名（16.0%），プラセボ群で 43 名（35.2%）に発現し，初回発現のハザード比は 0.38（95% CI：0.23～0.63）であった。

また，日本人患者においても NT-proBNP 値はプラセボ群と比べてエンパグリフロジン群で低下し，ベースラインからの 52 週時までの相対的変化の調整 gMean 比は 0.79（95% CI：0.67～0.94）であった。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.2.3 項，2.1.4.3.6 項］参照。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.3.1.2.4　死亡に関連した評価項目

全死因死亡，心血管死，又は非心血管死に至った患者は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より少なかったが，エンパグリフロジンの投与効果は名目上有意ではなかった（図4.3.1.2.4: 1）。死亡の大部分は心血管死であり，心不全の患者集団で予想されるとおり［CTD 5.4-30_R16-1557］，心血管死の多くは心突然死（エンパグリフロジン群 70 名［3.8%］，プラセボ群 81 名［4.3%］，以下同順）及び心不全死（64 名［3.4%］，62 名［3.3%］）に分類された。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.4

図4.3.1.2.4: 1　全死因死亡，心血管死，及び非心血管死までの期間の Cox 回帰（1245.121 試験）－RS

日本人集団

日本人集団において，心血管死はエンパグリフロジン群 8 名（5.6%），プラセボ群 7 名（5.7%）に発現した（HR 1.03，95%CI：0.37～2.89）。また，全死因死亡は，エンパグリフロジン群 12 名（8.3%），プラセボ群 7 名（5.7%）に発現した（HR 1.58，95%CI：0.62～4.07）。投与群間の違いは非心血管死に起因しており，エンパグリフロジン群でのみ非心血管死が 4 名に発現した。これらの死因となった疾患は播種性結核，胆管炎，誤嚥性肺炎，及び遠隔転移を伴う膵癌であり，これらいずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定されていた。また，これらの事象は，エンパグリフロジンの作用機序からその臨床経過に影響を及ぼすことが予測されないものであり，偶発的事象であると考えられた［CTD 2.7.3_2.1.4.2.4 項］。日本人集団における心血管死及び非心血管死の発現率は，全体集団に比べて両群で低く，死亡のエンドポイントに対する十分ではない検出力と限られたサンプルサイズであったことを考慮すると，日本人患者で心血管死及び非心血管死に意味のある群間差はみられなかった。

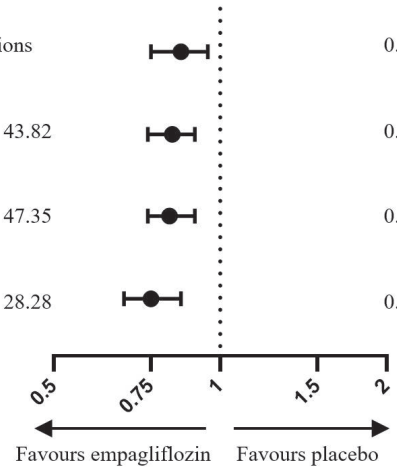
4.3.1.2.5　入院に関連した評価項目

全原因入院のリスクは，再発イベントを考慮した場合や全死因死亡と併せて解析した場合も含めて，エンパグリフロジン投与により低下した（図4.3.1.2.5: 1）。また，エンパグリフロジンの投

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

与効果はランダム化直後から明らかとなり，治験期間を通して維持された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.5］。

	Empagliflozin 10 mg		Placebo		
	N with events	Rate/ 100 PY	N with events	Rate/ 100 PY	HR (95% CI)
First and recurrent all-cause hospitalisation[1]	1364 hospitalisations		1570 hospitalisations		0.85 (0.75, 0.95)
First all-cause hospitalisation[2]	688/1863 (36.9%)	35.58	796/1867 (42.6%)	43.82	0.82 (0.74, 0.90)
First all-cause mortality or all-cause hospitalisation[2]	743/1863 (39.9%)	38.43	860/1867 (46.1%)	47.35	0.81 (0.74, 0.90)
First investigator-defined CV hospitalisation[2]	452/1863 (24.3%)	21.20	570/1867 (30.5%)	28.28	0.75 (0.67, 0.85)



1） 再発全原因入院と全死因死亡の間の依存性を考慮した Joint frailty モデル
2） Cox 回帰 time-to-event 解析
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.5

図4.3.1.2.5: 1　　入院に関連した評価項目（1245.121 試験）－RS

日本人集団

入院に関連した評価項目の日本人患者での結果は，全体集団の結果と一貫していた。日本人患者において，全原因入院（初回及び再発）はエンパグリフロジン群で 118 件，プラセボ群で 153 件発現し，そのハザード比は 0.68（95% CI：0.45～1.03）であった。全原因入院はエンパグリフロジン群で 52 名（36.1%），プラセボ群で 64 名（52.5%）に発現し，初回発現のハザード比は 0.58（95% CI：0.40～0.84）であった。全死因死亡又は全原因入院はエンパグリフロジン群で 53 名（36.8%），プラセボ群で 64 名（52.5%）に発現し，初回発現のハザード比は 0.59（95% CI：0.41～0.86）であった。治験担当医師の判断による心血管疾患が原因の入院はエンパグリフロジン群で 32 名（22.2%），プラセボ群で 50 名（41.0%）に発現し，初回発現のハザード比は 0.43（95% CI：0.28～0.68）であった。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.2.5 項］参照。

4.3.1.3　　eGFR の傾き及び腎アウトカム

4.3.1.3.1　　重要な副次評価項目 2：eGFR の傾き

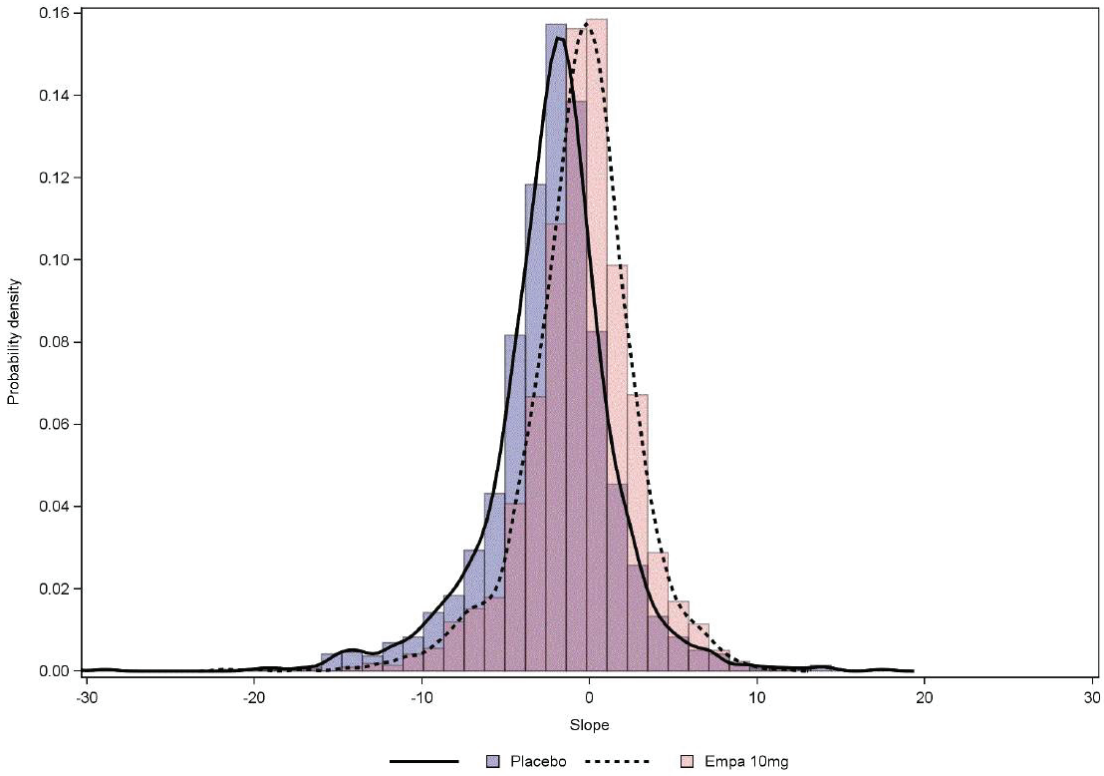
eGFR (CKD-EPI)cr のベースラインからの変化の傾きを解析した結果では，エンパグリフロジン群で eGFR の低下が有意に遅く，プラセボ群と比較した傾きの差の推定値は 1.733 mL/min/1.73m^2/年（99.9% CI：0.669～2.796，p<0.0001，表4.3.1.1: 1）であった。eGFR のベースラインからの変化の傾きの算出には，治験薬投与中の最初の測定値から最後の測定値までのすべての値を含めた。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

これは，過去に実施した臨床試験でエンパグリフロジンの投与開始後に eGFR の初期低下がみられたことから設定された「長期的な」傾きを表す指標である。治験薬投与中の最初の予定来院日は Day 28（±7 日）であった。

サブグループ解析では異なる部分集団で一貫した結果が得られ，2 型糖尿病の合併患者と非合併患者間，ベースラインの eGFR 値の異なるカテゴリー間でも一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.2］。

個々の患者の傾きのヒストグラムからは，エンパグリフロジン群でプラセボ群と比べて eGFR の低下が遅くなる方向に一様に分布がシフトし，集団全体にプラセボに対するエンパグリフロジンの投与効果があることが支持された（図4.3.1.3.1: 1）。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.2.2.1: 1

図4.3.1.3.1: 1　個々の患者の eGFR のベースラインからの変化の傾きの分布（1245.121 試験）－TS

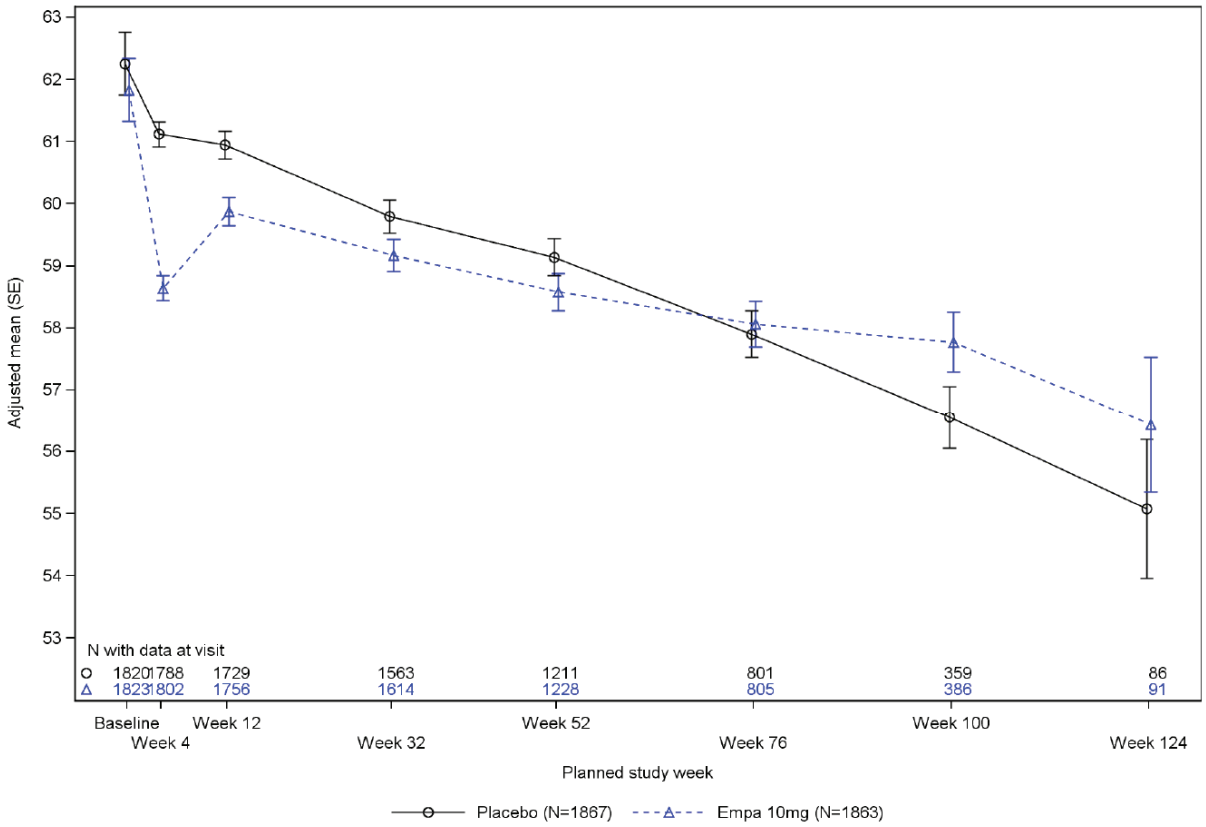
日本人集団

日本人患者での eGFR のベースラインからの変化の傾きを解析した結果は，全体集団の結果と一貫していた。eGFR の傾きの推定値はエンパグリフロジン群では 0.175 mL/min/1.73m^2/年（95% CI : −0.883～1.233），プラセボ群では−2.276 mL/min/1.73m^2/年（95% CI : −3.394～−1.158）であり，プラセボに対するエンパグリフロジンの傾きの差は 2.451 mL/min/1.73m^2/年（95% CI : 0.911～3.991）であった。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.2.2 項］参照。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.3.1.3.2 eGFR のその他の解析

eGFR のベースラインからの変化量の探索的な混合効果モデル反復測定（MMRM）解析では，off-treatment 時のデータも含めて解析が行われ，傾き解析の結果と一貫した，経時的な eGFR の低下がエンパグリフロジンにより遅くなる傾向が示された。エンパグリフロジン群では，まず 4 週時に eGFR の初期低下がみられ，12 週時に部分的に回復した。その後，エンパグリフロジン群ではプラセボ群と比べて緩やかな低下がみられた（図4.3.1.3.2: 1）。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.3.7

図4.3.1.3.2: 1 eGFR (CKD-EPI)cr 値の経時推移，MMRM（1245.121 試験）－RS（OC-AD）

ベースライン時の値，治験薬投与中の最終値，及びフォローアップ時の値が有効であった患者の解析において，エンパグリフロジン群では eGFR は治験薬投与終了から約 30 日後のフォローアップ来院時にベースライン値のレベル近くまで回復したが，プラセボ群では eGFR の低下が持続していた（表4.3.1.3.2: 1）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表4.3.1.3.2: 1　eGFR (CKD-EPI)cr のベースラインから治験薬投与中の最終測定値までの変化量，及びフォローアップ時までの変化量，ANCOVA－TS-FU

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients	468	467
Baseline, mean (SE)	63.6 (1.0)	63.6 (1.0)
Last value on-treatment, adjusted mean (95% CI)	59.9 (58.9, 60.9)	60.5 (59.5, 61.5)
Change from baseline	-3.7 (-4.7, -2.7)	-3.1 (-4.1, -2.1)
Comparison vs placebo		0.6 (-0.8, 2.1)
Follow-up, adjusted mean (95% CI)	59.7 (58.6, 60.7)	62.8 (61.8, 63.9)
Change from baseline	-4.0 (-5.0, -2.9)	-0.8 (-1.8, 0.3)
Comparison vs placebo		3.2 (1.7, 4.7)

ANCOVA：共分散分析，CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，SE：標準誤差，TS-FU：Treated Set のうち，フォローアップ来院が行われた集団
ベースライン時の値，治験薬投与中の最終測定値，及びフォローアップ時の値が有効であった患者のみを含む。COVID-19 のため一部の来院が電話で実施されたため，3 時点の値をすべて有する患者は少なかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.8.3］。
ベースライン値及び年齢を線形共変量，並びに地理的地域，ベースラインの糖尿病状態，性別，ベースラインの LVEF，及び投与群を固定効果として含むモデルで調整
引用元：CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.2.4.28: 7～8

日本人集団

日本人患者での eGFR のベースラインからの変化の経時推移の探索的な MMRM 解析の結果は，全体集団での結果と同様な傾向を示した。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.3.7 項］参照。

4.3.1.3.3　その他の腎アウトカム

エンパグリフロジンにより，腎の複合評価項目イベント（慢性透析，腎移植，又は持続的な eGFR の低下）のリスクは 50%低下した。大部分の患者では，最初に記録された腎イベントは，eGFR のベースラインから 40%以上の持続的な低下であった（表4.3.1.3.3: 1）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

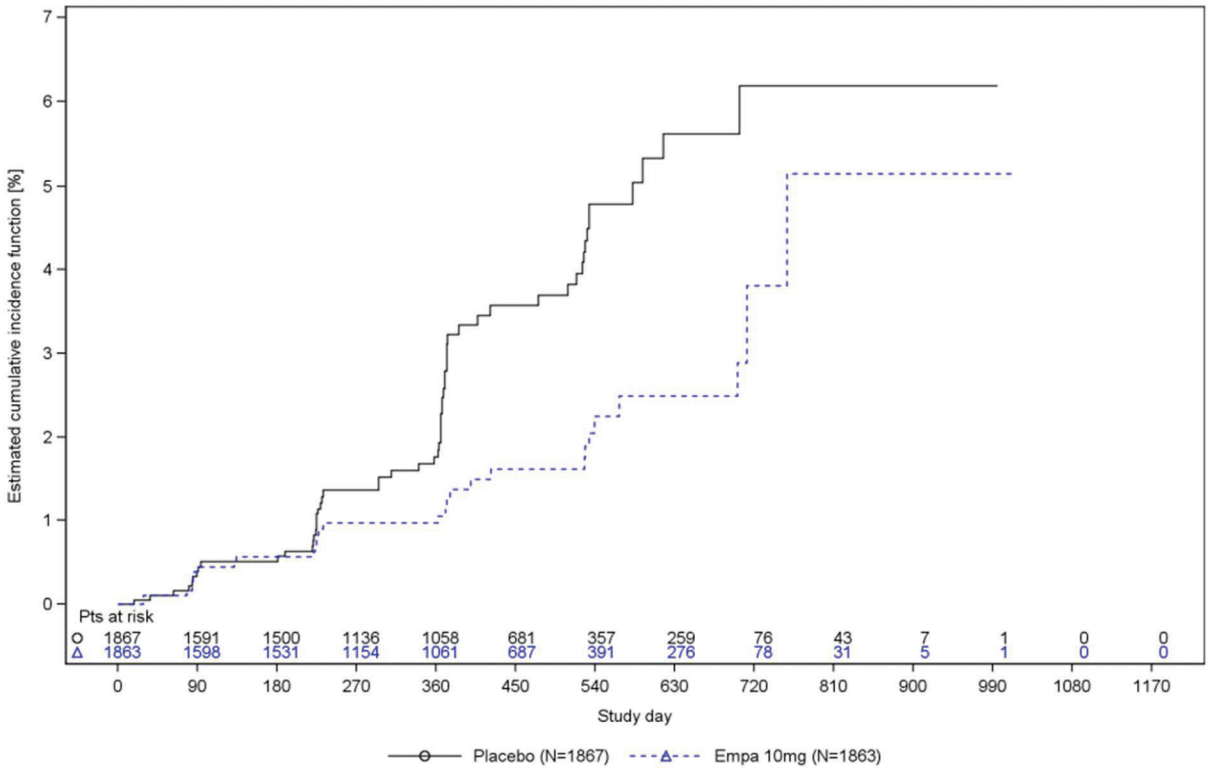
表4.3.1.3.3: 1　腎の複合評価項目イベントの初回発現までの期間の Cox 回帰（1245.121 試験）－RS

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with the composite renal endpoint, N (%)	58 (3.1)	30 (1.6)
Sustained eGFR reduction ≥40% as the first event	50 (2.7)	27 (1.4)
Sustained eGFR <15 mL/min/1.73 m^2 (baseline ≥30) or <10 mL/min/1.73m^2 (baseline <30) as the first event	0	0
Chronic dialysis as the first event	8 (0.4)	3 (0.2)
Renal transplant as the first event	0	0
Incidence rate per 100 years at risk	3.07	1.56
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.50 (0.32, 0.77)
Nominal p-value		0.0019

CI：信頼区間，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン
腎の複合評価項目：慢性透析（1 週間に 2 回以上の頻度で 90 日以上），腎移植，eGFR のベースラインから 40%以上の持続的な低下，ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上の患者では 15 mL/min/1.73m^2 未満への持続的な低下，又はベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者では 10 mL/min/1.73m^2 未満への持続的な低下。中央検査機関による測定で，ベースライン後に 30 日以上の間隔をあけて 2 回以上連続して認められた場合に，持続しているとみなした（連続した eGFR 測定値の最初と最後の間隔が 30 日以上とする）。
Cox 回帰モデルには，年齢，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr，地理的地域，ベースラインの糖尿病状態，性別，ベースラインの LVEF，及び投与群を因子として含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.1: 1～2

エンパグリフロジンの投与効果はランダム化の約 200 日後からみられ始め，治験期間を通じて維持された（図4.3.1.3.3: 1）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

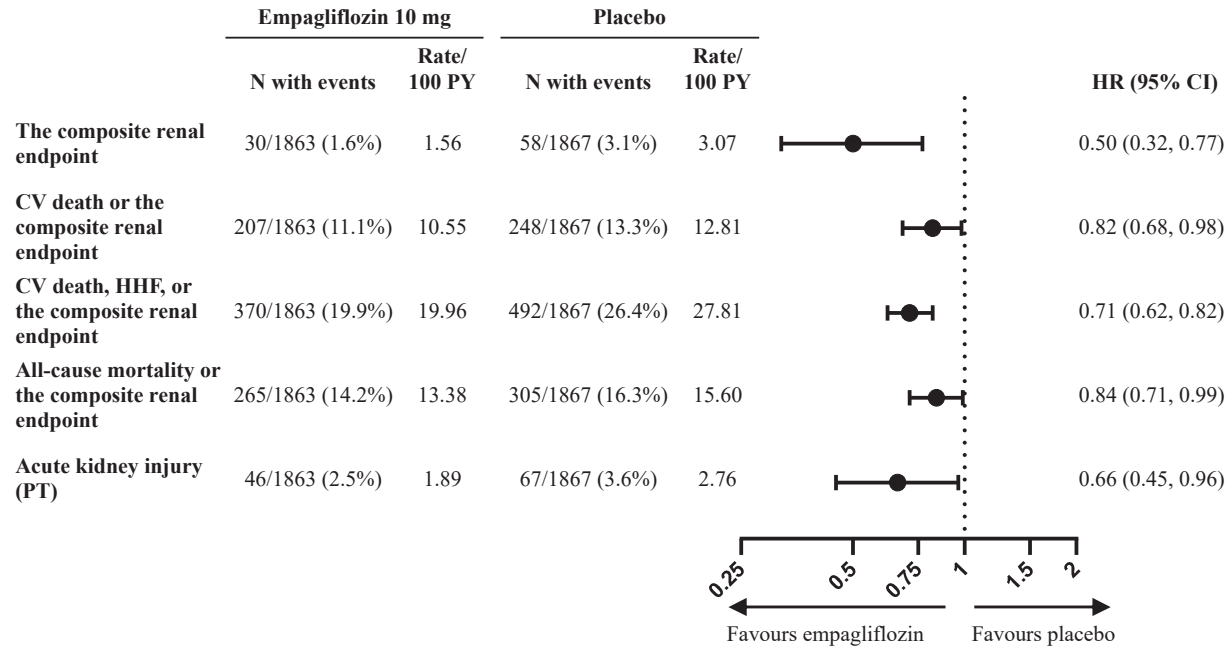


引用元：CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_ c34994342_Appendix 3_Figure 15.2.3.1: 1

図4.3.1.3.3: 1　　腎の複合評価項目イベントの初回発現までの期間，推定累積発現関数（全死因死亡を競合リスクとして考慮）（1245.121 試験）ーRS

腎の複合評価項目を，死亡や HHF と組み合わせて考慮した場合，若しくは急性腎障害（基本語）の MedDRA 検索式を用いて検討した場合にも，結果は一貫していた（図4.3.1.3.3: 2，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.6］）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.18: 1，CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.2.3.1: 1，15.2.4.15: 1，15.2.4.16: 1，15.2.4.17: 1

図4.3.1.3.3: 2　　腎イベントの初回発現までの期間の Cox 回帰（1245.121 試験）–RS

また，治験薬が投与された患者における治験薬投与中の有害事象を考慮した安全性解析では，「急性腎不全（狭域 SMQ）」の重篤な事象が報告された患者はエンパグリフロジン群（59 名，3.2%）でプラセボ群（95 名，5.1%）より少なかった（表5.1.2: 1）。さらに，血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍以上（57%以上の eGFR の低下に相当［CTD 5.4-22_R02-2529］）かつ基準値上限超に上昇した患者は，エンパグリフロジン群（22 名，1.2%）でプラセボ群（35 名，1.9%）より少なかった（5.1.2.1 項）。

日本人集団

腎の複合評価項目イベントは日本人患者では発現が少なく（エンパグリフロジン群 1 名［0.7%］，プラセボ群 5 名［4.1%］），ハザード比は算出されなかったが，その発現率（per 100 years at risk）は全体集団と同様の範囲であった（エンパグリフロジン群 0.56，プラセボ群 3.06）。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.2.6 項］参照。

4.3.1.3.4　　アルブミン尿

本試験では，ベースラインで UACR による顕性アルブミン尿（<300 mg/g）が 396 名（10.6%），微量アルブミン尿（30 to ≤300 mg/g）が 1236 名（33.1%），正常アルブミン尿（<30 mg/g）が 2078 名（55.7%）の患者にみられた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 10.4.2］。顕性アルブミン尿の悪化又は改善に関して，エンパグリフロジン群ではプラセボ群と比べて好ましい傾向がみられた。ベースライン時に正常又は微量アルブミン尿であった患者で顕性アルブミン尿に

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

悪化した患者は，エンパグリフロジン群（116/1646 名，7.0%）でプラセボ群（143/1668 名，8.6%）より少なかった（HR 0.81，95% CI：0.64～1.04）。ベースラインで顕性アルブミン尿であった患者で正常又は微量アルブミン尿への持続的な改善がみられた患者は，エンパグリフロジン群（99/207 名，47.8%）でプラセボ群（85/189 名，45.0%）より多かった（HR 1.24，95% CI：0.92～1.67）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.3.8］。

日本人集団

日本人集団において，ベースラインで UACR による顕性アルブミン尿（>300 mg/g）であった患者は 31 名（11.7%），微量アルブミン尿（30 to ≤300 mg/g）であった患者は 106 名（39.8%），正常アルブミン尿（<30 mg/g）であった患者は 129 名（48.5%）であった。

治験薬の投与後，日本人集団でも全体集団と同様の傾向が認められ，正常又は微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿への悪化は，エンパグリフロジン群（10/125 名，8.0%）でプラセボ群（13/110 名，11.8%）より少ない患者でみられ（HR 0.66，95%CI：0.28～1.56），顕性アルブミン尿から正常又は微量アルブミン尿への持続的な改善は，エンパグリフロジン群（9/19 名，47.4%）でプラセボ群（4/12 名，33.3%）より多くの患者で認められた（HR 算出されず）。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.3.8 項］参照。

4.3.1.4 患者報告アウトカム

KCCQ は，図4.3.1.4: 1 に示すとおり，7 つのドメインと 3 つの要約スコアからなる。また，各患者には，ベースライン時に最も対処が難しかったドメインを特定するよう依頼した（Patient-preferred outcome）。KCCQ ドメイン及び要約スコアは 0～100 の範囲であり，スコアが高いほど状態が良いことを示す。

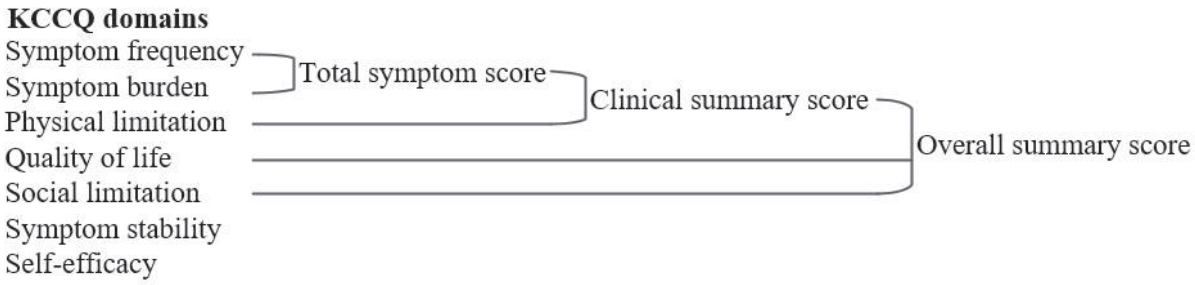


図4.3.1.4: 1 KCCQ の各ドメインと要約スコア

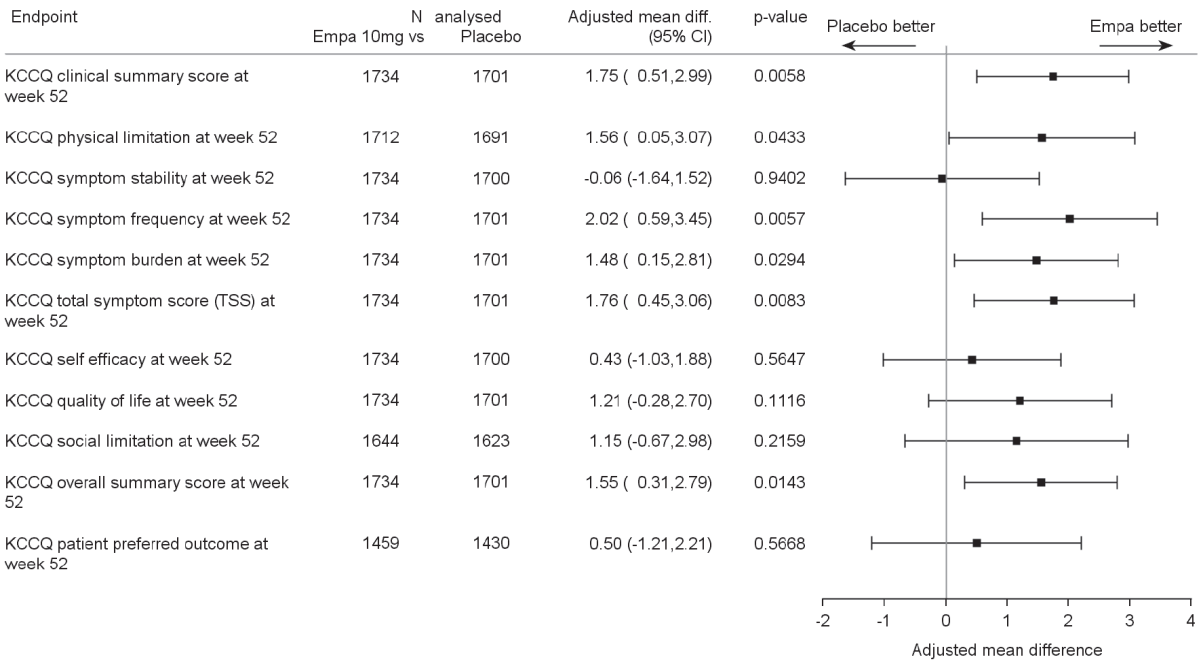
エンパグリフロジンの投与により，ベースラインから 52 週時までの KCCQ CSS（探索的副次評価項目）はプラセボと比べて改善した（ベースラインからの調整平均変化量の群間差 1.75 ポイント，95% CI：0.51～2.99，図4.3.1.4: 2）。ベースライン後の最初の評価時点（12 週時）で，スコアは，プラセボ群よりエンパグリフロジン群で高く，その差は最終評価時（52 週時）まで維持された（図4.3.1.4: 3，緑色の囲み枠）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

52 週時にベースラインからのスコアの増加が 5 ポイント以上で，KCCQ CSS に臨床的に意味のある改善[CTD 5.4-39_R17-2687]がみられた患者の割合は，エンパグリフロジン群（576 名，40.0%）でプラセボ群（512 名，35.9%）より高かった（オッズ比：1.233，95% CI：1.051～1.448）。これと一致して，ベースラインからのスコアの減少が 5 ポイント以上で，臨床的に意味のある悪化がみられた患者の割合は，エンパグリフロジン群（473 名，32.8%）でプラセボ群（515 名，36.1%）より低かった（オッズ比：0.844，95% CI：0.722～0.987）。

プラセボと比べたエンパグリフロジンの好ましい効果は，KCCQ CSS に含まれるすべてのドメイン（Symptom frequency，Symptom burden，及び Physical limitations）によるものであった。KCCQ の他の要約スコア（Overall summary score 及び Total symptom score）を補足的に解析した結果もこれらの結果と一致していた（図4.3.1.4: 2，図4.3.1.4: 3，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.7］）。

本試験では，各患者に，ベースライン時に最も対処が困難であったドメインを特定するように求めた。最も多く選択されたドメインは Total symptom score（すなわち Symptom frequency 及び Symptom burden，患者の 32%）及び Physical limitations（患者の 21%）であり，CSS を使用することは患者の視点からも適切であることが示された[CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.26.10: 4]。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.26: 2

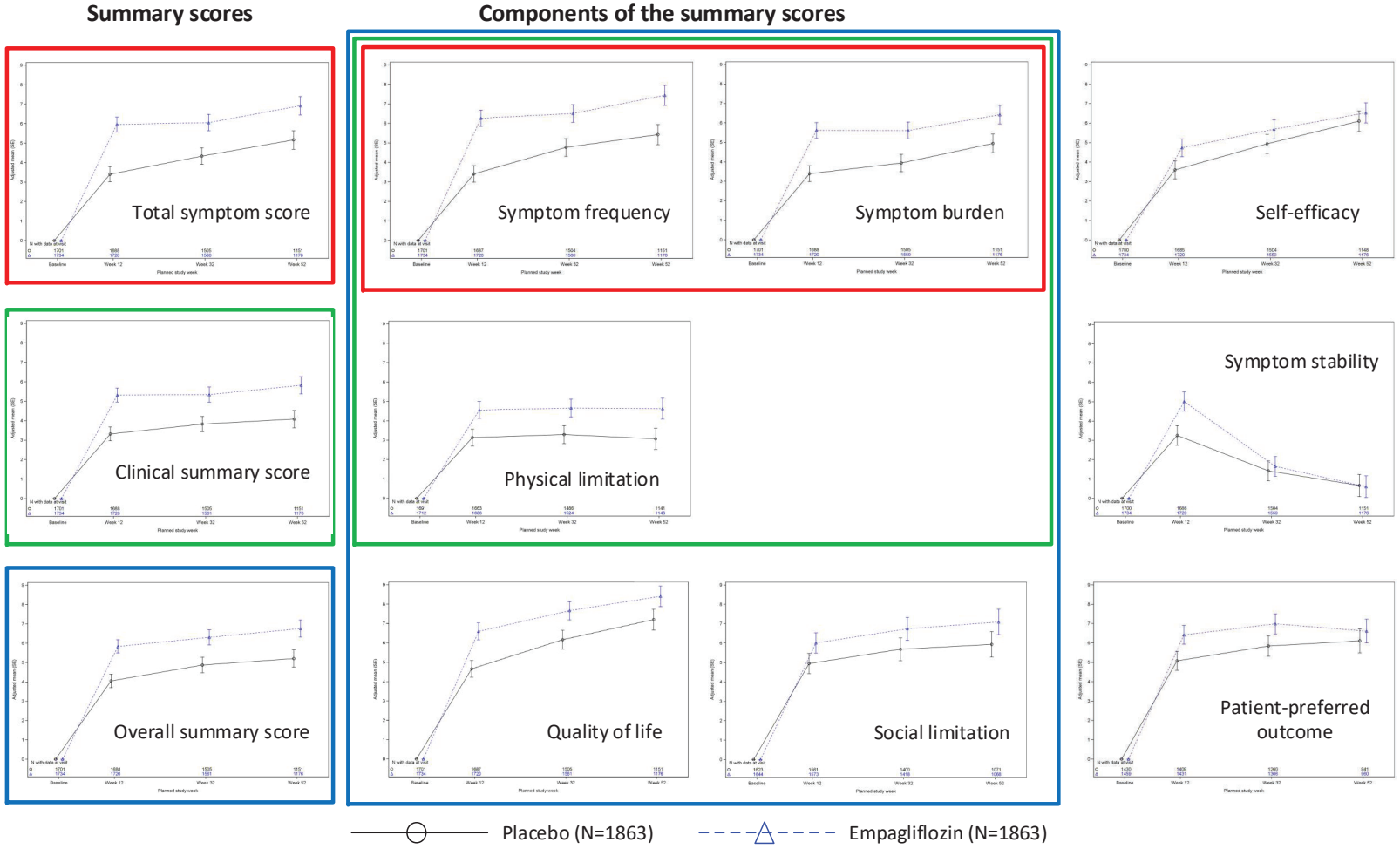
図4.3.1.4: 2　KCCQ の各ドメインと要約スコアのベースラインから 52 週時までの変化量，MMRM（1245.121 試験）－TS（OC-OT）

KCCQ でみられた心不全症状の改善は，心不全の臨床アウトカムの結果と一致しており，エンパグリフロジン投与により NYHA 心機能分類の改善がみられたこととも一貫していた。ベースラ

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

インから52週時までにNYHA心機能分類が改善した患者はエンパグリフロジン群（360名，26.8%）でプラセボ群（303名，22.8%）より多く，悪化した患者はエンパグリフロジン群（48名，3.6%）でプラセボ群（75 名，5.6%）より少なかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.3.2］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



色付きの囲み枠は，各 KCCQ 要約スコアが由来するドメインを示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.7

図4.3.1.4: 3　　KCCQ の各ドメインと要約スコアのベースラインから 52 週時までの変化量の MMRM（1245.121 試験）－TS（OC-OT）

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本人集団

日本人集団でも，KCCQ CSS に全体集団と同様の改善傾向がみられ，ベースラインからの調整平均変化量の群間差は 52 週時に 2.61（95% CI : −1.27～6.49）であった。CSS はベースラインから 12 週時にプラセボ群と比べてエンパグリフロジン群で増加し，投与群間の差は 52 週時の最終測定時点までおおむね維持された。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.2.7 項］参照。

NYHA 心機能分類のベースラインからの変化については，日本人集団では明らかな傾向はみられなかった。52 週時に NYHA 心機能分類が改善した患者は，エンパグリフロジン群で 30 名（25.2%），プラセボ群で 23 名（23.0%），悪化した患者はエンパグリフロジン群で 7 名（5.9%），プラセボ群で 4 名（4.0%）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendxi 16.1.13.2_Table 4.2.4.31.1］。

4.3.1.5 その他の有効性評価項目

4.3.1.5.1 糖尿病に関連した評価項目，体重，血圧

前糖尿病患者における糖尿病発症はエンパグリフロジン群（71/632 名，11.2%）でプラセボ群（80/636 名，12.6%）より少なかった（HR 0.86，95% CI : 0.62～1.19）。ベースラインで 2 型糖尿病を合併していた患者でのみ，エンパグリフロジン群でプラセボ群と比べて約 0.2%の HbA1c の持続的な低下がみられた。いずれの投与群でも，空腹時血糖の重要な変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.8］。

体重は，エンパグリフロジン群でプラセボ群と比べて 52 週時に約 0.8 kg 減少したが，血圧又は心拍数に意味のある投与群間差はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.3.3～5］。

日本人集団

日本人患者では，前糖尿病患者における糖尿病発症はエンパグリフロジン群 58 名中 8 名（13.8%），プラセボ群 54 名中 5 名（9.3%）に認められた。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.2.8 項］参照。

日本人患者では，体重，血圧及び心拍数の変化に，意味のある投与群間差はみられなかった［CTD 2.7.3_2.1.4.3.3～5 項］。

4.3.1.5.2 その他の臨床アウトカムイベント

その他の臨床アウトカムイベントとして，心筋梗塞（致死性又は非致死性）はエンパグリフロジン群で 19 名（1.0%），プラセボ群で 20 名（1.1%）に発現し（HR 0.93，95% CI : 0.49～1.74），脳卒中（致死性又は非致死性）はエンパグリフロジン群で 40 名（2.1%），プラセボ群で 35 名（1.9%）に発現し（HR 1.13，95% CI : 0.72～1.78），一過性脳虚血発作（TIA）は両群でそれぞれ 7 名（0.4%）に発現した（HR 0.98，95% CI : 0.34～2.81）。これらの臨床アウトカムイベントの発現は，心血管死との複合評価項目としてみた場合を含め，両投与群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.3.1］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本人集団

日本人集団では，心筋梗塞（致死性又は非致死性）は，プラセボ群でのみ 1 名（0.8%）に発現し（HR 算出されず），脳卒中（致死性又は非致死性）は，エンパグリフロジン群でのみ 6 名（4.2%）に発現し（HR 算出されず），TIA はプラセボ群でのみ 2 名（1.6%）に発現した（HR 算出されず）。エンパグリフロジン群でみられた脳卒中はすべて非致死性であり，6 名のうち 4 名は虚血性，2 名は出血性であった。出血性脳卒中が報告された 2 名のうち 1 名は外傷（外傷性骨折）を同時に発現していた。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.3.1 項］参照。

脳卒中の発現率（per 100 years at risk）は，全体集団（エンパグリフロジン群 1.65，プラセボ群 1.43，以下同順）と比べて日本人集団（3.06，0.0）ではエンパグリフロジン群で高く，プラセボ群で低かった。しかし，脳卒中のエンドポイントに対する検出力が十分ではなかったことと限られたサンプルサイズであったことを考慮すると，偶発的な違いであった可能性が考えられた。

脳卒中に関連しない有効性評価項目では，日本人患者で全体集団と比べて特に結果に違いは認められなかった。

4.3.2 1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験

主要評価項目である 3-point MACE の発現は，エンパグリフロジン 10 mg 群と 25 mg 群を統合したエンパグリフロジン統合群で 4687 名中 490 名（10.5%），プラセボ群で 2333 名中 282 名（12.1%）にみられ，エンパグリフロジン統合群のプラセボ群に対する優越性が示された（表4.3.2: 1）。

重要な副次評価項目である 4-point MACE の発現は，エンパグリフロジン統合群で 4687 名中 599 名（12.8%），プラセボ群で 2333 名中 333 名（14.3%）にみられ，エンパグリフロジン統合群のプラセボ群に対する非劣性が示された（表4.3.2: 1）。

表4.3.2: 1 3-point MACE 及び 4-point MACE のイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン統合群 vs. プラセボ群－TS

	Placebo	All empa
Analysed patients, N (100%)	2333	4687
3-point MACE, N (%) [incidence rate/1000 y]	282 (12.1) [43.9]	490 (10.5) [37.4]
HR vs. placebo (95.02% CI)[1)]		0.86 (0.74, 0.99)
(95% CI)		(0.74, 0.99)
p−value for HR≥1.3 (1−sided)		<0.0001
p−value for HR≥1.0 (1−sided)		0.0191
4-point MACE, N (%) [incidence rate/1000 y]	333 (14.3) [52.5]	599 (12.8) [46.4]
HR vs. placebo (95.02% CI)[1)]		0.89 (0.78, 1.01)
(95% CI)		(0.78, 1.01)
p−value for HR≥1.3 (1−sided)		<0.0001
p−value for HR≥1.0 (1−sided)		0.0397

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，MACE：主要有害心血管イベント
1） 中間解析により減少した α=0.0249 に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 11.1.1.1: 1，11.1.2.1.1: 1

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

エンパグリフロジンの各用量群（10 mg 群及び 25 mg 群）別の主要評価項目及び重要な副次評価項目の探索的解析の結果は，エンパグリフロジン統合群の結果と一致しており，用量群間に意味のある違いはみられなかった（表4.3.2: 2）。

表4.3.2: 2　3-point MACE 及び 4-point MACE のイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン各用量群 vs. プラセボ群－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
Analysed patients, N (100%)	2333	2345	2342
3-point MACE, N (%) [incidence rate/1000 y]	282 (12.1) [43.9]	243 (10.4) [37.1]	247 (10.5) [37.7]
HR vs. placebo (95% CI)		0.85 (0.72, 1.01)	0.86 (0.73, 1.02)
Nominal p−value for HR=1.0 (2-sided)		0.0668	0.0865
4-point MACE, N (%) [incidence rate/1000 y]	333 (14.3) [52.5]	300 (12.8) [46.6]	299 (12.8) [46.3]
HR vs. placebo (95% CI)		0.89 (0.76, 1.04)	0.88 (0.76, 1.03)
Nominal p−value for HR=1.0 (2-sided)		0.1451	0.1204

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，MACE：主要有害心血管イベント
すべての探索的解析では，両側 α=0.05 に基づく p 値を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 11.1.1.1: 3，11.1.2.1.1: 3

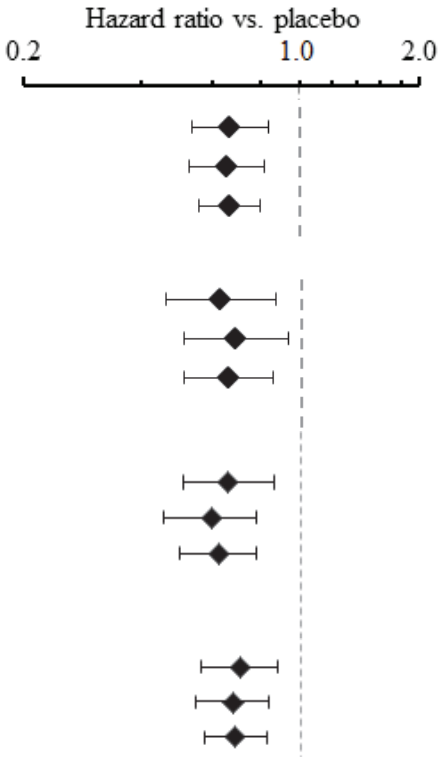
主要評価項目（3-point MACE）の結果は，主に心血管死に起因しており，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中については有意な群間差はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 11.1.1.1: 2］。

心不全患者における有効性を評価する上で重要な評価項目である，心血管死又は HHF（その他の評価項目），HHF（副次評価項目），心血管死（その他の評価項目），及び全死因死亡（その他の評価項目）は，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より発現リスクが名目上有意に低かった。また，これらの結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫しており，リスク低減の程度は用量群間で同様であった（表4.3.2: 3）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表4.3.2: 3　　心不全及び死亡に関連した評価項目の初回発現までの期間の Cox 回帰－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo HR	95% CI		Nominal p-value
Heart failure requiring hospitalisation or CV death (excluding fatal stroke)						
Placebo	198 (8.5)	30.1	--	--	--	--
Empa 10 mg	133 (5.7)	19.8	0.66	0.53	0.83	0.0002
Empa 25 mg	132 (5.6)	19.5	0.65	0.52	0.81	0.0001
All empa	265 (5.7)	19.7	0.66	0.55	0.79	<0.0001
Heart failure requiring hospitalisation						
Placebo	95 (4.1)	14.5	--	--	--	--
Empa 10 mg	60 (2.6)	8.9	0.62	0.45	0.86	0.0044
Empa 25 mg	66 (2.8)	9.8	0.68	0.50	0.93	0.0166
All empa	126 (2.7)	9.4	0.65	0.50	0.85	0.0017
CV death						
Placebo	137 (5.9)	20.2	--	--	--	--
Empa 10 mg	90 (3.8)	13.0	0.65	0.50	0.85	0.0016
Empa 25 mg	82 (3.5)	11.8	0.59	0.45	0.77	0.0001
All empa	172 (3.7)	12.4	0.62	0.49	0.77	<0.0001
All-cause mortality						
Placebo	194 (8.3)	28.6	--	--	--	--
Empa 10 mg	137 (5.8)	19.8	0.70	0.56	0.87	0.0013
Empa 25 mg	132 (5.6)	19.0	0.67	0.54	0.83	0.0003
All empa	269 (5.7)	19.4	0.68	0.57	0.82	<0.0001



CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，MACE：主要有害心血管イベント
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 1～2，15.2.4.1.5:1～2，15.2.4.1.10: 1～2，15.2.3.2: 1～2

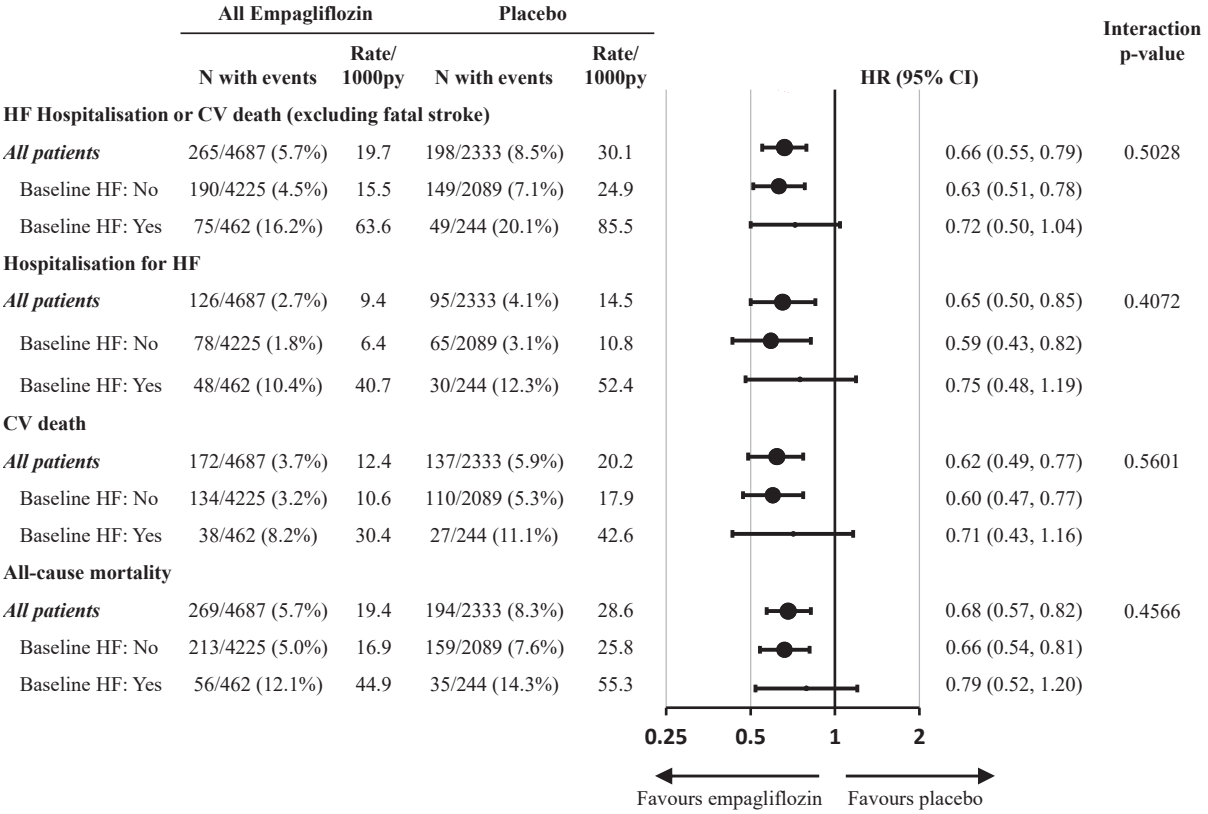
上記の心不全及び死亡に関連した評価項目の結果は，背景因子別のすべてのサブグループ解析（年齢，性別，人種，地域，ベースラインの腎機能，血糖コントロール，薬物使用を含む）で一貫していた。

エンパグリフロジンによる心不全関連イベントの発現リスクの低下は，ベースラインの HbA1c に依存せず，また，事後解析の結果，HbA1c がベースラインからあまり減少しなかった（減少が 0.3%未満）患者でも一貫して確認されたことから，血糖降下と心不全関連イベントリスク低下は，それぞれ主に独立した作用であることが示された［CTD 2.7.3_4 項］。

ベースラインで心不全を合併していた患者の集団

ベースラインで心不全（狭域 SMQ）を合併していた患者（4.2.2 項）では，非合併患者に比べて試験期間中の心血管死又は HHF，HHF，心血管死，及び全死因死亡の発現率が 2～6 倍程度高かった。これらのイベントの発現リスクは，ベースラインでの心不全の合併の有無にかかわらず，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より低い傾向が一貫して認められた（図4.3.2: 1）。また，この結果はエンパグリフロジン 10 mg と 25 mg でも一貫していた［CTD 2.7.3_4 項］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



サブグループ解析は多重性の調整を行っていない。交互作用の p 値は名目上の p 値である。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_ Table 15.2.3.2: 1， 15.2.4.1.1: 1，15.2.4.1.5: 1，15.2.4.1.10: 1，
Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.16.28.3，7.4.1.18.28.3，7.4.1.22.28.3，CTD 5.3.5.1-04_RU0429_Table 56.1.3

図4.3.2: 1　ベースラインでの心不全合併の有無別の心不全及び死亡に関連した評価項目の発現までの期間，Cox 回帰（1245.25 試験）－TS

以上のように 10 mg と 25 mg で心不全に対する効果が一貫していたこと，慢性心不全を合併していた患者でも同様の効果がみられたことから，慢性心不全患者でのエンパグリフロジンの有効性及び安全性を評価するための用量として 10 mg が選択された。

日本人集団

日本人集団は 83 名（全体集団の 1.2%）と少なく，日本人集団のみで適切な有効性の評価を行うことは困難であったが，人種別のサブグループ解析においてアジア人の結果が全体集団と一貫していたこと，並びに東アジア人（香港，台湾，韓国，及び日本）のサブセット解析で全体集団と類似した傾向がみられたことに基づき，日本人の有効性の結果は全体集団と大きく異なることはないと予測された［CTD 2.7.3_4 項］。

ベースラインで心不全を合併していた日本人患者は 9 名（エンパグリフロジン 10 mg 群 : 4 名，25 mg 群 : 4 名，プラセボ群 : 1 名）と少なかったため，評価は困難であった［CTD 2.7.3_2.2.5 項］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 安全性の概括評価

総じて，駆出率が低下した慢性心不全患者におけるエンパグリフロジン 10 mg の安全性プロファイルは，2 型糖尿病患者におけるエンパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと類似しており，新たな安全性の知見は得られなかった。また 2 型糖尿病を合併していない，駆出率が低下した慢性心不全患者における安全性プロファイルも，2 型糖尿病患者と類似していた。以下に詳細を示す。

5.1 臨床試験での安全性の結果

安全性解析は，治験薬投与下（treatment-emergent）のデータに基づくことを原則として，治験薬を投与されたすべての患者からなる Treated Set（TS）で行った。別に指定がない限り，ランダム化割付けされた投与群に患者を割り当て，有害事象を発現した患者数に基づいて有害事象の解析を行った。有害事象の解析は「治験薬投与中（on-treatment）」の有害事象に限定し，別に指定がない限り，最初の治験薬の投与開始日から最後の治験薬の投与日の 7 日後までに発現した有害事象を治験薬投与中の有害事象と定義した。また，曝露量で調整した有害事象として，100 人・年あたりの発現率も表示した。

1245.121 試験は慢性心不全患者を対象として実施したピボタル試験であり，本項では 1245.121 試験のデータに焦点をあてて安全性の評価を行った。1245.121 試験の日本人集団の安全性の結果は，各項で，全体集団の結果に続けて記載した。心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象として実施した 1245.25 試験の結果は，ベースラインで心不全を合併していた患者の安全性データに焦点をあてて記載する。各試験の詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542, CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839］を参照のこと。

5.1.1 有害事象の要約

患者の内訳，人口統計学的特性及びベースライン特性，治験薬への曝露については，4.2 項に記載した。

1245.121 試験において，エンパグリフロジン群での有害事象の全体的な発現割合，重症度が高度の有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群と同様であった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より高かった。重篤な有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった（表5.1.1: 1）。各有害事象カテゴリーでよくみられた有害事象については，以降の項に記載する。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表5.1.1: 1　　有害事象の要約（1245.121 試験）－TS

Category of AEs	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Number of patients	1863 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with any AEs	1463 (78.5)	1420 (76.2)
Severe AEs	502 (26.9)	459 (24.6)
Investigator defined drug-related AEs	227 (12.2)	283 (15.2)
AEs leading to discontinuation of study medication	328 (17.6)	322 (17.3)
Serious AEs	896 (48.1)	772 (41.4)
Results in death	181 (9.7)	181 (9.7)
Is life threatening	85 (4.6)	68 (3.7)
Persistent or significant disability/incapacity	18 (1.0)	24 (1.3)
Requires or prolongs hospitalisation	688 (36.9)	596 (32.0)
Congenital anomaly or birth defect	0	0
Other medically important serious event	360 (19.3)	311 (16.7)

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 1

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団では，有害事象を 1 件でも発現した患者の割合及び高度の有害事象を発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった（84.7%［122/144 名］，90.2%［110/122 名］及び 17.4%［25/144 名］，23.8%［29/122 名］）。一方で，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より高かった（10.4%［15/144 名］，4.9%［6/122 名］）。しかし，全体集団と比べると治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は両群ともに日本人集団で低かった。全体集団と同様に，治験担当医師により因果関係ありと判定された有害事象の発現割合はエンパグリフロジン群でプラセボ群より高く（18.1%［26/144 名］，9.0%［11/122 名］），重篤な有害事象の発現割合はエンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった（42.4%［61/144 名］，62.3%［76/122 名］）。死亡に至った有害事象の発現割合はエンパグリフロジン群で 5.6%（8/144 名），プラセボ群で 4.1%（5/122 名）であった［CTD 2.7.4_表 2.2.1: 1］。

1245.25 試験のベースラインで心不全を合併していた患者の集団

1245.25 試験のベースラインで心不全を合併していた患者の集団（706 名，4.2.2 項）では，高度の有害事象，治験薬の投与中止に至った事象，重篤な有害事象，及び死亡に至った有害事象の発現割合は，心不全を合併していなかった患者に比べて全般に高かったが，エンパグリフロジン 10 mg 群，25 mg 群及びプラセボ群で同程度又はエンパグリフロジン投与群でプラセボ群より低かった［CTD 2.7.4_2.3.3 項］。

5.1.1.1　　比較的よくみられる有害事象

1245.121 試験で最もよくみられた有害事象は心不全患者集団で予想されるものであった。

器官別大分類で最もよくみられた有害事象は，「心臓障害」（エンパグリフロジン群 30.6%［571 名］，プラセボ群 37.4%［697 名］，以下同順），「感染症および寄生虫症」（27.4%［510 名］，

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

29.1%［542 名］），及び「代謝および栄養障害」（22.1%［411 名］，25.6%［476 名］）であった。基本語で最もよくみられた有害事象は，心不全（17.8%［332 名］，23.8%［444 名］），低血圧（7.0%［130 名］，6.4%［119 名］），及び高カリウム血症（5.4%［101 名］，6.2%［115 名］）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.2.1］。

安全性解析では，特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の医学的概念を表す「特定の有害事象」にも着目し，関連するすべての基本語を合わせて解析した。詳細は以下の5.1.2 項を参照のこと。発現割合が低かったその他の基本語で，臨床的に意義のある群間差がみられたものはなかった［CTD 2.7.4_2.1.1.1 項］。

本試験で報告された有害事象は主に軽度又は中等度であった。器官別大分類で最もよくみられた高度の有害事象は，「心臓障害」（13.4%［250 名］，15.8%［294 名］），「感染症および寄生虫症」（4.3%［80 名］，3.5%［66 名］），及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（2.5%［47 名］，3.1%［57 名］）であった。基本語で最もよくみられた高度の有害事象は，心不全（7.5%［140 名］，8.9%［165 名］），肺炎（1.3%［25 名］，1.8%［33 名］），及び死亡（1.1%［20 名］，1.4%［27 名］）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.2.2］。

最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は患者集団の状態を反映していた。器官別大分類で最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は，「心臓障害」（6.8%［126 名］，6.9%［128 名］），「一般・全身障害および投与部位の状態」（2.3%［42 名］，2.8%［53 名］），及び「感染症および寄生虫症」（1.5%［28 名］，1.1%［20 名］）であった。基本語で最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は，心不全（3.5%［65 名］，3.7%［68 名］），死亡（0.9%［16 名］，1.4%［26 名］），及び心突然死（0.4%［8 名］，0.5%［10 名］）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.2.4］。

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は，本剤の添付文書に記載された副作用と全体的に一致していた。器官別大分類で最もよくみられた因果関係ありと判定された有害事象は，「腎および尿路障害」（3.7%［69 名］，2.6%［48 名］），「代謝および栄養障害」（3.1%［57 名］，2.3%［43 名］），及び「感染症および寄生虫症」（2.9%［54 名］，2.3%［43 名］）であった。基本語で最もよくみられた因果関係ありと判定された有害事象は，低血圧（2.3%［43 名］，1.8%［34 名］），尿路感染（1.4%［27 名］，1.4%［26 名］），及び腎機能障害（1.4%［27 名］，1.1%［20 名］）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.2.3］。

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団で発現割合が高かった有害事象は，器官別大分類で「心臓障害」（エンパグリフロジン群 29.2%［42/144 名］，プラセボ群 50.0%［61/122 名］，以下同順），「感染症および寄生虫症」（43.1%［62/144 名］，49.2%［60/122 名］），及び「胃腸障害」（31.9%［46/144 名］，33.6%［41/122 名］）であった。基本語で比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で 10%以上）は，心不全（14.6%［21/144 名］，32.8%［40/122 名］），慢性心不全（5.6%［8/144 名］，10.7%［13/122 名］），上咽頭炎（23.6%［34/144 名］，29.5%［36/122 名］），及び便秘（15.3%［22/144 名］，

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8.2%［10/122 名］）であり，便秘を除き，発現割合はプラセボ群よりエンパグリフロジン群で低かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.3］。

全体集団と同様に，日本人集団で報告された有害事象は主に軽度又は中等度であった。高度の有害事象で最も多くみられたものは器官別大分類で「心臓障害」（11.8%［17/144 名］，15.6%［19/122 名］）であり，基本語では心不全（4.2%［6/144 名］，8.2%［10/122 名］）及び慢性心不全（2.1%［3/144 名］，4.9%［6/122 名］）であった。その他の高度な有害事象の発現割合は 2%未満（各群で 2 名以下）であり［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.4］，全体集団と異なる傾向はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，日本人集団ではエンパグリフロジン群でプラセボ群より高かった（10.4%［15/144 名］，4.9%［6/122 名］）が，両群ともに全体集団より低かった。最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は，器官別大分類で「心臓障害」（3.5%［5/144 名］，3.3%［5/122 名］）であり，発現割合は両群で同程度であった。その他の有害事象は複数の器官別大分類に広く分布して，明らかな群間差はみられなかった。基本語で最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は，心不全（1.4%［2/144 名］，2.5%［3/122 名］），心室細動（1.4%［2/144 名］，0%）及び認知障害（1.4%［2/144 名］，0%）であり，他はいずれも各群 1 名ずつの発現であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.6］。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断されたものは 4 件と少なく，本薬の投与に起因しない中止が多くを占めていた。さらに，この治験薬との因果関係ありと判断された事象はいずれも非重篤，軽度の事象であった。

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象で最もよくみられた器官別大分類は，「腎および尿路障害」（5.6%［8/144 名］，0.8%［1/122 名］），「代謝および栄養障害」（4.9%［7/144 名］，4.1%［5/122 名］），及び胃腸障害（4.2%［6/144 名］，0.8%［1/122 名］）であった。基本語でよくみられた因果関係ありと判定された有害事象は，脱水（2.8%［4/144 名］，0.8%［1/122 名］），頻尿（2.8%［4/144 名］，0%），便秘（2.1%［3/144 名］，0%），及び心不全（0%，2.5%［3/122 名］）であった。その他の因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は 2%未満（各群で 2 名以下）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.5］。エンパグリフロジン群で発現頻度の高かった事象は，本剤の添付文書に記載されている副作用と一致していた。

日本人集団でみられた有害事象のより詳細なデータは［CTD 2.7.4_2.2.1.1 項］参照。

5.1.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

1245.121 試験では，重篤な有害事象（死亡を含む）も患者集団の状態を反映していた。器官別大分類で最もよくみられた重篤な有害事象は，「心臓障害」（26.8%［500 名］，34.0%［634 名］），「感染症および寄生虫症」（7.5%［139 名］，7.3%［136 名］），及び「腎および尿路障害」（3.8%［71 名］，5.7%［107 名］）であった。基本語で最もよくみられた重篤な有害事象は，心不全（17.8%［332 名］，23.8%［444 名］），肺炎（2.8%［53 名］，3.3%［62 名］），及び心室性頻脈（3.0%

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

［55 名］，2.0%［37 名］）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.2］。AESI 及び特定の有害事象に関する重篤な事象は以下の5.1.2 項に示す。

1245.121 試験の日本人集団

日本人患者で最もよくみられた重篤な有害事象は，器官別大分類で「心臓障害」（26.4%［38/144 名］，49.2%［60/122 名］）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（8.3%［12/144 名］，5.7%［7/122 名］），「神経系障害」（5.6%［8/144 名］，4.1%［5/122 名］），及び「眼障害」（2.8%［4/144 名］，5.7%［7/122 名］）であった。基本語でよくみられた事象は，心不全（14.6%［21/144 名］，32.8%［40/122 名］），慢性心不全（5.6%［8/144 名］，10.7%［13/122 名］），心室性頻脈（4.2%［6/144 名］，2.5%［3/122 名］），譫妄（4.2%［6/144 名］，0.8%［1/122 名］），肺炎（3.5%［5/144 名］，1.6%［2/122 名］），及び心房細動（2.8%［4/144 名］，4.1%［5/122 名］）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.7］。日本人集団では，エンパグリフロジン群で譫妄の発現が多かったことを除き，全体集団と特に異なる傾向はみられなかった。日本人患者で報告された譫妄は，いずれも治験担当医師により因果関係が否定され，治験薬の投与中止には至らなかった。また，転帰が不明であった 1 名（播種性結核により死亡）を除き，治験薬を中止することなく回復が確認された。なお治験実施計画書により，譫妄は必ず重篤な有害事象として報告すると規定されていた。

日本人患者でみられた重篤な有害事象のより詳細なデータは［CTD 2.7.4_2.2.1.2 項］参照。

5.1.2 特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象

特定の医学的概念を表す AESI 及び特定の有害事象の解析を行った。特定の医学的概念に関連するすべての事象を網羅的に評価するために，AESI 及び特定の有害事象の解析は，治験担当医師の判断による事象，外部委員会の中央判定結果，SMQ，ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式（BIcMQ）（SMQ が存在しない場合に使用），及び／又はその他の定義の組合せを用いて行った。解析方法の詳細は，各試験の治験総括報告書に添付された試験統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.9，CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.1］に示した。

1245.121 試験の AESI 及び特定の有害事象の結果は，2 型糖尿病患者におけるエンパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと一貫していた（表5.1.2: 1）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表5.1.2: 1　特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象の要約（1245.121 試験）－TS

Category of AESIs and specific AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	192 (10.3)	9.02	175 (9.4)	8.13
Serious	95 (5.1)	4.31	59 (3.2)	2.63
Leading to discontinuation	16 (0.9)	0.71	15 (0.8)	0.66
Hepatic injury (narrow SMQs)	84 (4.5)	3.83	76 (4.1)	3.43
Serious	17 (0.9)	0.76	13 (0.7)	0.57
Leading to discontinuation	4 (0.2)	0.18	2 (0.1)	0.09
Up to 30 days after treatment discontinuation	88 (4.7)	3.85	82 (4.4)	3.55
Ketoacidosis (broad BIcMQ)	18 (1.0)	0.80	11 (0.6)	0.49
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA up to trial completion (investigator-defined)	10 (0.5)	0.39	13 (0.7)	0.51
Urinary tract infection (UTI; BIcMQ)	83 (4.5)	3.76	91 (4.9)	4.13
Complicated	15 (0.8)	0.67	19 (1.0)	0.84
Leading to discontinuation	6 (0.3)	0.27	8 (0.4)	0.35
Genital infection (BIcMQ)	12 (0.6)	0.53	31 (1.7)	1.38
Complicated	5 (0.3)	0.22	6 (0.3)	0.26
Leading to discontinuation	0		3 (0.2)	0.13
Volume depletion (narrow BIcMQ)	184 (9.9)	8.76	197 (10.6)	9.26
Hypotension (BIcMQ)	163 (8.7)	7.69	176 (9.4)	8.22
Serious	28 (1.5)	1.25	36 (1.9)	1.60
Leading to discontinuation	6 (0.3)	0.27	10 (0.5)	0.44
Symptomatic hypotension (investigator-defined)	103 (5.5)	4.75	106 (5.7)	4.83
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	28 (1.5)	1.25	27 (1.4)	1.20
In patients with T2DM[2)]	22/926 (2.4)	2.00	20/927 (2.2)	1.79
In patients with pre-diabetes[2)]	5/635 (0.8)	0.67	6/632 (0.9)	0.79
In patients without diabetes or pre-diabetes[2)]	1/302 (0.3)	0.26	1/304 (0.3)	0.27
Bone fracture (BIcMQ)	42 (2.3)	1.89	45 (2.4)	2.01
Serious	21 (1.1)	0.94	25 (1.3)	1.11
Leading to discontinuation	1 (0.1)	0.04	3 (0.2)	0.13
Up to trial completion	48 (2.6)	1.89	49 (2.6)	1.93
Urinary tract malignancy up to trial completion (BIcMQ)	7 (0.4)	0.27	9 (0.5)	0.35

AE：有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，LLA：下肢切断，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，T2DM：2 型糖尿病
1)　血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象
2)　事象が発現した患者数／部分集団に含まれる患者数（%）
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団での AESI 及び特定の有害事象の発現状況は，全体集団とおおむね類似しており，2 型糖尿病患者で知られている安全性プロファイルと一貫していた。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1245.25 試験のベースラインで心不全を合併していた患者の集団

1245.25 試験では，1245.121 試験で検討された「下肢切断に至る事象」，「低血圧（BIcMQ）」，及び「尿路の悪性腫瘍」の検討は行われなかったが，低血圧を含む「体液量減少（BIcMQ）」及び尿路の悪性腫瘍を含む「悪性腫瘍（BIcMQ）」の検討が行われた。腎機能低下，肝機能障害，尿路感染，性器感染，骨折，糖尿病性ケトアシドーシス，体液量減少，及び低血糖事象については，1245.121 試験と同様の基準で検討が行われた。

1245.25 試験のベースラインで心不全を合併していた集団での AESI の発現状況は 1245.25 試験の全体集団と一貫しており，性器感染を除き，AESI の発現率及び発現割合はエンパグリフロジン 10 mg 群，25 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。性器感染については，全体集団と同様に，エンパグリフロジン 10 mg 群及び 25 mg 群でプラセボ群より発現率及び発現割合が高かった［CTD 2.7.4_2.3.3 項］。

以下，1245.121 試験の全体集団及び日本人集団における AESI 及び特定の有害事象の結果について示す。

5.1.2.1 腎機能低下

「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。重篤な事象の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった。治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は両群で同程度であった（表5.1.2: 1）。血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍以上かつ基準値上限超に上昇した患者は，エンパグリフロジン群（22 名，1.2%）でプラセボ群（35 名，1.9%）より少なかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.1］。

また，腎機能は有効性評価項目としても解析したが，その結果から，エンパグリフロジンは eGFR の低下を遅らせ，腎の複合評価項目イベントの発現リスクを低下させることが示された（4.3.1.3 項）。

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団では，「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（9.0%［13/144 名］）とプラセボ群（9.0%［11/122 名］）で同程度であった。重篤な事象は，エンパグリフロジン群で 4 名（2.8%），プラセボ群で 2 名（1.6%）に報告され，治験薬の投与中止に至った事象はエンパグリフロジン群で 1 名（0.7%），プラセボ群で 0 名に報告された。また，血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍以上かつ基準値上限超に上昇した患者は，エンパグリフロジン群で 2 名（1.4%），プラセボ群で 4 名（3.3%）にみられた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.1.2］。

日本人患者での腎機能低下に関する詳細なデータは［CTD 2.7.4_2.2.2.1 項］参照。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.1.2.2 肝障害

「狭域 SMQ に基づく肝障害」の事象，並びにその中で重篤な有害事象として報告された事象，及び治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は，両群で同程度であった（表5.1.2: 1）。独立した臨床イベント委員会によって治験薬と「関連の可能性あり」と判定された肝イベントは，エンパグリフロジン群で 6 名（0.3%），プラセボ群で 4 名（0.2%）に報告された。エンパグリフロジン群の 1 名の肝障害は，治験薬と「おそらく関連あり」と判定された。この患者は，肝機能に悪影響を及ぼすことが知られているアトルバスタチンを併用しており，アトルバスタチンは肝障害の発現から約 1 週間後に中止された。治験薬と「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判定された全症例の交絡因子を含む詳細情報は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.2］に示した。

肝機能関連の臨床検査値や肝酵素の上昇に，意味のある群間差はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.2］。

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団では，「肝障害（狭域 SMQs）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（10.4%［15/144 名］）でプラセボ群（7.4%［9/122 名］）よりわずかに高かった。100 人・年あたりの発現率（7.96，5.31）は全体集団（3.43，3.83）に比べてやや高かったが，プラセボ群でも日本人患者で高い傾向がみられた。重篤な事象の発現割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であり（2.8%［4/144 名］，2.5%［3/122 名］），治験薬の投与中止に至った事象はいずれの群でも報告されなかった。また，肝酵素の上昇や肝機能関連の臨床検査値でも特に意味のある群間差はみられなかった［CTD 2.7.4_2.2.2.2 項］。

5.1.2.3 ケトアシドーシス

広域及び狭域の BIcMQ を用いて，ケトアシドーシス関連の事象を検討した。狭域の BIcMQ に基づくケトアシドーシスは特定されなかった（表5.1.2: 1）。広域の BIcMQ に基づくケトアシドーシスは，臨床イベント委員会により判定され，ケトアシドーシスであると確定された事象はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.3］。

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団では，「ケトアシドーシス（広域 BIcMQ）」がエンパグリフロジン群で 1 名（0.7%）に発現し，プラセボ群での発現はなかった。エンパグリフロジン群で報告された事象は，基本語で代謝性アシドーシスであり，重篤な AESI として報告されたが，心肺停止によるもので，ケトアシドーシスではないとコメントされ，治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。臨床イベント委員会でも，本事象はケトアシドーシスではないと判定された［CTD 2.7.4_2.2.2.3 項］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.1.2.4 下肢切断に至る事象

治験薬投与中又は治験完了までに下肢切断に至った有害事象の発現はまれであり，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった（表5.1.2: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.4］）。

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団では，下肢切断に至る事象は治験完了までいずれの投与群でも発現しなかった［CTD 2.7.4_2.2.2.4 項］。

5.1.2.5 尿路感染

「尿路感染（狭域サブ BIcMQ）」の事象，並びにその中で複雑性事象として報告された事象，及び治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は，両群で同程度であった（表5.1.2: 1）。治験担当医師の判断による急性腎盂腎炎はエンパグリフロジン群1名（0.1%）及びプラセボ群4名（0.2%）にみられ，治験担当医師の判断による尿路感染に起因する敗血症（尿路敗血症）はエンパグリフロジン群 5 名（0.3%）及びプラセボ群 1 名（0.1%）にみられた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.5］。

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団では，「尿路感染（狭域サブ BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（4.9%［7/144 名］）でプラセボ群（0.8%［1/122 名］）より高かったが，全体集団のエンパグリフロジン群と同程度であった。また，報告された事象は，ほとんどが軽度の事象であり，治験薬の投与中止に至った事象はなかった。複雑性尿路感染は各群 1 名の発現であった（0.7%［1/144 名］，0.8%［1/122 名］）。治験担当医師の判断による急性腎盂腎炎は，エンパグリフロジン群で 0 名，プラセボ群で 1 名（0.8%）に報告され，尿路性敗血症はいずれの投与群でも発現しなかった［CTD 2.7.4_2.2.2.5 項］。

5.1.2.6 性器感染

「性器感染（狭域 BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より高かった（表5.1.2: 1）。性器感染は男女ともに発現し，2 型糖尿病の有無によらなかった。複雑性性器感染及び治験薬の投与中止に至った事象の発現割合に，意味のある群間差はみられなかった（表5.1.2: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.6］）。

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団では，「性器感染（狭域 BIcMQ）」は，エンパグリフロジン群で 1 名（0.7%）に発現し，プラセボ群では発現しなかった。エンパグリフロジン群で報告された事象は，複雑性事象ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった［CTD 2.7.4_2.2.2.6 項］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.1.2.7 体液量減少及び低血圧

「体液量減少（狭域 BIcMQ）」（10.6%［197 名］，9.9%［184 名］）及び「低血圧（BIcMQ）」（9.4%［176 名］，8.7%［163 名］）の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群と比べて数値的に高かった（表5.1.2: 1）。このわずかな発現割合の増加は，臨床的に意味のあるものではないと考えられた。臨床的に重要な低血圧イベントに相当すると考えられる，治験担当医師の判断による症候性低血圧事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（5.7%［106 名］）とプラセボ群（5.5%［103 名］）で同程度であった（表5.1.2: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.7］）。さらに，1245.121 試験では，血圧に重要な変化もみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.3.4］。

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団では，「体液量減少（狭域 BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ）」の発現割合は，全体集団と同様に，エンパグリフロジン群でプラセボ群よりわずかに高かった（11.8%［17/144 名］vs 9.0%［11/122 名］，及び 6.3%［9/144 名］vs 4.1%［5/122 名］）。このうち，治験薬の投与中止に至った事象はなかった。重篤な事象は，エンパグリフロジン群で 3 名（2.1%）にみられ，プラセボ群ではみられなかった。これらの重篤な有害事象（基本語で脱水，失神，起立性低血圧）は，一時的な休薬，又は治験薬の投与を継続しながら回復した。

治験担当医師の判断による症候性低血圧事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 3.5%（5/144 名），プラセボ群で 1.6%（2/122 名）であり，その 100 人・年あたりの発現率（2.61，1.13）は全体集団（4.83，4.75）に比べて両群とも低く，特に日本人で症候性低血圧の発現が高いことはなかった［CTD 2.7.4_2.2.2.7 項］。

5.1.2.8 低血糖

低血糖事象（confirmed hypoglycaemic events）の発現割合は，全体集団でもベースラインの糖尿病状態別でも，投与群間で同程度であった（表5.1.2: 1）。

2 型糖尿病の非合併患者において，介助を必要とする重度の低血糖事象（治験担当医師の判断による）は発現せず（表5.1.2: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.8］），2 型糖尿病の非合併患者において HbA1c 又は空腹時血糖に意味のある変化がみられなかったことと一致していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.8］。

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団では，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現割合は，全体集団と同様に，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった（1.4%［2/144 名］，2.5%［3/122 名］）。介助を必要とする重度の低血糖（治験責任医師の判断による）は，エンパグリフロジン群では発現せず，プラセボ群で 1 名（0.8%）に発現した［CTD 2.7.4_2.2.2.8 項］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.1.2.9 骨折

「骨折（BIcMQ）」の発現割合は投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止に至った事象や重篤な有害事象として報告された事象の発現割合についても，また治験完了までの事象を含めた場合でも意味のある群間差は認められなかった（表5.1.2: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.9］）。

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団では，「骨折（BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群で 5.6%（8/144 名），プラセボ群で 3.3%（4/122 名）であった。100 人・年あたりの発現率（4.19, 2.30）は全体集団（2.01, 1.89）に比べてやや高かった。重篤な事象の発現は両群ともわずかであり（1.4%［2/144 名］，0.8%［1/122 名］），治験薬の投与中止に至った事象はなかった［CTD 2.7.4_2.2.2.9 項］。

5.1.2.10 尿路の悪性腫瘍

治験薬投与中又は治験完了までに尿路の悪性腫瘍の発現はまれであり，投与群間で同程度であった（表5.1.2: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.10］）。

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団では，尿路の悪性腫瘍は治験完了までエンパグリフロジン群では発現せず，プラセボ群で 1 名に発現した［CTD 2.7.4_2.2.2.10 項］。

5.1.3 臨床検査値の評価

治験薬の最終投与後 3 日以内に測定した安全性臨床検査値を治験薬投与中（on-treatment）の値と定義した。ただし，1245.121 試験では，血清クレアチニン値及び eGFR は，血漿量の急速な変化を反映するため，治験薬の最終投与後 1 日以内に測定した値を治験薬投与中（on-treatment）の値と定義した。eGFR の変化については，腎の有効性評価項目とともに4.3.1.3 項に示した。

1245.121 試験の全体集団

ヘモグロビン値及びヘマトクリット値は，エンパグリフロジン群で増加したが，フォローアップ時（治験薬投与終了から約 30 日後）にはベースライン値のレベル近くまで戻った。一方，プラセボ群ではほとんど変化がなかった。尿酸値は，エンパグリフロジン群で減少したが，その後フォローアップ時にはベースライン値のレベル近くまで戻った。その他の安全性臨床検査項目では，重要な変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3］。

1245.121 試験の日本人集団

日本人集団での臨床検査値の評価結果は，全体集団の結果と一貫していた［CTD 2.7.4_3.2 項］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1245.25 試験

1245.25 試験のベースラインで心不全を合併していた集団では検討していないが，全体集団では，1245.121 試験と同様の傾向が認められた［CTD 2.7.4_3.3 項］。

5.1.4 バイタルサイン

治験薬の最終投与後 1 日以内に測定した血圧及び心拍数を治験薬投与中（on-treatment）の値と定義した。バイタルサインや 12 誘導心電図の所見に臨床的に重要な変化が認められた場合は有害事象としても報告された。

1245.121 試験の全体集団

血圧（SBP 及び DBP）及び心拍数／脈拍数に，意味のある変化は認められなかった。ベースライン以降の新たな ECG 所見の発現についても，投与群間で重要な違いは認められなかった。自然流産が有害事象として 1 名に報告された以外に，妊娠の報告はなかった［CTD 2.7.4_4 項］。

1245.121 試験の日本人集団

日本人患者での血圧，心拍数／脈拍数及び ECG の評価結果は，全体集団の結果と一貫していた。

1245.25 試験

1245.25 試験のベースラインで心不全を合併していた集団では検討していないが，全体集団では，血圧（SBP 及び DBP）は有効性評価項目として評価され，プラセボ群と比べてエンパグリフロジン群で SBP 及び DBP の低下が認められたが，低血圧，起立性低血圧，及び失神の発現は少なく，投与群間に違いはみられなかった。プラセボ群と比べてエンパグリフロジン群で心拍数の増加はみられなかった。また，いずれの投与群でも ECG に臨床的に意味のある変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 12.4］。

5.1.5 特別な患者集団における安全性

人口統計学的及びベースライン特性別に，有害事象のサブグループ解析を行った。検討した背景因子には，年齢，性別，人種，地域，民族，ベースラインの糖尿病の状態，ベースラインの eGFR 値，ベースラインの血圧，及びベースラインでの特定の心不全治療薬の使用が含まれた。

1245.121 試験において，ベースラインの 2 型糖尿病の状態別（5.1.5.1 項）及び eGFR カテゴリー別（eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者を含む，5.1.5.2 項）を含むすべて部分集団で，全体集団でみられた有害事象プロファイルと一貫した傾向がみられた。また，ベースラインで血圧がコントロールされている患者とされていない患者，RAS 阻害薬や利尿薬などの特定の心不全治療薬を使用している患者と使用していない患者で，腎関連の有害事象や，低血圧を含む体液量減少の有害事象の発現状況に意味のある違いはみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.4］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1245.121 試験の日本人集団でも，全体集団と同じカテゴリーで有害事象のサブグループ解析を行った結果，日本人集団全体と一貫した傾向が認められた［CTD 2.7.4_5.1 項，5.2 項］。

5.1.5.1 ベースラインの糖尿病の状態

1245.121 試験において，ベースラインの 2 型糖尿病の合併有無別の有害事象プロファイルは，全体集団の有害事象プロファイルと一貫していた（表5.1.5.1: 1）。2 型糖尿病を合併していなかった患者をさらに前糖尿病と非糖尿病に分けた場合でも，有害事象プロファイルは全体集団と一貫していた［CTD 2.7.4_5.1.4 項］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表5.1.5.1: 1　ベースラインの糖尿病の状態別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験，全体集団）－TS

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
With T2DM	926 (100.0)		927 (100.0)	
Any AE	741 (80.0)	177.31	716 (77.2)	150.97
Leading to discont. of study medication	176 (19.0)	15.82	175 (18.9)	15.58
SAEs	457 (49.4)	57.62	397 (42.8)	45.10
Acute renal failure (narrow SMQ)	98 (10.6)	9.29	98 (10.6)	9.20
Hepatic injury (SMQ)	51 (5.5)	4.71	46 (5.0)	4.19
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	9 (1.0)	0.70	12 (1.3)	0.94
Urinary tract infection (BIcMQ)	49 (5.3)	4.47	52 (5.6)	4.74
Genital infection (BIcMQ)	4 (0.4)	0.36	18 (1.9)	1.62
Volume depletion (narrow BIcMQ)	84 (9.1)	7.99	103 (11.1)	9.68
Hypotension (BIcMQ)	72 (7.8)	6.78	91 (9.8)	8.51
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	22 (2.4)	2.00	20 (2.2)	1.79
Bone fracture (BIcMQ)	26 (2.8)	2.36	20 (2.2)	1.79
Without T2DM	937 (100.0)		936 (100.0)	
Any AE	722 (77.1)	156.10	704 (75.2)	147.19
Leading to discont. of study medication	152 (16.2)	13.46	147 (15.7)	12.97
SAEs	439 (46.9)	52.76	375 (40.1)	42.62
Acute renal failure (narrow SMQ)	94 (10.0)	8.74	77 (8.2)	7.07
Hepatic injury (SMQ)	33 (3.5)	2.97	30 (3.2)	2.69
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	1 (0.1)	0.08	1 (0.1)	0.08
Urinary tract infection (BIcMQ)	34 (3.6)	3.06	39 (4.2)	3.52
Genital infection (BIcMQ)	8 (0.9)	0.71	13 (1.4)	1.15
Volume depletion (narrow BIcMQ)	100 (10.7)	9.54	94 (10.0)	8.84
Hypotension (BIcMQ)	91 (9.7)	8.61	85 (9.1)	7.93
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	6 (0.6)	0.53	7 (0.7)	0.62
Bone fracture (BIcMQ)	16 (1.7)	1.42	25 (2.7)	2.23

AE：有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，LLA：下肢切断，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SMQ：MedDRA 標準検索式，T2DM：2 型糖尿病

1)　血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.4.5

1245.121 試験の日本人集団においても，ベースラインの糖尿病の状態別の有害事象プロファイルは日本人集団全体の有害事象プロファイルと一貫しており，全体集団と異なる傾向はみられなかった［CTD 2.7.4_5.1.4 項］。

5.1.5.2　ベースラインの eGFR

1245.121 試験において，ベースラインの eGFR カテゴリー別の有害事象プロファイルは，全体集団の有害事象プロファイルと一貫していた（表5.1.5.2: 1）。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表5.1.5.2: 1　ベースラインの eGFR 値別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験，全体集団）－TS

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
eGFR ≥90 mL/min/1.73m²	220 (100.0)		229 (100.0)	
Any AE	156 (70.9)	131.02	155 (67.7)	110.87
Leading to discont. of study medication	25 (11.4)	9.08	30 (13.1)	10.52
SAEs	94 (42.7)	47.07	72 (31.4)	30.45
Acute renal failure (narrow SMQ)	13 (5.9)	4.89	7 (3.1)	2.45
AEs leading to LLA (up to trial completion)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	12 (5.5)	4.49	4 (1.7)	1.41
Genital infection (BIcMQ)	2 (0.9)	0.73	2 (0.9)	0.71
Volume depletion (narrow BIcMQ)	18 (8.2)	6.89	18 (7.9)	6.55
Hypotension (BIcMQ)	16 (7.3)	6.10	18 (7.9)	6.55
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	4 (1.8)	1.47	3 (1.3)	1.05
Bone fracture (BIcMQ)	6 (2.7)	2.22	4 (1.7)	1.40
eGFR 60 to <90 mL/min/1.73m²	738 (100.0)		740 (100.0)	
Any AE	560 (75.9)	152.79	548 (74.1)	141.23
Leading to discont. of study medication	108 (14.6)	12.07	111 (15.0)	12.37
SAEs	343 (46.5)	52.87	278 (37.6)	38.92
Acute renal failure (narrow SMQ)	62 (8.4)	7.25	54 (7.3)	6.27
AEs leading to LLA (up to trial completion)	3 (0.4)	0.30	5 (0.7)	0.49
Urinary tract infection (BIcMQ)	22 (3.0)	2.49	36 (4.9)	4.09
Genital infection (BIcMQ)	6 (0.8)	0.67	14 (1.9)	1.57
Volume depletion (narrow BIcMQ)	63 (8.5)	7.39	69 (9.3)	8.12
Hypotension (BIcMQ)	55 (7.5)	6.39	63 (8.5)	7.39
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	12 (1.6)	1.35	8 (1.1)	0.89
Bone fracture (BIcMQ)	9 (1.2)	1.01	13 (1.8)	1.46
eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m²	467 (100.0)		433 (100.0)	
Any AE	361 (77.3)	150.85	344 (79.4)	163.61
Leading to discont. of study medication	83 (17.8)	14.44	75 (17.3)	14.37
SAEs	225 (48.2)	52.69	188 (43.4)	47.00
Acute renal failure (narrow SMQ)	49 (10.5)	8.93	39 (9.0)	7.82
AEs leading to LLA (up to trial completion)	4 (0.9)	0.61	3 (0.7)	0.50
Urinary tract infection (BIcMQ)	15 (3.2)	2.64	23 (5.3)	4.54
Genital infection (BIcMQ)	3 (0.6)	0.52	6 (1.4)	1.15
Volume depletion (narrow BIcMQ)	46 (9.9)	8.56	55 (12.7)	11.30
Hypotension (BIcMQ)	40 (8.6)	7.35	50 (11.5)	10.16
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	2 (0.4)	0.35	7 (1.6)	1.34
Bone fracture (BIcMQ)	12 (2.6)	2.10	16 (3.7)	3.10

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表5.1.5.2: 1 ベースラインの eGFR 値別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験，全体集団）－TS（続き）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m²	348 (100.0)		345 (100.0)	
Any AE	307 (88.2)	237.46	265 (76.8)	153.16
Leading to discont. of study medication	85 (24.4)	20.83	73 (21.2)	17.59
SAEs	183 (52.6)	63.21	159 (46.1)	50.87
Acute renal failure (narrow SMQ)	52 (14.9)	13.85	50 (14.5)	13.07
AEs leading to LLA (up to trial completion)	3 (0.9)	0.62	4 (1.2)	0.85
Urinary tract infection (BIcMQ)	30 (8.6)	7.50	16 (4.6)	3.96
Genital infection (BIcMQ)	1 (0.3)	0.24	8 (2.3)	1.96
Volume depletion (narrow BIcMQ)	42 (12.1)	11.34	36 (10.4)	9.20
Hypotension (BIcMQ)	39 (11.2)	10.48	33 (9.6)	8.38
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	7 (2.0)	1.71	4 (1.2)	0.97
Bone fracture (BIcMQ)	12 (3.4)	2.95	9 (2.6)	2.18
eGFR <30 mL/min/1.73m²	89 (100.0)		115 (100.0)	
Any AE	78 (87.6)	306.77	108 (93.9)	268.49
Leading to discont. of study medication	26 (29.2)	29.61	33 (28.7)	24.34
SAEs	50 (56.2)	84.31	75 (65.2)	78.45
Acute renal failure (narrow SMQ)	16 (18.0)	19.13	25 (21.7)	20.03
AEs leading to LLA (up to trial completion)	0		1 (0.9)	0.63
Urinary tract infection (BIcMQ)	4 (4.5)	4.55	12 (10.4)	9.32
Genital infection (BIcMQ)	0		1 (0.9)	0.73
Volume depletion (narrow BIcMQ)	15 (16.9)	19.46	19 (16.5)	15.33
Hypotension (BIcMQ)	13 (14.6)	16.57	12 (10.4)	9.47
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	3 (3.4)	3.50	5 (4.3)	3.69
Bone fracture (BIcMQ)	3 (3.4)	3.45	3 (2.6)	2.20

AE：有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，LLA：下肢切断，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SMQ：MedDRA 標準検索式
1) 血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.4.6

1245.121 試験の日本人集団においても，ベースラインの eGFR カテゴリー別の有害事象プロファイルは日本人集団全体の有害事象プロファイルと一貫しており，全体集団と異なる傾向はみられなかった［CTD 2.7.4_5.1.5 項］。

5.1.6 特別な状況下における安全性

5.1.6.1 薬物相互作用

エンパグリフロジンの薬物間相互作用は最新の添付文書を参照のこと。エンパグリフロジンの薬物間相互作用は，心不全患者で特に検討しなかった。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.1.6.2 妊娠および授乳時の使用

妊娠及び授乳時のエンパグリフロジンの使用については最新の添付文書及び［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料第 2 部］を参照のこと。エンパグリフロジンの妊娠及び授乳時の使用は，心不全患者で特に検討しなかった。

5.1.6.3 過量投与

エンパグリフロジンの過量投与については［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料第 2 部］を参照のこと。エンパグリフロジンの過量投与は，心不全患者で特に検討しなかった。

5.1.6.4 薬物乱用

エンパグリフロジンは規制物質ではない。エンパグリフロジンの乱用について心不全患者で特に検討しなかった。

5.1.6.5 離脱症状及び反跳現象

エンパグリフロジン投与での離脱症状及び反跳現象は，心不全患者で特に検討しなかった。

1245.121 試験では，ヘモグロビン値，ヘマトクリット値，及び尿酸値は，治験薬最終投与の 30 日後のフォローアップ来院時にベースライン値のレベル近くまで戻った（5.1.3 項）。eGFR 値は，投与開始直後に低下がみられたが，フォローアップ来院時にベースライン近くまで回復した（表 4.3.1.3.2: 1）。1245.25 試験でも同様の傾向がみられた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 12.3.1，11.1.2.8.3］。

5.1.6.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

エンパグリフロジン投与による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は，心不全患者で特に検討しなかった。

症候性低血圧の発現が，エンパグリフロジンの投与により増加することはなかった（5.1.2.7 項）。また，糖尿病合併の有無にかかわらず，低血糖の発現が増加することはなかった（5.1.2.8 項）。MedDRA 基本語の交通事故は，1245.121 試験でエンパグリフロジン群 7 名（0.4%），プラセボ群 3 名（0.2%）に報告された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 2］。1245.25 試験では，MedDRA 基本語の交通事故の発現はすべての投与群で同程度であった（エンパグリフロジン 10 mg 群 11 名［0.5%］，25 mg 群 15 名［0.6%］，プラセボ群 11 名［0.5%］）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 2］。

5.1.7 特定された副作用の要約

2 型糖尿病患者での臨床試験及び市販後データに基づくエンパグリフロジンの副作用は，最新の添付文書に記載されている。駆出率が低下した心不全患者において，新たな副作用は特定されなかった。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.2 市販後データ

2 型糖尿病患者での市販後データは定期的ベネフィット・リスク評価報告書（PBRER）［CTD 5.3.6-01］及び新医療用医薬品に関する安全性定期報告書［CTD 5.3.6-02］を参照のこと。

なお，エンパグリフロジンは 2 型糖尿病を有していない慢性心不全患者での使用は承認されていないため，当該患者での市販後の使用経験はない。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

慢性心不全は，心臓が様々な組織の代謝需要を満たすための十分な血液供給を行うことができないこと，又は心ポンプ機能の代償機転が破綻して心臓が十分な血液供給を行うことができないことによって特徴づけられる進行性の症候群である。症状には，呼吸困難（息切れ），浮腫（体組織内に体液が溜まる），持続的な咳と喘鳴（肺に体液が溜まるため），疲労感又は疲労，食欲減退又は悪心，錯乱，失見当識，及び心拍数増加が含まれる。日本の急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）［CTD 5.4-68_R20-3363］では，心不全は「なんらかの心臓機能障害，すなわち，心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果，呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し，それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義されている。

世界的には，心不全の有病率は 1～2%であり，2017 年時点で 6,400 万人以上が心不全に罹患している［CTD 5.4-58_R20-0763，CTD 5.4-53_R19-2258］。米国だけでも有病率は 570 万人で，2011 年時点で年間 87 万人の新規患者がいる［CTD 5.4-50_R19-2238］。心不全は早期死亡と頻繁な入院に関連している。心不全は死亡例 9 人に 1 人の死亡原因であり，診断時点で 5 年生存率は約 50%と推定されている［CTD 5.4-06_P16-03952］。心不全は 65 歳以上の患者の入院原因の第一位である［CTD 5.4-49_R19-2235］。米国では，年間 100 万人以上の患者が心不全を主因として入院している［CTD 5.4-05_P16-03760］。

日本では，生活習慣の欧米化に伴う虚血性心疾患の増加，高齢化による高血圧や弁膜症患者の増加といった循環器疾患における疾病構造の変化は，心不全患者増加の大きな要因となっている［CTD 5.4-66_R20-3356］。日本では，人口の減少と 65 歳以上の老年人口割合の急増が予測されているなか，日本で実施された心不全患者数の予測に関する疫学研究では，2030 年に心不全患者は 130 万人に達すると推計されている。日本において 2018 年の 1 年間における死因別死亡総数のうち，心疾患（高血圧性を除く）は約 20 万人で，全体の 15.3%を占めており，悪性新生物（がん）に次いで 2 番目に多く，心不全で死亡した患者は約 8 万人であり，心疾患（高血圧性を除く）で死亡した患者の 40%を占めた［CTD 5.4-63_R20-3353］。

心不全患者は LVEF の測定値によって分類され，LVEF が 40%以下の患者は HFrEF，40%を超える患者は HFpEF とされている。LVEF が 40%以上 50%未満の患者は，多くの臨床試験［CTD 5.4-47_R19-2196］やレジストリー［CTD 5.4-48_R19-2197，CTD 5.4-46_R19-2195］では HFpEF と考えられているが，最近では，このグループを区別して分類するために「mid-range」EF の心不全という用語が導入されている［CTD 5.4-07_P16-05920］。

心不全患者における HFrEF の相対的な有病率は約 50%であるが［CTD 5.4-29_R16-1528］，HFpEF の有病率は増加する傾向がみられている［CTD 5.4-51_R19-2239］。

心不全は，死亡や入院のリスクが高い［CTD 5.4-43_R19-2188，CTD 5.4-44_R19-2189］ことに加えて，生活の質のあらゆる面に大きな影響を与え，特に患者の移動や通常の活動に大きな影響を

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

与えることが示されている［CTD 5.4-52_R19-2240, CTD 5.4-45_R19-2191, CTD 5.4-42_R19-2187］。QOL スコアの低値は，死亡や入院の増加の独立した予測因子である［CTD 5.4-36_R17-0953，CTD 5.4-38_R17-1875］。治療ガイドラインに基づいた薬物治療にもかかわらず，心不全患者の QOL は依然として大きく損なわれている［CTD 5.4-52_R19-2240］。

さらに，心臓と腎臓は共同で血行動態のコントロールの維持を担っており，心疾患又は腎疾患を発症すると，これらの器官が互いに補い合う能力が低下し，そのため片方の器官の機能障害がもう一方の器官の機能障害を引き起こすことがある（「心腎症候群」と呼ばれる：［CTD 5.4-35_R16-2752，CTD 5.4-02_P14-02576］）。心腎症候群患者の予後は，心血管アウトカムと腎アウトカムのいずれも不良である。一方，こうした患者の治療は，腎機能異常関連の副作用により限られている（RAS 阻害薬や利尿薬など）［CTD 5.4-25_R13-4387］。

したがって，心不全関連入院及び死亡のリスクを低下させ，腎機能を維持し，QOL を改善できる新たな治療法に対するニーズは高い。

6.1.2 現行の治療

HFrEF 患者に対して推奨されている治療法には，ACE 阻害薬，ARB，ARNi，β 遮断薬，MRA，及び ICD や CRT のような植込み型デバイスの使用が含まれており，これらはすべて HFrEF 患者の死亡率を減少させることが示されている［CTD 5.4-07_P16-05920］。

それにもかかわらず，死亡率（HHF 後 1 年時点で 37.5%）及び再入院率（HHF 後 1 年時点で 59.6%）は依然として高く［CTD 5.4-32_R16-2217］，退院後 90 日以内の再入院が 30%を占めている［CTD 5.4-28_R16-1527］。さらに，HFrEF 患者では治療ガイドラインに沿った標準的なケアを行っても，一般的な QOL と疾患特異的な QOL の双方が深刻な影響を受けている［CTD 5.4-56_R19-3125］。現行の治療法は，用量漸増が必要なものや，腎機能異常，低血圧，高カリウム血症などの重篤な副作用を伴うものがあり，忍容性が高くないものもある［CTD 5.4-07_P16-05920］。なお，2020 年 5 月には，別の SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジンが 2 型糖尿病合併の有無にかかわらず，HFrEF の治療薬として米国で承認された。急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）では，1245.25 試験及び他の SGLT2 阻害薬のアウトカム試験の結果から，心不全予防のための危険因子に対する介入の推奨として，心血管病既往のある 2 型糖尿病患者に対してエンパグリフロジンが，他の SGLT2 阻害薬であるカナグリフロジンと共に推奨され，さらに心不全を合併した糖尿病に対する治療としてもエンパグリフロジンはカナグリフロジンと共に推奨されている［CTD 5.4-68_R20-3363］。

HFpEF 患者については，現在のガイドラインによると，死亡率を低下させる治療法は示されていない。HFpEF の管理には，通常，利尿剤によるうっ血症状のコントロール及び併存疾患の治療が含まれる［CTD 5.4-07_P16-05920］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6.2 ベネフィット

大規模なランダム化，プラセボ対照，二重盲検，心血管アウトカム試験である 1245.121 試験の結果，慢性心不全（HFrEF）患者へのエンパグリフロジン投与のベネフィットは，心血管死又は HHF のリスク低下，腎機能低下の抑制，及び心不全症状の重症度改善にみられた。詳細を表6.2: 1に要約した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表6.2: 1 慢性心不全（HFrEF）患者におけるエンパグリフロジンの主要なベネフィット（1245.121 試験）

ベネフィット	評価項目［単位］	エンパグリフロジン 10 mg 対プラセボ	根拠の強さ	不確実性／制約
心血管死及び HHF のリスク低下	1）心血管死又は HHF の初回発現までの期間 2）HHF の発現（初回及び再発）	1）Cox 回帰，HR 0.75，95.04% CI：0.65～0.86 2）Joint frailty モデル，HR 0.70，95.04% CI：0.58～0.85	• 検証的な 1）主要評価項目 2）重要な副次評価項目である。 • 臨床的及び社会的に重要なアウトカムである。 • 独立した専門家によって盲検下で判定された。 • 群間比較は 1）p<0.0001，2）p=0.0003 であった。 • ITT の原則に基づき解析された。 • 生存状況は 99.4%の患者から得られ，98.9%の患者で主要評価項目が追跡された。 • 患者は心不全の標準的な治療を受けていた（約 20%の患者は ARNi を使用）。 • 追跡期間の中央値（Q1，Q3）は 1.31 年（0.86，1.75）であった。 • 臨床的に意味のある，1）25%の相対的なリスク低下，及び NNT が 19 と低値であり，2）30%の相対的なリスク低下がみられた。 • いずれの評価項目も，効果は早期にみられ，治験期間を通して維持された。 • いずれの評価項目も，感度分析で頑健性が示された。 • 主要評価項目の 2 つの構成要素（心血管死までの期間及び初回 HHF までの期間）でいずれも，エンパグリフロジンのほうが良い傾向がみられた。 • 2 型糖尿病合併の有無にかかわらず結果は一貫していた。 • 全原因入院で名目上有意で好ましい結果がみられた。 • 心血管疾患を合併する 2 型糖尿病患者を対象とした 1245.25 試験で一貫した傾向がみられた（1245.25 試験，図6.2: 1）。	

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表6.2: 1 慢性心不全（HFrEF）患者におけるエンパグリフロジンの主要なベネフィット（1245.121 試験）（続き）

腎機能の低下抑制	eGFR のベースラインからの変化の傾き［mL/min/1.73m^2/年］	ランダム切片ランダム係数モデル，傾き 1.733，99.9% CI：0.669～2.796	• 検証的な重要な副次評価項目である。 • 群間比較は p<0.0001 であった。 • エンパグリフロジン群ではプラセボ群と比べて eGFR の傾きが一様にシフトし，集団全体にプラセボに対するエンパグリフロジンの効果が示された。 • 2 型糖尿病合併の有無別の部分集団，ベースラインの eGFR カテゴリー別の部分集団を含むすべての部分集団で，結果は一貫していた。 • eGFR の低下速度（長期的傾き）をサロゲートエンドポイントとすることの妥当性は過去に評価されており，臨床試験における腎疾患悪化のサロゲートエンドポイントとしての使用基準を満たしている［CTD 5.4-17_P19-06054，CTD 5.4-54_R19-2313］。 • これまでの評価に基づき，観察された 1.7 mL/min/1.73m^2/年の投与群間差は臨床的に意味があり，患者にとって重要である［CTD 5.4-17_P19-06054］。 • 探索的な複合評価項目である腎アウトカム（重度の eGFR 低下，慢性透析，及び腎移植）の結果により支持された。 • あらかじめ規定したその他すべての探索的な腎アウトカムの評価項目において，死亡と組み合わせた場合を含め，エンパグリフロジン群で結果が良かったことにより支持された。 • エンパグリフロジン群における eGFR の初期の低下は可逆的であり，ベースラインと投与中止後 30 日の eGFR 値を比べると eGFR の低下はエンパグリフロジン群よりプラセボ群で大きかった。 • 心血管疾患を合併する 2 型糖尿病患者を対象とした 1245.25 試験で一貫した結果が得られた（表6.2: 2，図6.2: 2）。	• eGFR の傾きは腎疾患悪化の臨床アウトカムのサロゲート指標 • 裏付けとなる腎の臨床アウトカムは探索的な評価項目

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表6.2: 1　慢性心不全（HFrEF）患者におけるエンパグリフロジンの主要なベネフィット（1245.121 試験）（続き）

心不全症状の重症度の改善	ベースラインから 52 週時までの KCCQ CSS の変化量［ポイント］	MMRM 調整平均スコア 1.75, 95% CI： 0.51～2.99	• あらかじめ規定した副次評価項目である。 • 患者の視点から最も対処が困難な側面を反映した指標である。 • 心不全に特異的な臨床上の変化を反映する［CTD 5.4-39_R17-2687］。 • KCCQ OSS の減少は心血管死又は入院のリスク上昇と関連することが過去に示されている［CTD 5.4-38_R17-1875］。 • スコアの改善は初回評価時（12 週時）の早期から認められ，最終評価時（52 週時）まで持続した。 • エンパグリフロジン群では，臨床的に意味のある改善（5 ポイント以上）がみられた奏効例が多く［CTD 5.4-37_R17-1226，CTD 5.4-40_R17-3097］，臨床的に意味のある悪化（5 ポイント以上）がみられた患者は少なかった。 • 関連する KCCQ ドメイン及びその他の要約スコアでも同様の傾向がみられた。 • NYHA 心機能分類の改善がみられた患者がエンパグリフロジン群で多かったことにより支持された。	• 探索的な評価項目

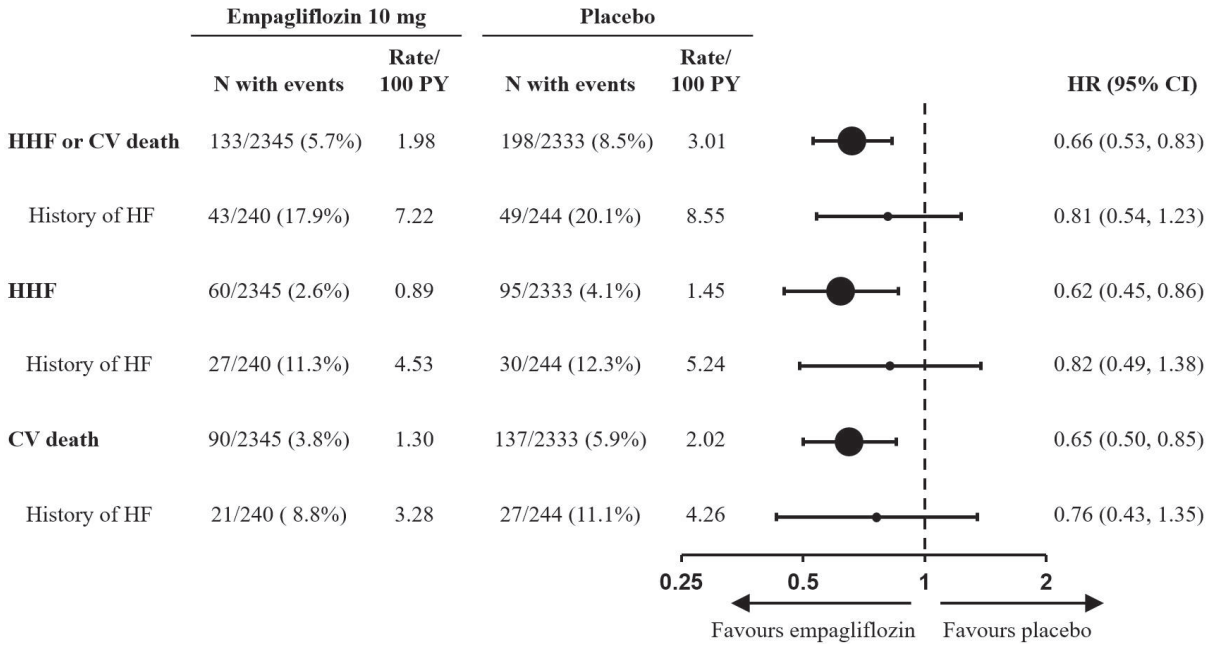
Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

心不全アウトカムに関連する結果の 1245.25 試験のデータを含めた考察

1245.121 試験では，主要評価項目の結果から，エンパグリフロジンが HFrEF 患者の心血管死及び HHF のリスクを低下させる，臨床的に意味のある統計学的に有意なベネフィットを有することが示された。

1245.121 試験の主要評価項目の構成要素の 1 つである HHF の初回発現のリスクに対するエンパグリフロジンの効果は良好で，名目上有意であった（HR 0.69，95% CI：0.59～0.81，名目上の p<0.0001，4.3.1.2.3 項）。この結果は，心血管疾患を合併する 2 型糖尿病患者を対象とした大規模アウトカム試験である 1245.25 試験の同じ評価項目の結果と一貫していた。1245.25 試験では，2 用量のエンパグリフロジン（10 mg 及び 25 mg）を標準治療への上乗せとして投与し，プラセボと比較評価した。この試験では，1245.121 試験より多くの患者を組み入れ（7020 名に治験薬を投与，1245.121 試験では 3730 名をランダム化割付け），追跡期間の中央値がより長く（3.1 年，1245.121 試験では 1.3 年），HHF 及び心血管死のリスクがより低い集団（治験の適格性基準から予想される）を対象としていた。それでも，1245.25 試験では，HHF に対するエンパグリフロジン 10 mg の効果は名目上有意であり，ハザード比の点推定値は 1245.121 試験と同程度であった（図6.2: 1）。1245.25 試験におけるエンパグリフロジン 10 mg の HHF の結果は 25 mg と同様であり，ベースラインで心不全を合併していた患者（治験患者の約 10%）を含む，様々な部分集団で一貫していた。なお，ベースラインで心不全を合併していた患者のイベント発現率は治験患者全体と比べるとプラセボ群で 3 倍近く，心不全を合併していた患者はこれらのアウトカムのリスクが高いことを反映していた（図6.2: 1）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.22］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



CV death：致死性脳卒中を除く
History of HF：ベースラインで記録された「心不全（狭域 SMQ）」に基づく
丸の大きさは全患者数又は心不全を有する患者数に比例する。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.3.2: 2，15.2.4.1.10: 2，15.2.4.1.1: 2，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.18.28.5，7.4.1.22.28.5，7.4.1.16.28.5

図6.2: 1　エンパグリフロジン 10 mg とプラセボを比較した心血管死又は HHF，及び各構成要素の初回発現までの期間の Cox 回帰（1245.25 試験）－TS

1245.121 試験では，主要評価項目のもう 1 つの構成要素である心血管死のリスクに対するエンパグリフロジンの効果は良好であったものの，名目上有意ではなかった（HR 0.92，95% CI：0.75～1.12，名目上 p=0.4133，4.3.1.2.4 項）。対照的に，1245.25 試験では，心血管死に対するエンパグリフロジン 10 mg の効果は 1245.121 試験よりも大きく，名目上有意であった。また，1245.25 試験では，心血管死の結果についても，10 mg と 25 mg で同様であり，ベースラインで心不全を合併していた患者を含む様々な部分集団で一貫していた。ただし，ベースラインで心不全を合併していた患者ではハザード比の点推定値がやや高かった（図6.2: 1，［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.16］）。なお，1245.25 試験で心不全を合併していた集団では，HHF の Kaplan-Meier 曲線が投与群間で直ちに乖離したのとは対照的に［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Figure 7.4.1.22.28.4，7.4.1.22.28.6］，心血管死の Kaplan-Meier 曲線は約 18 カ月後から投与群間で乖離する傾向がみられた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2，Figure 7.4.1.16.28.4，7.4.1.16.28.6］。治験間でみられた心血管死に対するベネフィットの大きさの差は，治験集団のリスクレベルの違い，追跡期間の長さの違い，及びランダムなばらつきによる可能性がある。

結論として，HFrEF 患者において心血管死及び HHF のリスクを低下させることに関して，エンパグリフロジンの臨床的に意味のある統計学的に有意なベネフィットが示された。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

腎関連の結果の 1245.25 試験のデータを含めた考察

1245.121 試験では，スクリーニング時の eGFR が 20 mL/min/1.73m^2 を下限とする幅広い腎機能の患者を対象とした。患者の大部分は，ベースラインで様々な程度の慢性腎疾患を有しており，標準的治療にプラセボを上乗せした患者では経時的に eGFR の顕著な低下がみられた。ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr の平均値は 62 mL/min/1.73m^2 (SD 22) であり，eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者が 48.2%にみられた (30 mL/min/1.73m^2 未満は 205 名 [5.5%]) [CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 10]。

eGFR の長期的な傾きに対するエンパグリフロジンの効果（4.3.1.3.1 項）は臨床的に意味があると考えられる。最近報告されたランダム化対照試験のメタアナリシスでは，長期的な傾きにおける 1.0 mL/min/1.73m^2/年の eGFR 低下速度の減少が，99%の確率で，腎の臨床アウトカム（血清クレアチニン値の 2 倍以上の上昇，eGFR の 15 mL/min/1.73m^2 未満への低下，又は末期腎疾患）を有意に 35%減少させることが予測されている [CTD 5.4-17_P19-06054]。実際に，エンパグリフロジンの臨床的なベネフィットは，慢性透析，腎移植，又は持続的な eGFR の低下として規定した腎の複合評価項目イベントのリスクの 50%低下としてみられた（4.3.1.3.3 項）。さらに，エンパグリフロジンの投与により，顕性アルブミン尿（腎損傷の既知のサロゲートマーカー）への悪化リスクが低下する傾向がみられ，顕性アルブミン尿の陰性化がエンパグリフロジン群でより高頻度で認められた（4.3.1.3.4 項）。エンパグリフロジン投与開始時の eGFR の短期的な低下は投与終了後に回復したことから（4.3.1.3.2 項），血行動態の変化が eGFR に対するエンパグリフロジンの短期的作用に影響していることが支持される [CTD 5.4-11_P17-07439]。

これらの効果は 1245.25 試験においても認められた。1245.25 試験では，1245.121 試験と比べて患者のベースラインの腎機能が良好であり，eGFR (MDRD) の平均値は 74 mL/min/1.73m^2 (SD 21) であり，eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者は 25.9%であった [CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.1.4.1: 1]。eGFR の変化の傾き及びその他の腎症関連の評価項目はあらかじめ規定した探索的評価項目であり，1245.25 試験の治験総括報告書に報告されている。

1245.25 試験の 2 つのエンパグリフロジン用量群において，初回評価時（4 週時）の eGFR の初期低下の後，eGFR は治験薬投与期間の最終週まで安定していた。一方，プラセボ群では，eGFR（MDRD）が約 1.5 mL/min/1.73m^2/年低下した。4 週時から治験薬投与期間の最終週までの長期的な傾きに基づくエンパグリフロジン群の eGFR の低下は，10 mg と 25 mg のいずれの用量でもプラセボ群より約 1.7 mL/min/1.73m^2/年遅かった。エンパグリフロジン群では，フォローアップ時 (治験薬投与終了から約 30 日後) に eGFR が上昇した（表6.2: 2）。個々の患者の傾きのヒストグラムから，エンパグリフロジン群ではプラセボ群と比べて eGFR の低下が遅くなる一様なシフトが示され，集団全体にプラセボに対するエンパグリフロジンの投与効果があることが支持された [CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.11.4.2: 2]。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

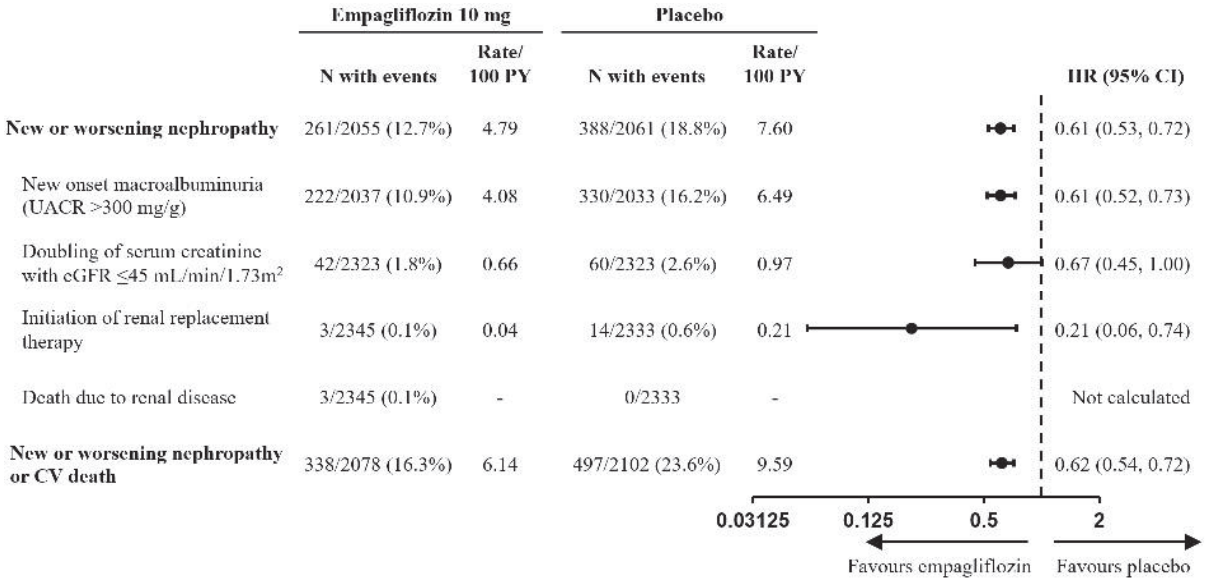
表6.2: 2 eGFR（MDRD）［mL/min/1.73m^2］の傾き，ランダム切片ランダム係数モデル（1245.25 試験）－TS（OC）

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
Treated patients	2333	2345	2342
From baseline up to Week 4			
Slope [/week], estimate (95% CI)	0.010 (−0.080, 0.100)	−0.669 (−0.759, −0.580)	−0.873 (−0.963, −0.783)
Difference vs placebo (95% CI)		−0.680 (−0.807, −0.553)	−0.883 (−1.010, −0.756)
From Week 4 to last week on-treatment			
Slope [/year], estimate (95% CI)	−1.458 (−1.744, −1.172)	0.194 (−0.049, 0.438)	0.254 (0.014, 0.494)
Difference vs placebo (95% CI)		1.652 (1.277, 2.028)	1.712 (1.338, 2.086)
From last value on-treatment to follow-up			
Slope [/week], estimate (95% CI)	−0.021 (−0.116, 0.075)	0.518 (0.425, 0.612)	0.591 (0.499, 0.684)
Difference vs placebo (95% CI)		0.539 (0.406, 0.672)	0.612 (0.479, 0.745)

モデルには，ベースラインの HbA1c，時間，地理的地域，ベースラインの BMI，投与群，及び時間×投与群の交互作用を因子として含めた。切片及び傾きは，患者間でランダムな変動を許容した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.1.1: 1，15.2.4.2.11.4.1: 1，15.2.4.2.11.4.2: 1，15.2.4.2.11.4.3: 1

1245.25 試験では，腎症の新規発現又は悪化の複合評価項目における初回発現までの期間を探索的評価項目として規定した（図6.2: 2 の構成要素参照）。腎症の新規発現又は悪化のリスク（単独又は心血管死との組み合わせ）は，プラセボ群と比べてエンパグリフロジン 10 mg 群で低下した。腎疾患による死亡を除き，この評価項目のすべての構成要素で同じ傾向が示された。腎症の新規発現又は悪化と各構成要素の Kaplan-Meier 推定値は，ランダム化割付けの約 90 日後から投与群間で乖離し始め，治験期間を通して維持された。これらの結果は 10 mg と 25 mg 間，及びベースラインで様々な程度の腎機能障害（eGFR で評価）又は腎損傷（UACR で評価）を有する患者を含む部分集団間で一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.3.4: 2，15.2.4.2.4: 2，15.2.4.2.5: 2，15.2.4.2.6: 2，15.2.4.2.7: 2，15.2.4.2.10: 2，Figure 15.2.4.2.4: 2，15.2.3.4: 2，15.2.4.2.6: 2，15.2.4.2.7: 2，Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.2.15］。これらの結果は 1245.121 試験の結果（4.3.1.3 項）を裏付けるものである。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.3.4: 2，15.2.4.2.4: 2，15.2.4.2.5: 2，15.2.4.2.6: 2，15.2.4.2.7: 2，15.2.4.2.10: 2

図6.2: 2　エンパグリフロジン 10 mg とプラセボを比較した腎症の新規発現又は悪化及び各構成要素の初回発現までの期間と，心血管死と併合した場合の Cox 回帰（1245.25 試験）–TS

さらに，1245.25 試験では，ベースラインの顕性アルブミン尿（UACR 300 mg/g 超）から正常又は微量アルブミン尿（300 mg/g 以下）への持続的な改善を探索的評価項目として規定した。ベースラインの顕性アルブミン尿から正常又は微量アルブミン尿への持続的な改善は，エンパグリフロジン 10 mg 群（126/256 名，49.2%）でプラセボ群（74/257 名，28.8%）より多くの患者でみられた（HR 1.78，95% CI：1.33～2.37）。これらの結果は，1245.25 試験のエンパグリフロジンの 2 つの用量で一貫しており［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.14: 1～2］，1245.121 試験とも一致していた（4.3.1.3 項）。

1245.25 試験における eGFR の傾き及び腎の評価項目に関連するすべての結果はエンパグリフロジン 10 mg の良好な投与効果を示しており，1245.121 試験で示された腎機能低下を遅らせるというエンパグリフロジンのベネフィットを支持するものであった。

6.3　リスク

エンパグリフロジン（10 mg 及び 25 mg）の 2 型糖尿病患者に対する安全性は，ランダム化対照試験と市販後の両方において確立されている。2 型糖尿病患者と慢性心不全患者は病態生理学的に密接に関係していると考えられており［CTD 5.4-14_P18-00091］，エンパグリフロジンの作用機序に基づき，糖尿病の有無にかかわらず，心不全患者において新たな安全性上の懸念は予想されなかった。心血管疾患を合併する 2 型糖尿病患者におけるエンパグリフロジンの安全性は，7000 名を超える患者を組み入れ，曝露期間の中央値が 2.6 年であった 1245.25 試験で示された。1245.25 試験では，約 10%の患者がベースラインで心不全を合併していた［CTD 5.4-03_P15-09840］。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2 型糖尿病合併及び非合併の HFrEF 患者を組み入れた 1245.121 試験において，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは，実際に，2 型糖尿病患者におけるエンパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと全体的に一致していた。中央値 1.2 年の曝露期間において，エンパグリフロジン 10 mg の忍容性は良好で，安全性データはプラセボと同様であった。エンパグリフロジン群における急性腎不全, 肝障害, 下肢切断に至る事象, 尿路感染, 症候性低血圧, 低血糖事象（confirmed hypoglycaemia），骨折，及び尿路の悪性腫瘍の発現割合は，プラセボ群と全体的に同程度であった。治験中，ケトアシドーシスは報告されなかった（表5.1.2: 1）。

人口統計学的特性，ベースライン特性，及び特定のベースラインの心不全治療薬別の部分集団における有害事象の発現状況は，全体集団の全体的な有害事象プロファイルとほぼ一貫した傾向を示した。特に，2 型糖尿病の非合併患者（全体集団の約 50%）における安全性プロファイルは，合併患者と同様であった（5.1.5.1 項）。2 型糖尿病の非合併患者において，重度の低血糖は報告されなかった。また，RAS 阻害薬や利尿薬の併用は，腎関連の有害事象や低血圧を含む体液量減少のリスクを増加させなかった。

2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験と同様に，1245.121 試験では，性器感染がエンパグリフロジン群でプラセボ群より多くみられた。ただし，複雑性性器感染はまれであり，性器感染による治験薬の投与中止もまれであった（5.1.2.6 項）。

総じて，慢性心不全（HFrEF）患者における新たな副作用は特定されなかった。エンパグリフロジン投与のリスクは，推奨される管理方法とともに添付文書に記載されている副作用であり，予防措置及び適切な管理によって軽減することが可能である。

6.4 ベネフィット・リスク評価

慢性心不全（HFrEF）患者に標準治療への上乗せとしてエンパグリフロジンを投与したとき，心血管死又は HHF のリスクが低下し，HHF の発現（初回及び再発）が減少し，腎機能の低下が遅延し，心不全症状の重症度が改善することが示された。これらの患者におけるエンパグリフロジンの安全性プロファイルは 2 型糖尿病患者における既知の安全性プロファイルと一致しており，エンパグリフロジンの投与は総じて安全で，忍容性は良好であった。本剤のベネフィットとリスクは，糖尿病を合併している患者と合併していない患者で同様であり，さらに，eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満の腎機能低下患者でも同様であった。したがって，本剤のリスクや予防措置は，製品情報に記載されているとおりである。エンパグリフロジンは 1 日 1 回 10 mg の用量で投与され，用量調整は不要であるため，良好な治療アドヒアランスが期待される。以上より，慢性心不全（HFrEF）患者におけるエンパグリフロジンのベネフィット・リスクは肯定的であった。

6.5 日本人患者におけるベネフィット・リスク

1245.121 試験には，日本人患者 266 名が参加し，これは全体集団の 7.1%に相当した。日本人集団は，全体集団と比べて平均年齢がやや高く，女性の割合及び平均 BMI がやや低く，NYHA 心機能分類が II 度の割合が高い，心房細動の合併がやや多い，除細動器の使用が少ない，といった特徴がみられたものの，ベースラインの LVEF，NT-proBNP 及び eGFR の平均値／中央値と分布，

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

慢性心不全の罹病期間や要因，血圧コントロール不良の割合，及び 2 型糖尿病合併の割合は同程度であった（4.2.1 項）。

日本人集団の RAS 阻害薬の使用は，全体集団と比べると若干少ないものの，日本では患者組入れ時点で ARNi が上市されていない中でも，74.1%と大半の患者に使用されており，また他の心不全治療薬である β 遮断薬や利尿薬の使用率は全体集団と同様約 95%と非常に高い使用率であった。1245.121 試験の日本人集団での ACE 阻害薬／ARB の使用率は，日本で慢性心不全患者を対象として行われた大規模臨床研究である CHART-2（約 76%［CTD 5.4-65_R20-3355］）や，日本人慢性心不全患者を対象に近年行われた他の臨床試験（82.4%［CTD 5.4-64_R20-3354］，70.6%［CTD 5.4-67_R20-3362］）と同程度であり，本試験に組み入れられた日本人患者において，慢性心不全に対する適切な標準治療がされていたと考えられた。実際に，治験担当医師の報告では，ベースライン時にすべての日本人患者で，ガイドラインに従った治療が行われていた［CTD 5.3.5.1-05_R1106_Table 63.1］。

日本人集団の有効性評価では，検証的な評価項目であった主要評価項目の「判定された心血管死又は HHF の初回発現までの期間」，重要な副次評価項目の「判定された HHF の発現（初回及び再発）」，及び「eGFR (CKD-EPI)cr のベースラインからの変化の傾き」のすべてにおいて，全体集団と一貫した結果が示された（4.3.1.2.1 項，4.3.1.2.2 項，4.3.1.3.1 項）。また，KCCQ Clinical Summary Score で測定した QOL の改善が，日本人患者でも全体集団と同程度認められた（4.3.1.4 項）。

日本人集団の安全性評価では，有害事象の発現状況はおおむね全体集団と類似しており，ほとんどの有害事象カテゴリーの発現頻度はエンパグリフロジン群とプラセボ群で大きな違いはみられなかった（5.1.1 項，5.1.2 項）。治験薬の投与中止に至った有害事象及び尿路感染の発現頻度は日本人集団ではプラセボ群よりエンパグリフロジン群で高かったが，事象の種類や重症度の検討から，新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上より，日本人集団における結果は全体集団と一貫しており，全体集団におけるベネフィット・リスクの結論は日本人集団にも当てはまると考えられた。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7. 参考文献

P14-01211 Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. EMPA-REG RENAL Trial Investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes and Endocrinology, Published Online January 24, 2014, doi: 10.1016/S2213-8587(13)70208-0; 2014. p. 369-384.

P14-02576 Jindal A, Garcia-Touza M, Jindal N, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic kidney disease and the cardiorenal syndrome: old disease, new perspectives. Endocrinol Metab Clin North Am 2013;42(4):789-808.

P15-09840 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, published on September 17, 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1504720; 2015. p. 2117-2128.

P16-01253 Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. European Heart Journal, Advance Access published January 26, 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv728; 2016. p. 1526-1534.

P16-03760 Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62(16): e147-e239.

P16-03952 Mozaffarian D, et al, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2016;133(4):e38-e360.

P16-05920 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC), developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal, Advance Access published May 20, 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128; 2016.

P16-11566 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, Article In Press, Corrected Proof, Published online: September 28, 2016, doi: 10.10167j.dinthera.2016.09.001; 2016. p. 2265-2276.

P16-11654 Lainscak M, Vitale C, Seferovic P, Spoletini I, Trobec KC, Rosano GMC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiovascular drugs in chronic heart failure. Int J Cardiol 2016;224:191-198.

P17-07439 Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: the nephrologist's point of view. Am J Cardiol 2017;120(1)(Suppl):S59-S67.

P17-11284 Fitchett D, Butler J, Borne P van de, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al, EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. European Heart Journal, Published: 28 August 2017, doi:10.1093/eurheartj/ehx511; 2018. p. 363-370.

P17-13145 Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al . How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Care, published online December 4, 2017, doi: 10.2337/dc17-1096; 2018. p. 356-363.

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

P18-00091 Packer M. Heart failure: the most important, preventable, and treatable cardiovascular complication of type 2 diabetes. Diabetes Care 2018;41:11-13.

P18-07484 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 American College of Cardiology, article in press, Available online 31 July 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.040; 2018. p. 1845-1855.

P19-06054 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. Journal of the American Society of Nephrology, Published online July 10, 2019, doi: 10.1681/ASN.2019010007; 2019.

P19-10736 Thomson SC, Vallon V. Renal effects of sodium-glucose co-transporter inhibitors. Am J Cardiol 2019;124(Suppl 1):S28-S35.

P20-04404 Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardio-renal effects. Circulation, Originally published 15 May 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691; 2020.

P20-07681 Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. New England Journal of Medicine, Published online August 29, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2022190; 2020.

P20-08130 Mangoni AA. The influence of heart failure on the pharmacokinetics of cardiovascular and non-cardiovascular drugs: a critical appraisal of the evidence. Br J Clin Pharmacol 2019;85:20.

R02-2529 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann Intern Med 1999;130(6):461-470.

R13-3902 White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, published on September 2, 2013 doi: 10.1056/NEJMoa1305889 N Engl J Med 2013. 369(14):1327-1335.

R13-3903 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. New England Journal of Medicine, published on September 2, 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1307684 N Engl J Med 2013. 369:1317-1326.

R13-4387 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.

R15-3017 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, published on June 8, 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1501352 N Engl J Med 2015.

R16-1123 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015. 373(23):2247-2257.

R16-1527 Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol 2014;63(12):1123-1133.

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

R16-1528 Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2005;47(5):320-332.

R16-1557 Zannad F, Stein K, Garcia AA, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: A European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. Eur J Heart Fail 2013;15(10):1082-1094.

R16-1560 Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. Am J Med 2010. 123(4):374.e9-374.e18.

R16-2217 Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. Am Heart J 2014;168(5):721-730.e3.

R16-2752 Viswanathan G, Gilbert S. The cardiorenal syndrome: making the connection. Int J Nephrol 2011;2011:283137

R17-0953 Hoekstra T, Jaarsma T, Veldhuisen DJ van, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2013;15(1):94-102.

R17-1226 Ponikowski P, Veldhuisen DJ van, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al, CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015;36:657-668.

R17-1875 Kosiborod M, Soto GE, Jones PG, Krumholz HM, Weintraub WS, Deedwania P, et al. Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events with serial health status assessments. Circulation 2007;115(15):1975-1981.

R17-2687 Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al, Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. Am Heart J 2005;150(4): 707-715.

R17-3097 Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Luescher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. Eur Heart J 2013;34:30-38.

R19-2187 Ahmeti A, Henein MY, Ibrahimi P, Elezi S, Haliti E, Poniku A, et al. Quality of life questionnaire predicts poor exercise capacity only in HFpEF and not in HFrEF. BMC Cardiovasc Disord 2017;17:268

R19-2188 Chan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? Eur J Heart Fail 2013;15:604-613.

R19-2189 Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2017;19:1574-1585.

R19-2191 Hoekstra T, Lesman-Leegte I, Veldhuisen DJ van, Sanderman R, Jaarsma T. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011;13:1013-1018.

R19-2195 Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, Marco T de, Fonarow GC, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. J Am Coll Cardiol 2006;47(1):76-84.

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

R19-2196 Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T, Okonko DO, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Heart (Lond) 2018;104:407-415.

R19-2197 Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al, OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. J Am Coll Cardiol 2007;50(8):768-777.

R19-2235 Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. J Geriatr Cardiol 2014;11:329-337.

R19-2238 Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nat Rev Cardiol 2016;13(6):368-378.

R19-2239 Ramachandran VS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham Study: an echocardiographic study over three decades. JACC Cardiovasc Imaging 2019;11(1):1-11.

R19-2240 Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JGF. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. Eur J Heart Fail 2005;7:243-251.

R19-2258 Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail 2014;1:4-25.

R19-2313 Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Matsushita K, Astor BC, Carrero JJ, et al. Evaluating glomerular filtration rate slope as a surrogate end point for ESKD in clinical trials: an individual participant meta-analysis of observational data. Journal of the American Society of Nephrology, Published online July 10, 2019, doi: 10.1681/ASN.2019010008; 2019.

R19-3125 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. New Engl J Med 2019;381(21):1995-2008.

R20-0763 GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators*. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990 - 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1789-1858.

R20-2070 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.

R20-2071 Kaseda S, Zipes DP. Contraction-excitation feedback in the atria: a cause of changes in refractoriness. J Am Coll Cardiol 1988;11(6):1327-1336.

R20-2936 Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 2, drugs administered orally). Clin Pharmacokinet 2014;53:1083-1114.

R20-3353 平成 30 年（2018）人口動態統計（確定数）の概況 Overview of demographic statistics (fixed numbers) 2018. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei18/dl/00_all.pdf (access date: 14 October 2020) ; Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW); 2018.

R20-3354 Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, Komuro I, Murohara T, Izumi T, et al, J-EMPHASIS-HF Study Group. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of eplerenone in Japanese patients with chronic heart failure (J-EMPHASIS-HF). Circ J 2018;82:148-158.

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

R20-3355 Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H, CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan - first report from the CHART-2 study. Circ J 2011;75(4):823-833.

R20-3356 心不全診療 Q&A 改訂 2 版: エキスパート 105 人からの回答，中外医学社 2015. Igakusha C. Diagnosis and treatment of heart failure Q&A: answered from 105 experts. 2nd ed.; 2015.

R20-3362 Tsutsui H, Momomura S, Yamashina A, Ogawa H, Shimokawa H, Kihara Y, et al. Heart rate control with If inhibitor, ivabradine, in Japanese patients with chronic heart failure - a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. Circ J 2016;80:668-676.

R20-3363 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (JCS 2017/JHFS 2017). http://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf (access date: 14 October 2020); 2018.