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：	2.7.2 臨床薬理試験
文書作成日：	30 October 2020

Proprietary confidential information
© 2020 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 © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
略号一覧表 3
1. 背景および概観 4
2. 個々の試験結果の要約 6
2.1 EMPEROR-reduced 試験（1245.121 試験） 6
2.2 1245.25 試験 14
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 18
3.1 エンパグリフロジンの基本的な薬物動態 18
3.2 内因性及び外因性要因 21
3.2.1 エンパグリフロジンのトラフ濃度の解析に用いた 1245.121 試験と 1245.25 試験の患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性の比較 21
3.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性の影響 23
3.2.2.1 1245.121 試験と 1245.25 試験の部分集団の探索的比較 23
3.2.2.2 共分散分析（ANCOVA） 25
3.2.3 糖尿病及び心不全の影響 25
3.2.4 併用薬のアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬の影響 28
3.3 曝露-反応関係 28
4. 特別な試験 29

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
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
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD-EPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration	CKD-EPI
Conc.	Concentration	濃度
Cpre,ss,N,norm	Dose normalized steady state pre-dose concentration on Day N	Day N の定常状態における投与量補正後の投与前濃度
Cpre,ss,85	Steady state pre-dose concentration on Day 85	Day 85 の定常状態における投与前濃度
CTR	Clinical trial report	治験総括報告書
CV	Cardiovascular	心血管
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
empa	Empagliflozin	エンパグリフロジン
gCV	Geometric coefficient of variation	幾何変動係数
gMean	Geometric mean	幾何平均値
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HF	Heart failure	心不全
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
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
Max	Maximum	最大値
Min	Minimum	最小値
N	Number of patients	患者数
N.C.	Not calculable	算出不能
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
OATP	Organic anion transporting polypeptides	有機アニオン輸送ポリペプチド
P10	10th Percentile	10 パーセンタイル
P90	90th percentile	90 パーセンタイル
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
Q1	First quartile	第 1 四分位点
Q3	Third quartile	第 3 四分位点
SGLT-2	Sodium-dependent glucose cotransporter-2	ナトリウム-グルコース共役輸送担体-2
T2DM	Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 背景および概観

エンパグリフロジン（ジャディアンス®）は強力かつ選択性の高い経口ナトリウム-グルコース共役輸送担体-2（SGLT2）阻害薬であり，2 型糖尿病（T2DM）の治療薬として世界各国で承認されている。また，米国，カナダ及びオーストラリアを含む 49 カ国（申請時）では，「確定された心血管（CV）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。

心血管リスクの高い T2DM 患者を対象とした 1245.25 試験（EMPA-REG OUTCOME®）の結果に基づき，ベーリンガーインゲルハイム社では，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 1 日 1 回投与の 2 つの第 III 相アウトカム試験（1245.121 試験及び 1245.110 試験）を開始した。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，1245.110 試験は LVEF が保持された慢性心不全（HFpEF）患者を対象とした試験である。（詳細は，［CTD 2.5］に示した。）

エンパグリフロジンの全身薬物曝露の指標として，1245.121 試験の一部の患者から，定常状態におけるトラフ時の薬物動態（PK）評価用検体を採取した。以下に，主に 1245.121 試験の HFrEF 患者におけるエンパグリフロジンの PK を要約する。薬力学（PD）／有効性の詳細は，［CTD 2.7.3］に要約されている。HFrEF 患者を対象とした曝露-反応（PK/PD）解析は実施しなかった。健康被験者及び 2 型糖尿病患者におけるエンパグリフロジンの PK, PD 及び PK/PD 関係を評価した PK, PD 及び PK/PD 試験は既承認時に提出済みである。健康被験者及び 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験の概要については，エンパグリフロジン単剤申請時の CTD［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。

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，T2DM 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 投与時と比べて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，腎機能の低下又は加齢に伴い上昇し，体重又は体格指数（BMI）の増加に伴い低下した。この傾向は，T2DM 患者を対象としたエンパグリフロジンの母集団 PK 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。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：中央値以上又は未満］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）（表 2.1: 1）。エンパグリフロジンの曝露量と心不全バ

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

イオマーカーである NT-proBNP との間に，弱いが統計学的に有意な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（詳細は 3.2.2.1 項参照）。

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。共変量として，体重及び eGFR が選択され，検討したその他の共変量は選択されなかった（詳細は 3.2.2.2 項参照）。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］。1.47 倍の違いが残った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 5.4-21_P20-08130，CTD 5.4-61_R20-2936］，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 © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 個々の試験結果の要約

以下の項では，1245.121 試験及び 1245.25 試験の PK の結果を要約する。

2.1 EMPEROR-reduced 試験（1245.121 試験）

標題：駆出率が低下した慢性心不全（HFrEF）患者を対象として，エンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する第 III 相，ランダム化，二重盲検試験

参考先：［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542］

目的：本試験の目的は，左室駆出率が低下した（LVEF ≤40%）症候性の慢性心不全患者を対象として，ガイドラインに従った標準療法にエンパグリフロジン 10 mg を追加した場合の，プラセボに対する優越性を示すことであった。

方法：本試験はランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。ランダム化にあたり，地域，糖尿病歴及びスクリーニング時の eGFR（CKD-EPI 式に基づく）によって層別化した。独立した外部委員会（臨床イベント委員会）が，すべての致死的イベント，心不全が疑われるイベント，心筋梗塞，脳卒中，一過性脳虚血発作，ケトアシドーシス及び特定の肝臓関連の有害事象を盲検下で中央判定した。

Week 12（Day 85）に投与前の血液検体を採取し，定常状態におけるトラフ血漿中濃度を測定した。エンパグリフロジンのトラフ濃度を記述的に要約した。採取時間に逸脱があった（規定の許容時間［22～26 時間］から外れた）検体は，記述統計量の算出から除外した。エンパグリフロジンのトラフ濃度に対する性別，年齢，体重，BMI，地域，試験実施国，人種，民族，腎機能（CKD-EPI 式により算出した eGFR），NYHA 心機能分類，心不全の生理学的状態（LVEF%及び NT-proBNP［中央値以上又は未満］に基づく）及び糖尿病の状態などの人口統計学的特性及びベースライン特性の影響についても記述的に検討した。

結果：合計 915 点の定常状態での投与前検体を採取し（プラセボ群 438 検体，エンパグリフロジン 10 mg 群 477 検体），合計 308 点のエンパグリフロジンのトラフ濃度データを記述的に要約した。Day 85 のエンパグリフロジン 10 mg の定常状態におけるトラフ濃度の gMean（gCV%）を表 2.1: 1 に要約する。

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

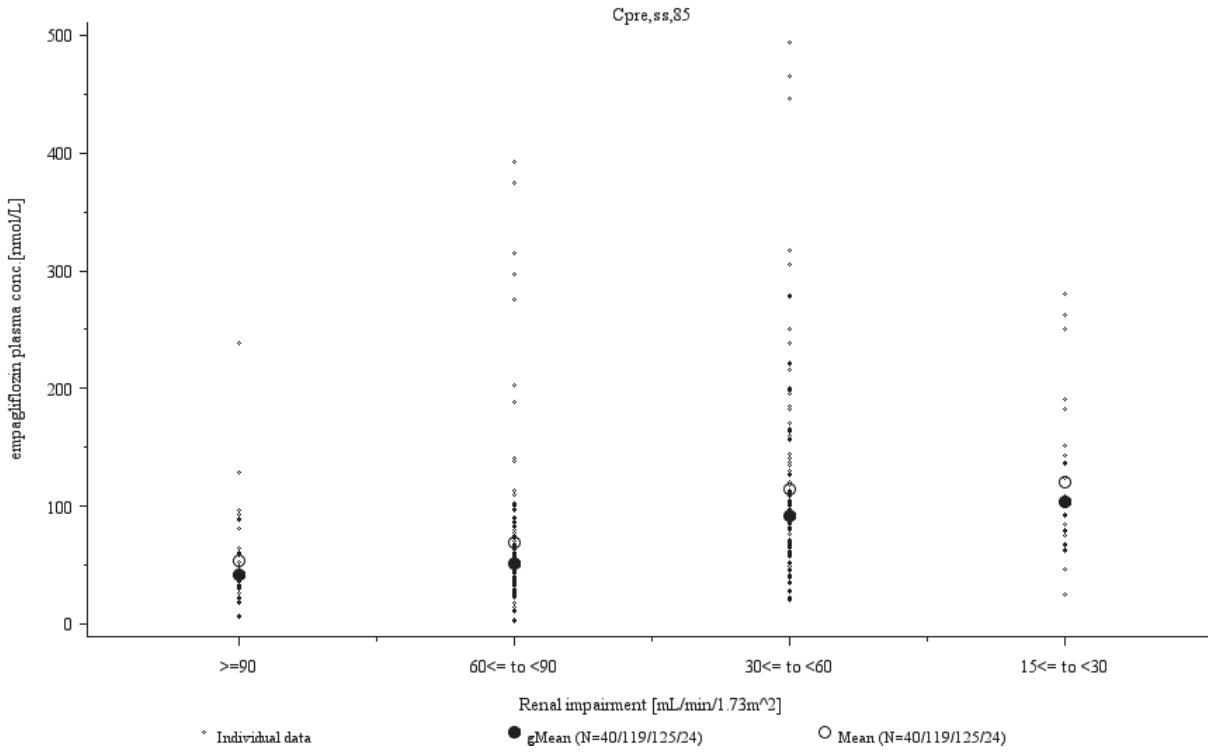
表 2.1: 1　1245.121 試験の Day 85 時点でのエンパグリフロジン 10 mg の定常状態におけるトラフ濃度（nmol/L）の gMean（gCV%）

	All					
gMean (%gCV), N	67.3 (91.8), 308					
Sex	Female			Male		
gMean (%gCV), N	67.9 (105), 65			67.2 (88.5), 243		
Race	Asia	Black		White	Other	
gMean (gCV%), N	68.9 (82.2), 172	63.9 (76.2), 13		65.8 (114), 110	63.4 (55.6), 13	
Ethnicity	Hispanic / Latino			Not Hispanic / Latino		
gMean (gCV%), N	70.1 (108), 45			66.9 (89.2), 263		
Geographical region	Asia	Europe		Latin America	North America	
gMean (gCV%), N	68.3 (81.2), 168	71.9 (61.5), 13		74.5 (115), 39	62.1 (107), 88	
Investigator country	Canada	China	Germany	Japan	Mexico	United, States
gMean (gCV%), N	54.1 (101), 30	50.9 (93.8), 49	71.9 (61.5), 13	77.0 (71.2), 119	74.5 (115), 39	66.7 (109), 58
Age [years]	<50	50 to <65		65 to <75	≥75	
gMean (gCV%), N	40.9 (95.0), 22	58.4 (98.5), 84		67.8 (82.0), 112	86.1 (84.6), 90	
Weight group [kg]	≤50	>50 to ≤70		>70 to ≤90	>90	
gMean (gCV%), N	90.4 (84.6), 34	73.6 (89.2), 126		63.1 (80.3), 101	49.3 (113), 47	
BMI [kg/m^2]	<25	25 to <30		30 to <35	≥35	
gMean (gCV%), N	74.7 (83.4), 160	62.9 (95.6), 88		61.0 (81.7),43	46.5 (164), 17	
eGFR [mL/min/1.73 m^2]	≥90	60≤ to <90		30≤to <60	15≤ to <30	
gMean (gCV%), N	42.1 (84.6), 40	51.9 (92.3), 119		92.5 (72.4), 125	103 (62.6), 24	
NYHA classification	II	III		IV		
gMean (gCV%), N	68.6 (91.4), 240	63.0 (94.2), 67		Not reportable, 1		
Heart failure physiology	LVEF <= 30% and NT-proBNP < median	LVEF <= 30% and NT-proBNP >= median		LVEF > 30%		
gMean (gCV%), N	61.3 (102), 104	75.8 (72.3), 94		66.5 (97.3), 110		
Status of diabetes	Non−Diabetic			Diabetic		
gMean (gCV%), N	63.5 (94.4), 145			71.0 (89.2), 163		
Status of diabetes	Normal (not pre-diabetes)	Pre−diabetes		Diabetes		
gMean (gCV%), N	54.5 (117), 37	66.9 (86.3), 108		71.0 (89.2), 163		

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.6.2:1～14，17

エンパグリフロジンの曝露量は，腎機能の低下（図 2.1: 1 及び表 2.1: 1）又は年齢の上昇（図 2.1: 2 及び表 2.1: 1）に伴い上昇した。

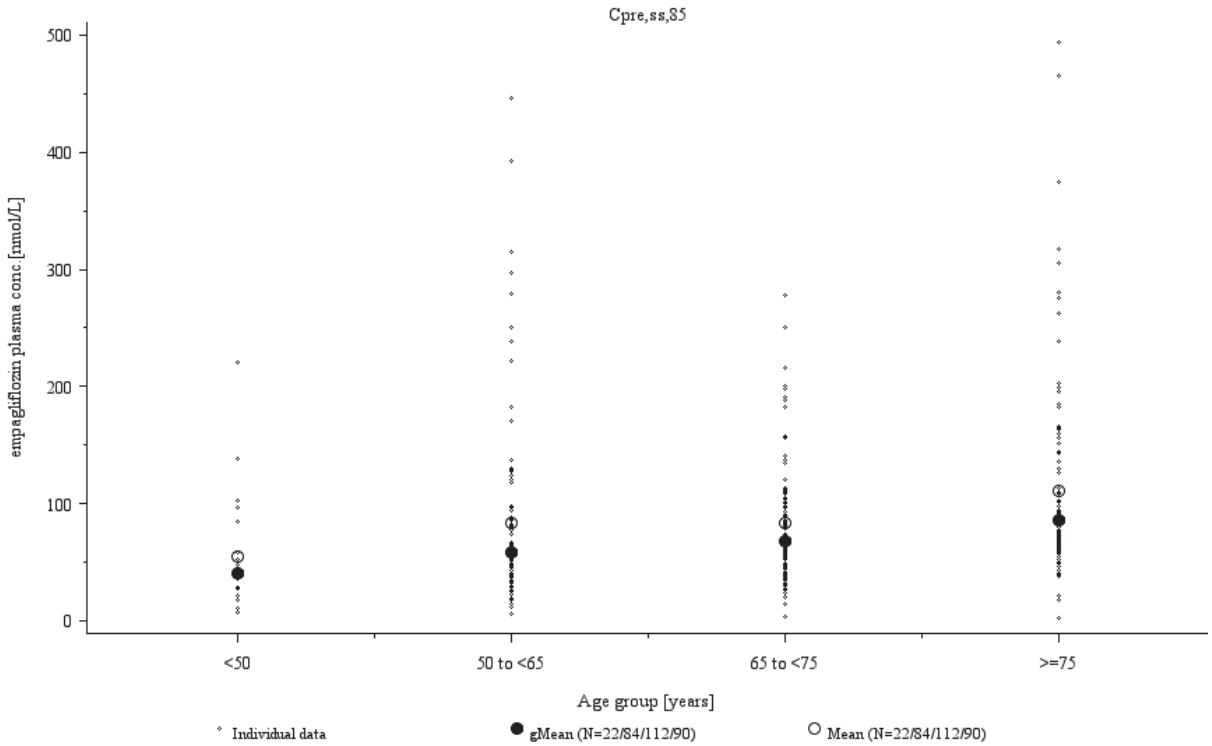
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.6.5.2: 6

図 2.1: 1　　eGFR（CKD-EPI 式）で層別化した 1245.121 試験の患者における Day 85 のエンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与時のトラフ血漿中濃度

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

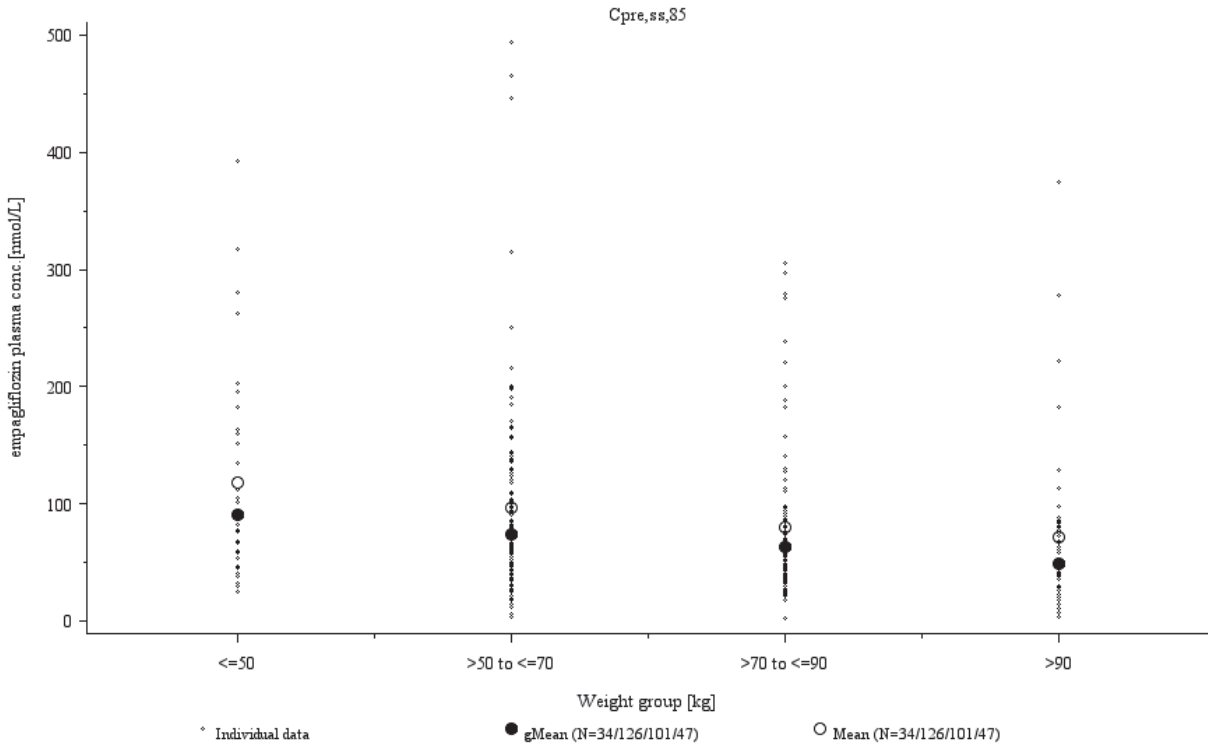


引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.6.5.2: 3

図 2.1: 2　　年齢で層別化した 1245.121 試験の患者における Day 85 のエンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与時のトラフ血漿中濃度

エンパグリフロジンの曝露量は，体重（図 2.1: 3 及び表 2.1: 1）又は BMI（図 2.1: 4 及び表 2.1: 1）の増加に伴い低下した。

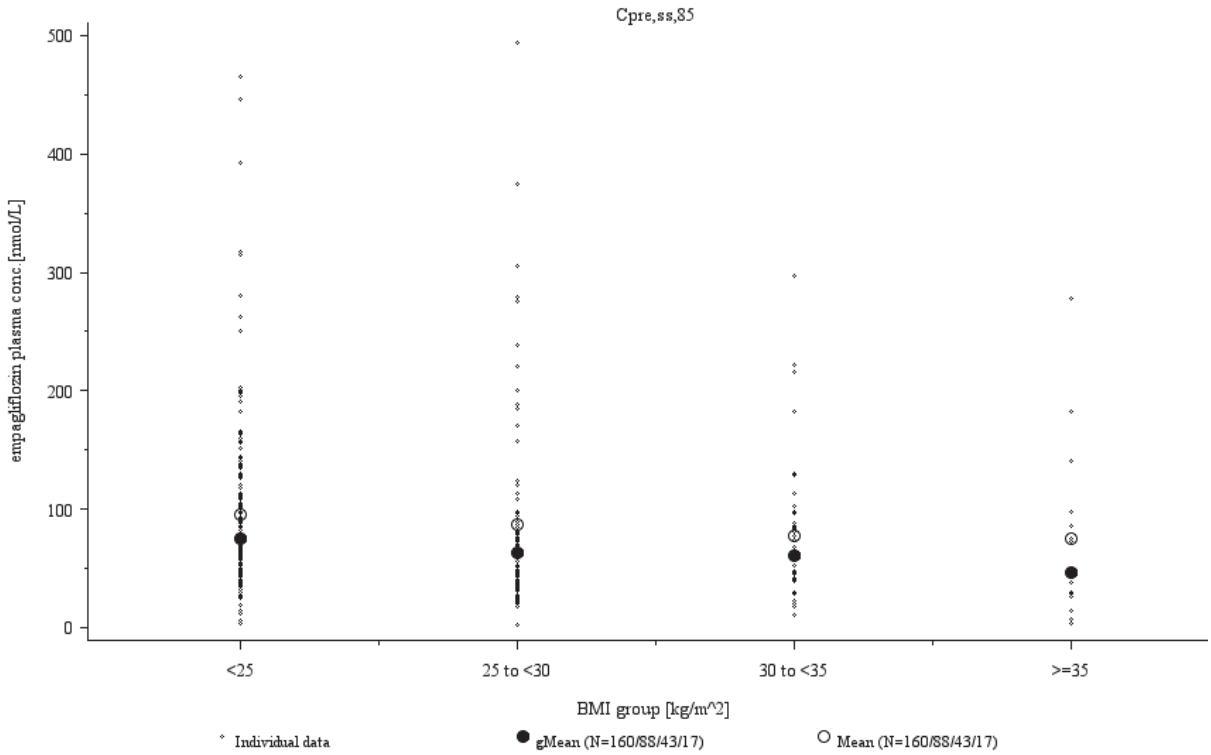
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.6.5.2: 4

図 2.1: 3　体重で層別化した 1245.121 試験の患者における Day 85 のエンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与時のトラフ血漿中濃度

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



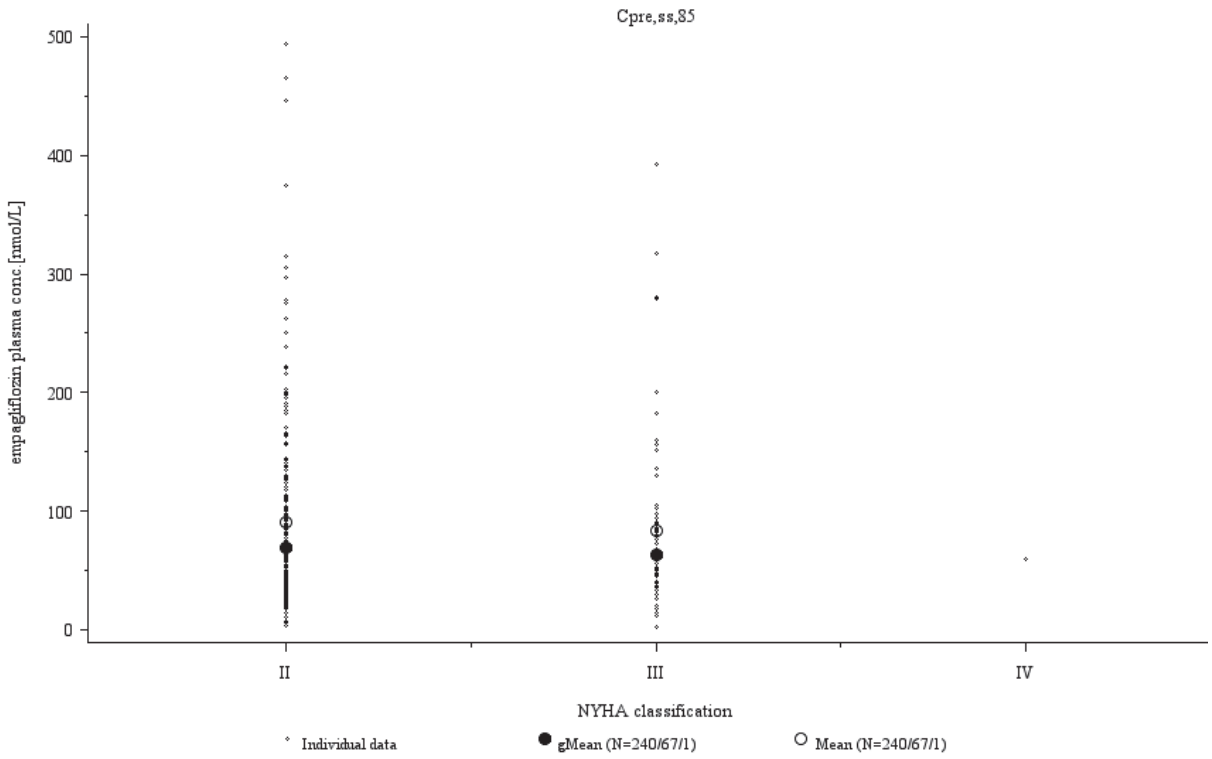
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.6.5.2: 5

図 2.1: 4 BMI で層別化した 1245.121 試験の患者における Day 85 のエンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与時のトラフ血漿中濃度

性別，人種，民族又は地域による層別化で，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（表 2.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.6.5.2: 2，9，10，12］参照）。試験実施国による層別化では，エンパグリフロジンの曝露量は，ドイツ，日本，メキシコ及び米国の患者よりカナダ及び中国の患者でやや低かった（表 2.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_ Figure 15.6.5.2: 11］参照）。

NYHA 心機能分類（表 2.1: 1 及び図 2.1: 5）又は心不全の生理学的状態（表 2.1: 1 及び図 2.1: 6）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）。

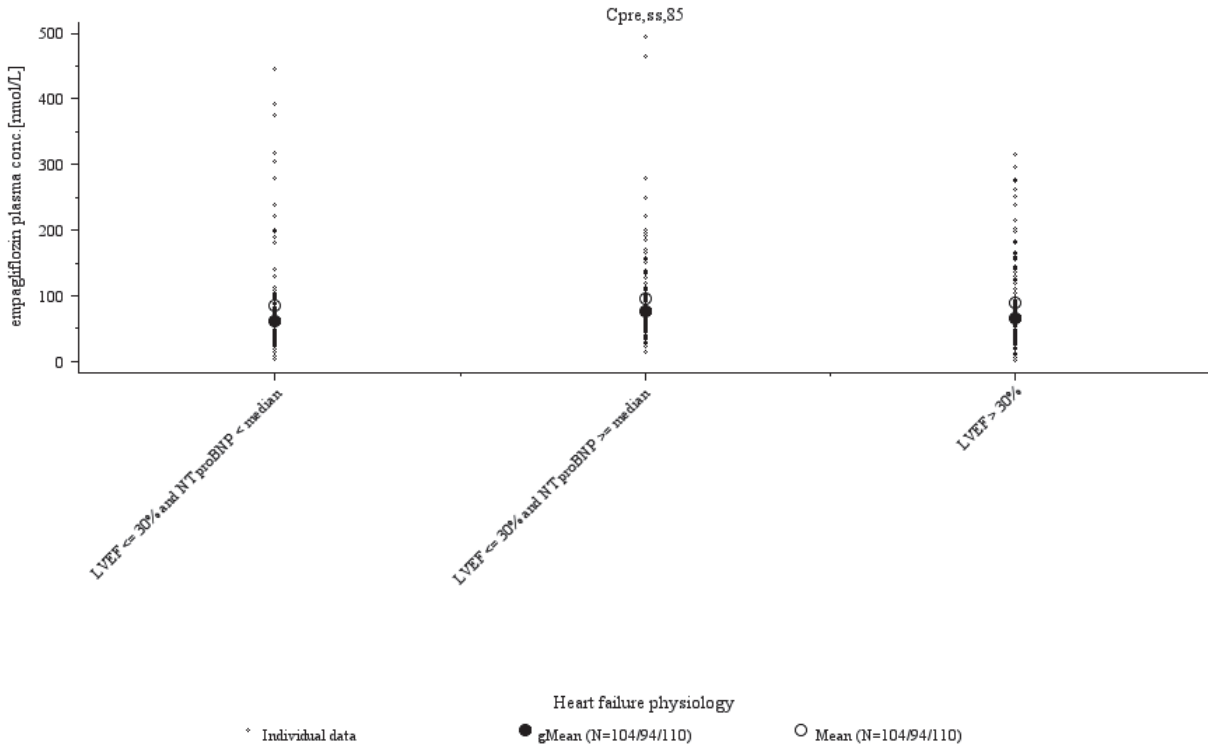
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.6.5.2: 7

図 2.1: 5　NYHA 心機能分類で層別化した 1245.121 試験の患者における Day 85 のエンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与時のトラフ血漿中濃度

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

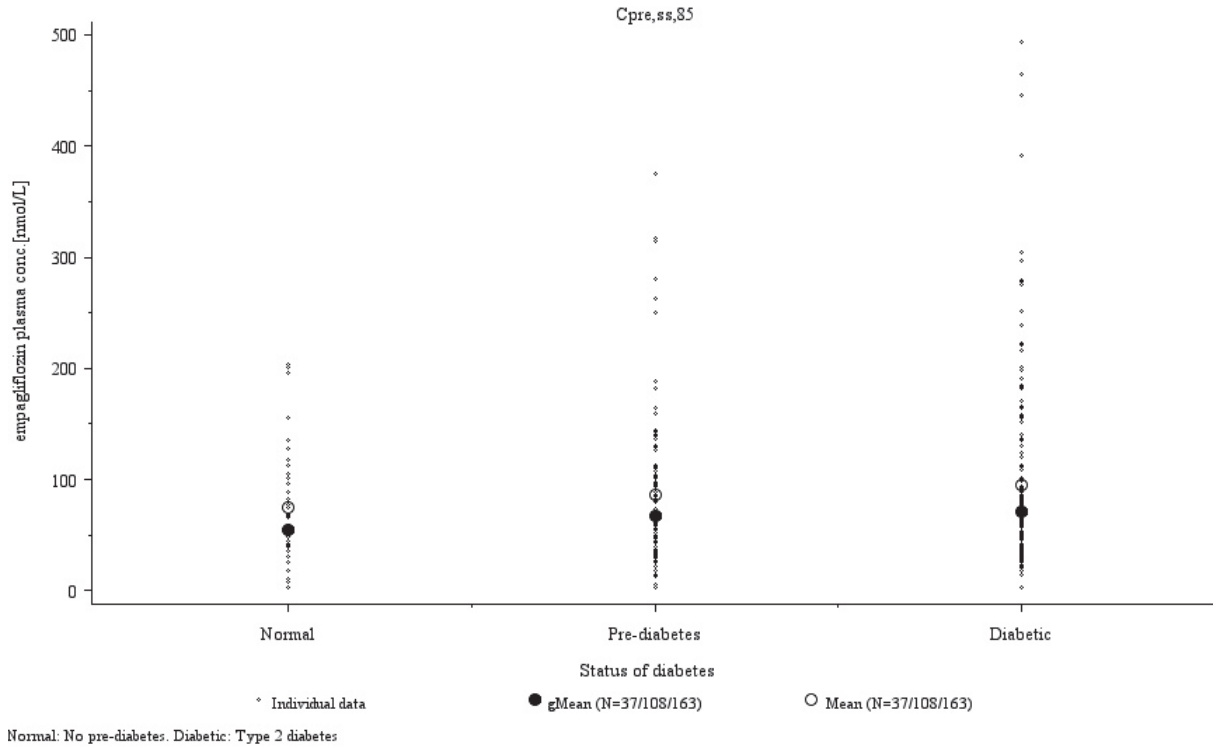


引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.6.5.2: 8

図 2.1: 6 心不全の生理学的状態で層別化した 1245.121 試験の患者における Day 85 のエンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与時のトラフ血漿中濃度

エンパグリフロジンの曝露量は糖尿病の合併患者と非合併患者で類似していた（表 2.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_ Figure 15.6.5.2: 13］）。ただし，糖尿病非合併患者を「正常（前糖尿病なし）」及び「前糖尿病」のカテゴリーでさらに層別化した場合，正常，前糖尿病及び糖尿病のカテゴリー間でエンパグリフロジンの曝露量の平均値にわずかな違いが認められた（図 2.1: 7 及び表 2.1: 1）。「正常」に分類される患者数が他の 2 つの分類に比べて少なかったこと及び各カテゴリーの曝露量のばらつきが大きかったこと（gCV>86%）から解釈には注意が必要である。「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。

Proprietary confidential information © 2020 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 15.6.5.2: 16

図 2.1: 7　糖尿病の状態（正常，前糖尿病，糖尿病）で層別化した 1245.121 試験の患者における Day 85 のエンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与時のトラフ血漿中濃度

結論：1245.121 試験において，エンパグリフロジンの曝露量は腎機能の低下又は加齢に伴い上昇し，体重又は BMI の増加に伴い低下した。性別，人種，民族，NYHA 心機能分類，心不全の生理学的状態（LVEF%及び NT-proBNP に基づく），地域，糖尿病の合併の有無別では，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）。一方，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。

2.2　1245.25 試験

標題：心血管リスクが高い 2 型糖尿病患者を対象としてエンパグリフロジン（10 及び 25 mg，1 日 1 回経口投与）の心血管安全性を標準治療と比較する第 III 相，多施設共同，国際共同，ランダム化，並行群間，二重盲検試験

参照先：［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839］

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目的： 本試験の主目的は，心血管系リスクが高い 2 型糖尿病患者を対象として 2 用量統合のエンパグリフロジン（10 mg 1 日 1 回及び 25 mg 1 日 1 回）のプラセボに対する非劣性を，3 つの主要有害心血管イベントの複合評価項目（3-point MACE：心血管死，非致死性脳卒中，又は非致死性心筋梗塞）を指標として示すことであった。

方法：本試験は，国際共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施された。エンパグリフロジン投与群では，定常状態でのエンパグリフロジンのトラフ時の血漿中濃度を，投与開始から 12 週（Day 84）及び 52 週（Day 364）時点で評価した。トラフ時の血液検体は，地域ごとに一部の患者から採取した。

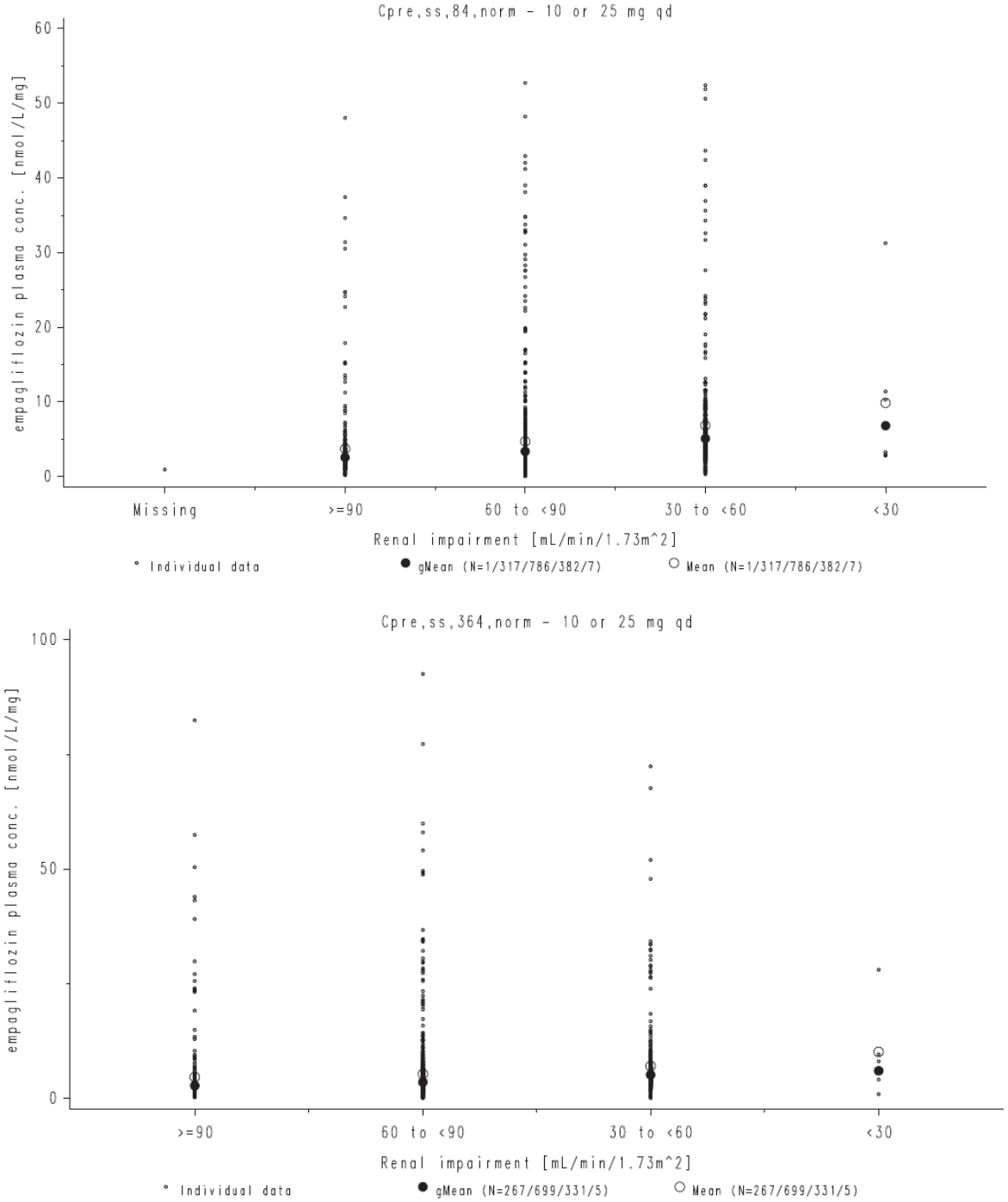
結果： Day 84 時点で 1493 検体，Day 364 時点で 1302 検体から得られたエンパグリフロジンのトラフ濃度データを記述的に要約した。エンパグリフロジンのトラフ血漿中濃度は，いずれの用量群でも Day 84 と Day 364 で同程度であり，投与期間を通してエンパグリフロジンの定常状態血漿中濃度が維持されていることが示唆された（表 2.2: 1）。エンパグリフロジンの曝露量は，10 mg から 25 mg の用量増加にほぼ比例して増加した。エンパグリフロジンの曝露量は，男女間で大きな違いはなく，年齢若しくは体重の違いによる曝露量の問題となる変化はみられなかった。また，地域，試験実施国の違いによる明確な傾向はみられず，人種又は民族間での曝露量の顕著な違いはみられなかった。エンパグリフロジンの曝露量は，腎機能の低下により上昇した（図 2.2: 1）。

表 2.2: 1　エンパグリフロジン 10 又は 25 mg 1 日 1 回反復投与後のエンパグリフロジンのトラフ血漿中濃度（nmol/L）の要約

Dose [mg]	Day 84/ Week 12		Day 364 / Week 52	
	N	gMean (gCV%)	N	gMean (gCV%)
10	740	35.8 (92.3)	641	38.1 (93.0)
25	753	86.6 (91.0)	661	90.8 (99.3)

CV：coefficient of variation
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.6.2: 1～2

Proprietary confidential information © 2020 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_Figure 15.6.5.4: 10

図 2.2: 1 eGFR（MDRD 式）で層別化した 1245.25 試験の患者における Day 84（上図）及び Day 364（下図）のエンパグリフロジン 10 又は 25 mg 1 日 1 回投与時の投与量補正後のトラフ血漿中濃度

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Day 84 の血漿中トラフ濃度を，心不全の合併の有無別（治験担当医師の判断）に解析した結果，エンパグリフロジンの各用量（10 mg 又は 25 mg）において，本剤の血漿中トラフ濃度は心不全合併の有無によって大きな違いは認められなかった（表 2.2: 2）。

表 2.2: 2　2 型糖尿病患者での心不全の合併の有無別のエンパグリフロジン 10 又は 25 mg 1 日 1 回反復投与後のエンパグリフロジンの定常状態でのトラフ血漿中濃度（nmol/L）の比較

	Empagliflozin 10 mg		Empagliflozin 25 mg	
	With heart failure	Without heart failure	With heart failure	Without heart failure
N	70	670	76	677
gMean [nmol/L]	38.3	35.6	108	84.5
gCV [%]	56.9	95.8	79.6	91.8

Note: Summary based on concentrations collected at day 84 in study 1245.25.
引用元：CTD 5.3.5.1-03

結論：エンパグリフロジンのトラフ血漿中濃度は，いずれの用量群でも Day 84 と Day 364 で同程度であった。エンパグリフロジンの曝露量は，10 mg から 25 mg の用量増加にほぼ比例して増加した。エンパグリフロジンの曝露量は，男女間及び心不全合併の有無で大きな違いはなく，年齢若しくは体重の違いによる曝露量の問題となる変化はみられなかった。また，地域，試験実施国の違いによる明確な傾向はみられず，人種又は民族間での曝露量の顕著な違いはみられなかった。一方で，エンパグリフロジンの曝露量は，腎機能の低下により上昇した。

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 エンパグリフロジンの基本的な薬物動態

1245.121 試験で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，2 型糖尿病患者を対象とした過去の第 III 相試験のエンパグリフロジン 10 mg 投与時より高かったが，エンパグリフロジン 25 mg 投与時よりも低いか，同程度であった（表 3.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 1　1245.121 試験と 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相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[nmol/L]の記述統計量の比較

Descriptive Statistics	Empagliflozin 10 mg trial 1245.121[1] 85D*	Empagliflozin 10 mg in Phase III studies in T2DM Patients					
		trial 1245.19[2] 85D*/169D*	trial 1245.20[3] 85D*/169D*	trial 1245.23[4] 85D*/169D*		trial 1245.25[5] 84D*/364D*	trial 1245.36[6] 85D*/169D*
				metformin + sulfonylurea	metformin		
N	308	137/129	181/180	179/176	156/148	740/641	83/76
gMean	67.3	35.4/38.1	30.7/29.5	33.1/27.4	28.6/28.5	35.8/38.1	36.5/34.3
gCV (%)	91.8	112/124	105/91.0	86.1/88.1	84.8/108	92.3/93.0	92.9/ 93.3
Mean	89.5	58.1/64.8	49.0/43.4	48.0/38.7	41.5/50.0	51.7/57.0	57.0/51.9
CV (%)	84.4	137/134	152/134	132/137	148/179	127/148	148/147
SD	75.5	79.4/87.0	74.7/58.3	63.5/53.0	61.4/89.3	65.5/84.5	84.7/76.2
Min	2.59	5.00/2.33	1.85/3.15	7.21 /1.20	1.82/1.34	1.76/1.39	8.97/2.27
Median	66.7	31.9/32.4	29.0/28.5	29.1/25.8	26.8/23.6	33.2/35.6	30.7/31.6
Max	494	411/474	580/374	471/503	486/560	527/925	471/468

Descriptive Statistics	Empagliflozin 10 mg trial 1245.121[1] 85D*	Empagliflozin 25 mg in Phase III studies in T2DM Patients							
		trial 1245.19[2] 85D*/169D*	trial 1245.20[3] 85D*/169D*	trial 1245.23[4] 85D* /169D*		trial 1245.25[5] 84D*/364D*	trial 1245.36[6] 85D*/169D*	trial 1245.29[7] 85D*/169D*	trial 1245.28[8] 84D*/196D*
				metformin + sulfonylurea	metformin				
N	308	138/141	178/176	171/162	152/144	753/661	252/250	46 /41	530/472
gMean	67.3	72.9/76.0	68.8/70.3	81.3/82.9	73.5/77.8	86.6/90.8	112/110	62.6/101	63.3/69.9
gCV (%)	91.8	119/117	94.9/118	108/103	109/131	91.0/99.3	86.1/101	181/125	100/114
Mean	89.5	117/127	102/136	142/133	124/141	123/138	156/158	126/163	98.6/121
CV (%)	84.4	137/148	146/291	167/143	181/162	125/147	118/114	178/121	165 /167
SD	75.5	160/188	148/394	236/191	225/228	154/202	183/179	223/196	163/202
Min	2.59	3.26/4.84	3.13/3.40	7.24/15.4	4.79/1.28	1.13/1.40	10.2/1.67	2.25/9.85	1.60/2.00
Median	66.7	73.4/66.4	64.9/66.1	67.8/71.8	69.6/71.2	79.4/86.4	111/106	64.4/92.7	58.9/61.8
Max	494	1070/1080	1060/4900	1570/1080	1860/1360	1310/1930	1290/1310	1400/929	1710/1510

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

[1] 駆出率が低下した慢性心不全（HFrEF）患者を対象として，エンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する第 III 相，ランダム化，二重盲検試験［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.6.2: 1］

[2] ピオグリタゾン単独療法又はメトホルミンとの併用療法による基礎治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象としてエンパグリフロジン（10 及び 25 mg 1 日 1 回経口投与）を 24 週間投与したときの有効性及び安全性を検討するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

[3] 食事・運動療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分な薬物未治療の 2 型糖尿病患者を対象としてエンパグリフロジン及びシタグリプチンを 24 週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討する第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

[4] メトホルミン単独療法又はメトホルミンとスルホニル尿素薬の併用療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象としてエンパグリフロジン（10 mg，25 mg）を 1 日 1 回 24 週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討する第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

[5] 心血管リスクが高い 2 型糖尿病患者を対象としてエンパグリフロジン（10 及び 25 mg 1 日 1 回経口投与）の心血管安全性を通常治療と比較する第 III 相，多施設共同，国際共同，ランダム化，並行群間，二重盲検試験［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.6.2: 1，15.6.2: 2］

[6] 腎機能障害を合併する血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，実施中の糖尿病治療への追加治療としてエンパグリフロジン（10 及び 25 mg 1 日 1 回）を 52 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

[7] 高血圧を合併する黒人／アフリカ系アメリカ人 2 型糖尿病患者を対象としてエンパグリフロジン（10 mg，25 mg）を 1 日 1 回 24 週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験［CTD 5.3.5.4-02_1245.29 試験_c15156050_Table 15.6.2: 1］

[8] メトホルミンによる治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象としてエンパグリフロジンを 104 週間経口投与したときの有効性及び安全性をグリメピリドと比較する，104 週間の継続期を含む第 III 相，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験［CTD 5.3.5.4-01_1245.28 試験_c03835875_Table 15.6.2: 1］

1245.19，1245.20，1245.23，1245.36 試験のデータは，本邦で既承認の「2 型糖尿病」の製造販売承認申請時に提出済みである。

*D=エンパグリフロジン反復経口投与後の日数

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.2 内因性及び外因性要因

1245.121 試験の HFrEF 患者では，エンパグリフロジンの曝露量は腎機能の低下又は年齢の上昇に伴い上昇し，体重又は BMI の増加に伴い低下した。これらの傾向は，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 PK 解析での共変量解析の結果と合致する［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料第 2 部］。HFrEF 患者でエンパグリフロジンの曝露量が比較的高かった理由を検討するため，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］。以下の項（3.2.1～3.2.4 項）では，試験間の比較結果を要約する。

3.2.1 エンパグリフロジンのトラフ濃度の解析に用いた 1245.121 試験と 1245.25 試験の患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性の比較

人口統計学的特性及びベースライン特性のうち年齢，eGFR，体重，BMI 及び人種において，1245.121 試験と 1245.25 試験の患者で違いが認められた。特に，1245.121 試験では，1245.25 試験と比べて，年齢 75 歳以上，eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満，体重 70 kg 以下，BMI 25 kg/m^2 未満及びアジア人の割合が多かった（表 3.2.1: 1）。1245.121 試験と 1245.25 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性の違いは，エンパグリフロジンの曝露量の違いの一因であると考えられた。

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2.1: 1　1245.121 試験及び 1245.25 試験における年齢，体重，BMI，eGFR 及び人種別の部分集団の患者分布

	trial 1245.121 Empagliflozin 10 mg [1]	trial 1245.25 Empagliflozin 10 mg	trial 1245.25 Empagliflozin 25 mg
Number of Patients [N (%)]	363 (100.0)	740 (100.0)	753 (100.0)
Age groups [years] [N (%)]			
< 50	24 (6.6)	50 (6.8)	44 (5.8)
≥ 50 and < 65	93 (25.6)	345 (46.6)	374 (49.7)
≥ 65 and < 75	140 (38.6)	273 (36.9)	270 (35.9)
≥ 75	106 (29.2)	72 (9.7)	65 (8.6)
Baseline body weight groups [kg] [N (%)]			
≤50	35 (9.6)	4 (0.5)	4 (0.5)
>50 and ≤70	137 (37.7)	138 (18.6)	135 (17.9)
>70 and ≤90	130 (35.8)	301 (40.7)	327 (43.4)
>90	61 (16.8)	297 (40.1)	287 (38.1)
Baseline BMI groups [kg/m^2] [N(%)]			
< 25	177 (48.8)	106 (14.3)	91 (12.1)
≥ 25 and < 30	105 (28.9)	250 (33.8)	291 (38.6)
≥ 30 and < 35	57 (15.7)	249 (33.6)	232 (30.8)
≥ 35	24 (6.6)	135 (18.2)	139 (18.5)
Baseline eGFR groups [mL/min/1.73 m^2] [N(%)]			
≥ 90	43 (11.8)	159 (21.5)	158 (21.0)
≥ 60 and <90	145 (39.9)	383 (51.8)	403 (53.5)
≥ 30 and <60	147 (40.5)	195 (26.4)	187 (24.8)
≥ 15 and <30	28 (7.7)	3 (0.4)	4 (0.5)
<15	0	0	0
Missing		0	1 (0.1)
Race [N (%)]			
White	150 (41.3)	552 (74.6)	551 (73.2)
Black or African American	18 (5.0)	35 (4.7)	34 (4.5)
Asian	181 (49.9)	152 (20.5)	164 (21.8)
Other	14 (3.9)	1 (0.1)	4 (0.5)

1　試験間比較による評価［CTD 5.3.3.2-01_c33061043］では，トラフ濃度の許容時間について，1245.121 試験の CTR［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542］と異なる定義を用いた。1245.25 試験の許容時間の範囲と一致させるため，1245.121 試験では許容時間を拡大した（直近の投与後 20 時間超～28 時間未満）。

引用元：CTD 5.3.3.2-01_c33061043_Table 8.1: 1

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性の影響

3.2.2.1 1245.121 試験と 1245.25 試験の部分集団の探索的比較

ベースラインの eGFR，年齢，体重，性別，人種，民族，喫煙状況又は飲酒歴などの様々な人口統計学的特性及びベースライン特性による層別化後に，1245.121 試験及び 1245.25 試験の記述統計量を要約し，試験間で比較した。エンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ濃度の gMean について，1245.25 試験に対する 1245.121 試験の比を部分集団別に表 3.2.2.1: 1 に要約する。いずれの部分集団でも，1245.121 試験で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，1245.25 試験のエンパグリフロジン 10 mg 投与時より常に高く（1.35～2.75 倍），1245.25 試験のエンパグリフロジン 25 mg 投与時よりも低いか，同程度（0.42～1.00 倍）であった。エンパグリフロジン 10 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。

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2.2.1: 1　部分集団別にみたエンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ濃度の gMean の 1245.25 試験に対する 1245.121 試験の比

Subgroups		N (Empa 10 mg in 1245.121/ Empa 10 mg in 1245.25/ Empa 25 mg in 1245.25)	Empa 10 mg in 1245.121 with respect to Empa 10 mg in 1245.25	Empa 10 mg in 1245.121 with respect to Empa 25 mg in 1245.25
All patients		363/740/753	1.86	0.77
eGFR	≥ 90 mL/min/1.73 m^2	44/159/158	1.57	0.67
	≥60 and <90 mL/min/1.73 m^2	143/383/403	1.59	0.63
	≥30 and <60 mL/min/1.73 m^2	145/195/187	1.68	0.72
	≥ 15 and <30 mL/min/1.73 m^2	31/3/4	1.44	0.59
Age	< 50 years	24/50/44	1.58	0.70
	≥ 50 and < 65 years	93/345/374	1.75	0.75
	≥ 65 and < 75 years	140/273/270	1.71	0.67
	≥ 75 years	106/72/65	1.69	0.64
Body Weight	≤50 kg	35/4/4	2.75	1.00
	>50 and ≤70 kg	137/138/135	1.70	0.73
	>70 and ≤90 kg	130/301/327	1.82	0.74
	>90 kg	61/297/287	1.48	0.61
BMI	< 25 kg/ m^2	177/106/91	1.70	0.78
	≥ 25 and < 30 kg/ m^2	105/250/291	1.79	0.68
	≥ 30 and < 35 kg/ m^2	57/249/232	1.78	0.76
	≥ 35 kg/ m^2	24/135/139	1.35	0.57
Sex	Male	291/542/568	1.94	0.79
	Female	72/198/185	1.64	0.71
Race	Asian	181/152/164	1.84	0.76
	Black or African American	18/35/34	1.60	0.58
	White	150/552/551	1.85	0.77
	Other	14/1/4	N.C.	0.42
Ethnicity	Hispanic	51/95/89	1.85	0.86
	Non-Hispanic	312/643/663	1.86	0.76
Smoking Status	Current Smoker	42/105/93	2.00	0.81
	Ex-Smoker	181/355/372	1.93	0.82
	Never Smoked	134/280/288	1.68	0.68
Alcohol status	Drinks Alcohol	135/318/311	1.95	0.77
	Does not Drink Alcohol	217/422/442	1.80	0.78

N.C.：1245.25 試験のエンパグリフロジン 10 mg 群において，当該部分集団の対象患者数が 3 名未満であったため算出不能

引用元：CTD 5.3.3.2-01_c33061043_Table 8.2.2: 1

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.2.2.2 共分散分析（ANCOVA）

複数の人口統計学的特性及びベースライン特性で調整した 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［CTD 5.3.3.2-01_c33061043］。本解析では，最初にステップワイズ変数選択法を用いて，最良の一般化線形モデルに適合する予測因子の共変量を 1 つずつ選択した。予測因子の共変量として，体重及び eGFR が選択された。検討したその他の共変量は，年齢，BMI，人種，民族，性別，喫煙状況，飲酒歴，肝機能酵素［アラニントランスアミナーゼ，アスパラギン酸トランスアミナーゼ，アルカリホスファターゼ］，総蛋白であり，これらは選択されなかったことから，これらの共変量は 1245.121 試験と 1245.25 試験の曝露の違いを説明する上で重要ではないことが示唆された。

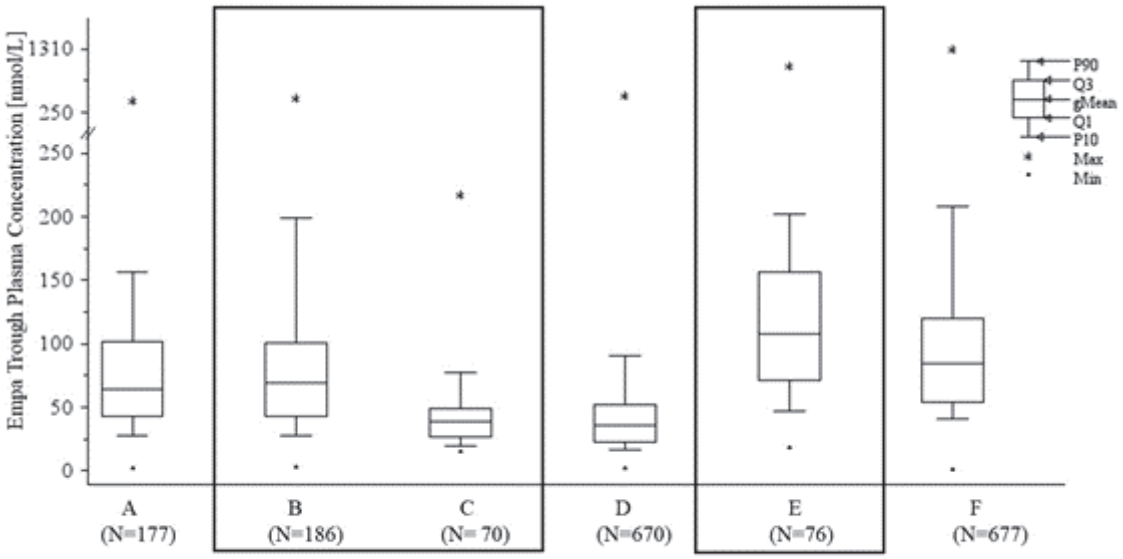
eGFR 及び体重で調整した結果，1245.121 試験と 1245.25 試験の間のエンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ濃度の gMean の差は 1.47 倍（95%信頼区間［CI］：1.33～1.63）に減少した。1245.121 試験と 1245.25 試験の間で，エンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ曝露量に 1.47 倍の違いが残った理由は不明である。試験間変動が，曝露の違いに寄与した可能性が高いと考えられた。また，いくつかの総説論文で，心不全に伴う生理学的な変化により薬剤の PK が変化することが論じられており［CTD 5.4-09_P16-11654，CTD 5.4-61_R20-2936，CTD 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。

3.2.3 糖尿病及び心不全の影響

1245.121 試験では，すべての患者が慢性心不全の病態を有し，試験間比較の PK 解析対象集団［CTD 5.3.3.2-01_c33061043］のうち 1245.121 試験の患者の約 50%が 2 型糖尿病患者であった。一方，1245.25 試験では，すべての患者が 2 型糖尿病患者であり，試験間比較の PK 解析対象集団［CTD 5.3.3.2-01_c33061043］のうち 1245.25 試験の患者の約 10%がベースラインで心不全を合併していた。

1245.121 試験では，2 型糖尿病を合併している患者と合併していない患者でエンパグリフロジンの曝露は類似していた。1245.25 試験でも，心不全を合併している患者と合併していない患者でエンパグリフロジンの曝露に大きな違いはなかった。しかし，2 型糖尿病と心不全の両方を有する患者を試験間で比較した場合，1245.121 試験で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，1245.25 試験のエンパグリフロジン 10 mg 投与時より 1.80 倍高く［CTD 5.3.3.2-01_c33061043_Table 11.3.12］，試験間比較の PK 解析対象集団の全患者で認められた 1245.121 試験と 1245.25 試験の違いと同様であった（図 3.2.3: 1，表 3.2.2.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



A：1245.121 試験（心不全患者）の 2 型糖尿病非合併患者に対するエンパグリフロジン 10 mg 投与,
B：1245.121 試験（心不全患者）の 2 型糖尿病患者に対するエンパグリフロジン 10 mg 投与,
C：1245.25 試験（2 型糖尿病患者）の心不全合併がある患者に対するエンパグリフロジン 10 mg 投与,
D：1245.25 試験（2 型糖尿病患者）の心不全合併がない患者に対するエンパグリフロジン 10 mg 投与,
E：1245.25 試験（2 型糖尿病患者）の心不全合併がある患者に対するエンパグリフロジン 25 mg 投与,
F：1245.25 試験（2 型糖尿病患者）の心不全合併がない患者に対するエンパグリフロジン 25 mg 投与。
1245.121 試験及び 1245.25 試験の 2 型糖尿病と心不全の両方を有する患者は四角で囲って強調表示した。

引用元：CTD 5.3.3.2-01_c33061043_Appendix Figure 11.4.12

図 3.2.3: 1　1245.121 試験のエンパグリフロジン 10 mg 投与時の定常状態におけるトラフ濃度（2 型糖尿病の状態で層別化）と，1245.25 試験のエンパグリフロジン 10 mg 又は 25 mg 投与時の定常状態におけるトラフ濃度（心不全の合併の有無で層別化）の比較

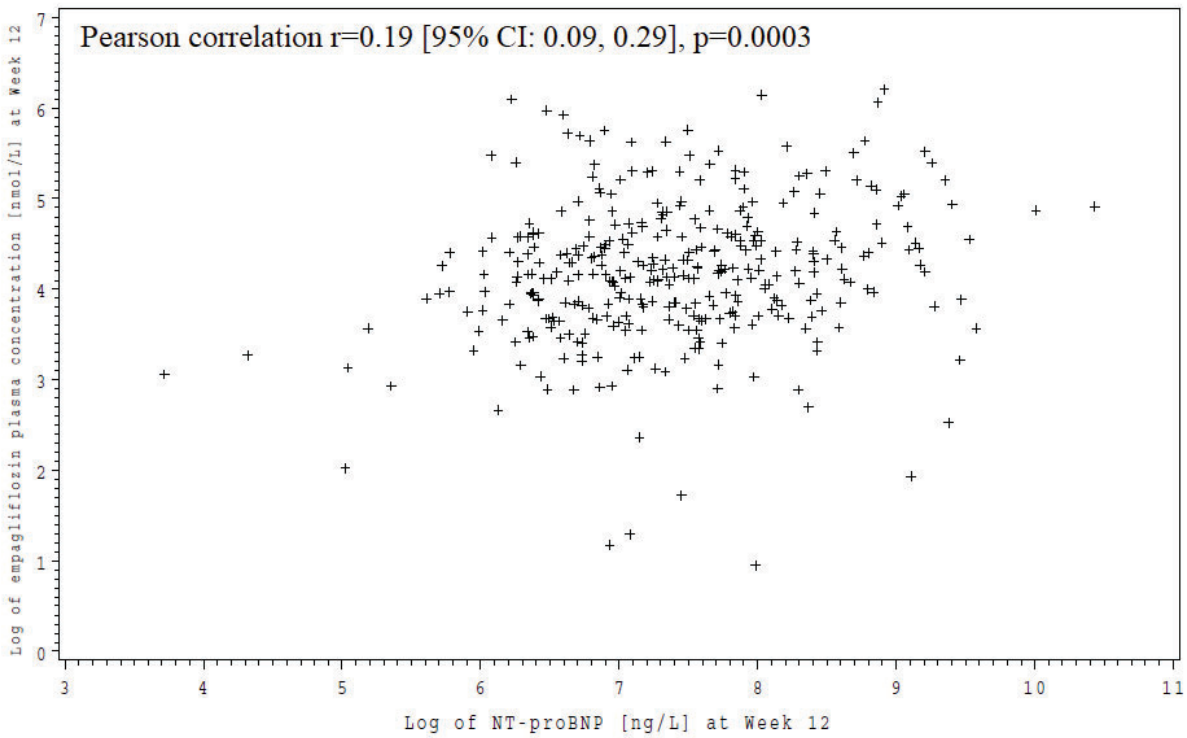
1245.121 試験及び 1245.25 試験の 2 型糖尿病と心不全の両方を有する患者を対象とした ANCOVA も実施した［CTD 5.3.3.2-01_c33061043］。この患者サブセットでも，体重及び eGFR が予測因子の共変量として選択され，eGFR 及び体重で調整した結果，1245.121 試験と 1245.25 試験の間のエンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ濃度の gMean の差は 1.53 倍［95% CI：1.26～1.85］に減少した。

なお，これらの試験の心不全の定義は同一ではないことに注意が必要である。1245.25 試験では，心不全に該当する用語を事前に定義し，これらの用語が baseline condition として治験担当医師から報告された患者を心不全の合併ありとした（詳細は［CTD 5.3.3.2-01_c33061043］参照）。LVEF や NT-proBNP のような心不全の重症度に関する情報は 1245.25 試験では収集されなかった。一方，

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1245.121 試験では，患者はすべて症候性慢性心不全であり，NT-porBNP の有意な上昇を有していた。これら 2 試験間での心不全の重症度の違いが曝露の違いの理由の一部である可能性が考えられる。

1245.121 試験では，NYHA 心機能分類又は心不全の生理学的状態（LVEF%及び NT-proBNP［中央値以上又は未満］に基づく）による層別化で，エンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ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）。しかし，エンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ濃度と心不全バイオマーカーである NT-proBNP との相関性を検討した結果，弱いが統計学的に有意な正の相関が認められた（エンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ濃度と Week 12 の NT-proBNP の Pearson correlation r=0.19，図 3.2.3: 2 参照）。NT-proBNP は心不全の診断において確立されたバイオマーカーである。HFrEF 患者では，NT-proBNP 値が健康被験者に比べて高い［R20-2937］。



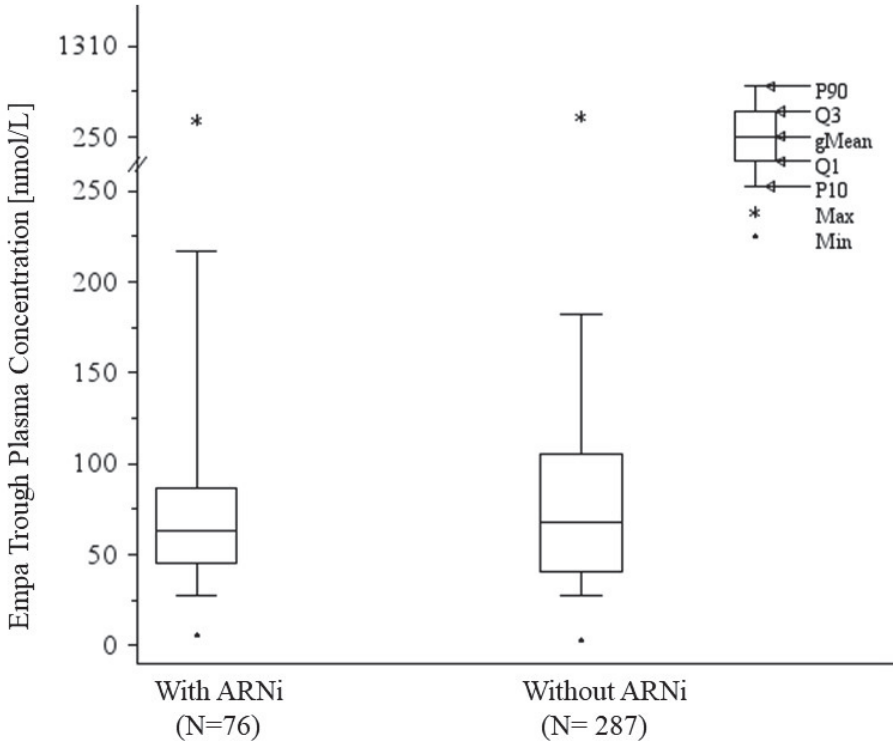
引用元：CTD 5.3.3.2-01_c33061043_Appendix Figure 11.6.2

図 3.2.3: 2　1245.121 試験の Week 12 時点でのエンパグリフロジンの定常状態におけるトラフ濃度と NT-proBNP との相関性

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.2.4 併用薬のアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬の影響

1245.121 試験では，ランダム化された患者の約 20%でアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNi : エンレスト®，サクビトリル／バルサルタン）が試験開始時（ベースライン）から使用されたが，1245.25 試験では使用されなかった。サクビトリルは OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤であると報告されている［R20-2821］のに対し，エンパグリフロジンは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。ARNi の併用がエンパグリフロジンの曝露量に影響を及ぼし，結果として 1245.121 試験と 1245.25 試験の PK の違いに寄与したか否かを理解するため，ベースラインに ARNi を併用していた患者と併用していなかった患者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比較した（図 3.2.4: 1）。ARNi を併用していた患者と併用していなかった患者の曝露量が同程度であったことから，ARNi がエンパグリフロジンと薬物相互作用を示し，1245.121 試験と 1245.25 試験の間で認められた定常状態におけるトラフ曝露量の違いに寄与した可能性は低いことが示唆された。



引用元：CTD 5.3.3.2-01_c33061043_Appendix Figure 11.4.13

図 3.2.4: 1 1245.121 試験におけるベースラインの ARNi 併用の有無別のエンパグリフロジン 10 mg の定常状態におけるトラフ濃度

3.3 曝露-反応関係

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

HFrEF 患者を対象とした曝露-反応解析は実施しなかった。

4. 特別な試験

該当なし

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：	2.7.3 臨床的有効性
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 6
1.　背景および概観 8
1.1　臨床開発プログラムのデザイン 8
1.2　有効性評価項目 11
1.2.1　1245.121（EMPEROR-reduced）試験 11
1.2.2　1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験 12
1.3　解析方法 12
1.3.1　1245.121（EMPEROR-reduced）試験 12
1.3.1.1　主要評価項目（判定された心血管死又は HHF までの期間） 14
1.3.1.2　重要な副次評価項目 1（判定された HHF の発現［初回及び再発］） 15
1.3.1.3　重要な副次評価項目 2（eGFR のベースラインからの変化の傾き） 15
1.3.1.4　その他の副次副次評価項目及びその他の評価項目（探索的） 16
1.3.1.5　日本人集団での解析 16
1.3.2　1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験 16
1.4　患者集団の特性 18
1.4.1　1245.121（EMPEROR-reduced）試験 18
1.4.1.1　患者の内訳 18
1.4.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性 19
1.4.1.2.1　人口統計学的データ 20
1.4.1.2.2　ベースライン特性及びベースライン値 21
1.4.1.2.3　心不全に関連した病歴 23
1.4.1.2.4　併用薬 24
1.4.1.3　治験薬への曝露 26
1.4.1.4　日本人集団の患者特性 27
1.4.1.4.1　患者の内訳（日本人集団） 27
1.4.1.4.2　人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人集団） 28
1.4.1.4.3　治験薬への曝露（日本人集団） 34
1.4.2　1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験 35
1.4.2.1　患者の内訳 36
1.4.2.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 37
1.4.2.3　治験薬への曝露 39
1.4.2.4　ベースラインで心不全を合併していた患者集団の患者特性 39
1.4.2.5　日本人集団の患者特性 42
2.　個々の試験結果の要約 44
2.1　1245.121（EMPEROR-reduced）試験 44
2.1.1　主要評価項目：心血管死又は HHF 44

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

2.1.1.1 主要評価項目の主解析 44
2.1.1.2 主要評価項目の感度分析 46
2.1.1.3 主要評価項目のサブグループ解析 47
2.1.2 副次評価項目 49
2.1.2.1 重要な副次評価項目 1：初回及び再発 HHF 49
2.1.2.1.1 初回及び再発 HHF の主解析 49
2.1.2.1.2 初回及び再発 HHF の感度分析 51
2.1.2.1.3 初回及び再発 HHF のサブグループ解析 52
2.1.2.2 重要な副次評価項目 2：eGFR の傾き 53
2.1.2.2.1 eGFR の傾きの主解析 54
2.1.2.2.2 eGFR の傾きのサブグループ解析 55
2.1.2.3 HHF に関連したその他の評価項目 57
2.1.2.3.1 HHF の初回発現までの期間（副次評価項目） 58
2.1.2.3.2 判定された初回 HHF から 2 回目の HHF までの期間（その他の有効性評価項目） 60
2.1.2.3.3 初回 HHF から 30 日以内の HHF（その他の有効性評価項目） 60
2.1.2.3.4 心血管死又は HHF の発現（臨床的重要度を考慮）（その他の有効性評価項目） 61
2.1.2.4 死亡 61
2.1.2.4.1 全死因死亡までの期間（副次評価項目） 62
2.1.2.4.2 心血管死までの期間（副次評価項目） 63
2.1.2.4.3 非心血管死までの期間（その他の有効性評価項目：TSAP で設定） 67
2.1.2.5 入院 68
2.1.2.5.1 全原因入院の発現（初回及び再発）（副次評価項目） 69
2.1.2.5.2 全原因入院の初回発現までの期間（その他の有効性評価項目） 70
2.1.2.5.3 全死因死亡又は全原因入院までの期間（その他の有効性評価項目） 71
2.1.2.5.4 治験担当医師の判断による心血管疾患が原因の入院までの期間（その他の有効性評価項目，TSAP で追加） 71
2.1.2.6 腎アウトカム 72
2.1.2.6.1 腎の複合評価項目イベントまでの期間（副次評価項目） 74
2.1.2.6.2 心血管死又は腎の複合評価項目イベントまでの期間（その他の有効性評価項目） 74
2.1.2.6.3 心血管死，HHF，又は腎の複合評価項目イベントまでの期間（その他の有効性評価項目） 75
2.1.2.6.4 全死因死亡又は腎の複合評価項目イベントまでの期間（その他の有効性評価項目） 75
2.1.2.6.5 MedDRA 基本語に基づく急性腎障害までの期間（その他の有効性評価項目） 75
2.1.2.6.6 SMQ に基づく急性腎不全までの期間（その他の有効性評価項目） 76
2.1.2.7 52 週時の KCCQ による患者報告アウトカム 76
2.1.2.7.1 Clinical Summary Score（副次評価項目） 79

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

2.1.2.7.2 Overall Summary Score（その他の有効性評価項目）.....80
2.1.2.7.3 Total Symptom Score（その他の有効性評価項目）.....80
2.1.2.7.4 各ドメイン（その他の有効性評価項目）.....80
2.1.2.7.5 Patient-preferred outcome（その他の有効性評価項目）.....81
2.1.2.8 糖尿病に関連した評価項目.....81
2.1.2.8.1 前糖尿病患者における糖尿病発症までの期間.....81
2.1.2.8.2 HbA1c のベースラインからの変化量（その他の有効性評価項目）...82
2.1.2.8.3 空腹時血糖のベースラインからの変化量（その他の有効性評価項目，TSAP で追加）.....83
2.1.3 その他の有効性評価項目.....84
2.1.3.1 その他の臨床アウトカムイベント.....84
2.1.3.2 NYHA 心機能分類のベースラインからの変化.....86
2.1.3.3 体重のベースラインからの変化量.....86
2.1.3.4 血圧（SBP／DBP）のベースラインからの変化量.....87
2.1.3.5 心拍数のベースラインからの変化量.....89
2.1.3.6 NT-proBNP のベースラインからの変化量.....89
2.1.3.7 eGFR のベースラインからの変化.....90
2.1.3.8 アルブミン尿.....91
2.1.3.9 HCRU（Health care resource utilisation）による医療経済解析.....92
2.1.3.10 EQ-5D で測定した健康関連 QOL のベースラインからの変化.....93
2.1.4 日本人集団の有効性データ.....93
2.1.4.1 主要評価項目：心血管死又は HHF（日本人集団）.....93
2.1.4.2 副次評価項目（日本人集団）.....96
2.1.4.2.1 重要な副次評価項目 1：初回及び再発 HHF（日本人集団）.....96
2.1.4.2.2 重要な副次評価項目 2：eGFR の傾き（日本人集団）.....98
2.1.4.2.3 HHF に関連したその他の評価項目（日本人集団）.....100
2.1.4.2.4 死亡（日本人集団）.....104
2.1.4.2.5 入院（日本人集団）.....109
2.1.4.2.6 腎アウトカム（日本人集団）.....112
2.1.4.2.7 52 週時の KCCQ による患者報告アウトカム（日本人患者）.....115
2.1.4.2.8 糖尿病に関連した評価項目（日本人集団）.....116
2.1.4.3 その他の有効性評価項目（日本人集団）.....117
2.1.4.3.1 その他の臨床アウトカムイベント（日本人集団）.....117
2.1.4.3.2 NYHA 心機能分類のベースラインからの変化（日本人集団）.....119
2.1.4.3.3 体重のベースラインからの変化量（日本人集団）.....119
2.1.4.3.4 血圧（SBP／DBP）のベースラインからの変化量（日本人集団）..120
2.1.4.3.5 心拍数のベースラインからの変化量（日本人集団）.....122
2.1.4.3.6 NT-proBNP のベースラインからの変化量（日本人集団）.....122
2.1.4.3.7 eGFR のベースラインからの変化（日本人集団）.....122
2.1.4.3.8 アルブミン尿（日本人集団）.....123

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

2.2 1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験 124
2.2.1 主要評価項目 124
2.2.2 重要な副次評価項目 126
2.2.3 副次評価項目及びその他の評価項目 127
2.2.3.1 心血管死に関連した評価項目 127
2.2.3.2 心筋梗塞に関連した評価項目 129
2.2.3.3 脳卒中に関連した評価項目 130
2.2.3.4 心不全に関連した評価項目 131
2.2.4 ベースラインで心不全を合併していた集団 132
2.2.5 日本人集団の結果 133
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 138
3.1 試験対象集団 138
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 138
3.3 部分集団における結果の比較 138
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 139
5. 効果の持続，耐薬性 147

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
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
BMI	Body mass index	体格指数
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
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
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）
CSS	Clinical summary score	-
CTD	Common Technical Document	コモンテクニカルドキュメント
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
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
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
FPG	Fasting plasma glucose	空腹時血漿グルコース
gMean	Geometric mean	幾何平均値
HCRU	Health care resource utilisation	医療資源の利用
HF	Heart failure	心不全
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
IRT	Interactive Response Technology	自動応答システム
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
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
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

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

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
OSS	Overall summary score	-
Q1	First quartile	第 1 四分位数
Q3	Third quartile	第 3 四分位数
qd	Once daily	1 日 1 回
RS	Randomised set	ランダム化された集団
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
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
TSAP	Trial statistical analysis plan	試験統計解析計画書
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
TSS	Total symptom score	-
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. 背景および概観

1.1 臨床開発プログラムのデザイン

慢性心不全患者におけるエンパグリフロジンの有効性を評価するための臨床試験として，1245.121（EMPEROR-reduced）試験及び 1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験の 2 つの第 III 相試験を評価資料とした。これら 2 試験の概要を表 1.1: 1 に示す。

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安全性を検討するため，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象として実施されたイベント主導型，国際共同，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験であった。この 1245.25 試験の結果，標準治療にエンパグリフロジンを上乗せしたとき，「心不全による入院」及び「心不全による入院又は心血管死」のリスクが有意に減少することが示された。また，この効果は，エンパグリフロジンの 2 用量（10 mg 及び 25 mg）で一貫しており，ベースライン時の心不全合併の有無にかかわらず認められた。このため，この 1245.25 試験は主に用量設定の根拠の位置づけとして本臨床的有効性の概要に含めた。

1245.121 試験は，左室駆出率が低下した慢性心不全（HFrEF）患者を対象として，エンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較評価するため実施された，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。本試験は，1245.25 試験の結果に基づき，糖尿病合併の有無を問わず慢性心不全患者を対象に開始された 2 つの第 III 相アウトカム試験のうちの 1 つであり，慢性心不全患者におけるエンパグリフロジン 10 mg の有効性を検証した。

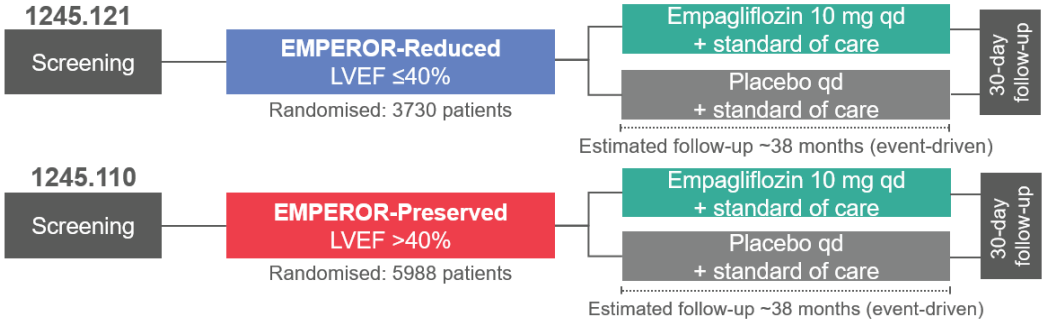
上記 2 試験には，日本の医療機関も参加し，1245.121 試験には計 266 名，1245.25 試験には計 83 名の日本人が有効性評価に含まれた。

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

表 1.1: 1　有効性を評価した試験

試験番号（実施地域）	試験デザイン	対象	投与群	有効性評価患者数（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）				

なお，1245.121 試験と同時に開始された，左室駆出率が保持された慢性心不全（HFpEF）患者を対象とした 1245.110（EMPEROR-preserved）試験は本申請時点で進行中であり，本申請には含めていない。参考として，1245.121 験及び 1245.110 試験の試験デザインを図 1.1: 1 に，主な選択基準を表 1.1: 2 に示す。また，1245.25 試験の試験デザインを図 1.1: 2 に示す。



qd：1 日 1 回

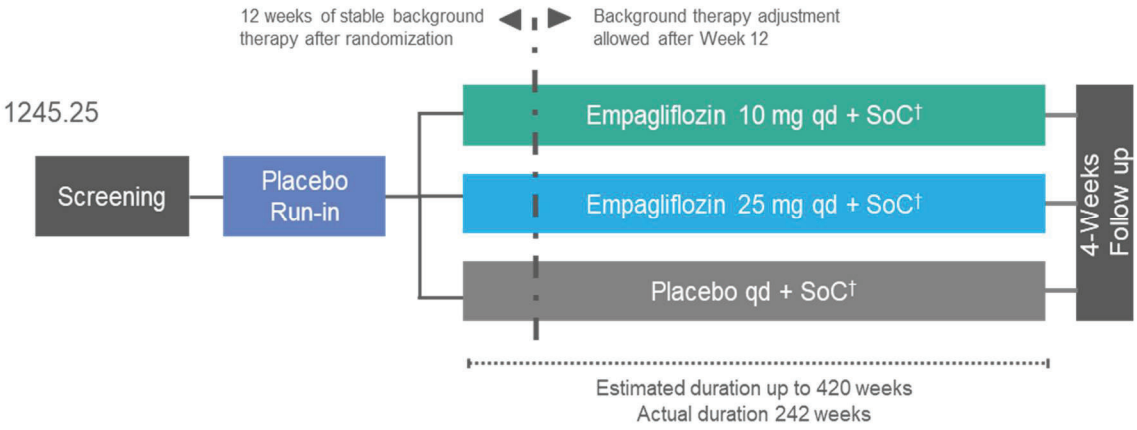
図 1.1: 1　EMPEROR 試験（1245.121 試験及び 1245.110 試験）の試験デザイン

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

表 1.1: 2 EMPEROR 試験（1245.121 試験及び 1245.110 試験）の主な選択基準

1245.121 (HFrEF)	**1245.110 (HFpEF)**
• 年齢 18 歳以上（日本では，年齢 20 歳以上） • NYHA 心機能分類で class II～IV である慢性心不全患者 • eGFR (CKD-EPI) cr ≥20 mL/min/1.73m^2	
駆出率が低下（LVEF ≤40%），かつ，以下の NT-proBNP 値上昇を示す LVEF / 心房細動又は心房粗動の合併なし NT-proBNP / 心房細動又は心房粗動の合併あり NT-proBNP 36 to 40% / ≥2500 pg/mL / ≥5000 pg/mL 31 to 35% / ≥1000 pg/mL / ≥2000 pg/mL ≤30% / ≥600 pg/mL / ≥1200 pg/mL ≤40% and HHF ≤12 months[1] / ≥600 pg/mL / ≥1200 pg/mL 1）上記カテゴリーに合致しない患者の場合	駆出率が保持（LVEF >40%），かつ，以下の NT-proBNP 値上昇を示す 心房細動又は心房粗動の合併なし：>300 pg/mL 心房細動又は心房粗動の合併あり：>900 pg/mL
	• 構造的心疾患又は 12 カ月以内に心不全による入院の記録がある • 経口利尿薬が処方されている場合，適切に安定して投与されていた患者
国内及び国際的に広く使用されている循環器ガイドラインに従った心不全の治療が安定して行われている患者	

NYHA：ニューヨーク心臓協会，LVEF：左室駆出率，HHF：心不全による入院，NT-proBNP：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，eGFR (CKD-EPI)cr：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



qd：1 日 1 回，SoC：Standard of care

図 1.1: 2 EMPA-REG OUTCOME 試験（1245.25 試験）の試験デザイン

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

本臨床的有効性の概要では，1245.121 試験の結果を主に用い，全体集団の有効性データ（2.1.1～2.1.3 項）に加えて，日本人集団の有効性データを 2.1.4 項に示した。1245.25 試験は主に用量設定の根拠として用い，全体集団（2.2.1～2.2.3 項），ベースラインで心不全を合併していた患者集団（2.2.4 項）及び日本人集団（2.2.5 項）について主要な結果を記載した。

1.2 有効性評価項目

1.2.1 1245.121（EMPEROR-reduced）試験

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

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/1.73m^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/1.73m^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，

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

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）。

1.2.2 1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験

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，HHF 又は心血管死，全死因死亡，HbA1c，空腹時血漿グルコース（FPG），血圧など（すべての評価項目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）

1.3 解析方法

1.3.1 1245.121（EMPEROR-reduced）試験

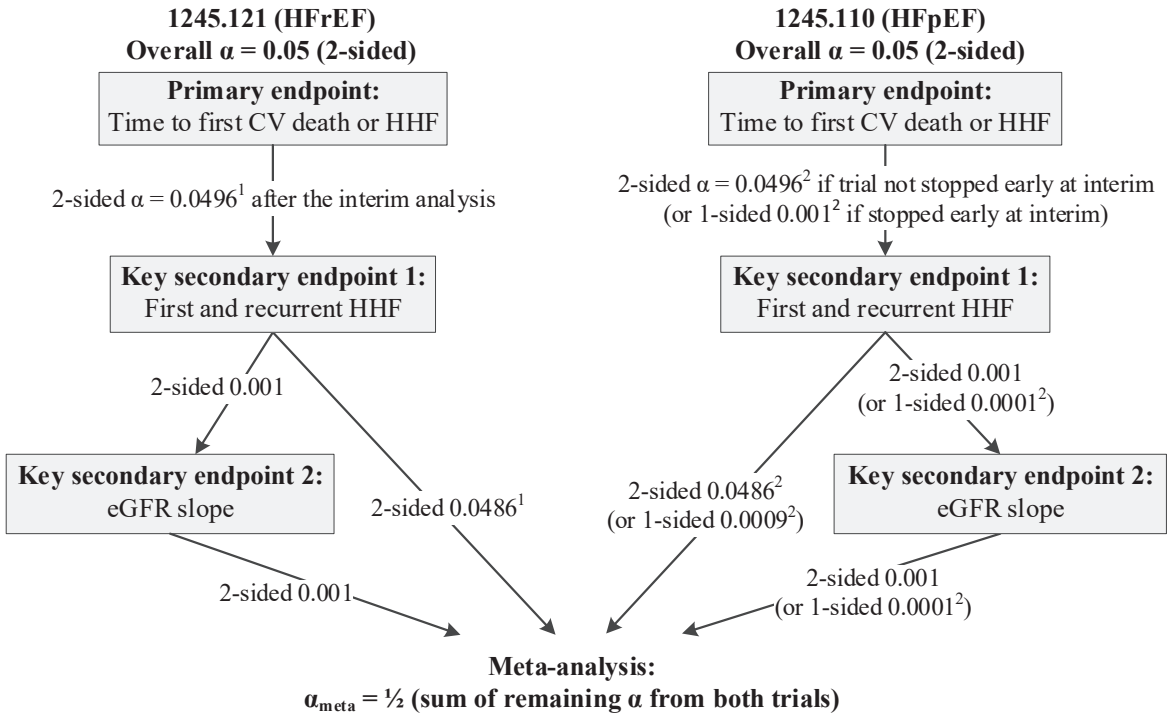
本試験は，主要評価項目について，プラセボに対するエンパグリフロジンのハザード比 0.8 を，両側 α 0.05，検出力 90%で検出できるように設計され，そのためには少なくとも 841 件の判定された主要評価項目イベントの発現が必要とされた。

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

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 1.3.1: 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。



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 1.3.1: 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

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

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。

1.3.1.1 主要評価項目（判定された心血管死又は HHF までの期間）

主要評価項目の主解析は，投与群，地理的地域（アジア，ヨーロッパ，ラテンアメリカ，北米，その他），ベースラインの糖尿病の状態（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病），年齢（連続変数），性別，ベースラインの LVEF（≤30%, >30%～≤35%, >35%），及びベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr（連続変数）を因子として含めた Cox 回帰とした。地理的地域，糖尿病の状態，及びスクリーニング時の eGFR (CKD-EPI)cr（<60 mL/min/1.73m²，又は≥60 mL/min/1.73m²）は，ランダム化の層別因子であった。ITT の原則に従い，予定された治験薬投与期間の終了までにランダム化割付けされたすべての患者から得られたすべてのデータ（予定どおり治験薬投与期間を完了しなかった患者の治験薬投与終了後のデータを含む）を使用した。該当するイベントが認められなかった患者は，イベントの発現がないことが最後に確認された日，又は予定された治験薬投与期間の終了日のいずれか早い方の時点でデータ打ち切りとした。

感度分析として，以下の解析を行った。

- 共変量として投与群のみを含み，他の因子を調整しない Cox モデル
- 治験薬を投与された集団（Treated Set［TS］）で，治験薬投与中止後 30 日までに発現したイベントのみを対象として，主解析と同じ共変量を含めた Cox 回帰
- 主要評価項目イベントの発現がなく，治験終了前に追跡不能となった患者に対して多重補完を用いた Cox 回帰
- 治験担当医師の判断によるイベントの解析
- Fine-Gray による競合リスクモデル（非心血管死を競合リスクとする）
- 治験中（フォローアップ期間を含む）のすべてのイベントを含めた Cox 回帰
- 主解析と同様であるが，身体的徴候又は症状の記録がないイベントを除いた Cox 回帰
- 主解析と同様であるが，追加の予後共変量として，Log(NT-proBNP)及び過去 12 カ月間の HHF を含めた Cox 回帰

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

- 主解析と同様であるが，COVID-19 パンデミック以前に発現したと考えられるイベントのみを含めた Cox 回帰。イベント打ち切りのカットオフ日は，[redacted]では 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日，その他の国では 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日とした。

競合リスク（すなわち非心血管死）を考慮した累積発現関数（CIF）曲線と，データ打ち切りまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を示した。主要評価項目の結果に寄与した各構成要素については記述的に要約した。

人口統計学的特性及びベースライン特性（共存疾患，リスク因子，心不全の基礎治療薬など）別のサブグループ解析を行った。

1.3.1.2 重要な副次評価項目 1（判定された HHF の発現［初回及び再発］）

本評価項目の主解析は，再発 HHF と心血管死との間の依存性を考慮に入れるため Joint Frailty モデルを用い，主要評価項目の解析に用いたのと同じ共変量を含めた。ランダム化割付けされたすべての患者の予定投与期間終了時までのすべてのデータ（予定投与期間を完了しなかった患者の治験薬投与終了後のデータを含む）を使用した。

感度分析として，以下の解析を行った。

- 治験薬投与中止後 30 日までに発現したイベントのみを含む Treated Set に基づく解析
- Joint Frailty モデルにおける終末イベントとして心血管死ではなく全死因死亡を考慮
- 治験担当医師の判断によるイベント（HHF 及び心血管死）の解析
- パラメトリックな Joint gamma-frailty モデル
- 治験中（フォローアップ期間を含む）のすべてのイベントを含めた Joint Frailty モデル
- 臨床イベント委員会で判定された主要評価項目イベントのうち，HHF の CDISC ガイダンス基準を満たすイベントのみを含めた（すなわち，身体的徴候又は臨床検査が欠落している，若しくはその双方のイベントを除く）Joint Frailty モデル。
- COVID-19 パンデミック以前に発現したと考えられるイベントのみを含めた Joint Frailty モデル

患者あたりの HHF イベントの発現件数は記述的に要約した。さらに，再発する HHF イベントを負の二項モデルにも当てはめた。判定された再発する HHF の平均累積発現率を示した。また，サブグループ解析を実施した。

1.3.1.3 重要な副次評価項目 2（eGFR のベースラインからの変化の傾き）

本評価項目の主解析は，患者ごとのランダムな切片及びランダムな傾きを考慮するランダム係数モデルを用い，主要評価項目の解析に用いた同じ因子に加えて，時間，投与群×時間の交互作用，及びベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr×時間の交互作用を含めた。治験薬投与中のデータ（すな

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

わち，治験薬の最終投与の 1 日後までの測定値）のみを使用した。また，サブグループ解析を実施した。

1.3.1.4 その他の副次副次評価項目及びその他の評価項目（探索的）

探索的な有効性評価項目の解析は，全般に，以下の方法で行った。

- Time-to-event の評価項目：主要評価項目の主解析と同様。心血管死までの期間及び HHF の初回発現までの期間については，サブグループ解析を行った。
- 再発イベントの評価項目：重要な副次評価項目 1 の主解析と同様。
- 連続変数の評価項目：混合効果モデル反復測定（MMRM）
- カテゴリー変数の評価項目：記述統計

1.3.1.5 日本人集団での解析

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）。

1.3.2 1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験

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とされた。

本試験での検定の片側有意水準 α=0.025 を維持するために Haybittle-Peto 補正が使用され，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 α の 0.0001 が使用され，残りの α 部分 0.0249 を試験の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。

主要評価項目の主解析は，投与群（10 mg 群及び 25 mg 群を統合したエンパグリフロジン統合群又はプラセボ群），年齢，性別，ベースラインの HbA1c カテゴリー（<8.5%又は≥8.5%），ベースラインの体格指数（BMI）カテゴリー（<30 又は≥30 kg/m^2），ベースラインの腎機能カテゴリー（正常：eGFR≥ 90 mL/min，軽度障害：60 mL/min ≤，eGFR ≤89 mL/min，中等度障害：30 mL/min ≤ eGFR ≤59 mL/min），及び地理的地域（北米［オーストラリア及びニュージーランドを含む］，ラテンアメリカ，ヨーロッパ，アフリカ，アジア）を因子とする Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて，用量統合したエンパグリフロジンとプラセボを比較した。主解析は，治験薬を投与され

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

た集団（Treated Set）に対して実施した。ITT の原則に従い，治験の完了までに認められたすべてのイベントを解析に含め，ランダム化割付けされた投与群で解析した。重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目は，主要評価項目と同じ因子を含めた Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて解析した。

主要評価項目及び関連するアウトカムイベントの解析は，さらに，治験薬の最終投与から 30 日後まで又は各患者の追跡期間の終了時（いずれか早い方）までに発現したイベントのみを含めて，Treated Set 及び On-treatment Set を対象として行った。On-treatment set には，治験薬の総投与期間が 30 日以上の患者を含めた（図 1.3.2: 1）。また，主要評価項目の解析は，治験実施計画書に適合した集団（PPS）でも行った。これらの解析では，用量統合したエンパグリフロジンとプラセボの比較，及び個々のエンパグリフロジン用量とプラセボの比較を行った。エンパグリフロジンの 2 用量とプラセボを 1 つのモデル内で検討した。Kaplan-Meier 推定値と，競合リスクとして非心血管死で補正した累積発現関数推定値を算出した。

副次評価項目とその他の探索的な心血管系及び微小血管評価項目は，主解析と同様な Cox 比例ハザードモデルを用いて Treated Set を対象に解析した。重要な副次評価項目以外のすべての副次評価項目は探索的なものであり，多重仮説検定の補正を行わなかった。

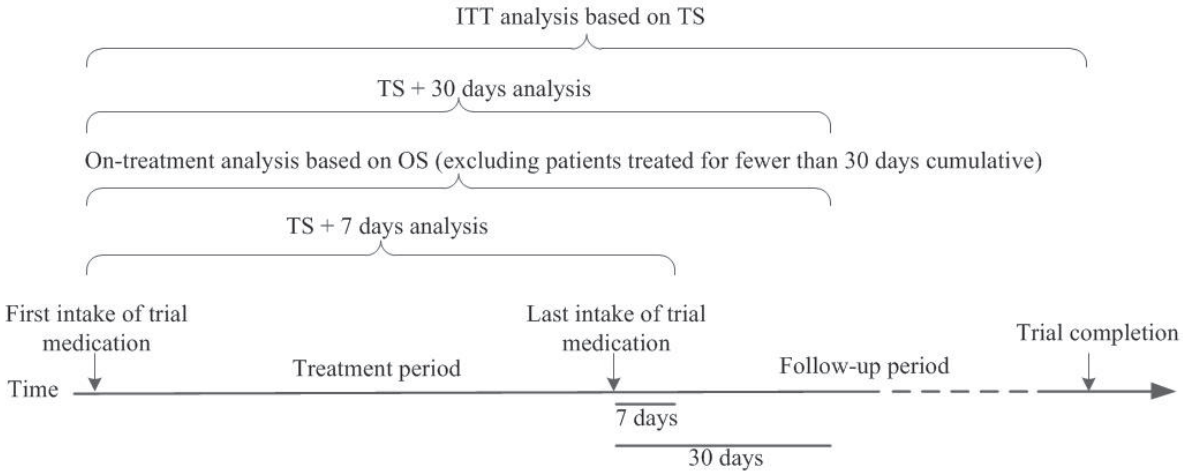


図 1.3.2: 1　　Treated Set 及び On-treatment Set に基づく解析（1245.25 試験）

解析方法の詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 9.7］を参照。

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）。

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

東アジア（香港，日本，台湾，及び韓国）で登録され，人種がアジア人である患者を東アジア部分集団と定義した。東アジア部分集団の解析や，ベースラインで心不全を合併していたアジア人部分集団，アジア地域部分集団，東アジア部分集団，日本人集団の解析は，全体集団で行った解析を各部分集団に当てはめることにより行った（サブセット解析）。

1.4 患者集団の特性

1.4.1 1245.121（EMPEROR-reduced）試験

1.4.1.1 患者の内訳

本試験は，全世界的に実施された多施設共同試験であった（表 1.4.1.1: 1）。

表 1.4.1.1: 1 地域別のランダム化割付けされた患者数（1245.121 試験）－Screened set

Geographical region	Countries	Patients screened	Patients randomised
Total	20 countries	7220	3730
Europe	Poland, Netherlands, Hungary, Germany, Czech Republic, Italy, France, Spain, United Kingdom, Belgium	2359	1353
Latin America	Brazil, Argentina, Mexico	2724	1286
Asia	Japan, China, Korea	771	493
North America	United States, Canada	1049	425
Other	India, Australia	317	173

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.1: 4

ランダム化割付けは，自動応答システム（IRT）により，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 で層別化した［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.1: 3］。

スクリーニングされた患者の約半数（48.3%）はランダム化割付けされなかった。その理由で最も多かったのは，スクリーニング時の NT-proBNP 値が治験実施計画書で規定された閾値を下回っていたことであった（スクリーニングされた患者の 36.1%）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.1: 2］。

ランダム化割付けされた患者 3730 名のうち，3688 名 (98.9%) が主要評価項目の追跡を完了し，3709 名（99.4%）から最終的な生存状況の情報が得られた（表 1.4.1.1: 2）。治験薬が投与された 3726 名の患者のうち，993 名（26.7%）が治験薬の投与を途中で中止した（死亡した患者を含む）。治験薬の投与を中止した理由として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%）。

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

表 1.4.1.1: 2　　患者の内訳（1245.121 試験）－Screened set

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Screened			7220
Randomised	1867 (100.0)	1863 (100.0)	3730 (100.0)
Final vital status known	1857 (99.5)	1852 (99.4)	3709 (99.4)
Alive	1583 (84.8)	1591 (85.4)	3174 (85.1)
Deceased	274 (14.7)	261 (14.0)	535 (14.3)
Completed trial or died[1)]	1847 (98.9)	1841 (98.8)	3688 (98.9)
Prematurely discontinued trial	20 (1.1)	22 (1.2)	42 (1.1)
Consent withdrawn	9 (0.5)	11 (0.6)	20 (0.5)
Limited follow-up agreed[2)]	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
Lost to follow-up to the primary endpoint[3)]	9 (0.5)	9 (0.5)	18 (0.5)
Treated	1863 (100.0)	1863 (100.0)	3726 (100.0)
Completed treatment	1352 (72.6)	1381 (74.1)	2733 (73.3)
Prematurely discontinued study medication	511 (27.4)	482 (25.9)	993 (26.7)
Adverse event	343 (18.4)	337 (18.1)	680 (18.3)
Non−fatal events	167 (9.0)	158 (8.5)	325 (8.7)
Worsening of HF	45 (2.4)	38 (2.0)	83 (2.2)
Worsening of other pre−existing disease	20 (1.1)	20 (1.1)	40 (1.1)
Other	102 (5.5)	100 (5.4)	202 (5.4)
Fatal events	176 (9.4)	179 (9.6)	355 (9.5)
Worsening of HF	56 (3.0)	50 (2.7)	106 (2.8)
Worsening of other pre−existing disease	8 (0.4)	10 (0.5)	18 (0.5)
Other	112 (6.0)	119 (6.4)	231 (6.2)
Non-compliance with protocol	5 (0.3)	5 (0.3)	10 (0.3)
Lost to follow-up	11 (0.6)	17 (0.9)	28 (0.8)
Withdrawal by patient	124 (6.7)	92 (4.9)	216 (5.8)
Other reason	28 (1.5)	31 (1.7)	59 (1.6)

Empa：エンパグリフロジン，HF：心不全
1)　主要評価項目イベント（HHF 又は心血管死）が認められた，又は治験終了／死亡まで主要評価項目が追跡された患者
2)　治験薬の投与中止時にすべての治験活動を中止したが，生存状況の追跡に対する同意を撤回しなかった患者
3)　主要評価項目の追跡を完了しなかったその他の患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.1: 1，Appendix 16.1.13.1_Table 1.1

患者の実際の投与群を知ることが，適切な医学的治療を行うため，又は被験者の安全性を確保するために必要となった場合，治験担当医師は割り付けられた治験薬について緊急時の盲検解除を行うことが可能であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.4.1.5.2］。本試験中，1 名（患者#2826010020）の治験薬コードが治験実施施設で開鍵された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.2.1_Listing 3］。

1.4.1.2　　人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性，ベースライン特性，病歴，及び併用薬の使用状況は投与群間でよく均衡がとれていた。詳細を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

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。クレアチニン測定値のばらつきを考慮するため，血清クレアチニンのベースライン値は，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。

なお，スクリーニングからランダム化割付けまでは最長で 4 週間の間隔があったため，患者のベースライン値とスクリーニング値は異なっている可能性がある。

1.4.1.2.1 人口統計学的データ

患者の約 4 分の 3 は男性であった。大多数が白人（70.5%）であり，高齢者の割合が高かった（65 歳以上：62.1%，75 歳以上：26.8%）であった。詳細は表 1.4.1.2.1: 1 を参照。

表 1.4.1.2.1: 1 人口統計学的データ（1245.121 試験）－RS

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)	3730 (100.0)
Sex, N (%)			
Male	1411 (75.6)	1426 (76.5)	2837 (76.1)
Female	456 (24.4)	437 (23.5)	893 (23.9)
Race (summary), N (%)			
White	1304 (69.8)	1325 (71.1)	2629 (70.5)
Black/African American	134 (7.2)	123 (6.6)	257 (6.9)
Asian	335 (17.9)	337 (18.1)	672 (18.0)
Other including mixed race	63 (3.4)	51 (2.7)	114 (3.1)
Ethnicity, N (%)			
Not Hispanic/Latino	1178 (63.1)	1164 (62.5)	2342 (62.8)
Hispanic/Latino	613 (32.8)	616 (33.1)	1229 (32.9)
Region, N (%)			
North America	213 (11.4)	212 (11.4)	425 (11.4)
Latin America	645 (34.5)	641 (34.4)	1286 (34.5)
Europe	677 (36.3)	676 (36.3)	1353 (36.3)
Asia	245 (13.1)	248 (13.3)	493 (13.2)
Other	87 (4.7)	86 (4.6)	173 (4.6)
Age [years], mean (SD)	66.5 (11.2)	67.2 (10.8)	66.8 (11.0)
<65, N (%)	740 (39.6)	675 (36.2)	1415 (37.9)
<50	162 (8.7)	121 (6.5)	283 (7.6)
50 to <65	578 (31.0)	554 (29.7)	1132 (30.3)
≥65, N (%)	1127 (60.4)	1188 (63.8)	2315 (62.1)
65 to <75	631 (33.8)	685 (36.8)	1316 (35.3)
≥75	496 (26.6)	503 (27.0)	999 (26.8)
75 to <85	455 (24.4)	445 (23.9)	900 (24.1)
≥85	41 (2.2)	58 (3.1)	99 (2.7)

Empa：エンパグリフロジン，SD：標準偏差
データが得られなかった患者は表示していない。データが得られなかった患者数は引用元の表を参照のこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.4: 1

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

1.4.1.2.2 ベースライン特性及びベースライン値

本試験ではLVEFが40%以下の患者を組み入れた。LVEFの平均値は27.5%であり，全体の約4分の3の患者はLVEFが30%以下であった。NT-proBNPの中央値（第1四分位数［Q1］，第3四分位数［Q3］）は1910 pg/mL（1115, 3481）であった。患者の大多数では収縮期血圧（SBP）<140 mmHgかつ拡張期血圧（DBP）<90 mmHgにコントロールされていた。eGFRが60 mL/min/1.73m^{2}未満の患者は48.2%にみられ，198名（5.3%）は20 mL/min/1.73m^{2}以上30 mL/min/1.73 m^{2}未満であった。UACRによる正常アルブミン尿（<30 mg/g）は55.7%, 微量アルブミン尿（30 to ≤300 mg/g）は33.1%, 顕性アルブミン尿（>300 mg/g）は10.6%の患者にみられた。心房細動又は心房粗動の病歴は患者の38.6%にみられた。2型糖尿病を合併していた患者は半数（49.8%）であり，1型糖尿病を合併していた患者はなかった。糖尿病の合併なしの患者は，前糖尿病が34.0%，非糖尿病（糖尿病でない，かつ前糖尿病でないと定義）が16.2%の患者にみられた（表 1.4.1.2.2: 1）。

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

表 1.4.1.2.2: 1　　ベースライン特性（1245.121 試験）ーRS

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)	3730 (100.0)
LVEF [%], mean (SD)	27.2 (6.1)	27.7 (6.0)	27.5 (6.0)
<20%, N (%)	185 (9.9)	136 (7.3)	321 (8.6)
20 to 30%, N (%)	1207 (64.6)	1201 (64.5)	2408 (64.6)
>30 to 35%, N (%)	361 (19.3)	398 (21.4)	759 (20.3)
>35, N (%)	114 (6.1)	128 (6.9)	242 (6.5)
NT-proBNP [pg/mL]			
All patients, median (Q1, Q3)	1926 (1153, 3525)	1887 (1077, 3429)	1910 (1115, 3481)
Patients with no atrial fibrillation or flutter from baseline ECG, N	1436	1493	2929
Median (Q1, Q3)	1719 (1016, 3155)	1662 (973, 3214)	1698 (997, 3188)
Patients with atrial fibrillation or flutter from baseline ECG, N	424	360	784
Median (Q1, Q3)	2524 (1659, 4450)	2556 (1769, 4422)	2529 (1704, 4437)
Blood pressure			
SBP [mmHg], mean (SD)	121.4 (15.4)	122.6 (15.9)	122.0 (15.6)
DBP [mmHg], mean (SD)	73.7 (10.6)	74.0 (11.0)	73.9 (10.8)
SBP <140 mmHg and DBP <90 mmHg, N (%)	1539 (82.4)	1469 (78.9)	3008 (80.6)
SBP ≥140 mmHg or DBP ≥90 mmHg, N (%)	328 (17.6)	394 (21.1)	722 (19.4)
Heart rate [bpm], mean (SD)	71.5 (11.8)	71.0 (11.7)	71.3 (11.7)
BMI [kg/m^2], mean (SD)	27.78 (5.33)	27.97 (5.45)	27.88 (5.39)
<30 kg/m^2, N (%)	1300 (69.6)	1263 (67.8)	2563 (68.7)
≥30 kg/m^2, N (%)	567 (30.4)	600 (32.2)	1167 (31.3)
eGFR (CKD-EPI) [mL/min/1.73m^2], mean (SD)	62.2 (21.5)	61.8 (21.7)	62.0 (21.6)
≥60, N (%)	960 (51.4)	969 (52.0)	1929 (51.7)
≥90	220 (11.8)	229 (12.3)	449 (12.0)
60 to <90	740 (39.6)	740 (39.7)	1480 (39.7)
<60, N (%)	906 (48.5)	893 (47.9)	1799 (48.2)
45 to <60	467 (25.0)	433 (23.2)	900 (24.1)
30 to <45	349 (18.7)	345 (18.5)	694 (18.6)
20 to <30	89 (4.8)	109 (5.9)	198 (5.3)
<20	1 (0.1)	6 (0.3)	7 (0.2)
UACR [mg/g], N (%)			
Normal (<30)	1040 (55.7)	1038 (55.7)	2078 (55.7)
Microalbuminuria (30 to ≤300)	628 (33.6)	608 (32.6)	1236 (33.1)
Macroalbuminuria (>300)	189 (10.1)	207 (11.1)	396 (10.6)

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

表 1.4.1.2.2: 1　ベースライン特性（1245.121 試験）－RS（続き）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Patients with history of atrial fibrillation or flutter[1)] , N (%)	738 (39.5)	703 (37.7)	1441 (38.6)
Investigator-reported medical history			
Atrial fibrillation	695 (37.2)	659 (35.4)	1354 (36.3)
Atrial flutter	116 (6.2)	135 (7.2)	251 (6.7)
Baseline ECG	424 (22.7)	360 (19.3)	784 (21.0)
Atrial flutter	30 (1.6)	25 (1.3)	55 (1.5)
Atrial fibrillation	396 (21.2)	337 (18.1)	733 (19.7)
Patients with history of atrial fibrillation[1)]	705 (37.8)	664 (35.6)	1369 (36.7)
Diabetes status			
Without diabetes, N (%)	938 (50.2)	936 (50.2)	1874 (50.2)
Without diabetes or pre-diabetes, N (%)	302 (16.2)	304 (16.3)	606 (16.2)
With pre-diabetes[2)] , N (%)	636 (34.1)	632 (33.9)	1268 (34.0)
With diabetes, N (%)	929 (49.8)	927 (49.8)	1856 (49.8)
T2DM[3)] , N (%)	929 (49.8)	927 (49.8)	1856 (49.8)
Investigator-reported medical history	799 (42.8)	787 (42.2)	1586 (42.5)
Previously undiagnosed diabetes	129 (6.9)	140 (7.5)	269 (7.2)
Missing information above and stratified to the group of diabetes via IRT	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
T1DM[4)] , N (%)	0	0	0
HbA_{1c} [%], mean (SD)	7.39 (1.59)	7.40 (1.55)	7.40 (1.57)

BMI：体格指数，DBP：拡張期血圧，ECG：心電図，eGFR (CKD-EPI)cr：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，Empa：エンパグリフロジン，IRT：自動応答システム，LVEF：左室駆出率，NT-proBNP：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，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SBP：収縮期血圧，SD：標準偏差，T1DM：1 型糖尿病，T2DM：2 型糖尿病，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
データが得られなかった患者は表示していない。データが得られなかった患者数は引用元の表を参照のこと。
1)　治験担当医師の報告による病歴又はベースラインの心電図所見
2)　治験担当医師の報告による糖尿病の病歴がなく，治験薬投与前の HbA1c が 5.7%以上 6.5%未満の患者，IRT を介して前糖尿病のグループに層別され，治験薬投与前の HbA1c が 6.5%未満（入手可能な場合）の患者，又は IRT を介して非糖尿病のグループに層別され，治験薬投与前の HbA1c が 5.7%以上 6.5%未満の患者を含む。
3)　1 型糖尿病の合併がなく，治験担当医師の報告による糖尿病の病歴がある患者，過去に診断されていない糖尿病（治験薬投与前の HbA1c が 6.5%以上）を有する患者，又は（上記の情報が得られなかった場合）IRT を介して糖尿病のグループに層別された患者
4)　治験担当医師の報告による糖尿病の病歴があり，その型が 1 型糖尿病の患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.4: 2，15.1.4: 4～8

1.4.1.2.3　心不全に関連した病歴

治験実施計画書の選択基準で規定したとおり，本試験に組み入れられるためには，駆出率が低下した慢性心不全である必要があった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.3.2］。

ほとんどの患者は NYHA 心機能分類が II 度又は III 度であった。40%を超える患者が治験開始前の 5 年以上前に心不全と診断されていた。51.7%の患者で心不全は虚血に起因したものであった。除細動器の使用は 31.4%，心臓再同期療法（CRT）の使用は 11.8%の患者にみられた（表 1.4.1.2.3: 1）。

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

表 1.4.1.2.3: 1　心不全に関連した病歴（1245.121 試験）－RS

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)	3730 (100.0)
NYHA class at baseline, N (%)			
I	0	0	0
II	1401 (75.0)	1399 (75.1)	2800 (75.1)
III	455 (24.4)	455 (24.4)	910 (24.4)
IV	11 (0.6)	9 (0.5)	20 (0.5)
Time since diagnosis of HF [years], mean (SD)	6.3 (6.5)	6.0 (6.1)	6.1 (6.3)
≤1, N (%)	340 (18.2)	352 (18.9)	692 (18.6)
>1 to 5, N (%)	705 (37.8)	710 (38.1)	1415 (37.9)
>5 to 10, N (%)	414 (22.2)	422 (22.7)	836 (22.4)
>10, N (%)	408 (21.9)	379 (20.3)	787 (21.1)
Cause of HF, N (%)			
Ischaemic	946 (50.7)	983 (52.8)	1929 (51.7)
Hypertensive	220 (11.8)	233 (12.5)	453 (12.1)
Valvular heart disease	43 (2.3)	62 (3.3)	105 (2.8)
Diabetic	27 (1.4)	20 (1.1)	47 (1.3)
Alcoholism	21 (1.1)	20 (1.1)	41 (1.1)
Idiopathic	331 (17.7)	306 (16.4)	637 (17.1)
Other	279 (14.9)	239 (12.8)	518 (13.9)
Use of devices prior to baseline, N (%)			
Defibrillator (ICD or CRT-D)	593 (31.8)	578 (31.0)	1171 (31.4)
CRT (CRT−D or CRT−P)	222 (11.9)	220 (11.8)	442 (11.8)
Non-CRT pacemaker	62 (3.3)	52 (2.8)	114 (3.1)

CRT：心臓再同期療法（D は除細動器，P はペースメーカー），Empa：エンパグリフロジン，HF：心不全，ICD：植込み型除細動器，NYHA：ニューヨーク心臓協会，SD：標準偏差
データが得られなかった患者は表示していない。データが得られなかった患者数は引用元の表を参照のこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.4: 3～4，15.1.4: 11

1.4.1.2.4　併用薬

ベースライン時の併用薬

ほぼすべての患者で，ベースライン時に心不全治療薬の使用が記録されていた。ベースライン時の併用薬として，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）が 88.3%，ARNi が 19.5%，β遮断薬が 94.7%，利尿薬が 95.0%，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）が 71.3%の患者で使用されていた（表 1.4.1.2.4: 1）。

また，治験担当医師の報告では，ベースライン時点で 99%以上の患者において，忍容性のある範囲で心不全に対してガイドラインに従った最良の治療が行われていた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.1_Table 6.1］。

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

表 1.4.1.2.4: 1　ベースラインで心不全治療薬，降圧薬，抗血栓薬，高脂血症治療薬を使用していた患者（1245.121 試験）－RS

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Number of patients	1867 (100.0)	1863 (100.0)	3730 (100.0)
Drugs used in heart failure	1866 (99.9)	1862 (99.9)	3728 (99.9)
ACE inhibitors/ARBs/ARNi	1652 (88.5)	1641 (88.1)	3293 (88.3)
ACE inhibitors/ARBs	1286 (68.9)	1314 (70.5)	2600 (69.7)
ARNi	387 (20.7)	340 (18.3)	727 (19.5)
Beta-blockers	1768 (94.7)	1765 (94.7)	3533 (94.7)
Diuretics	1790 (95.9)	1755 (94.2)	3545 (95.0)
Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)	1355 (72.6)	1306 (70.1)	2661 (71.3)
Loop or high ceiling diuretics	1588 (85.1)	1562 (83.8)	3150 (84.5)
Ivabradine	125 (6.7)	135 (7.2)	260 (7.0)
Cardiac glycosides	311 (16.7)	283 (15.2)	594 (15.9)
Nitrates	256 (13.7)	240 (12.9)	496 (13.3)
Hydralazine	65 (3.5)	61 (3.3)	126 (3.4)
Other anti-hypertensives	131 (7.0)	151 (8.1)	282 (7.6)
Lipid-lowering drugs	1302 (69.7)	1311 (70.4)	2613 (70.1)
Anti-thrombotic drugs	1528 (81.8)	1538 (82.6)	3066 (82.2)

ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬，ARNi：アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬，Empa：エンパグリフロジン，MRA：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
ARB : サクビトリルバルサルタンは ARNi として表示しているため，サクビトリル併用時のバルサルタンを除く。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.4: 13

治験中の併用薬

ベースライン時又は予定された治験薬投与期間の終了時までの併用薬の使用状況は，投与群間で均衡がとれていた（表 1.4.1.2.4: 2）。

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

表 1.4.1.2.4: 2　ベースライン時又は治験薬投与期間終了時までに心不全治療薬，降圧薬，抗血栓薬，高脂血症治療薬を使用した患者（1245.121 試験）－RS

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Number of patients	1867 (100.0)	1863 (100.0)	3730 (100.0)
Drugs used in heart failure	1867 (100.0)	1862 (99.9)	3729 (100.0)
ACE inhibitors/ARBs/ARNi	1714 (91.8)	1688 (90.6)	3402 (91.2)
ACE inhibitors/ARBs	1360 (72.8)	1366 (73.3)	2726 (73.1)
ARNi	518 (27.7)	461 (24.7)	979 (26.2)
Beta-blockers	1803 (96.6)	1794 (96.3)	3597 (96.4)
Diuretics	1823 (97.6)	1793 (96.2)	3616 (96.9)
MRAs	1477 (79.1)	1396 (74.9)	2873 (77.0)
Loop or high ceiling diuretics	1684 (90.2)	1627 (87.3)	3311 (88.8)
Ivabradine	154 (8.2)	156 (8.4)	310 (8.3)
Cardiac glycosides	388 (20.8)	348 (18.7)	736 (19.7)
Nitrates	354 (19.0)	334 (17.9)	688 (18.4)
Hydralazine	102 (5.5)	97 (5.2)	199 (5.3)
Other anti-hypertensives	194 (10.4)	202 (10.8)	396 (10.6)
Lipid-lowering drugs	1370 (73.4)	1386 (74.4)	2756 (73.9)
Anti-thrombotic drugs	1603 (85.9)	1588 (85.2)	3191 (85.5)

ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬，ARNi：アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬，Empa：エンパグリフロジン，MRA：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
ARB : サクビトリルバルサルタンは ARNi として表示しているため，サクビトリル併用時のバルサルタンを除く。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.4: 14

ベースライン後に新たに導入された心不全治療薬，降圧薬，抗血栓薬，高脂血症治療薬を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.1_Table 4.1］に示した。ベースライン後に導入されたすべての併用薬の WHO ATC3 分類及び基本語別の集計は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.1_Table 4.3］を参照。

利尿薬をベースラインから増量した患者の割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった（エンパグリフロジン群 16.0%，プラセボ群 22.2%，以下同順）。一方，利尿薬をベースラインから減量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高かった（15.1%, 13.2%）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.4: 15］。

治験担当医師の報告では，治験薬投与終了時に 82.7%の患者で，忍容性のある範囲で心不全に対してガイドラインに従った最良の治療が行われており，16.4%の患者では情報が得られなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.1_Table 6.1］。

1.4.1.3　治験薬への曝露

予定された治験薬投与期間の終了までの追跡期間の中央値は，両投与群で約 1.3 年であり，約 68%の患者が 1 年以上追跡された（表 1.4.1.3: 1）。ランダム化割付けから生存状況の追跡終了までの追跡期間は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.5: 3］に示した。

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

表 1.4.1.3: 1　予定された治験薬投与期間の終了までの追跡期間（1245.121 試験）－RS

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)	3730 (100.0)
Observation time categories, N (%)			
≥12 weeks	1822 (97.6)	1831 (98.3)	3653 (97.9)
≥26 weeks	1762 (94.4)	1765 (94.7)	3527 (94.6)
≥52 weeks	1273 (68.2)	1267 (68.0)	2540 (68.1)
≥78 weeks	715 (38.3)	713 (38.3)	1428 (38.3)
≥104 weeks	264 (14.1)	262 (14.1)	526 (14.1)
≥156 weeks	0	0	0
Observation time [year]			
Median (Q1, Q3)	1.32 (0.87, 1.75)	1.30 (0.86, 1.75)	1.31 (0.86, 1.75)
Mean (SD)	1.32 (0.58)	1.32 (0.57)	1.32 (0.57)
Total	2464.8	2459.8	4924.6

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.5: 4

治験薬への曝露期間の中央値は，両群で約 1.2 年であり，約 61%の患者が治験薬の投与を 1 年以上受けた（表 1.4.1.3: 2）。休薬期間を除く治験薬への曝露期間は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.5: 2］に示した。

表 1.4.1.3: 2　治験薬への曝露期間（1245.121 試験）－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	1863 (100.0)	1863 (100.0)	3726 (100.0)
Exposure categories, N (%)			
≥12 weeks	1722 (92.4)	1748 (93.8)	3470 (93.1)
≥26 weeks	1622 (87.1)	1644 (88.2)	3266 (87.7)
≥52 weeks	1133 (60.8)	1135 (60.9)	2268 (60.9)
≥78 weeks	612 (32.9)	609 (32.7)	1221 (32.8)
≥104 weeks	214 (11.5)	210 (11.3)	424 (11.4)
≥156 weeks	0	0	0
Duration of exposure [year]			
Median (Q1, Q3)	1.17 (0.69, 1.69)	1.19 (0.73, 1.67)	1.18 (0.71, 1.68)
Mean (SD)	1.19 (0.63)	1.20 (0.61)	1.20 (0.62)
Total	2222.6	2238.8	4461.3

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
曝露期間は，治験薬の最後の投与日−治験薬の最初の投与日+1 日として算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.5: 1

1.4.1.4　日本人集団の患者特性

1.4.1.4.1　患者の内訳（日本人集団）

計 343 名の日本人患者が本試験にスクリーニングされ，そのうち 77 名（22.4%）はランダム化割付けされなかった。ランダム化割付けされなかった理由で最も多かったのは，スクリーニング時の NT-proBNP 値が治験実施計画書で規定された閾値を下回っていたことであった（スクリーニ

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

ングされた患者の 14.3%）。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.1.2］を参照。

ランダム化割付けされた日本人患者 266 名のうち，すべての患者（100.0%）が治験薬の投与を受け（エンパグリフロジン群 144 名，プラセボ群 122 名），265 名（99.6%）で最終的な生存状況の追跡データが得られた。また，262 名が主要評価項目の追跡を完了し（エンパグリフロジン群 142 名［98.6%］，プラセボ群 120 名［98.4%］，以下同順），224 名が治験薬の投与を完了した（120 名［83.3%］，104 名［85.2%］）。治験薬の投与を中止した理由として最も多かったのは有害事象であった（16 名［11.1%］，7 名［5.7%］）（表 1.4.1.4.1: 1）。

表 1.4.1.4.1: 1　患者の内訳（1245.121 試験）－Screened set（日本人集団）

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Screened			343
Randomised	122 (100.0)	144 (100.0)	266 (100.0)
Final vital status known	121 (99.2)	144 (100.0)	265 (99.6)
Alive	114 (93.4)	130 (90.3)	244 (91.7)
Deceased	7 (5.7)	14 (9.7)	21 (7.9)
Vital status unknown	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Completed trial or died[1)]	120 (98.4)	142 (98.6)	262 (98.5)
Prematurely discontinued trial	2 (1.6)	2 (1.4)	4 (1.5)
Content withdrawn	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Limited follow-up agreed [2)]	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Lost to follow-up to the primary endpoint[3)]	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.8)
Treated	122 (100.0)	144 (100.0)	266 (100.0)
Completed treatment	104 (85.2)	120 (83.3)	224 (84.2)
Prematurely discontinued study medication	18 (14.8)	24 (16.7)	42 (15.8)
Adverse event	7 (5.7)	16 (11.1)	23 (8.6)
Worsening of HF	4 (3.3)	2 (1.4)	6 (2.3)
Worsening of other pre-existing disease	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.8)
Other	2 (1.6)	13 (9.0)	15 (5.6)
Non-compliance with protocol	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal by patient	6 (4.9)	5 (3.5)	11 (4.1)
Other reason	5 (4.1)	3 (2.1)	8 (3.0)

Empa：エンパグリフロジン，HF：心不全
1）　主要評価項目イベント（HHF 又は心血管死）が認められた，又は治験終了／死亡まで主要評価項目が追跡された患者
2）　治験薬の投与中止時にすべての治験活動を中止したが，生存状況の追跡に対する同意を撤回しなかった患者
3）　主要評価項目の追跡を完了しなかったその他の患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.1.1

1.4.1.4.2　人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人集団）

日本人集団の人口統計学的データ，ベースライン特性，病歴，及び併用薬の結果は投与群間でおおむね均衡がとれていた。

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

人口統計学的データ

日本人集団の大多数は男性（83.5%）であり，高齢者の割合が高かった（65 歳以上が 76.7%，75 歳以上が 39.1%）。詳細は表 1.4.1.4.2: 1 を参照。

表 1.4.1.4.2: 1　　人口統計学的データ（1245.121 試験）ーRS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)	266 (100.0)
Sex, N (%)			
Male	103 (84.4)	119 (82.6)	222 (83.5)
Female	19 (15.6)	25 (17.4)	44 (16.5)
Age [years], mean (SD)	70.7 (10.5)	70.0 (10.4)	70.3 (10.4)
<65, N (%)	28 (23.0)	34 (23.6)	62 (23.3)
<50	8 (6.6)	6 (4.2)	14 (5.3)
50 to <65	20 (16.4)	28 (19.4)	48 (18.0)
≥65, N (%)	94 (77.0)	110 (76.4)	204 (76.7)
65 to <75	45 (36.9)	55 (38.2)	100 (37.6)
≥75	49 (40.2)	55 (38.2)	104 (39.1)
75 to <85	42 (34.4)	51 (35.4)	93 (35.0)
≥85	7 (5.7)	4 (2.8)	11 (4.1)

Empa：エンパグリフロジン，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.4.1

ベースライン特性

日本人患者のLVEFの平均値は28.3%であり，3分の2近くの患者でLVEFが30%以下であった。NT-proBNP の中央値（Q1，Q3）は 1972 pg/mL（1173，3506）であった。日本人患者の大多数（78.2%）は血圧が SBP <140 mmHg かつ DBP <90 mmHg にコントロールされていた。eGFR (CKD-EPI)cr の 60 mL/min/1.73m^2 未満への低下は日本人患者の 53.0%にみられた（45 mL/min/1.73m^2 未満への低下は 68 名，25.6%）。UACR による正常アルブミン尿（<30 mg/g）は 48.5%，微量アルブミン尿（30 to ≤300 mg/g）は 39.8%，顕性アルブミン尿（>300 mg/g）は 11.7%の患者にみられた。心房細動又は心房粗動は日本人患者の 45.5%にみられ，ベースライン時点で 2 型糖尿病を合併していた患者は 45.9%であった。2 型糖尿病を合併していない患者では，前糖尿病は 42.1%，非糖尿病は 12.0%にみられた。また，BMI の平均値は 23.61 kg/m^2（SD 3.81）であった（表 1.4.1.4.2: 2）。

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

表 1.4.1.4.2: 2　ベースライン特性（1245.121 試験）ーRS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)	266 (100.0)
LVEF, mean (SD)	28.0 (6.4)	28.6 (5.9)	28.3 (6.1)
<20%, N (%)	14 (11.5)	8 (5.6)	22 (8.3)
20 to 30%, N (%)	66 (54.1)	79 (54.9)	145 (54.5)
>30 to 35%, N (%)	28 (23.0)	41 (28.5)	69 (25.9)
>35, N (%)	14 (11.5)	16 (11.1)	30 (11.3)
NT-proBNP [pg/mL]			
All patients, median (Q1, Q3)	1867 (1088, 3506)	2042 (1232, 3481)	1972 (1173, 3506)
Patients with no atrial fibrillation or flutter from baseline ECG, N	97	113	210
Median (Q1, Q3)	1671 (969, 2666)	1986 (1162, 3429)	1843 (1056, 3117)
Patients with atrial fibrillation or flutter from baseline ECG, N	25	31	56
Median (Q1, Q3)	4022 (2175, 6295)	2456 (1672, 4122)	2894 (1769, 4880)
Blood pressure			
SBP [mmHg], mean (SD)	120.7 (15.9)	122.1 (15.5)	121.5 (15.7)
DBP [mmHg], mean (SD)	72.5 (11.7)	72.8 (13.1)	72.6 (12.4)
SBP <140 mmHg and DBP <90 mmHg, N (%)	98 (80.3)	110 (76.4)	208 (78.2)
SBP ≥140 mmHg or DBP ≥90 mmHg, N (%)	24 (19.7)	34 (23.6)	58 (21.8)
Heart rate [bpm], mean (SD)	73.6 (12.9)	71.1 (12.6)	72.3 (12.8)
BMI [kg/m^2], mean (SD)	23.56 (3.90)	23.65 (3.74)	23.61 (3.81)
<30 kg/m^2, N (%)	111 (91.0)	137 (95.1)	248 (93.2)
≥30 kg/m^2, N (%)	11 (9.0)	7 (4.9)	18 (6.8)
eGFR (CKD-EPI) [mL/min/1.73m^2], mean (SD)	60.5 (21.9)	59.3 (20.4)	59.9 (21.1)
≥60, N (%)	59 (48.4)	66 (45.8)	125 (47.0)
≥90	13 (10.7)	14 (9.7)	27 (10.2)
60 to <90	46 (37.7)	52 (36.1)	98 (36.8)
<60, N (%)	63 (51.6)	78 (54.2)	141 (53.0)
45 to <60	32 (26.2)	41 (28.5)	73 (27.4)
30 to <45	21 (17.2)	28 (19.4)	49 (18.4)
20 to <30	10 (8.2)	8 (5.6)	18 (6.8)
<20	0	1 (0.7)	1 (0.4)
UACR [mg/g], N (%)			
Normal (<30)	58 (47.5)	71 (49.3)	129 (48.5)
Microalbuminuria (30 to ≤300)	52 (42.6)	54 (37.5)	106 (39.8)
Macroalbuminuria (>300)	12 (9.8)	19 (13.2)	31 (11.7)

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

表 1.4.1.4.2: 2　ベースライン特性（1245.121 試験）－RS（日本人集団）（続き）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Patients with history of atrial fibrillation or flutter[1)] , N (%)	57 (46.7)	64 (44.4)	121 (45.5)
Investigator-reported medical history			
Atrial fibrillation	56 (45.9)	62 (43.1)	118 (44.4)
Atrial flutter	12 (9.8)	8 (5.6)	20 (7.5)
Baseline ECG	25 (20.5)	31 (21.5)	56 (21.1)
Atrial flutter	2 (1.6)	2 (1.4)	4 (1.5)
Atrial fibrillation	23 (18.9)	30 (20.8)	53 (19.9)
Patients with history of atrial fibrillation[1)]	56 (45.9)	62 (43.1)	118 (44.4)
Diabetes status			
Without diabetes, N (%)	70 (57.4)	74 (51.4)	144 (54.1)
Without diabetes or pre-diabetes, N (%)	16 (13.1)	16 (11.1)	32 (12.0)
With pre-diabetes[2)] , N (%)	54 (44.3)	58 (40.3)	112 (42.1)
With diabetes, N (%)	52 (42.6)	70 (48.6)	122 (45.9)
T2DM[3)] , N (%)	52 (42.6)	70 (48.6)	122 (45.9)
Investigator-reported medical history	48 (39.3)	67 (46.5)	115 (43.2)
Previously undiagnosed diabetes	4 (3.3)	3 (2.1)	7 (2.6)
T1DM[4)] , N (%)	0	0	0
HbA_{1c} [%], mean (SD)	6.74 (0.86)	6.77 (0.93)	6.76 (0.90)

BMI：体格指数，DBP：拡張期血圧，ECG：心電図，eGFR (CKD-EPI)cr：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，Empa：エンパグリフロジン，IRT：自動応答システム，LVEF：左室駆出率，NT-proBNP：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，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SBP：収縮期血圧，SD：標準偏差，T1DM：1 型糖尿病，T2DM：2 型糖尿病，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
データが得られなかった患者は表示していない。データが得られなかった患者数は引用元の表を参照のこと。
1)　治験担当医師の報告による病歴又はベースラインの心電図所見
2)　治験担当医師の報告による糖尿病の病歴がなく，治験薬投与前の HbA1c が 5.7%以上 6.5%未満の患者，IRT を介して前糖尿病のグループに層別され，治験薬投与前の HbA1c が 6.5%未満（入手可能な場合）の患者，又は IRT を介して非糖尿病のグループに層別され，治験薬投与前の HbA1c が 5.7%以上 6.5%未満の患者を含む。
3)　1 型糖尿病の合併がなく，治験担当医師の報告による糖尿病の病歴がある患者，過去に診断されていない糖尿病（治験薬投与前の HbA1c が 6.5%以上）を有する患者，又は（上記の情報が得られなかった場合）IRT を介して糖尿病のグループに層別された患者
4)　治験担当医師の報告による糖尿病の病歴があり，その型が 1 型糖尿病の患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.4.2，4.1.4.4～8

心不全に関連した病歴

日本人患者の大多数（90.2%）は NYHA 心機能分類 II 度であった。患者のほぼ半数（48.9%）が治験開始の 5 年以上前に心不全と診断されていた。約半数となる 50.4%の患者で心不全は虚血に起因したものであった。除細動器の使用は 13.5%，CRT の使用は 9.0%の患者にみられた（表 1.4.1.4.2: 3）。

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

表 1.4.1.4.2: 3　心不全に関連した病歴（1245.121 試験）ーRS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)	266 (100.0)
NYHA class at baseline, N (%)			
I	0	0	0
II	111 (91.0)	129 (89.6)	240 (90.2)
III	11 (9.0)	15 (10.4)	26 (9.8)
IV	0	0	0
Time since diagnosis of HF [years], mean (SD)	7.3 (7.0)	6.0 (5.5)	6.6 (6.2)
≤1, N (%)	18 (14.8)	29 (20.1)	47 (17.7)
>1 to 5, N (%)	40 (32.8)	49 (34.0)	89 (33.5)
>5 to 10, N (%)	25 (20.5)	33 (22.9)	58 (21.8)
>10, N (%)	39 (32.0)	33 (22.9)	72 (27.1)
Cause of HF, N (%)			
Ischaemic	56 (45.9)	78 (54.2)	134 (50.4)
Hypertensive	7 (5.7)	10 (6.9)	17 (6.4)
Valvular heart disease	4 (3.3)	13 (9.0)	17 (6.4)
Diabetic	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.8)
Alcoholism	0	0	0
Idiopathic	22 (18.0)	14 (9.7)	36 (13.5)
Other	32 (26.2)	28 (19.4)	60 (22.6)
Use of devices prior to baseline, N (%)			
Defibrillator (ICD or CRT-D)	16 (13.1)	20 (13.9)	36 (13.5)
CRT (CRT−D or CRT−P)	10 (8.2)	14 (9.7)	24 (9.0)
Non-CRT pacemaker	4 (3.3)	2 (1.4)	6 (2.3)

CRT：心臓再同期療法（D は除細動器，P はペースメーカー），Empa：エンパグリフロジン，HF：心不全，ICD：植込み型除細動器，NYHA：ニューヨーク心臓協会，SD：標準偏差
データが得られなかった患者は表示していない。データが得られなかった患者数は引用元の表を参照のこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.4.3～4，4.1.4.11

その他の病歴については［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.4.9～10］参照。

ベースライン時の併用薬

1 名を除くすべての日本人患者で，ベースライン時に心不全治療薬の使用が記録されていた。ベースライン時の併用薬として，ACE 阻害薬/ARB が 74.1%，β 遮断薬が 94.4%，利尿薬が 94.4%，MRA が 57.1%の患者で使用されていた。このように，おおむねガイドラインに従った標準治療がなされていた。なお，本試験の被験者組み入れ時点において，日本では ARNi は未承認であったため，ARNi を使用していた患者はいなかった（表 1.4.1.4.2: 4）。

また，治験担当医師の報告では，ベースライン時にすべての患者で（100%），忍容性のある範囲で心不全に対してガイドラインに従った最良の治療が行われていた［CTD 5.3.5.1-05_R1106_Table 63.1］。

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

表 1.4.1.4.2: 4　ベースラインで心不全治療薬，降圧薬，抗血栓薬，高脂血症治療薬を使用していた患者（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Number of patients	122 (100.0)	144 (100.0)	266 (100.0)
Drugs used in heart failure	121 (99.2)	144 (100.0)	265 (99.6)
ACE inhibitors/ARBs/ARNi	88 (72.1)	109 (75.7)	197 (74.1)
ACE inhibitors/ARBs	88 (72.1)	109 (75.7)	197 (74.1)
ARNi	0	0	0
Beta-blockers	115 (94.3)	136 (94.4)	251 (94.4)
Diuretics	115 (94.3)	136 (94.4)	251 (94.4)
Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)	73 (59.8)	79 (54.9)	152 (57.1)
Loop or high ceiling diuretics	107 (87.7)	123 (85.4)	230 (86.5)
Ivabradine	0	0	0
Cardiac glycosides	5 (4.1)	9 (6.3)	14 (5.3)
Nitrates	13 (10.7)	16 (11.1)	29 (10.9)
Hydralazine	0	0	0
Other anti-hypertensives	24 (19.7)	25 (17.4)	49 (18.4)
Lipid-lowering drugs	79 (64.8)	90 (62.5)	169 (63.5)
Anti-thrombotic drugs	100 (82.0)	121 (84.0)	221 (83.1)

ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬，ARNi：アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬，Empa：エンパグリフロジン，MRA：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.4.13

治験中の併用薬

ベースライン時又は予定された治験薬投与期間の終了時までの併用薬の使用状況は，投与群間でおおむね均衡がとれており，治験期間中も心不全の標準的治療がなされていた（表 1.4.1.4.2: 5）。

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

表 1.4.1.4.2: 5　ベースライン時又は治験薬投与期間終了時までに心不全治療薬，降圧薬，抗血栓薬，高脂血症治療薬を使用した患者（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Number of patients	122 (100.0)	144 (100.0)	266 (100.0)
Drugs used in heart failure	122 (100.0)	144 (100.0)	266 (100.0)
ACE inhibitors/ARBs/ARNi	95 (77.9)	111 (77.1)	206 (77.4)
ACE inhibitors/ARBs	95 (77.9)	111 (77.1)	206 (77.4)
ARNi	0	0	0
Beta-blockers	117 (95.9)	136 (94.4)	253 (95.1)
Diuretics	119 (97.5)	138 (95.8)	257 (96.6)
MRAs	84 (68.9)	86 (59.7)	170 (63.9)
Loop or high ceiling diuretics	114 (93.4)	128 (88.9)	242 (91.0)
Ivabradine	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Cardiac glycosides	6 (4.9)	12 (8.3)	18 (6.8)
Nitrates	27 (22.1)	28 (19.4)	55 (20.7)
Hydralazine	0	0	0
Other anti-hypertensives	32 (26.2)	30 (20.8)	62 (23.3)
Lipid-lowering drugs	81 (66.4)	95 (66.0)	176 (66.2)
Anti-thrombotic drugs	109 (89.3)	127 (88.2)	236 (88.7)

ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬，ARNi：アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬，Empa：エンパグリフロジン，MRA：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.4.14

利尿薬をベースラインから増量した患者の割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった（エンパグリフロジン群 25.0%，プラセボ群 49.2%，以下同順）。一方，利尿薬をベースラインから減量した患者の割合は投与群間で同程度であった（24.3%，27.9%）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.4.15］。

治験担当医師の報告では，治験薬投与終了時に 93.6%の患者で，忍容性のある範囲で心不全に対してガイドラインに従った最良の治療が行われており，残りの 6.4%の患者では情報が得られなかった［CTD 5.3.5.1-05_R1106_Table 63.1］。

1.4.1.4.3　治験薬への曝露（日本人集団）

ランダム化割付けから予定された治験薬投与期間の終了までの追跡期間の中央値は，エンパグリフロジン群で 1.44 年，プラセボ群で 1.61 年であり，両群で約 80%の患者が 1 年以上追跡された（表 1.4.1.4.3: 1）。ランダム化から生存状況の追跡終了までの追跡期間については［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.5.3］参照。

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

表 1.4.1.4.3: 1　予定された治験薬投与期間の終了までの追跡期間（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)	266 (100.0)
Observation time categories, N (%)			
≥12 weeks	122 (100.0)	143 (99.3)	265 (99.6)
≥26 weeks	117 (95.9)	139 (96.5)	256 (96.2)
≥52 weeks	96 (78.7)	114 (79.2)	210 (78.9)
≥78 weeks	67 (54.9)	57 (39.6)	124 (46.6)
≥104 weeks	30 (24.6)	24 (16.7)	54 (20.3)
≥156 weeks	0	0	0
Observation time [year]			
Median (Q1, Q3)	1.61 (1.03, 1.97)	1.44 (1.01, 1.78)	1.46 (1.02, 1.90)
Mean (SD)	1.50 (0.58)	1.39 (0.52)	1.44 (0.55)
Total	183.3	200.8	384.1

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.5.4

治験薬への曝露期間の中央値は, エンパグリフロジン群で 1.40 年, プラセボ群で 1.49 年であり, 両群で約 75%の患者が治験薬の投与を 1 年以上受けた（表 1.4.1.4.3: 2）。休薬期間を除く治験薬への曝露期間については［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.5.2］を参照。

表 1.4.1.4.3: 2　治験薬への曝露（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)	266 (100.0)
Exposure categories, N (%)			
≥12 weeks	119 (97.5)	141 (97.9)	260 (97.7)
≥26 weeks	116 (95.1)	135 (93.8)	251 (94.4)
≥52 weeks	92 (75.4)	108 (75.0)	200 (75.2)
≥78 weeks	61 (50.0)	52 (36.1)	113 (42.5)
≥104 weeks	27 (22.1)	22 (15.3)	49 (18.4)
≥156 weeks	0	0	0
Duration of exposure [year]			
Median (Q1, Q3)	1.49 (1.00, 1.94)	1.40 (0.99, 1.76)	1.44 (1.00, 1.82)
Mean (SD)	1.44 (0.60)	1.34 (0.55)	1.39 (0.57)
Total	175.3	193.6	368.9

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
曝露期間は，治験薬の最後の投与日−治験薬の最初の投与日+1 日として算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.5.1

1.4.2　1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験

1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験の対象は，18 歳以上（日本では 20 歳以上，インドでは 18 歳以上 65 歳以下）の男女，BMI が 45 kg/m^2 以下，eGFR（MDRD 式による）が 30 mL/min/1.73m^2

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

以上の 2 型糖尿病患者であった。糖尿病の基礎治療を受けていない場合はスクリーニング時の HbA1c が 7.0～9.0%，受けている場合はスクリーニング時の HbA1c 7.0～10.0%であり，以下のいずれかの心血管の高リスク因子を有していることが選択基準として設定されていた。

- 心筋梗塞の既往（同意取得の 2 カ月より前）が確認されている
- 主要冠動脈の 2 本以上で多枝冠動脈病変の所見が認められる
- 有意狭窄が存在し，非侵襲性負荷試験の結果が陽性であるか，又は 12 カ月以内に不安定狭心症による入院歴があることで，一枝冠動脈病変の所見が確認されている
- 不安定狭心症の最後の発症が同意取得の 2 カ月より前で，多枝又は一枝冠動脈病変の所見が確認されている。
- 虚血性脳卒中又は出血性脳卒中の既往（同意取得の 2 カ月より前）がある
- 症候性又は無症候性の末梢動脈疾患の存在

1.4.2.1 患者の内訳

1245.25 試験には計 11531 名の患者が登録され，7028 名がランダム化割付けされ，7020 名に治験薬が投与された。

ランダム化割付けされ，治験薬が投与された 7020 名の患者のうち，97.0%の患者が治験を完了した（主要評価項目の追跡を完了した）。生存状況の追跡情報は治験終了時に 53 名を除くすべての患者（99.2%）から得られた。治験が途中で中止された患者の割合及び生存状況が追跡できなかった患者の割合は，3 投与群間で同様であった（表 1.4.2.1: 1）。

治験薬の投与を途中で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。治験薬投与の主な中止理由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%）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.1.1: 1］。

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

表 1.4.2.1: 1　　患者の内訳（1245.25 試験）－Screened Set

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Empa 25 mg N (%)	All empa N (%)	Total N (%)
Enrolled/Screened patients					11531
Patients who started placebo run-in period					7610
Entered/Randomised patients[1)]	2337	2347	2344	4691	7028
Not treated patients	4	2	2	4	8
Treated patients	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)	7020 (100.0)
Final vital status available	2316 (99.3)	2324 (99.1)	2327 (99.4)	4651 (99.2)	6967 (99.2)
Alive	2122 (91.0)	2187 (93.3)	2195 (93.7)	4382 (93.5)	6504 (92.6)
Dead	194 (8.3)	137 (5.8)	132 (5.6)	269 (5.7)	463 (6.6)
Lost to follow-up for vital status[2)]	17 (0.7)	21 (0.9)	15 (0.6)	36 (0.8)	53 (0.8)
Prematurely discontinued trial[3)]	67 (2.9)	81 (3.5)	63 (2.7)	144 (3.1)	211 (3.0)
Consent withdrawn	31 (1.3)	41 (1.7)	30 (1.3)	71 (1.5)	102 (1.5)
Site closure	25 (1.1)	30 (1.3)	26 (1.1)	56 (1.2)	81 (1.2)
Lost to follow-up for 3P-MACE	11 (0.5)	10 (0.4)	7 (0.3)	17 (0.4)	28 (0.4)

Empa：エンパグリフロジン
1）　3 名の患者はプラセボ導入期の治験薬を投与された記録がなかったがランダム化割付けされた。
2）　53 名のうち 3 名では，非致死性の 3-point MACE のイベントが報告され，その後，生存状況が追跡できなかった。
3）　同意撤回，治験実施施設の閉鎖（他施設への移管なし），又はその他の理由による 3-point MACE イベントの追跡不能により，3-point MACE イベントの追跡情報が全治験期間で得られなかった。
これら計 211 名の患者のうち，161 名では生存状況の情報は得られた。すなわち，3-point MACE のイベントの追跡情報と生存状況の追跡情報がいずれも得られなかった患者は計 50 名であった。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.1.1: 1～2，15.1.1: 5

1.4.2.2　　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

本試験で治験薬の投与を受けた患者集団（Treated Set）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，3 投与群でおおむね均衡がとれていた。

全体集団の 71.5%の患者は男性であり，人種は 72.4%が白人，21.6%がアジア人，5.1%が黒人／アフリカ系アメリカ人であった。年齢の平均は 63.1 歳（SD 8.6）であり，65 歳以上の高齢者は 44.5%（75 歳以上は 9.3%）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%（心筋梗塞の既往は 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。また，重要な病歴として，91.4%の患者に高血圧がみられた。

ベースライン時の HbA1c の平均値は 8.07%（SD 0.85），FPG の平均値は 152.9 mg/dL（SD 43.8），BMI の平均値は 30.62 kg/m^2（SD 5.26）であった。eGFR（MDRD）が 90 mL/min/1.73m^2 以上（正常）の患者は 21.9%，60～<90 mL/min/1.73m^2（軽度障害）の患者は 52.2%，60 mL/min/1.73m^2 未満に低下していた患者は 25.9%であった。UACR による正常アルブミン尿（<30 mg/g）は 59.4%，微量アルブミン尿（30 to ≤300 mg/g）は 28.7%，顕性アルブミン尿（>300 mg/g）は 11.0%の患者にみられた。血圧がコントロールされていた（すなわち 140/90 mmHg 未満）患者は 61.3%であり，ベースライン時に降圧薬を投与されていた患者は 95.0%，高脂血症治療薬を投与されていた患者は

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

81.0%であった。降圧薬として，ACE 阻害薬/ARB が 80.7%，β 遮断薬が 64.9%，利尿薬が 43.2%の患者で使用されていた（表 1.4.2.2: 1，［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 10.4］）。

表 1.4.2.2: 1　　人口統計学的及びベースライン特性（1245.25 試験）－TS

Demographic or baseline variable	All patients	Demographic or baseline variable	All patients
Total treated patients, N (%)	7020 (100.0)	With CV high-risk factor, N (%)	6964 (99.2)
Sex, N (%)		Coronary artery disease (CAD)	5308 (75.6)
Male	5016 (71.5)	Multi-vessel CAD	3279 (46.7)
Female	2004 (28.5)	History of MI	3273 (46.6)
Race, N (%)		Coronary artery bypass graft	1738 (24.8)
White	5081 (72.4)	Single-vessel CAD	736 (10.5)
Asian	1517 (21.6)	History of stroke	1637 (23.3)
Black/African American	357 (5.1)	Peripheral artery disease	1461 (20.8)
Amer. Indian/Alaska Native	54 (0.8)	Atrial Fibrillation at baseline	389 (5.5)
Nat.Hawaiian or other Pacific	10 (0.1)	HbA_{1c} [%], mean (SD)	8.07 (0.85)
Ethnicity, N (%)		FPG [mg/dL], mean (SD)	152.9 (43.8)
Not Hispanic/Latino	5747 (81.9)	BMI [kg/m^2], mean (SD)	30.62 (5.26)
Hispanic/Latino	1265 (18.0)	Body weight [kg]	86.34 (18.94)
Region, N (%)		History of hypertension, N (%)	6419 (91.4)
Europe	2885 (41.1)	SBP <140 and DBP <90 mmHg, N (%)	4306 (61.3)
North America	1394 (19.9)	UACR category, N (%)	
Asia	1347 (19.2)	Normal (<30 mg/g)	4171 (59.4)
Latin America	1081 (15.4)	Microalbuminuria (30 to 300 mg/g)	2013 (28.7)
Africa	313 (4.5)	Macroalbuminuria (>300 mg/g)	769 (11.0)
Age [years], mean (SD)	63.1 (8.6)	Medication use at baseline, N (%)	
Age category, N (%)		Antidiabetic background medication	6891 (98.2)
<50 years	439 (6.3)	Metformin	5193 (74.0)
50 to <65 years	3454 (49.2)	Insulin	3387 (48.2)
65 to <75 years	2475 (35.3)	Sulphonylurea	3006 (42.8)
≥75 years	652 (9.3)	DPP-IV inhibitor	796 (11.3)
eGFR (MDRD) category, N (%)		Antihypertensives	6667 (95.0)
≥90 mL/min/1.73m^2	1538 (21.9)	ACE inhibitors/ARBs	5666 (80.7)
60 to <90 mL/min/1.73m^2	3661 (52.2)	Beta-blockers	4554 (64.9)
45 to <60 mL/min/1.73m^2	1249 (17.8)	Diuretics	3035 (43.2)
30 to <45 mL/min/1.73m^2	543 (7.7)	Calcium channel blockers	2317 (33.0)
<30 mL/min/1.73m^2	27 (0.4)	MRA	441 (6.3)
eGFR (MDRD)		Lipid-lowering drugs	5684 (81.0)
[mL/min/1.73m^2], mean (SD)	74.04 (21.41)	Anticoagulants	6252 (89.1)

ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬，BMI：体格指数，CAD：冠動脈疾患，CV：心血管，DBP：拡張期血圧，DPP-IV：ジペプチジルペプチダーゼ 4，eGFR：推算糸球体濾過量，FPG：空腹時血漿グルコース，MDRD：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，MI：心筋梗塞，MRA：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬，SBP：収縮期血圧，SD：標準偏差，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
データが得られなかった患者は表示していない。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.1.4.1: 1，15.1.4.2: 1～2，4，15.1.4.3: 1，4，15.2.4.3.8: 6

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

1.4.2.3 治験薬への曝露

本試験の追跡期間の中央値は約 3.1 年であった。すべての投与群で，85%以上の患者が 2 年（104 週）以上追跡された（表 1.4.2.3: 1）。

表 1.4.2.3: 1 追跡期間（1245.25 試験）－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All empa
Treated patients, N (%)	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)
Observation time categories, N (%)				
≥52 weeks	2279 (97.7)	2304 (98.3)	2303 (98.3)	4607 (98.3)
≥104 weeks	2002 (85.8)	2047 (87.3)	2059 (87.9)	4106 (87.6)
≥156 weeks	1201 (51.5)	1229 (52.4)	1235 (52.7)	2464 (52.6)
≥208 weeks	173 (7.4)	184 (7.8)	201 (8.6)	385 (8.2)
≥260 weeks	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)
Observation time [years]				
Median	3.07	3.15	3.16	3.15
Mean (SD)	2.91 (0.82)	2.96 (0.98)	2.96 (0.79)	2.96 (0.89)
Total observation time [years]	6794.5	6935.6	6930.0	13865.6

Empa：エンパグリフロジン，SD：標準偏差
追跡期間は，最後に観察された日−ランダム化割付けされた日+1 日として算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.1.5: 2

治験薬の曝露期間（一時的な休薬期間を含む）の中央値は，いずれの投与群でも約 2.6 年であった。大多数の患者（約 90%）が少なくとも 52 週間治験薬の投与を受け，約 75%の患者は 104 週以上治験薬の投与を受けた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.1.5: 1］。

1.4.2.4 ベースラインで心不全を合併していた患者集団の患者特性

1245.25 試験で治験薬を投与された患者のうち，ベースライン時の合併症として，狭域 MedDRA の標準検索式（SMQ）による「cardiac failure（心不全）」が治験担当医師により報告されていた患者は 706 名（全体集団の 10.1%）であった。なお，左室駆出率及び NYHA 心機能分類に関する情報は収集されなかった。

これらの心不全合併患者では，非合併患者に比べて年齢がわずかに高く，体重及び BMI が高く，eGFR が<60 mL/min/1.73m^2 に低下している患者の割合が高かった。また，心筋梗塞や心房細動の既往のある患者が多く，ベースラインでインスリン，β 遮断薬，ACE 阻害薬／ARB，利尿薬，及び MRA を使用していた患者が多かった（表 1.4.2.4: 1）［CTD 5.4-04_P16-01253］。

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

表 1.4.2.4: 1　ベースラインでの心不全合併の有無別の人口統計学的データ及びその他のベースライン特性（1245.25 試験）－TS

	With HF at baseline N (%)	Without HF at baseline N (%)
Number of patients	706 (100.0)	6314 (100.0)
Age [years], mean (SD),	64.5 (8.8)	63.0 (8.6)
BMI [kg/m^2], mean (SD)	32.1 (5.5)	30.5 (5.2)
Body weight [kg], mean (SD)	91.25 (19.36)	85.79 (18.81)
Coronary artery disease, N (%)	594 (84.1)	4714 (74.7)
History of MI, N (%)	456 (64.6)	2817 (44.6)
Atrial Fibrillation[1)] , N (%)	119 (16.9)	270 (4.3)
eGFR [mL/min/1.73m^2], (MDRD) , mean (SD)	68.7 (20.4)	74.6 (21.4)
≥60 mL/min/1.73m^2, N (%)	443 (62.7)	4756 (75.3)
<60 mL/min/1.73m^2, N (%)	263 (37.3)	1556 (24.6)
Medications at Baseline, N (%):		
ACE inhibitors/ARBs	612 (86.7)	5054 (80.0)
Beta-blockers	559 (79.2)	3995 (63.3)
Diuretics	506 (71.7)	2529 (40.1)
Loop Diuretics[2)]	334 (47.3)	755 (12.0)
Mineralocorticoid receptor antagonists	169 (23.9)	272 (4.3)
Insulin	394 (55.8)	2993 (47.4)

ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬，BMI：体格指数，eGFR：推算糸球体濾過量，MDRD：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，MI：心筋梗塞，SD：標準偏差

1）　ベースラインで記録された合併症（MedDRA 基本語）

2）　［CTD 5.4-04_P16-01253］

引用元：CTD 5.3.5.1-04_RU0420_Table 43.1.3.1～4，6

ベースラインで心不全（狭域 SMQ）を合併していた患者（計 706 名）の人口統計学的データ及びその他のベースライン特性は，3 投与群間でおおむね均衡がとれていた（表 1.4.2.4: 2）。

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

表 1.4.2.4: 2　人口統計学的及びその他のベースライン特性（1245.25 試験，ベースラインで心不全［SMQ］を合併していた患者集団）－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All empa	Total
Treated patients, N (%)	244 (100.0)	240 (100.0)	222 (100.0)	462 (100.0)	706 (100.0)
Sex, N (%)					
Male	175 (71.7)	162 (67.5)	158 (71.2)	320 (69.3)	495 (70.1)
Female	69 (28.3)	78 (32.5)	64 (28.8)	142 (30.7)	211 (29.9)
Race, N (%)					
White	200 (82.0)	198 (82.5)	178 (80.2)	376 (81.4)	576 (81.6)
Asian	25 (10.2)	24 (10.0)	28 (12.6)	52 (11.3)	77 (10.9)
Black / African American	17 (7.0)	18 (7.5)	15 (6.8)	33 (7.1)	50 (7.1)
Amer. Indian / Alaska Native	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
Region, N (%)					
Europe	125 (51.2)	129 (53.8)	108 (48.6)	237 (51.3)	362 (51.3)
North America	58 (23.8)	53 (22.1)	59 (26.6)	112 (24.2)	170 (24.1)
Asia	20 (8.2)	23 (9.6)	25 (11.3)	48 (10.4)	68 (9.6)
Latin America	31 (12.7)	23 (9.6)	18 (8.1)	41 (8.9)	72 (10.2)
Africa	10 (4.1)	12 (5.0)	12 (5.4)	24 (5.2)	34 (4.8)
Age [years], mean (SD)	64.5 (8.9)	64.8 (8.9)	64.2 (8.8)	64.5 (8.8)	64.5 (8.8)
Age category [years], N (%)					
<50	14 (5.7)	10 (4.2)	11 (5.0)	21 (4.5)	35 (5.0)
50 to <65	108 (44.3)	102 (42.5)	112 (50.5)	214 (46.3)	322 (45.6)
65 to <75	87 (35.7)	92 (38.3)	70 (31.5)	162 (35.1)	249 (35.3)
≥75	35 (14.3)	36 (15.0)	29 (13.1)	65 (14.1)	100 (14.2)
Any CV high-risk factor	243 (99.6)	239 (99.6)	222 (100.0)	461 (99.8)	704 (99.7)
Coronary artery disease (CAD)[1)]	209 (85.7)	196 (81.7)	189 (85.1)	385 (83.3)	594 (84.1)
Multi-vessel CAD	122 (50.0)	109 (45.4)	117 (52.7)	226 (48.9)	348 (49.3)
History of MI	164 (67.2)	150 (62.5)	142 (64.0)	292 (63.2)	456 (64.6)
Coronary artery bypass graft	70 (28.7)	54 (22.5)	65 (29.3)	119 (25.8)	189 (26.8)
Single-vessel CAD	26 (10.7)	19 (7.9)	26 (11.7)	45 (9.7)	71 (10.1)
History of ischaem./haemorrh. stroke	57 (23.4)	55 (22.9)	53 (23.9)	108 (23.4)	165 (23.4)
Peripheral artery disease	50 (20.5)	50 (20.8)	50 (22.5)	100 (21.6)	150 (21.2)
History of hypertension	235 (96.3)	228 (95.0)	209 (94.1)	437 (94.6)	672 (95.2)
HbA_{1c} [%], mean (SD)	8.01 (0.82)	8.14 (0.84)	8.07 (0.90)	8.11 (0.87)	8.07 (0.86)
FPG [mg/dL], mean (SD)	154.2 (45.0)	154.9 (43.8)	155.7 (46.2)	155.2 (44.9)	154.9 (44.9)
Weight [kg], mean (SD)	91.86 (19.08)	91.06 (19.49)	90.79 (19.62)	90.93 (19.53)	91.25 (19.36)
BMI [kg/m^2], mean (SD)	32.30 (5.41)	32.29 (5.39)	31.55 (5.70)	31.93 (5.55)	32.06 (5.50)
Blood pressure [mmHg], N (%)					
SBP ≥140 or DBP ≥90	101 (41.4)	92 (38.3)	80 (36.0)	172 (37.2)	273 (38.7)
SBP <140 and DBP <90	143 (58.6)	148 (61.7)	142 (64.0)	290 (62.8)	433 (61.3)

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

表 1.4.2.4: 2　人口統計学的及びその他のベースライン特性（1245.25 試験，ベースラインで心不全［SMQ］を合併していた患者集団）－TS（続き）

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All empa	Total
eGFR (MDRD) [mL/min/1.73m^2], mean (SD)	69.25 (20.72)	67.69 (19.36)	69.12 (21.14)	68.37 (20.22)	68.68 (20.39)
eGFR (MDRD) category[2)] , N (%)					
≥90 mL/min/1.73m^2	37 (15.2)	33 (13.8)	40 (18.0)	73 (15.8)	110 (15.6)
60 to <90 mL/min/1.73m^2	118 (48.4)	116 (48.3)	99 (44.6)	215 (46.5)	333 (47.2)
45 to <60 mL/min/1.73m^2	64 (26.2)	62 (25.8)	59 (26.6)	121 (26.2)	185 (26.2)
30 to <45 mL/min/1.73m^2	23 (9.4)	29 (12.1)	22 (9.9)	51 (11.0)	74 (10.5)
<30 mL/min/1.73m^2	2 (0.8)	0	2 (0.9)	2 (0.4)	4 (0.6)
UACR category [mg/g], N (%)					
Normal (<30)	140 (57.4)	145 (60.4)	127 (57.2)	272 (58.9)	412 (58.4)
Microalbuminuria (30 to 300)	72 (29.5)	63 (26.3)	67 (30.2)	130 (28.1)	202 (28.6)
Macroalbuminuria (>300)	31 (12.7)	32 (13.3)	27 (12.2)	59 (12.8)	90 (12.7)
Antihypertensives	242 (99.2)	238 (99.2)	218 (98.2)	456 (98.7)	698 (98.9)
Beta-blockers	199 (81.6)	190 (79.2)	170 (76.6)	360 (77.9)	559 (79.2)
Diuretics	172 (70.5)	174 (72.5)	160 (72.1)	334 (72.3)	506 (71.7)
ACE inhibitors/ARBs	206 (84.4)	215 (89.6)	191 (86.0)	406 (87.9)	612 (86.7)
MRA	53 (21.7)	58 (24.2)	58 (26.1)	116 (25.1)	169 (23.9)

ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬，BMI：体格指数，CAD：冠動脈疾患，CV：心血管，DBP：拡張期血圧，eGFR：推算糸球体濾過量，FPG：空腹時血漿グルコース，MDRD：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，MI：心筋梗塞，MRA：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬，SBP：収縮期血圧，SD：標準偏差，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

1）　CAD は次のいずれかと定義した：心筋梗塞の既往，冠動脈バイパス術，多枝冠動脈病変，一枝冠動脈病変

2）　腎機能は，eGFR が≥90 mL/min/1.73m^2 のとき正常，90 mL/min/1.73m^2 未満では軽度障害（60～<90 mL/min1.73m^2），中等度障害（30～<60 mL/min/1.73m^2），又は高度障害／末期腎不全（<30 mL/min/1.73m^2）と考えられた。

引用元：CTD 5.3.5.1-04_RU0420_Table 43.1.3.1～5

1.4.2.5　日本人集団の患者特性

患者の内訳

1245.25 試験には計 91 名の日本人患者が登録され，83 名がランダム化割付けされ，全例に治験薬が投与された（10 mg 群：31 名，25 mg 群：31 名，プラセボ群：21 名）。

治験薬が投与された患者全例（100.0%）が治験を完了した（主要評価項目の追跡を完了した）。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 10 mg 群で最も低かった（10 mg 群：9.7%，25 mg 群：29.0%，プラセボ群：28.6%）。治験薬投与の主な中止理由は有害事象であった（10 mg 群：9.7%，25 mg 群：22.6%，プラセボ群：19.0%）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.1.1］。

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

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

日本人患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，3 投与群間でばらつきがみられた項目があったが，全体として男性の割合は 78.3%（65/83 名），平均年齢は 66.4 歳（SD 8.7），65 歳以上の高齢者は 63.9%（75 歳以上は 12.0%）であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.1.2］。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 69.9%（心筋梗塞の既往は 31.3%），脳卒中の既往が 34.9%，末梢動脈障害が 19.3%の患者にみられた［CTD 5.3.5.1-04_RU1870_Table 67.1.1.1］。

ベースライン時の HbA1c の平均値は 7.71%（SD 0.57），FPG の平均値は 149.6 mg/dL（SD 31.8），BMI の平均値は 25.84 kg/m^2（SD 3.32）であった。eGFR（MDRD）が 90 mL/min/1.73m^2 以上（正常）の患者は 27.7%，60～<90 mL/min/1.73m^2（軽度障害）の患者は 63.9%，60 mL/min/1.73m^2 未満に低下していた患者は 8.4%であった。UACR による正常アルブミン尿（<30 mg/g）は 43.4%，微量アルブミン尿（30 to ≤300 mg/g）は 38.6%，顕性アルブミン尿（>300 mg/g）は 18.1%の患者にみられた。血圧がコントロールされていた（すなわち 140/90 mmHg 未満）患者は 42.2%であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.1.2～3］。また，ベースラインで心不全（狭域 SMQ）を合併していた日本人患者は 9 名（10.8%）であった（10 mg 群：4 名，25 mg 群：4 名，プラセボ群：1 名）［CTD 5.3.5.1-04_RU1059_Table 4.1.2.3.1.1.1］。

治験薬への曝露

日本人患者の追跡期間の中央値はエンパグリフロジンの 2 用量群でいずれも 2.15 年，プラセボ群で 2.05 年であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.1.2］。

治験薬の曝露期間（一時的な休薬期間を含む）の中央値は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 2.05 年，25 mg 群で 2.03 年，プラセボ群で 1.86 年であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.1.1］。

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

2. 個々の試験結果の要約

2.1 1245.121（EMPEROR-reduced）試験

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，治験薬の投与中止後の off-treatment のデータを含む）を含めた。別に記載がない限り，以下に要約したアウトカムイベントは，臨床イベント委員会で判定された結果［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 15.2.4.1］に基づいた。

本試験の治験実施計画書では，判定された主要評価項目イベント（心血管死又は HHF）をおよそ 841 件と規定した。544 件のイベントが発現した時点で，独立した DMC により中間解析が実施され，その後，DMC は計画どおりに試験を継続するよう勧告した。最終的な解析には，判定された主要評価項目イベントが計 823 件含まれた。中間解析に費やしたαのため，最終解析はαを 0.0496（両側）として実施された（1.3.1 項）。主要評価項目及び重要な副次評価項目のすべてで，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（表 2.1: 1）。本文中に示す p 値はすべて両側である。

表 2.1: 1 階層型仮説検定の要約（1245.121 試験）

Confirmatory endpoint	2-sided α level	2-sided p-value	Conclusion
Primary endpoint: time to first CV death or HHF	0.0496	<0.0001	Empagliflozin superior to placebo
Key secondary endpoint 1: first and recurrent HHF	0.0496	0.0003	Empagliflozin superior to placebo
Key secondary endpoint 2: eGFR slope of change from baseline	0.001	<0.0001	Empagliflozin superior to placebo

CV：心血管，eGFR：推算糸球体濾過量，HHF：心不全による入院
検証的評価項目の検証が成功しなかった場合（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なかった場合），それに続くすべての評価項目を探索的に評価する。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.1.1: 1，15.2.2.1.1: 1，15.2.2.2.1: 1

2.1.1 主要評価項目：心血管死又は HHF

主要評価項目は，判定された心血管死又は判定された HHF のいずれかの初回発現までの期間であった。

2.1.1.1 主要評価項目の主解析

主要評価項目の主解析は，予定された治験薬投与期間の終了までにランダム化割付けされたすべての患者から得られたすべてのデータ（予定どおり治験薬投与期間を完了しなかった患者の治験薬投与終了後のデータを含む）に基づく Cox 回帰で行った。該当する評価項目イベントが認められなかった患者は，イベントがないことが最後に確認された日，又は予定された治験薬投与期間の終了日のいずれか早い方の時点でデータを打ち切りとした。

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

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%）より低く，心血管死又は HHF の発現リスクは，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で有意に低かった（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<0.0001，95% CI：0.65～0.86，表 2.1.1.1: 1）。

単独の評価項目としての心血管死までの期間，及び HHF の初回発現までの期間の評価については，2.1.2.4 項及び 2.1.2.3 項に記載した。

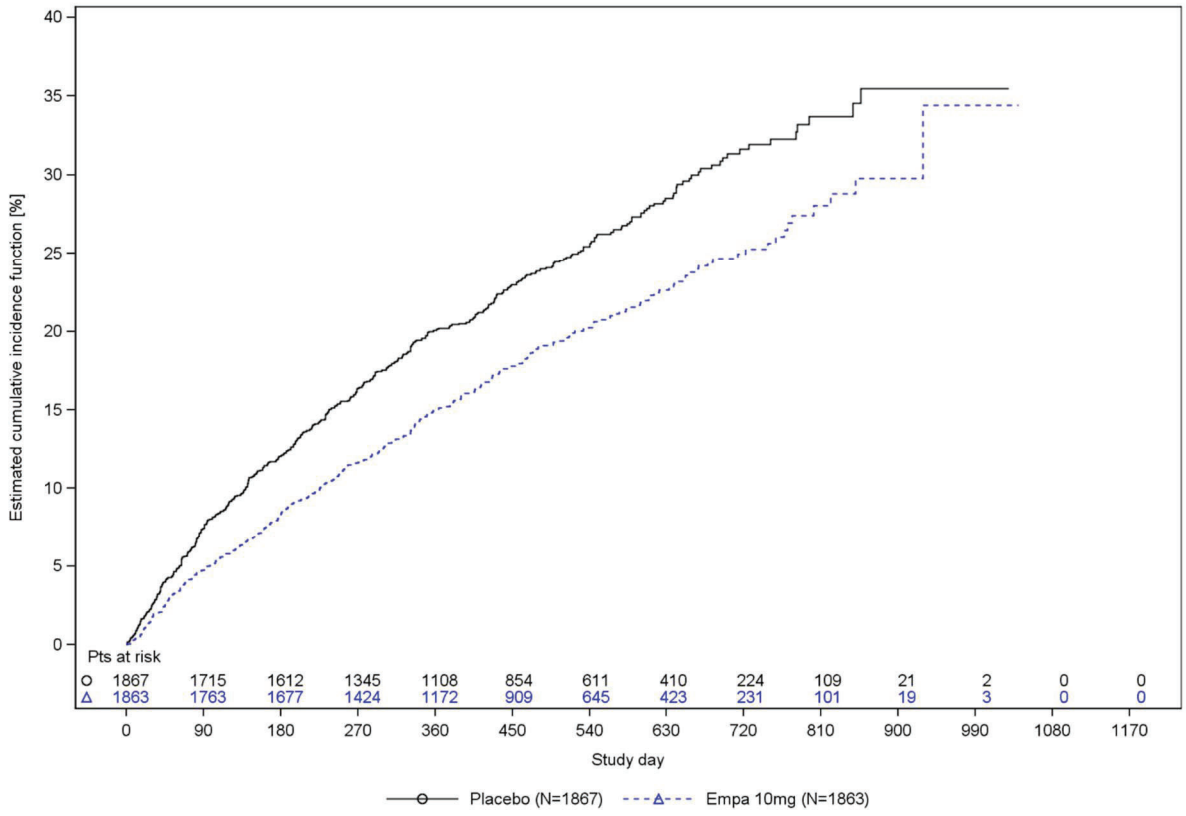
表 2.1.1.1: 1　判定された心血管死又は HHF のいずれかの初回発現までの期間の Cox 回帰（1245.121 試験）－RS

	Placebo	Empa 10 mg
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

CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院
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。
1)　中間解析により減少した両側 α=0.0496 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

心血管死又は初回 HHF の推定累積発現率（非心血管死を競合リスクとして考慮）は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された（図 2.1.1.1: 1）。イベントの発現なくデータ打ち切りとなった患者の累積確率は投与群間で同様であり，曲線は重なり合っていた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.1.2: 2］。治験薬の投与中止後 30 日間に HHF 又は心血管死を発現した患者数は投与群間で同様であった（122 名，6.9%［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.1.1: 3］）。

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



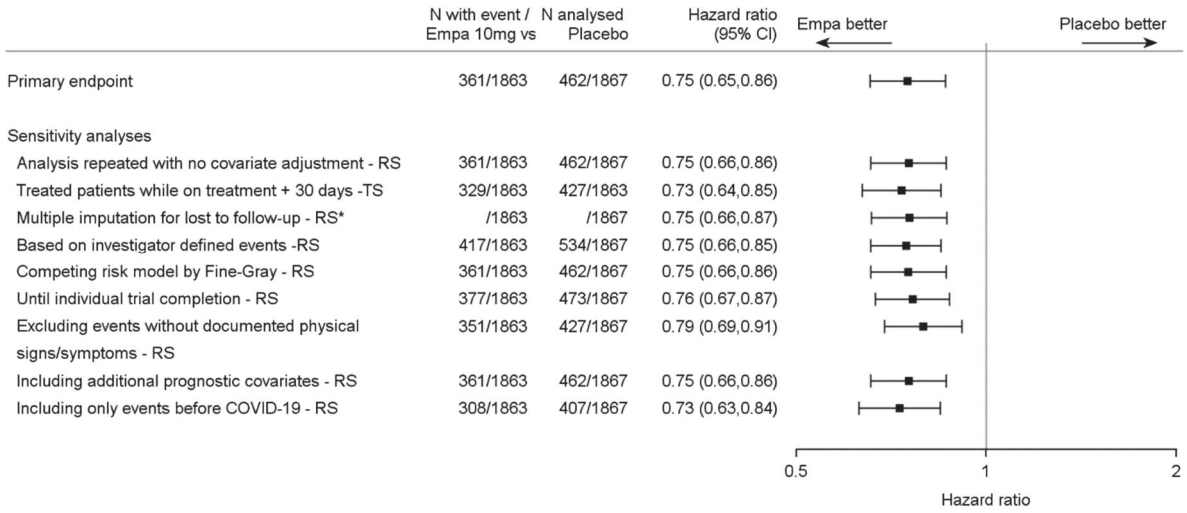
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.1.1: 1

図 2.1.1.1: 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

2.1.1.2　　主要評価項目の感度分析

感度分析（1.3.1.1 項で規定）は探索的に行った。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すべての感度分析の結果は，主解析の結果と一致していた（ハザード比は数値的に類似していた）。治験薬投与終了から個々の患者の治験終了までに発現したイベントを含めた感度分析の結果から，主解析の変更（［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.8.2］）は結果に重要な影響を及ぼさなかったことが示された。COVID-19 パンデミック以前に発現したイベントの感度分析（［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.8.3］）の結果，パンデミックは主要評価項目の解析に意味のある影響を及ぼさなかった（図 2.1.1.2: 1）。

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



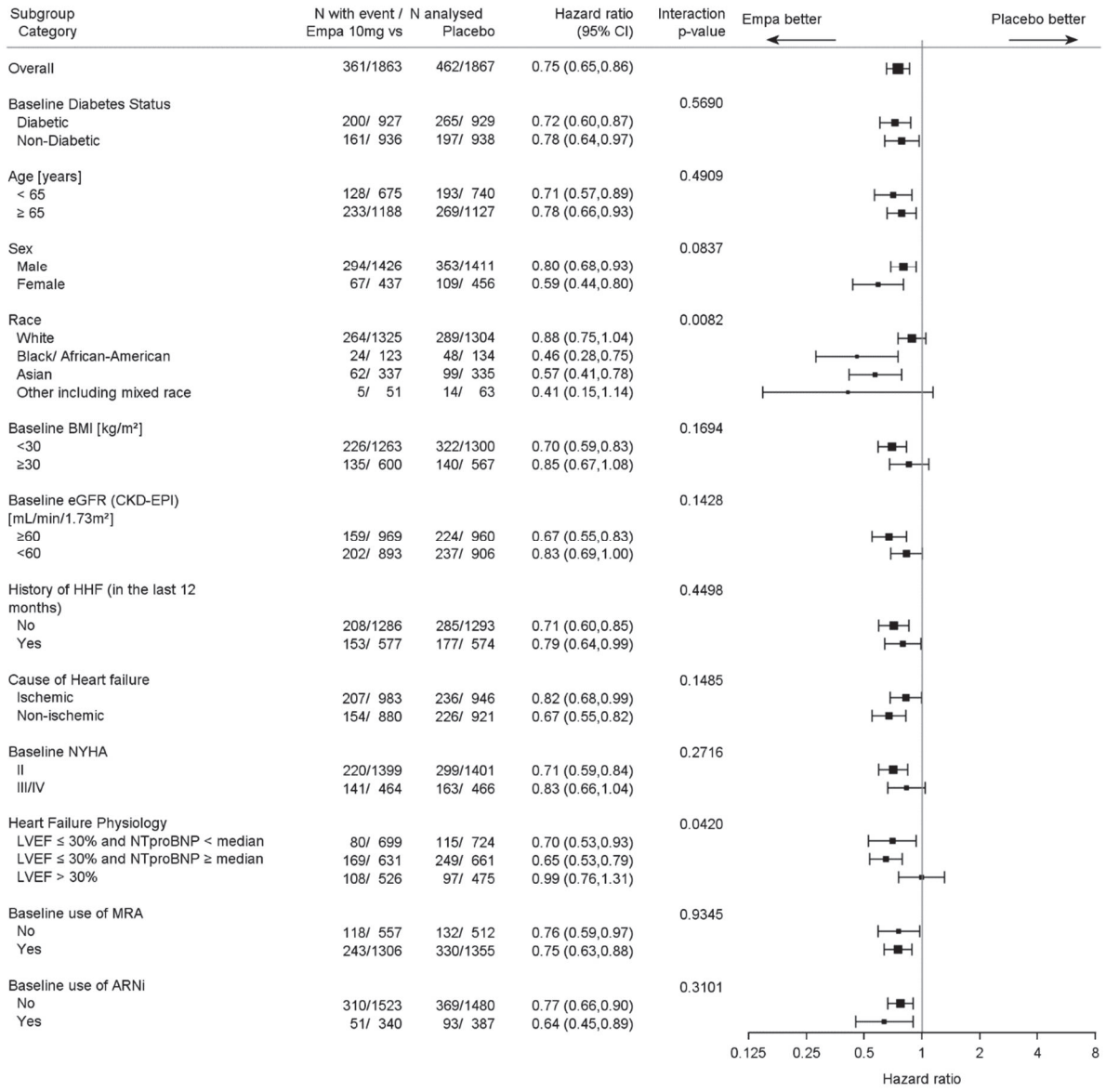
* 個々の補完によりイベント数が異なる可能性があるため，イベントを発現した患者数を 1 つに定義することはできない。エンパグリフロジン群の 22 名及びプラセボ群の 20 名は，主要評価項目が追跡不能（治験の早期中止）であり，データが補完された（表 1.4.1.1: 2，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.1.2: 3］）。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.1.2: 1

図 2.1.1.2: 1　主要評価項目（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）の感度分析（1245.121 試験）

2.1.1.3　主要評価項目のサブグループ解析

エンパグリフロジンの効果の一貫性を検討するため，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，及びベースラインの心不全治療薬別のサブグループ解析を行った。全般に，結果は部分集団間で一貫しており，各部分集団のハザード比の点推定値は 1 未満であった（図 2.1.1.3: 1）。人種別のサブグループ解析において，数値的な差が認められ，白人はその他の人種よりもプラセボに対するエンパグリフロジンの効果が小さかったが，ハザード比は 1 を下回っていた。サブグループ解析は多重性の調整を行っていないこと，及び小規模な部分集団で認められた効果はばらつきの影響を受けやすいことに注意が必要である。連続変数として解析した年齢及び eGFR は主解析の結果に重要な影響を及ぼさず，検討した年齢及び eGFR の範囲内でハザード比は 1 を下回っていた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.1.3.1: 1, 15.2.1.3.2: 1］。

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



ARNi : アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬，BMI : 体格指数，CI : 信頼区間，eGFR (CKD-EPI) : CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa : エンパグリフロジン，HHF : 心不全による入院，LVEF : 左室駆出率，MRA : ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬，NTproBNP : 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 : ニューヨーク心臓協会
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 2.1.1.3: 1　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

特筆すべき点として，ベースラインでの糖尿病合併の有無は，主要評価項目の結果に影響を及ぼさなかった（合併あり：HR 0.72［95% CI：0.60～0.87］，合併なし：HR 0.78［95% CI：0.64～

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

0.97］）（図 2.1.1.3: 1）。さらに，糖尿病合併なしの患者を前糖尿病と非糖尿病に分けた 3 カテゴリーのサブグループ解析でも，結果は一貫していた（表 2.1.1.3: 1）。

また，ベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30, 30～<45, 45～<60, 60～<90, ≥90 mL/min/1.73m^2）別のサブグループ解析でも一貫した傾向がみられ，eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者でもハザード比は 1 を下回っていた（表 2.1.1.3: 1）。

表 2.1.1.3: 1 ベースラインの糖尿病状態（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別，及びベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）別の判定された心血管死又は HHF の初回発現までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS

Subgroup	Placebo N with events	Placebo Rate/ 100 PY	Empagliflozin 10 mg N with events	Empagliflozin 10 mg Rate/ 100 PY	HR vs placebo (95% CI)	Interaction p-value
All patients	462/1867 (24.7%)	21.00	361/1863 (19.4%)	15.77	0.75 (0.65, 0.86)	
Baseline diabetic status						
Diabetes	265/929 (28.5%)	24.55	200/927 (21.6%)	17.66	0.72 (0.60, 0.87)	0.7739
Pre-diabetes	136/636 (21.4%)	18.10	108/632 (17.1%)	13.95	0.76 (0.59, 0.98)	
Non-diabetic/ non pre-diabetic	61/302 (20.2%)	16.55	53/304 (17.4%)	13.88	0.84 (0.58, 1.21)	
Baseline eGFR [mL/min/1.73m^2]						
≥90	55/220 (25.0%)	21.36	31/229 (13.5%)	10.73	0.51 (0.33, 0.80)	0.2915
60 to <90	169/740 (22.8%)	19.27	128/740 (17.3%)	14.08	0.73 (0.58, 0.92)	
45 to <60	108/467 (23.1%)	19.34	80/433 (18.5%)	14.85	0.76 (0.57, 1.02)	
30 to <45	96/349 (27.5%)	22.89	87/345 (25.2%)	21.12	0.92 (0.69, 1.23)	
<30	33/90 (36.7%)	38.31	35/115 (30.4%)	25.20	0.68 (0.42, 1.09)	

Diabetes：糖尿病，Pre-diabetes：前糖尿病，Non-diabetic/non pre-diabetic：非糖尿病
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_Table 15.2.1.1: 1，CTD 5.3.5.1-05_R1099_Table 20.1，20.9

2.1.2 副次評価項目

本項では，副次評価項目に加えて，類似した内容の関連するその他の有効性評価項目についても結果を記載し，医学的に関連する結果を包括的に提示した。その他の有効性評価項目は，各項タイトルに記載した。

2.1.2.1 重要な副次評価項目 1：初回及び再発 HHF

階層型検定手順の 1 つ目の重要な副次評価項目は，判定された HHF の発現（初回及び再発）であった。

2.1.2.1.1 初回及び再発 HHF の主解析

主解析は，再発 HHF の発現と心血管死との間の依存性を考慮した Joint Frailty モデルを用いて，ランダム化割付けされたすべての患者の予定投与期間終了時までのすべてのデータに基づいて行った。

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

判定された HHF を発現した患者は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より少なかった。HHF（初回及び再発）の総発現件数も，エンパグリフロジン群でプラセボ群より少なかった。HHF のリスクは，エンパグリフロジン群でプラセボ群より有意に低かった（HR 0.70，p=0.0003）。HHF のハザードは心血管死のハザードと正の相関があった（Frailty exponent が>0 であることから示唆された）。詳細は表 2.1.2.1.1: 1 参照。

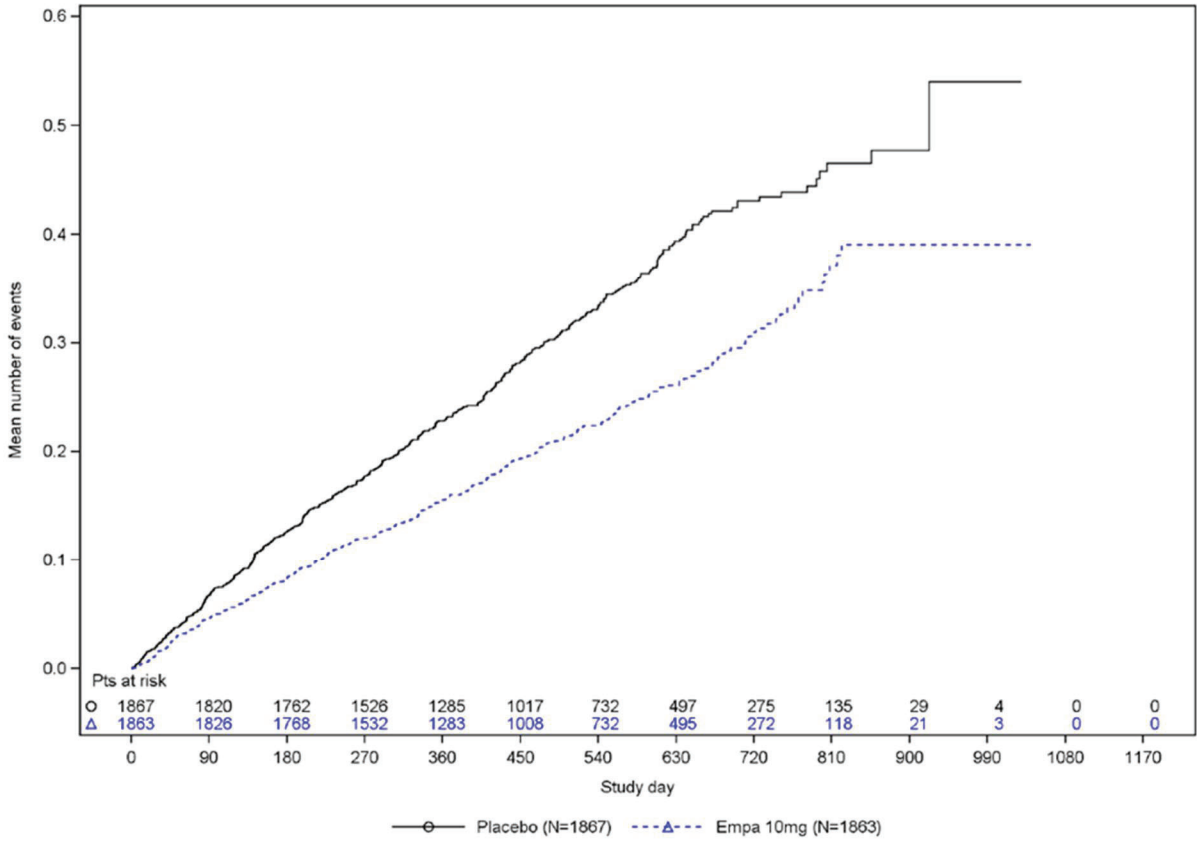
表 2.1.2.1.1: 1　判定された HHF 及び心血管死，Joint Frailty モデル（1245.121 試験）－RS

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with HHF, N (%)	342 (18.3)	246 (13.2)
Patients with HHF then CV death	82 (4.4)	72 (3.9)
Patients with HHF only	260 (13.9)	174 (9.3)
Patients with CV death only, N (%)	120 (6.4)	115 (6.2)
Total number of HHF events	553	388
Hazard ratio vs. placebo of adjudicated HHF (95% CI)		0.70 (0.58, 0.85)
(95.04% CI)[1)]		(0.58, 0.85)
p-value		0.0003
Hazard ratio vs. placebo of CV death (95% CI)		0.90 (0.70, 1.15)
Frailty exponent (alpha)[2)]		1.09

CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院
Joint frailty 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。Frailty の推定分散値（ω）は 3.71。
1)　中間解析により減少した両側 α=0.0496 に基づく
2)　α >0 の場合，再発イベント（HHF）と終末イベント（心血管死）との間に正の相関がある
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.2.1.1: 1，15.2.3.3: 1

HHF の平均累積発現率は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された（図 2.1.2.1.1: 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 15.2.2.1.1: 1

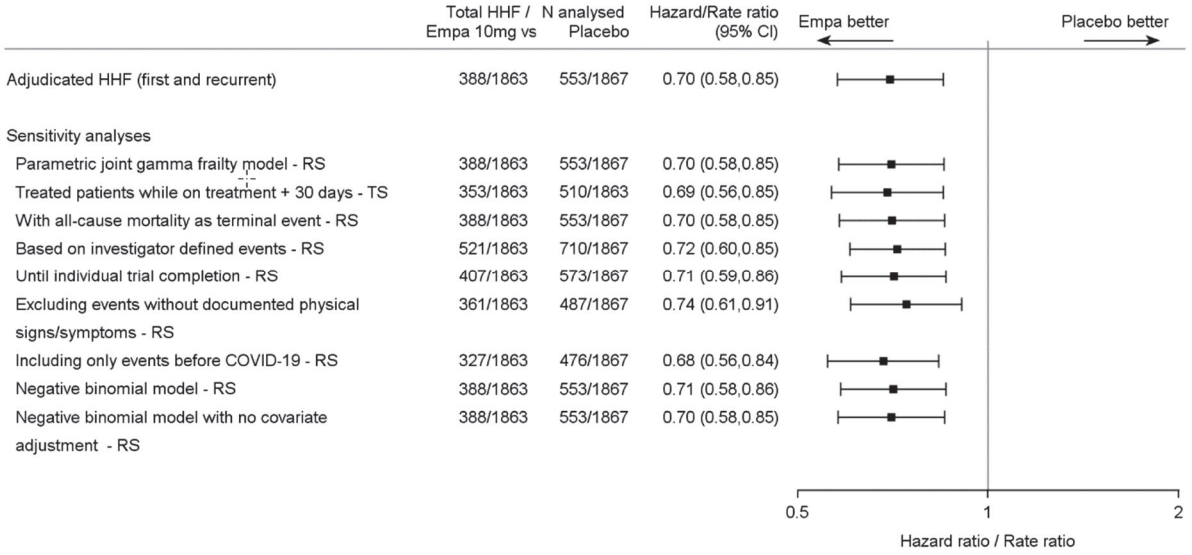
図 2.1.2.1.1: 1　　判定された HHF の発現（初回及び再発），平均累積関数（1245.121 試験）－RS

HHF に関連したその他の探索的評価項目については，2.1.2.3 項に記載した。

2.1.2.1.2　　初回及び再発 HHF の感度分析

判定された HHF の発現（初回及び再発）についての感度分析［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.7.1.3.2］の結果は，主解析の結果と一致していた（図 2.1.2.1.2: 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 15.2.2.1.2: 1

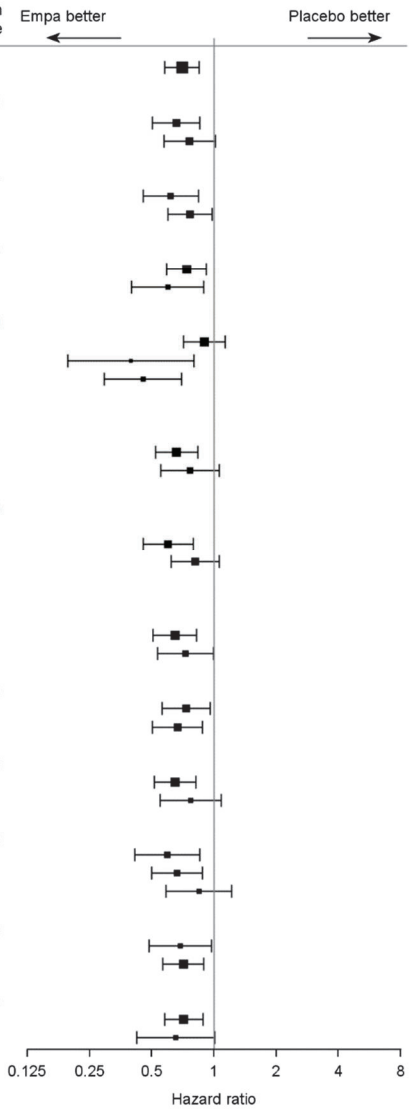
図 2.1.2.1.2: 1　　重要な副次評価項目 1（判定された HHF の発現［初回及び再発］）の感度分析，Joint Frailty モデル（1245.121 試験）

2.1.2.1.3　　初回及び再発 HHF のサブグループ解析

主要評価項目の結果に寄与したイベントは主に HHF であったため，初回及び再発 HHF 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（2.1.1.3 項）と同様の傾向であった。初回及び再発 HHF のサブグループ解析のフォレストプロットを図 2.1.2.1.3: 1 に示す。

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

Subgroup Category	Total HHF / N analysed Empa 10mg vs	Placebo	Hazard ratio (95% CI)	Interaction p-value
Overall	388/1863	553/1867	0.70 (0.58,0.85)	
Baseline Diabetes Status				0.4428
Diabetic	221/ 927	337/ 929	0.65 (0.50,0.85)	
Non-Diabetic	167/ 936	216/ 938	0.76 (0.57,1.01)	
Age [years]				0.2804
< 65	137/ 675	251/ 740	0.62 (0.45,0.84)	
≥ 65	251/1188	302/1127	0.77 (0.60,0.98)	
Sex				0.3679
Male	299/1426	433/1411	0.74 (0.59,0.92)	
Female	89/ 437	120/ 456	0.60 (0.40,0.89)	
Race				0.0049
White	287/1325	297/1304	0.90 (0.71,1.13)	
Black/ African-American	23/ 123	65/ 134	0.40 (0.20,0.80)	
Asian	70/ 337	160/ 335	0.45 (0.29,0.70)	
Other including mixed race	1/ 51	15/ 63	NC.	
Baseline BMI [kg/m²]				0.4681
<30	232/1263	371/1300	0.66 (0.52,0.83)	
≥30	156/ 600	182/ 567	0.76 (0.55,1.06)	
Baseline eGFR (CKD-EPI) [mL/min/1.73m²]				0.1233
≥60	157/ 969	267/ 960	0.60 (0.45,0.79)	
<60	231/ 893	286/ 906	0.81 (0.62,1.06)	
History of HHF (in the last 12 months)				0.5561
No	198/1286	309/1293	0.65 (0.51,0.82)	
Yes	190/ 577	244/ 574	0.73 (0.53,0.99)	
Cause of Heart failure				0.6195
Ischemic	221/ 983	281/ 946	0.73 (0.56,0.95)	
Non-ischemic	167/ 880	272/ 921	0.66 (0.50,0.88)	
Baseline NYHA				0.4006
II	226/1399	353/1401	0.65 (0.51,0.81)	
III/IV	162/ 464	200/ 466	0.77 (0.55,1.09)	
Heart Failure Physiology				0.3812
LVEF ≤ 30% and NTproBNP < median	69/ 699	122/ 724	0.59 (0.41,0.85)	
LVEF ≤ 30% and NTproBNP ≥ median	206/ 631	309/ 661	0.66 (0.50,0.88)	
LVEF > 30%	112/ 526	118/ 475	0.84 (0.59,1.22)	
Baseline use of MRA				0.8782
No	126/ 557	165/ 512	0.69 (0.48,0.97)	
Yes	262/1306	388/1355	0.71 (0.56,0.89)	
Baseline use of ARNi				0.7159
No	318/1523	432/1480	0.71 (0.58,0.88)	
Yes	70/ 340	121/ 387	0.65 (0.42,1.00)	



ARNi : アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬，BMI : 体格指数，CI : 信頼区間，eGFR (CKD-EPI) : CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa : エンパグリフロジン，HHF : 心不全による入院，LVEF : 左室駆出率，MRA : ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬，NC : not calculated，NTproBNP : 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 : ニューヨーク心臓協会
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 15.2.2.1.3: 1

図 2.1.2.1.3: 1　判定された HHF の発現（初回及び再発）のサブグループ解析，Joint Frailty モデル（1245.121 試験）－RS

2.1.2.2　重要な副次評価項目 2：eGFR の傾き

階層型検定手順の 2 つ目の重要な副次評価項目は，eGFR (CKD-EPI)cr のベースラインからの変化の傾きであった。

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

2.1.2.2.1 eGFR の傾きの主解析

本評価項目の主解析は，患者ごとのランダムな切片及びランダムな傾きを考慮するランダム係数モデルを用いた。治験薬投与中のデータ（Treated Set に基づく obsesrved case on treatment［OC-OT］，すなわち，治験薬の最終投与の 1 日後までの測定値）のみを使用した。

エンパグリフロジン群では，eGFR の初期低下が認められ（切片−3.024 mL/min/1.73m^2，95% CI：−3.387～−2.661），その後，その傾きの推定値は−0.546 mL/min/1.73m^2/年（95% CI：−0.991～−0.101）であった。プラセボ群では，eGFR は経時的に，より急勾配に低下し，その傾きの推定値は−2.278 mL/min/1.73m^2/年（95% CI：−2.728～−1.828）であった。治験薬投与期間中，エンパグリフロジン群の eGFR の低下はプラセボ群に比べて有意に遅く，傾きの差の推定値は 1.733 mL/min/1.73m^2/年（99.9% CI：0.669～2.796，95% CI：1.100～2.366，p<0.0001）であった（表 2.1.2.2.1: 1）。

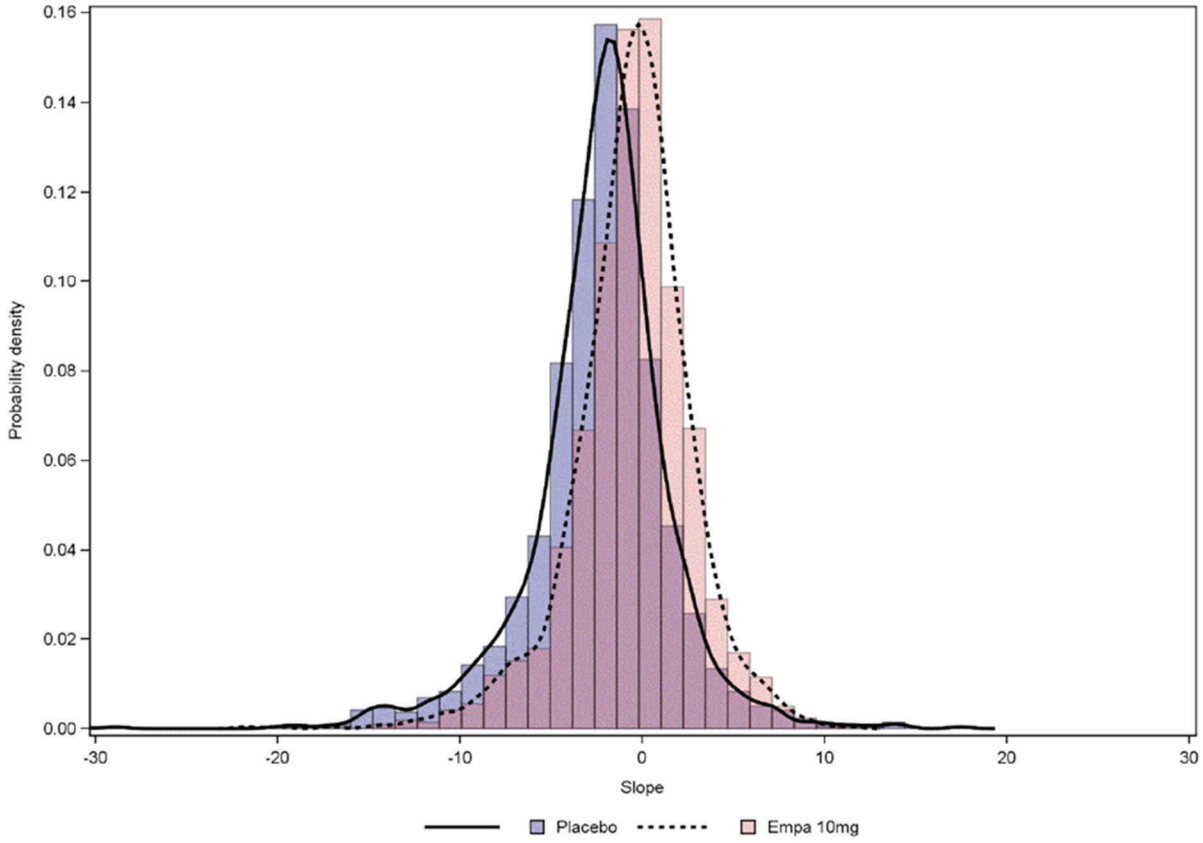
表 2.1.2.2.1: 1 eGFR (CKD-EPI)cr のベースラインからの変化の傾き，ランダム切片ランダム係数モデル（1245.121 試験）－TS（OC-OT）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients	1863	1863
Intercept, estimate (95% CI)	-0.949 (-1.315, -0.583)	-3.024 (-3.387, -2.661)
Slope [/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)[1)]		(0.669, 2.796)
p-value		<0.0001

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
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，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr×時間の交互作用，投与群×時間の交互作用，及び投与群を因子として含め，切片及び傾きは患者によるランダム効果を含めた。
1） 両側 α=0.001 に基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.2: 1，15.2.2.2.1: 1

個々の患者の傾きをヒストグラムにプロットしてみると，エンパグリフロジン群でプラセボ群より eGFR の低下が遅くなる方向に一様に分布がシフトした（図 2.1.2.2.1: 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 15.2.2.2.1: 1

図 2.1.2.2.1: 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

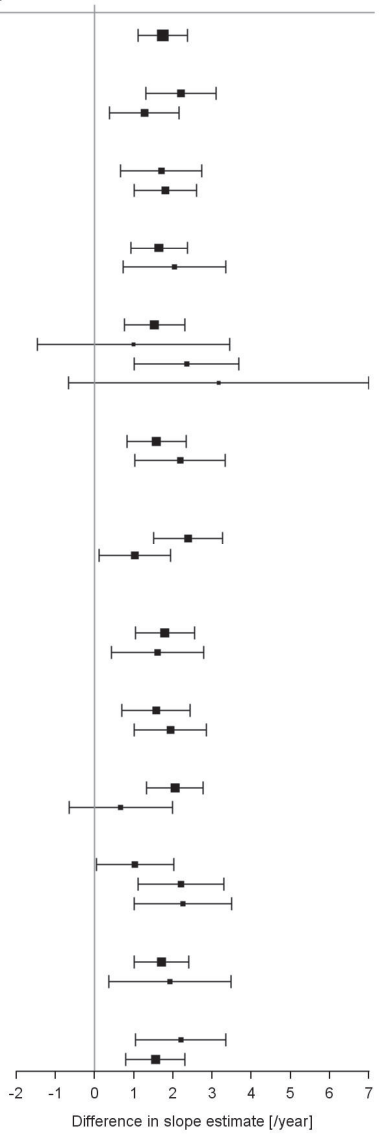
持続的な eGFR の低下を含む腎の複合評価項目の結果は 2.1.2.6 項に，eGFR のベースラインからの経時変化に関するその他の結果は 2.1.3.7 項に記載した。

2.1.2.2.2　　eGFR の傾きのサブグループ解析

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，及びベースラインの心不全治療薬別の部分集団間で，eGFR の傾きの解析結果は一貫していた（図 2.1.2.2.2: 1，図 2.1.2.2.2: 2）。

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

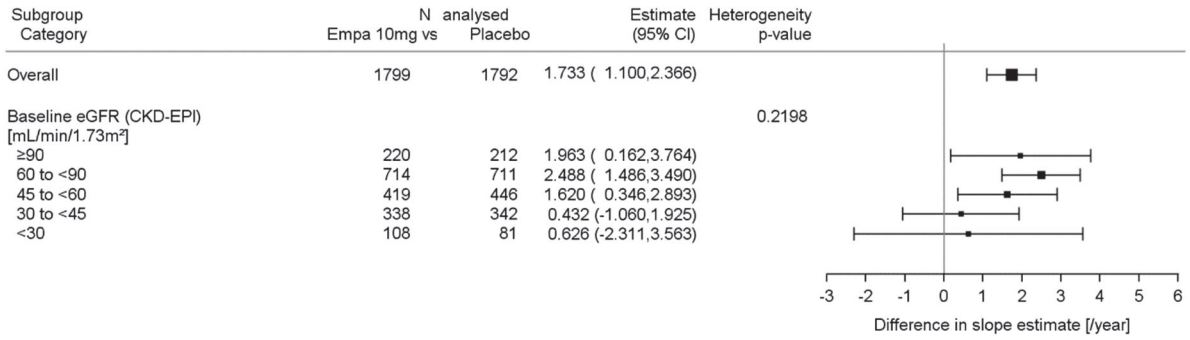
Subgroup Category	N analysed Empa 10mg vs	Placebo	Estimate (95% CI)	Heterogeneity p-value
Overall	1799	1792	1.733 (1.100,2.366)	
Baseline Diabetes Status				0.1455
Diabetic	893	896	2.206 (1.311,3.102)	
Non-Diabetic	906	896	1.268 (0.376,2.160)	
Age [years]				0.8764
< 65	649	714	1.696 (0.664,2.727)	
≥ 65	1150	1078	1.799 (0.998,2.601)	
Sex				0.6071
Male	1376	1365	1.640 (0.917,2.364)	
Female	423	427	2.033 (0.724,3.341)	
Race				0.5806
White	1281	1248	1.528 (0.750,2.306)	
Black/ African-American	117	126	0.995 (-1.461,3.451)	
Asian	325	327	2.346 (1.011,3.682)	
Other including mixed race	51	61	3.162 (-0.669,6.992)	
Baseline BMI [kg/m²]				0.3909
<30	1218	1251	1.578 (0.821,2.335)	
≥30	581	541	2.182 (1.027,3.337)	
Baseline eGFR (CKD-EPI) [mL/min/1.73m²]				0.0358
≥60	934	923	2.381 (1.507.3.256)	
<60	865	869	1.025 (0.108,1.941)	
History of HHF (in the last 12 months)				0.7858
No	1243	1247	1.792 (1.042,2.542)	
Yes	556	545	1.598 (0.417,2.779)	
Cause of Heart failure				0.5719
Ischemic	943	918	1.568 (0.698,2.438)	
Non-ischemic	856	874	1.934 (1.010,2.857)	
Baseline NYHA				0.0710
II	1353	1351	2.050 (1.329,2.771)	
III/IV	446	441	0.662 (-0.660,1.985)	
Heart Failure Physiology				0.1869
LVEF ≤ 30% and NTproBNP < median	680	703	1.030 (0.048,2.011)	
LVEF ≤ 30% and NTproBNP ≥ median	606	629	2.203 (1.102,3.303)	
LVEF > 30%	507	455	2.257 (1.014,3.500)	
Baseline use of ARNi				0.8079
No	1470	1422	1.707 (1.013,2.401)	
Yes	329	370	1.919 (0.356,3.482)	
Baseline use of MRA				0.3578
No	535	491	2.194 (1.039,3.350)	
Yes	1264	1301	1.546 (0.789,2.304)	



ARNi : アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬，BMI : 体格指数，CI : 信頼区間，eGFR (CKD-EPI) : CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa : エンパグリフロジン，HHF : 心不全による入院，LVEF : 左室駆出率，MRA : ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬，NTproBNP : 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 : ニューヨーク心臓協会
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 15.2.2.2.2: 1

図 2.1.2.2.2: 1　eGFR (CKD-EPI)cr のベースラインからの変化の傾きのサブグループ解析，ランダム切片ランダム係数モデル（1245.121 試験）－TS（OC-OT）

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_Appendix 16.1.13.2_Figure 1.3.6

図 2.1.2.2.2: 2　ベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）別の eGFR (CKD-EPI)cr のベースラインからの変化の傾きのサブグループ解析，ランダム切片ランダム係数モデル（1245.121 試験）－TS（OC-OT）

2.1.2.3　HHF に関連したその他の評価項目

判定された HHF の発現リスクは，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低かった。臨床的重要度を考慮した win ratio を用いて解析した心血管死又は HHF の発現は，主要評価項目の Cox 回帰の結果と一致した（表 2.1.2.3: 1）。詳細な結果は，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 2.1.2.3: 1　HHF に関連したその他の評価項目の概要（1245.121 試験）－RS

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)
Number of adjudicated HHF events		
Patients with 0 events, N (%)	1525 (81.7)	1617 (86.8)
Patients with 1 event, N (%)	231 (12.4)	160 (8.6)
Patients with 2 events, N (%)	61 (3.3)	50 (2.7)
Patients with 3 events, N (%)	32 (1.7)	26 (1.4)
Patients with >3 events, N (%)	18 (1.0)	10 (0.5)
Time to the first HHF, Cox regression[1)]		
Patients with event, N (%)	342 (18.3)	246 (13.2)
Incidence rate per 100 years at risk	15.55	10.75
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.69 (0.59, 0.81)
Nominal p-value		<0.0001
Occurrence of CV death or HHF (considering clinical hierarchies)		
Patients with CV death, N (%)	202 (10.8)	187 (10.0)
Patients with HHF, N (%)	342 (18.3)	246 (13.2)
Comparison, number of pairs (%)		3 478 221 (100.0)
CV death in placebo first [a], (%)		(7.98)
HHF in placebo more frequent or first[2)] [b], (%)		(10.89)
Ties [c], (%)		(66.97)
HHF in empagliflozin more frequent or first[2] [d], (%)		(6.96)
CV death in empagliflozin first [e], (%)		(7.20)
Win ratio vs. placebo (95% CI)[3)]		1.33 (1.16, 1.54)
Nominal p-value[4)]		<0.0001

CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院
1）　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。
2）　HHF のイベント数が同じである場合，初回 HHF までの期間が長い方を勝ちとした。
3）　Win ratio の推定値は（［a］＋［b］）／（［d］＋［e］）として算出した。ブートストラップ法（標本の置換による 1000 回反復のパーセンタイル）に基づく CI
4）　Finkelstein-Schoenfeld 法に基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.2.1.2: 7，15.2.3.3: 1，15.2.4.35: 1

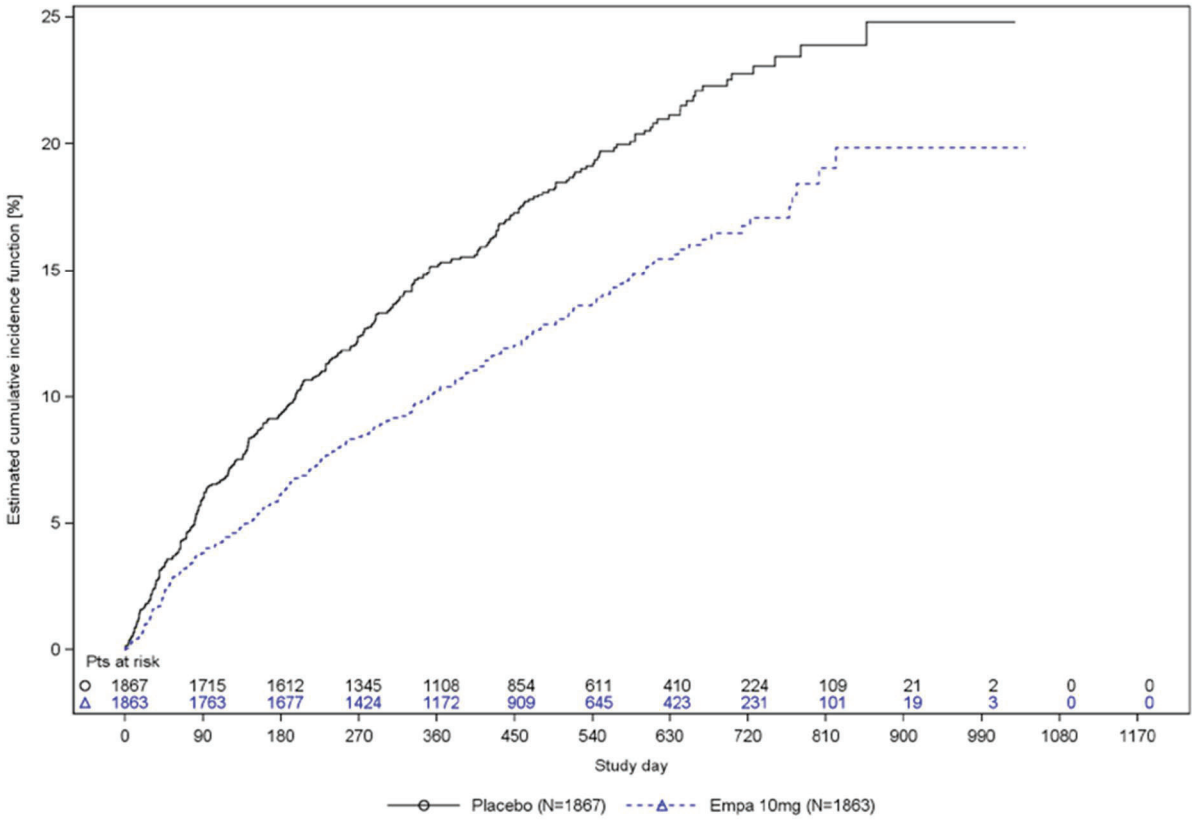
NYHA 心機能分類の変化については 2.1.3.2 項に，NT-proBNP の変化については 2.1.3.6 項に記載した。

2.1.2.3.1　HHF の初回発現までの期間（副次評価項目）

判定された HHF の初回発現までの期間は副次評価項目（探索的）であった。

判定された HHF の発現リスクは，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低かった（表 2.1.2.3: 1）。判定された初回の HHF の推定累積発現率（全死因死亡を競合リスクとして考慮）は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された（図 2.1.2.3.1: 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 15.2.3.3: 1

図 2.1.2.3.1: 1　判定された HHF 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）－RS

治験担当医師の判断による HHF のイベントに基づく結果は，判定されたイベントに基づく結果と一貫していた（表 2.1.2.3.1: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.3.3: 2］）。

表 2.1.2.3.1: 1　治験担当医師の判断による HHF 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 event, N (%)	429 (23.0)	317 (17.0)
Incidence rate per 100 years at risk	20.08	14.16
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.71 (0.61, 0.82)
Nominal p-value		<0.0001

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
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 15.2.3.3: 2

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

HHF の初回発現までの期間のサブグループ解析の結果［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.3.3: 3］は，重要な副次評価項目「判定された HHF の発現（初回及び再発）」のサブグループ解析（2.1.2.1.3 項）と一貫していた。

また，ベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30, 30～<45, 45～<60, 60～<90, ≥90 mL/min/1.73m^2）別，及びベースラインの糖尿病状態の 3 カテゴリー（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別のサブグループ解析でも，結果は一貫していた（表 2.1.2.3.1: 2）。

表 2.1.2.3.1: 2　ベースラインの糖尿病状態（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別，及びベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）別の判定された HHF の初回発現までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS

Subgroup	Placebo N with events	Placebo Rate/ 100 PY	Empagliflozin 10 mg N with events	Empagliflozin 10 mg Rate/ 100 PY	HR vs placebo (95% CI)	Interaction p-value
All patients	342/1867 (18.3%)	15.55	246/1863 (13.2%)	10.75	0.69 (0.59, 0.81)	
Baseline diabetic status						
Diabetes	201/929 (21.6%)	18.62	140/927 (15.1%)	12.36	0.67 (0.54, 0.83)	0.7312
Pre-diaetes	98/636 (15.4%)	13.04	70/632 (11.1%)	9.04	0.68 (0.50, 0.93)	
Non-diabetic/ non pre-diabetic	43/302 (14.2%)	11.66	36/304 (11.8%)	9.43	0.82 (0.52, 1.27)	
Baseline eGFR [mL/min/1.73m^2]						
≥90	43/220 (19.5%)	16.70	19/229 (8.3%)	6.58	0.41 (0.24, 0.71)	0.1359
60 to <90	123/740 (16.6%)	14.02	79/740 (10.7%)	8.69	0.62 (0.47, 0.82)	
45 to <60	84/467 (18.0%)	15.04	58/433 (13.4%)	10.77	0.71 (0.51, 1.00)	
30 to <45	68/349 (19.5%)	16.22	62/345 (18.0%)	15.05	0.92 (0.65, 1.30)	
<30	24/90 (26.7%)	27.86	28/115 (24.3%)	20.16	0.76 (0.44, 1.32)	

Diabetes：糖尿病，Pre-diabetes：前糖尿病，Non-diabetic/non pre-diabetic：非糖尿病
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_Table 15.2.3.3: 1，CTD 5.3.5.1-05_R1099_Table 20.2，20.10

2.1.2.3.2　判定された初回 HHF から 2 回目の HHF までの期間（その他の有効性評価項目）

判定された初回 HHF から 2 回目の HHF までの期間は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。解析には少なくとも 1 回の HHF を発現した患者のみが含まれるため，ランダム化割付けされた投与群間の比較ではなく，潜在的な選択バイアスの影響を受けている可能性がある。

判定された HHF はエンパグリフロジン群 246 名に発現し，そのうち 86 名（35.0%）に 2 回目の HHF が認められた。プラセボ群では 342 名に判定された HHF が発現したが，1 名は同日に死亡した（表 2.1.1.1: 1）ため，341 名にその他のイベントの発現リスクがあり，そのうち 111 名（32.6%）に 2 回目の HHF が発現した［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.2: 1］。

2.1.2.3.3　初回 HHF から 30 日以内の HHF（その他の有効性評価項目）

判定された初回 HHF から 30 日以内の判定された HHF の発現は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。解析には少なくとも 1 回の HHF を発現した患者のみが含まれるため，ランダム

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

化割付けされた投与群間の比較ではなく，潜在的な選択バイアスの影響を受けている可能性がある。

判定された HHF はエンパグリフロジン群 246 名に発現し，そのうち 20 名（8.1%）に初回 HHF から 30 日以内に新たな HHF の発現が認められた。プラセボ群では 342 名に判定された HHF が発現したが，1 名は同日に死亡した（表 2.1.1.1: 1）ため，341 名にその他のイベントの発現リスクがあり，そのうち 20 名（5.9%）に初回 HHF から 30 日以内に新たな HHF が発現した［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.2: 2］。

2.1.2.3.4 心血管死又は HHF の発現（臨床的重要度を考慮）（その他の有効性評価項目）

臨床的重要度（心血管死は HHF より臨床的に重要）を考慮した，判定された心血管死又は HHF の発現は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。

臨床的重要度を考慮した win ratio はプラセボに対して 1.33 であり，名目上の p 値は<0.0001 であった。すなわち，エンパグリフロジンが「勝った」比較数はプラセボが「勝った」比較数よりも 33%多かった。約 3 分の 2 の比較は引き分けであった。残りの比較では，心血管死及び HHF の発現はいずれも，プラセボ群で先に多くみられた。詳細は表 2.1.2.3: 1 を参照。

2.1.2.4 死亡

全死因死亡，心血管死，及び非心血管死を発現した患者は，プラセボ群よりエンパグリフロジン群で少なかった（表 2.1.2.4: 1）。詳細な結果は以下の項に記載する。

表 2.1.2.4: 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

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with all-cause mortality, N (%)	266 (14.2)	249 (13.4)
Incidence rate per 100 years at risk	10.71	10.06
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.92 (0.77, 1.10)
Nominal p-value		0.3536
Patients with CV death, N (%)	202 (10.8)	187 (10.0)
Incidence rate per 100 years at risk	8.13	7.55
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.92 (0.75, 1.12)
Nominal p-value		0.4133
Patients with non-CV death, N (%)	64 (3.4)	62 (3.3)
Incidence rate per 100 years at risk	2.58	2.50
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.91 (0.64, 1.30)
Nominal p-value		0.6143

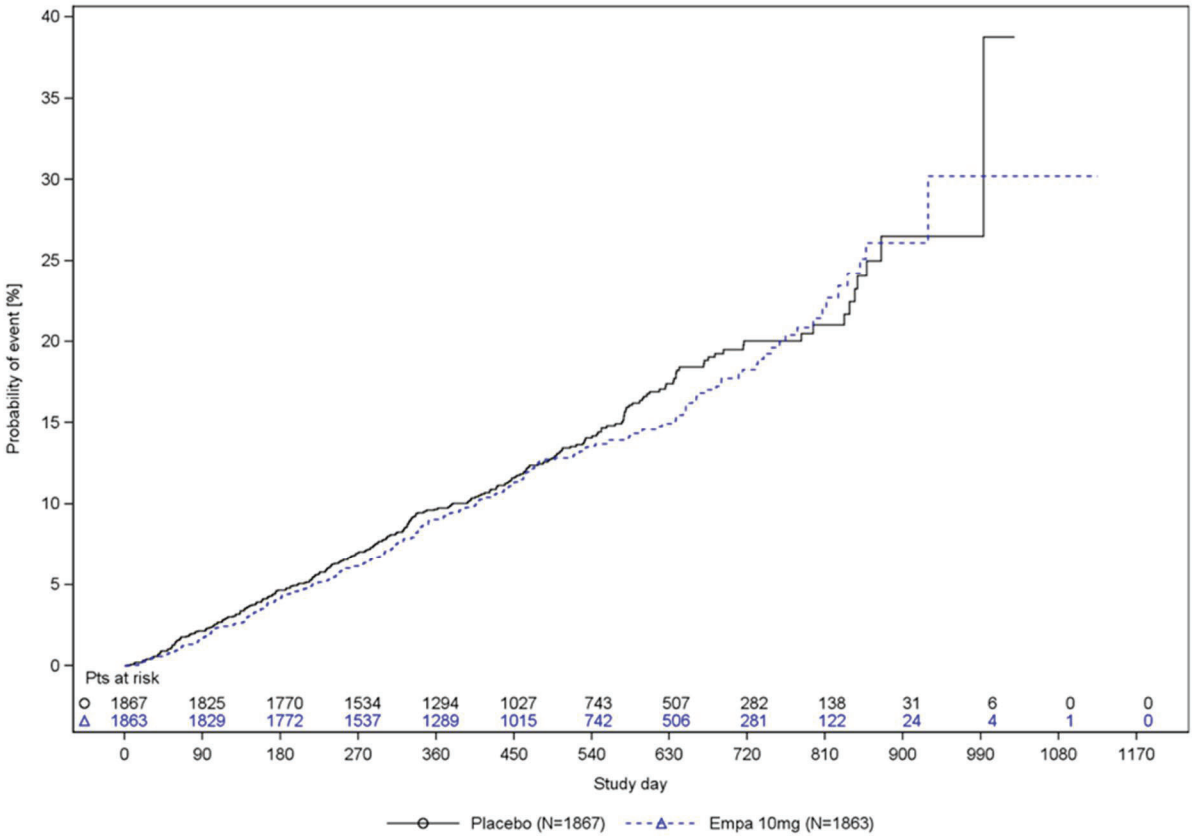
CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン
Cox 回帰モデルには，年齢，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr，地理的地域，ベースラインの糖尿病状態，性別，ベースラインの LVEF，及び投与群を因子として含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.2: 1，15.2.3.4: 1，15.2.4.19: 1

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

2.1.2.4.1 全死因死亡までの期間（副次評価項目）

全死因死亡までの期間は，副次評価項目であった。

原因を問わない死亡は, エンパグリフロジン群で 249 名（13.4%）, プラセボ群で 266 名（14.2%）に発現した（HR 0.92，95% CI：0.77～1.10，名目上の p=0.3536）。死亡の大部分は心血管死であった（表 2.1.2.4: 1）。全死因死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定を図 2.1.2.4.1: 1 に示した。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.3.2: 1

図 2.1.2.4.1: 1 全死因死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定（1245.121 試験）－RS

なお，全死因死亡までの期間について，ベースラインの糖尿病状態の 3 カテゴリー別のサブグループ解析を行った結果，全体集団の結果と一貫していた。また，ベースラインの eGFR の 5 カテゴリー別のサブグループ解析でも，全体集団の結果とおおむね一貫した傾向がみられた（表 2.1.2.4.1: 1）。

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

表 2.1.2.4.1: 1　ベースラインの糖尿病状態（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別，及びベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）別の全死因死亡までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS

Subgroup	Placebo N with events	Placebo Rate/ 100 PY	Empagliflozin 10 mg N with events	Empagliflozin 10 mg Rate/ 100 PY	HR vs placebo (95% CI)	Interaction p-value
All patients	266/1867 (14.2%)	10.71	249/1863 (13.4%)	10.06	0.92 (0.77, 1.10)	
Baseline diabetic status						
Diabetes	149/929 (16.0%)	11.95	142/927 (15.3%)	11.50	0.95 (0.76, 1.20)	0.9124
Pre-diaetes	77/636 (12.1%)	9.23	68/632 (10.8%)	8.17	0.87 (0.63, 1.21)	
Non-diabetic/ non pre-diabetic	40/302 (13.2%)	9.94	39/304 (12.8%)	9.55	0.90 (0.58, 1.41)	
Baseline eGFR [mL/min/1.73m^2]						
≥90	21/220 (9.5%)	7.06	19/229 (8.3%)	6.15	0.86 (0.46, 1.60)	0.8573
60 to <90	90/740 (12.2%)	9.15	92/740 (12.4%)	9.40	1.01 (0.75, 1.35)	
45 to <60	70/467 (15.0%)	11.08	58/433 (13.4%)	10.07	0.89 (0.63, 1.26)	
30 to <45	59/349 (16.9%)	12.69	53/345 (15.4%)	11.57	0.92 (0.64, 1.34)	
<30	25/90 (27.8%)	23.79	27/115 (23.5%)	17.62	0.71 (0.41, 1.23)	

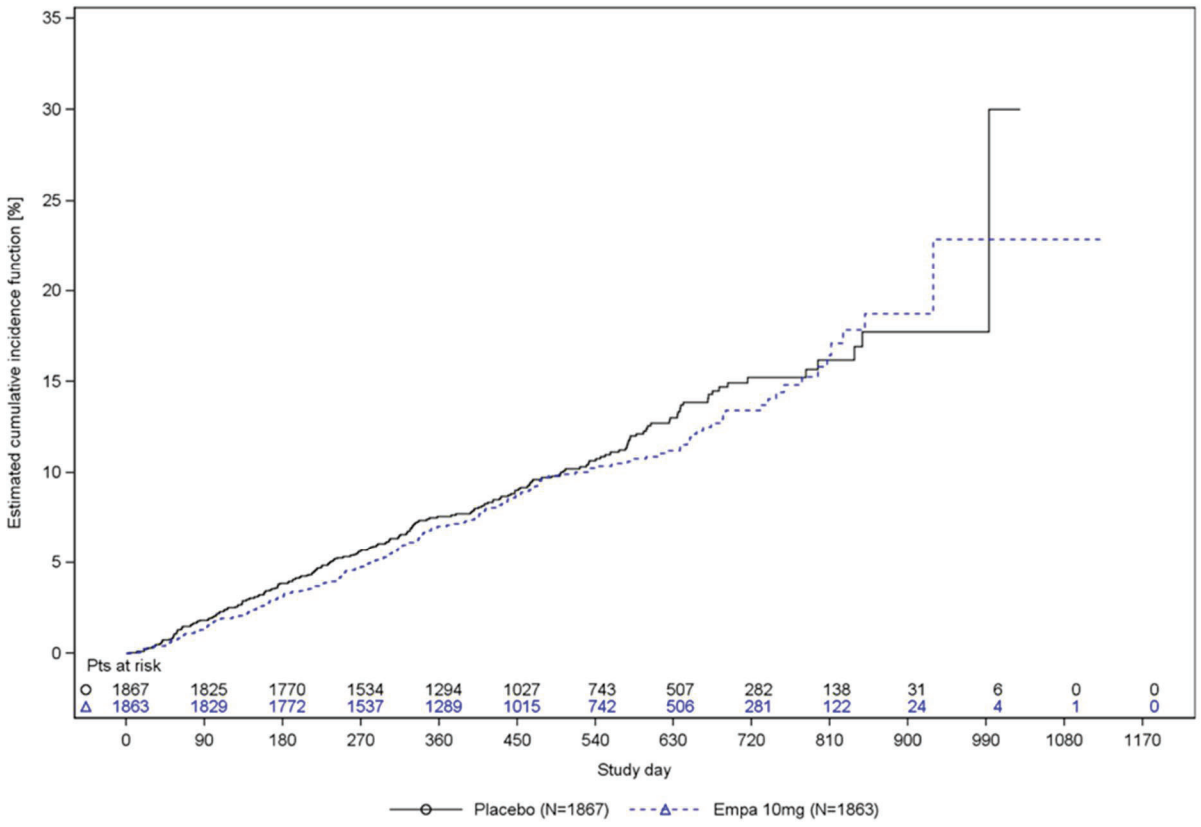
Diabetes：糖尿病，Pre-diabetes：前糖尿病，Non-diabetic/non pre-diabetic：非糖尿病
サブグループ解析は多重性の調整を行っていない。交互作用の p 値は名目上の p 値である。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.2: 1，CTD 5.3.5.1-05_R1099_Table 20.4，20.12

2.1.2.4.2　心血管死までの期間（副次評価項目）

判定された心血管死までの期間は，副次評価項目（探索的）であった。

判定された心血管死は，エンパグリフロジン群で 187 名（10.0%），プラセボ群で 202 名（10.8%）に発現した（HR 0.92，95% CI：0.75～1.12，名目上の p=0.4133，表 2.1.2.4: 1）。判定された心血管死の累積発現率を図 2.1.2.4.2: 1 に示した。

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 15.2.3.4: 1

図 2.1.2.4.2: 1　判定された心血管死までの期間，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

すべての心血管死は，臨床イベント委員会により死因が分類された。最も多くみられた死因カテゴリーは心突然死と心不全であった（表 2.1.2.4.2: 1）。臨床イベント委員会の判定による心突然死が報告された患者は，エンパグリフロジン群（70 名，3.8%）でプラセボ群（81 名，4.3%）より少なかった。

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

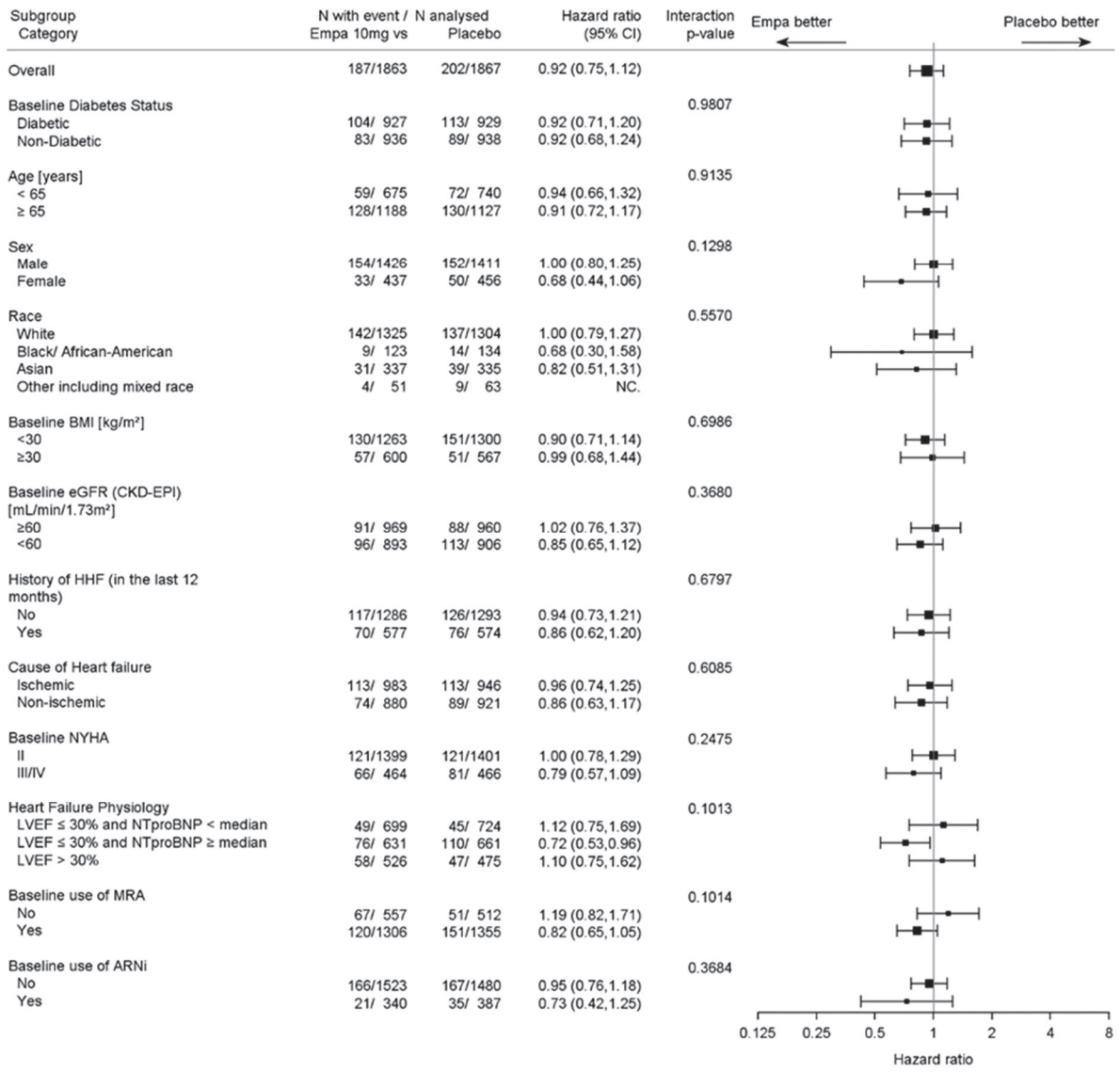
表 2.1.2.4.2: 1　心血管死の臨床イベント委員会判定による死因カテゴリー（1245.121 試験）ーRS

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Analysed patients	1867 (100.0)	1863 (100.0)
All with CV death	202 (10.8)	187 (10.0)
Sudden cardiac death	81 (4.3)	70 (3.8)
Heart failure	62 (3.3)	64 (3.4)
Undetermined	23 (1.2)	24 (1.3)
Other CV causes	17 (0.9)	14 (0.8)
Stroke	14 (0.7)	11 (0.6)
Acute MI	4 (0.2)	3 (0.2)
CV procedures	1 (0.1)	1 (0.1)

CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，MI：心筋梗塞
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.1: 1

判定された心血管死の結果は，人口統計学的特性，ベースライン特性，及びベースラインの心不全治療薬別の部分集団間でおおむね一貫してした（図 2.1.2.4.2: 2）。

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



ARNi : アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬，BMI : 体格指数，CI : 信頼区間，eGFR (CKD-EPI) : CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa : エンパグリフロジン，HHF : 心不全による入院，LVEF : 左室駆出率，MRA : ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬，NC : not calculated，NTproBNP : 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 : ニューヨーク心臓協会
イベント数が 14 件未満である場合，モデル／サブグループから除外された。
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 15.2.3.4: 3

図 2.1.2.4.2: 2　判定された心血管死の発現までの期間のサブグループ解析，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS

また，ベースラインの糖尿病状態の 3 カテゴリー（糖尿病，前糖尿病，それ以外）別，及びベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）別のサブグループ解析でも，全体集団とおおむね一貫した傾向が認められた（表 2.1.2.4.2: 2）。

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

表 2.1.2.4.2: 2　ベースラインの糖尿病状態（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別，及びベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）別の心血管死までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS

	Placebo		Empagliflozin 10 mg			
Subgroup	N with events	Rate/ 100 PY	N with events	Rate/ 100 PY	HR vs placebo (95% CI)	Interaction p-value
All patients	202/1867 (10.8%)	8.13	187/1863 (10.0%)	7.55	0.92 (0.75, 1.12)	
Baseline diabetic status						
Diabetes	113/929 (12.2%)	9.06	104/927 (11.2%)	8.42	0.92 (0.71, 1.20)	0.9995
Pre-diaetes	59/636 (9.3%)	7.08	54/632 (8.5%)	6.49	0.92 (0.63, 1.33)	
Non-diabetic/ non pre-diabetic	30/302 (9.9%)	7.46	29/304 (9.5%)	7.10	0.92 (0.55, 1.53)	
Baseline eGFR [mL/min/1.73m^2]						
≥90	20/220 (9.1%)	6.73	16/229 (7.0%)	5.18	0.76 (0.40, 1.48)	0.4198
60 to <90	68/740 (9.2%)	6.91	75/740 (10.1%)	7.66	1.11 (0.80, 1.54)	
45 to <60	51/467 (10.9%)	8.07	40/433 (9.2%)	6.95	0.85 (0.56, 1.28)	
30 to <45	44/349 (12.6%)	9.47	41/345 (11.9%)	8.95	0.96 (0.62, 1.46)	
<30	18/90 (20.0%)	17.13	15/115 (13.0%)	9.79	0.55 (0.28, 1.09)	

Diabetes：糖尿病，Pre-diabetes：前糖尿病，Non-diabetic/non pre-diabetic：非糖尿病
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_Table 15.2.3.4: 1，CTD 5.3.5.1-05_R1099_Table 20.3，20.11

治験担当医師の判断による心血管死のイベントに基づく結果は，臨床イベント委員会の判定による心血管死の結果と一致していた（表 2.1.2.4.2: 3，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.3.4: 2］）。

表 2.1.2.4.2: 3　治験担当医師の判断による心血管死までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with event, N (%)	212 (11.4)	191 (10.3)
Incidence rate per 100 years at risk	8.54	7.71
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.89 (0.73, 1.09)
Nominal p-value		0.2621

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 15.2.3.4: 2

2.1.2.4.3　非心血管死までの期間（その他の有効性評価項目：TSAP で設定）

非心血管死（心血管死と判定されなかった死亡）までの期間は，その他の有効性評価項目（探索的）であり，試験統計解析計画書（TSAP）で評価項目として設定された。

非心血管死はエンパグリフロジン群では 62 名（3.3%），プラセボ群では 64 名（3.4%）に発現した（HR 0.91，95% CI：0.64～1.30，名目上の p=0.6143，表 2.1.2.4: 1）。非心血管死の累積発現率を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.19: 1］に示した。

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

非心血管死についても，臨床イベント委員会により死因が分類された。非心血管死で最も多くみられた死因カテゴリーは感染症，心血管系以外の他の原因，及び悪性腫瘍であった（表 2.1.2.4.3: 1）。

表 2.1.2.4.3: 1　非心血管死の臨床イベント委員会判定による死因カテゴリー（1245.121 試験）－RS

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Analysed patients	1867 (100.0)	1863 (100.0)
All with non-CV death	67 (3.6)	65 (3.5)
Infection (including sepsis)	21 (1.1)	24 (1.3)
Other non-CV causes	15 (0.8)	19 (1.0)
Malignancy	15 (0.8)	8 (0.4)
Trauma	4 (0.2)	2 (0.1)
Gastrointestinal causes	1 (0.1)	4 (0.2)
Pulmonary causes	3 (0.2)	2 (0.1)
Renal causes	2 (0.1)	2 (0.1)
Haemorrhage	2 (0.1)	1 (0.1)
Hepatobiliary causes	1 (0.1)	1 (0.1)
Pancreatic causes	1 (0.1)	1 (0.1)
Non-CV procedure or surgery	2 (0.1)	0
Suicide	0	1 (0.1)

CV：心血管，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 15.2.4.1: 2

2.1.2.5　入院

全原因入院の発現（初回及び再発）のリスクは，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低かった。全原因入院の初回発現までの期間（若しくは，全死因死亡との複合評価項目），及び治験担当医師の判断による心血管疾患が原因の入院までの期間に基づくリスクも，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低かった（表 2.1.2.5: 1）。詳細な結果は，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 2.1.2.5: 1　　入院に関連した評価項目の概要（1245.121 試験）－RS

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)
All-cause hospitalisation and all-cause mortality, joint frailty model		
Patients with all-cause hospitalisation then death, N (%)	202 (10.8)	194 (10.4)
Patients with all-cause hospitalisation only, N (%)	594 (31.8)	494 (26.5)
Patients with death only, N (%)	64 (3.4)	55 (3.0)
Total number of hospitalisation events	1570	1364
Hazard ratio vs. placebo of all-cause hospitalisation (95% CI)		0.85 (0.75, 0.95)
Nominal p-value		0.0065
Frailty exponent (alpha)[1)]		2.22
Time to the first all-cause hospitalisation, Cox regression		
Patients with event, N (%)	796 (42.6)	688 (36.9)
Incidence rate per 100 years at risk	43.82	35.58
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.82 (0.74, 0.90)
Nominal p-value		<0.0001
Time to all-cause mortality or all-cause hospitalisation, Cox regression		
Patients with event, N (%)	860 (46.1)	743 (39.9)
Incidence rate per 100 years at risk	47.35	38.43
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.81 (0.74, 0.90)
Nominal p-value		<0.0001
Time to investigator-defined CV hospitalisation, Cox regression		
Patients with event, N (%)	570 (30.5)	452 (24.3)
Incidence rate per 100 years at risk	28.28	21.20
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.75 (0.67, 0.85)
Nominal p-value		<0.0001

CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン
Joint frailty 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。Frailty の推定分散値（ω）は 1.89。
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。
1）　α >0 の場合，再発イベント（入院）と終末イベント（死亡）との間に正の相関がある
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.7: 1，15.2.4.3: 1，15.2.4.8: 1，15.2.4.20: 1

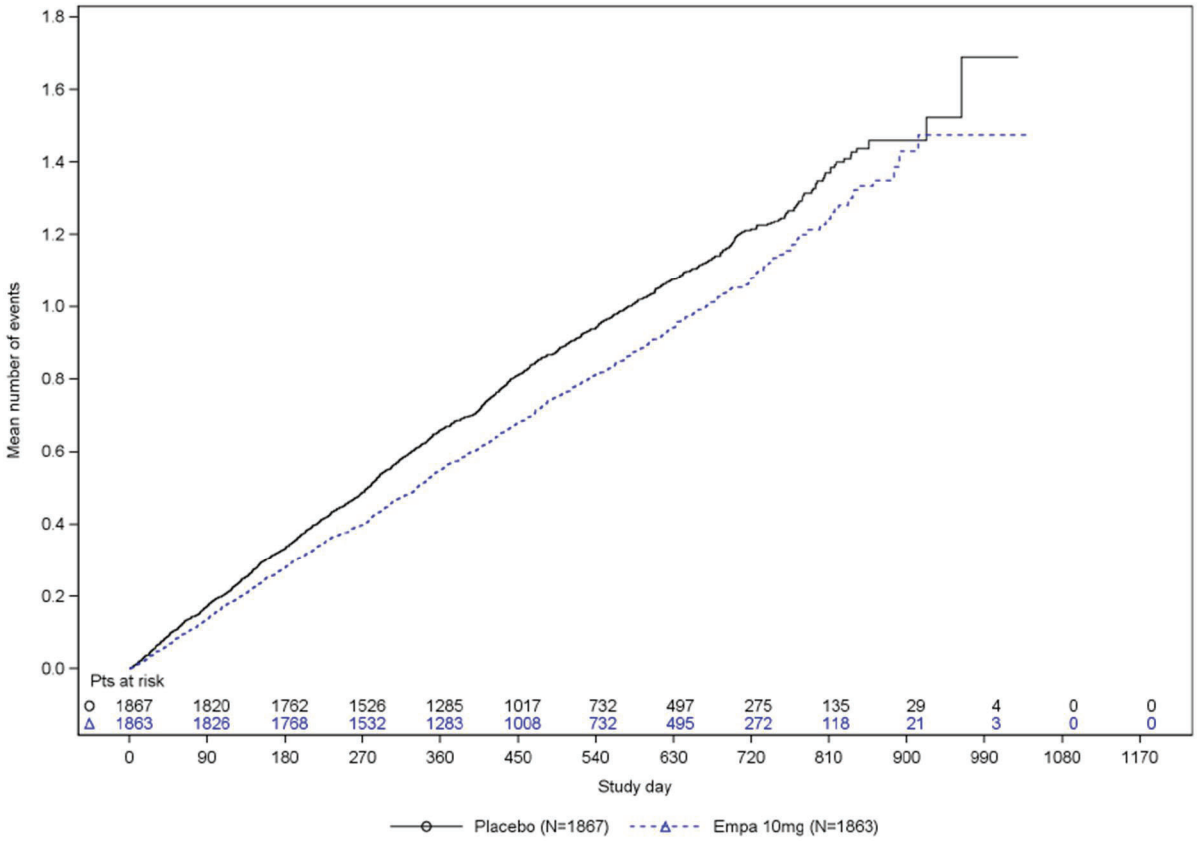
2.1.2.5.1　　全原因入院の発現（初回及び再発）（副次評価項目）

全原因入院の発現（初回及び再発）は，副次評価項目（探索的）であった。再発する全原因入院と全死因死亡との間の依存性を考慮した Joint frailty モデルを用いて解析した。

全原因入院は，エンパグリフロジン群で 688 名（36.9%），プラセボ群で 796 名（42.6%）に発現した。全原因入院（初回及び再発）の総発現件数はエンパグリフロジン群（1364 件）でプラセボ群（1570 件）より少なかった。全原因入院のリスクは，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低かった（HR 0.85，95% CI：0.75～0.95）。全原因入院のハザードは全死因死亡のハザードと正の相関があった（表 2.1.2.5: 1）。全原因入院の平均累積発現率は，ランダム化割付け後ま

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

もなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された（図 2.1.2.5.1: 1）



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.3.7: 1

図 2.1.2.5.1: 1　　全原因入院（初回及び再発）の発現，平均累積関数（1245.121 試験）－RS

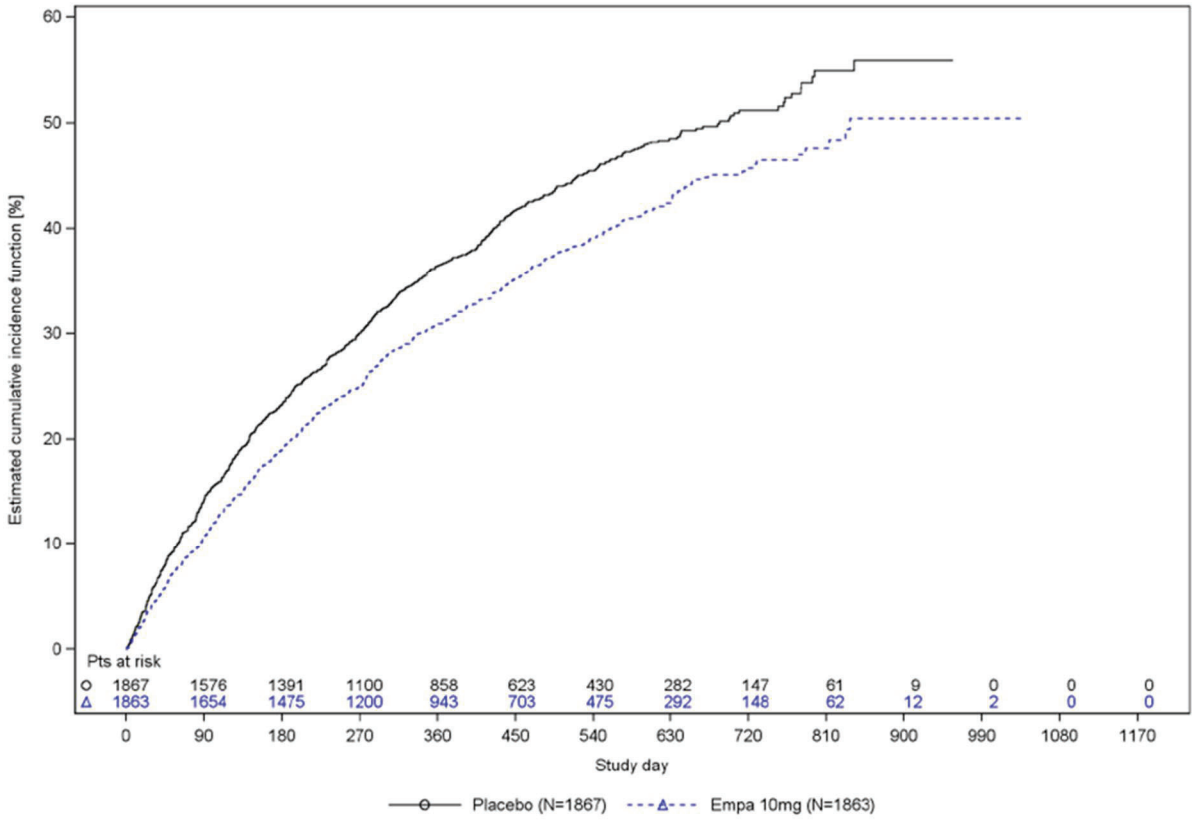
負の二項モデルを用いた解析でも，全原因入院の発現について同様の結果が得られた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.7: 2］。

2.1.2.5.2　　全原因入院の初回発現までの期間（その他の有効性評価項目）

全原因入院の初回発現までの期間は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。

全原因入院の発現率（/100 years at risk）は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低く，そのハザード比は 0.82（95% CI：0.74～0.90，表 2.1.2.5: 1）であった。全原因入院の初回発現までの期間の推定累積発現率は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された（図 2.1.2.5.2: 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 15.2.4.3: 1

図 2.1.2.5.2: 1　全原因入院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

2.1.2.5.3　全死因死亡又は全原因入院までの期間（その他の有効性評価項目）

全死因死亡又は全原因入院の初回発現までの期間は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。

解析結果は，全原因入院の結果と一致していた。全死因死亡又は全原因入院の発現率（/100 years at risk）は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低く，ハザード比は 0.81（95% CI：0.74～0.90，表 2.1.2.5: 1）であった。全死因死亡又は全原因入院の初回発現までの期間の推定累積発現率は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.8: 1］。

2.1.2.5.4　治験担当医師の判断による心血管疾患が原因の入院までの期間（その他の有効性評価項目，TSAP で追加）

治験担当医師の判断による心血管疾患が原因の入院の初回発現までの期間は，その他の有効性評価項目であり，TSAP で評価項目として設定された。

解析結果は，全原因入院の結果と一致していた。治験担当医師の判断による心血管疾患が原因の入院の発現率（/100 years at risk）は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低く，ハザード

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

比は 0.75（95% CI : 0.67～0.85，表 2.1.2.5: 1）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の初回発現までの期間の推定累積発現率は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.20: 1］。

2.1.2.6 腎アウトカム

腎の複合評価項目には，以下のイベントを含めた。

- 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
- ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者では，10 mL/min/1.73m^2 未満への持続的な低下

持続的とは，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とした（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）。

腎の複合評価項目イベントの発現リスクはプラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低かった。この評価項目を死亡や HHF と組み合わせた場合，若しくは SMQ や基本語を用いて腎イベントを検討した場合でも，結果は一貫していた（表 2.1.2.6: 1）。詳細な結果は，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 2.1.2.6: 1　　腎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/1.73m^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
Patients with CV death or the composite renal endpoint, N (%)	248 (13.3)	207 (11.1)
Incidence rate per 100 years at risk	12.81	10.55
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.82 (0.68, 0.98)
Nominal p-value		0.0336
Patients with CV death, HHF, or the composite renal endpoint, N (%)	492 (26.4)	370 (19.9)
Incidence rate per 100 years at risk	27.81	19.96
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.71 (0.62, 0.82)
Nominal p-value		<0.0001
Patients with all-cause mortality or the composite renal endpoint, N (%)	305 (16.3)	265 (14.2)
Incidence rate per 100 years at risk	15.60	13.38
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.84 (0.71, 0.99)
Nominal p-value		0.0378
Patients with acute kidney injury (PT), N (%)	67 (3.6)	46 (2.5)
Incidence rate per 100 years at risk	2.76	1.89
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.66 (0.45, 0.96)
Nominal p-value		0.0315
Patients with acute renal failure (SMQ)[1)] , N (%)	192/1863 (10.3)	175/1863 (9.4)
Incidence rate per 100 years at risk	9.02	8.13

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，PT：基本語，SMQ：MedDRA 標準検索式
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。
1)　Treated Set 及び on-treatment データに基づく安全性解析の一部［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.1］
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.1: 2，15.2.4.18: 1，15.3.1.3: 3，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

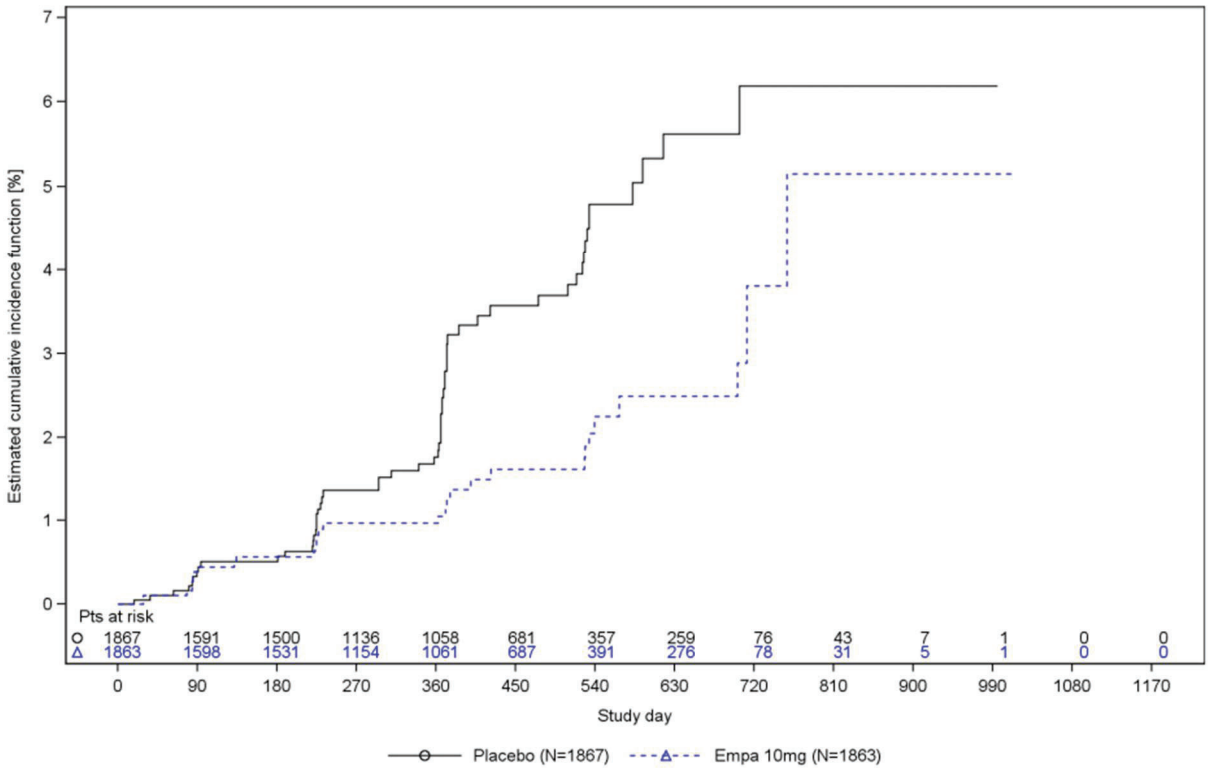
eGFR のベースラインからの変化については 2.1.2.2 項及び 2.1.3.7 項，アルブミン尿に関連した評価項目については 2.1.3.8 項に記載した。

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

2.1.2.6.1 腎の複合評価項目イベントまでの期間（副次評価項目）

腎の複合評価項目イベントの初回発現までの期間は，副次評価項目（探索的）であった。

腎の複合評価項目イベントは，エンパグリフロジン群で30名（1.6%），プラセボ群で58名（3.1%）に発現した。腎の複合評価項目イベントの発現リスクは，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低かった（HR 0.50，95% CI：0.32～0.77，名目上の p=0.0019）。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の 40%以上の持続的な低下であった（表 2.1.2.6: 1）。腎の複合評価項目イベントの推定累積発現率（全死因死亡を競合リスクとして考慮）は，ランダム化割付けの約 200 日後にエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された（図 2.1.2.6.1: 1）。



引用元：CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_ c34994342 Appendix 3_Figure 15.2.3.1: 1

図 2.1.2.6.1: 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）－RS

2.1.2.6.2 心血管死又は腎の複合評価項目イベントまでの期間（その他の有効性評価項目）

心血管死又は腎の複合評価項目イベントの初回発現までの期間は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。

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

心血管死又は腎の複合評価項目イベントは，エンパグリフロジン群で 207 名（11.1%），プラセボ群で 248 名（13.3%）に発現した。心血管死又は腎の複合評価項目の発現リスクは，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低かった（表 2.1.2.6: 1）。心血管死又は腎の複合評価項目イベントの累積発現率（心血管死を競合リスクとして考慮）を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.15: 1］に示した。

2.1.2.6.3 心血管死，HHF，又は腎の複合評価項目イベントまでの期間（その他の有効性評価項目）

心血管死，HHF，又は腎の複合評価項目イベントの初回発現までの期間は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。

心血管死，HHF，又は腎の複合評価項目イベントは，エンパグリフロジン群で 370 名（19.9%），プラセボ群で 492 名（26.4%）に発現した。心血管死，HHF，又は腎の複合評価項目イベントの発現リスクは，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低かった（表 2.1.2.6: 1）。心血管死，HHF，又は腎の複合評価項目イベントの推定累積発現率（非心血管死を競合リスクとして考慮）は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.16: 1］。

2.1.2.6.4 全死因死亡又は腎の複合評価項目イベントまでの期間（その他の有効性評価項目）

全死因死亡又は腎の複合評価項目イベントの初回発現までの期間は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。

全死因死亡又は腎の複合評価項目イベントは，エンパグリフロジン群で 265 名（14.2%），プラセボ群で 305 名（16.3%）に発現した。全死因死亡又は腎の複合評価項目イベントの発現リスクは，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低かった（表 2.1.2.6: 1）。全死因死亡又は腎の複合評価項目イベントの累積発現率を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.17: 1］に示した。

2.1.2.6.5 MedDRA 基本語に基づく急性腎障害までの期間（その他の有効性評価項目）

MedDRA 基本語に基づく急性腎障害の初回発現までの期間は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。

MedDRA 基本語に基づく急性腎障害は，エンパグリフロジン群で 46 名（2.5%），プラセボ群で 67 名（3.6%）に発現した。急性腎障害の発現リスクは，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低かった（表 2.1.2.6: 1）。急性腎障害（MedDRA 基本語に基づく）の推定累積発現率は，ランダム化後約 200 日からエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.18: 1］。

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

2.1.2.6.6 SMQ に基づく急性腎不全までの期間（その他の有効性評価項目）

MedDRA SMQ に基づく急性腎不全の初回発現までの期間は, その他の有効性評価項目（探索的）であり，治験薬の投与を受けた患者を対象に解析を行った。

結果は，表 2.1.2.6: 1 及び［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.1］に示した。

2.1.2.7 52 週時の KCCQ による患者報告アウトカム

KCCQ は，Physical limitation，Symptom frequency，Symptom burden，Symptom stability，Social limitation，Self-efficacy，及び Quality of life のドメインから構成され，さらに，Total symptom socre（TSS），Clinical summary score（CSS），Overall summary score（OSS）の 3 つの要約スコアがある（図 2.1.2.7: 1）。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 ドメインのスコア及び要約スコアは 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。

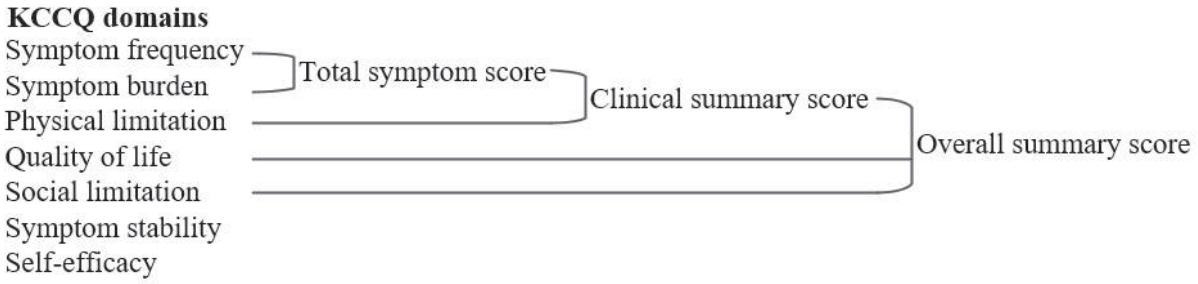
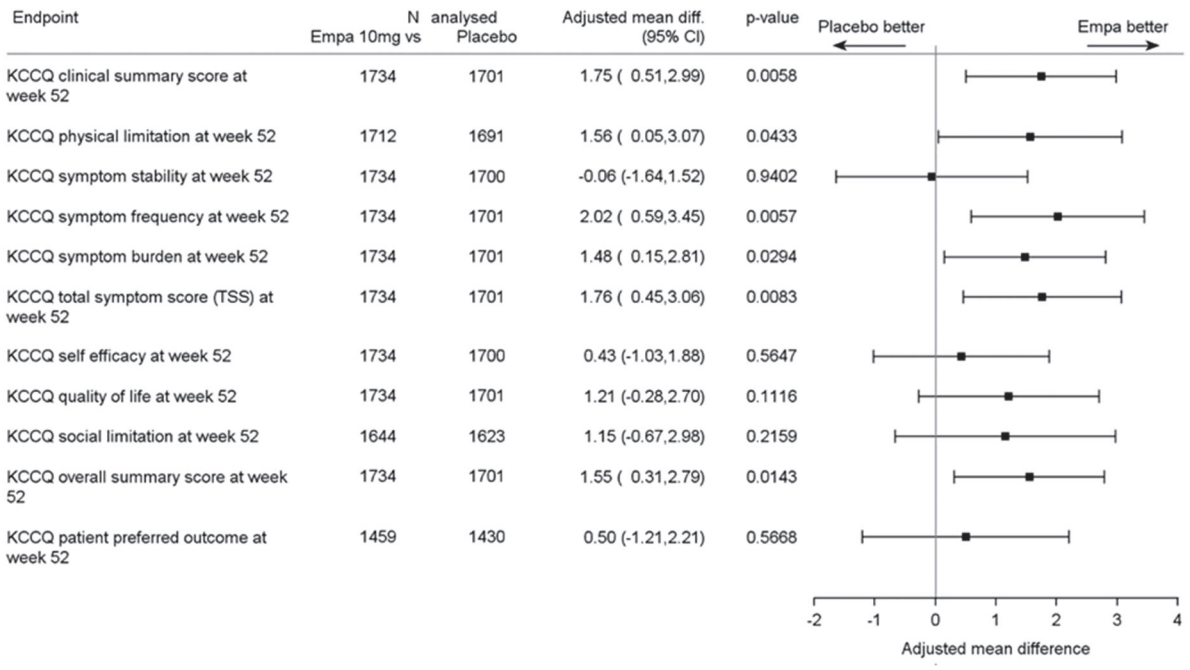


図 2.1.2.7: 1 KCCQ の各ドメインと要約スコア

OC-OT を用いた MMRM 解析（Treated Set に基づき，治験薬投与中のデータのみを使用）の結果，52 週時の CSS は，エンパグリフロジン群ではベースラインから 5.83 ポイント（95% CI : 4.96～6.70），プラセボ群では 4.09 ポイント（95% CI : 3.20～4.97）増加した。52 週時の CSS のベースラインからの改善は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より大きかった（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，名目上の p=0.0058）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.6 : 3］。これは, 構成ドメイン（Symptom frequency, Symptom burden，及び Physical limitation）のすべての改善によるものであった。

Quality of life 及び Social limitation のドメインについては，エンパグリフロジンの投与による好ましい傾向が示されたが，Self-efficacy のドメインについては投与群間でスコアは同程度であった。Symptoms stability のドメインについては，MMRM 解析の結果から，投与初期にはプラセボ群に比べてエンパグリフロジン群の患者で改善が大きいことが示唆されたが，52 週時には投与群間に差は認められなかった（図 2.1.2.7: 2，図 2.1.2.7: 3）。詳細な結果は，以降の項に記載する。

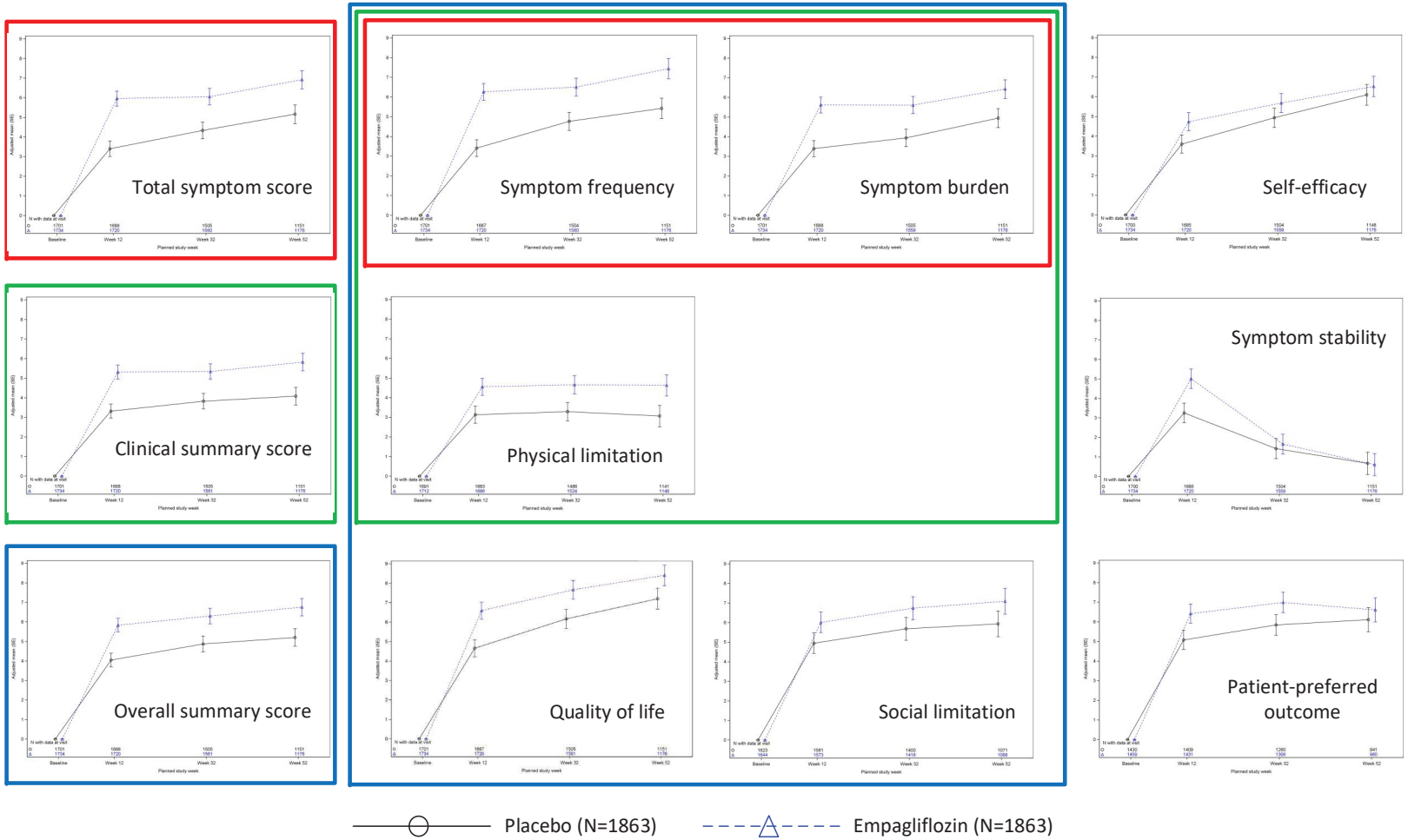
Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



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

図 2.1.2.7: 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（1245.121 試験）－TS（OC-OT）

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_Figures 15.2.3.6: 3，15.2.4.26.1: 3，15.2.4.26.2: 3，15.2.4.26.3: 3，15.2.4.26.4: 3，15.2.4.26.5: 3，15.2.4.26.6: 3，15.2.4.26.7: 3，15.2.4.26.8: 3，15.2.4.26.9: 3，15.2.4.26.10: 3

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。

図 2.1.2.7: 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

2.1.2.7.1 Clinical Summary Score（副次評価項目）

KCCQ CSS の 52 週時のベースラインからの変化量は，副次評価項目（探索的）であった。CSS は心不全の Symptom frequency，Symptom burden，及び Physical limitation を測定するものである。

52 週時に，エンパグリフロジン群ではプラセボ群よりベースラインからの CSS の改善が大きかった（図 2.1.2.7: 2）。ベースライン後の最初の評価時点（12 週時）で，エンパグリフロジン群ではプラセボ群と比べてスコアが上昇し，その差はその後も維持された（図 2.1.2.7: 3，緑色の囲み枠）。

OC-AD を用いた MMRM 解析（RS に基づき，治験薬投与中と off-treatment 時の双方のデータを使用。死亡した患者については，死亡日以降に評価される予定だったすべてのスコアを 0 とする）の結果，同様の結果が得られた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.6: 1，Figure 15.2.3.6: 1］。死亡した患者について補完を行わない OC-AD 解析では，ベースラインからの変化量及び投与群間差は，OC-OT 解析の結果と同様であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.6: 5］。OC-AD と補完なしの OC-AD 間の差は，死亡した患者のスコアを 0 とした影響により説明される。

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では，ベースラインから治験薬投与中の最終測定値までの CSS の変化量の傾向（ベースラインからの調整平均変化量の群間差 3.45 ポイント，95% CI：1.55～5.35）は，52 週時に認められた傾向と一致した。フォローアップ時（治験薬投与終了後約 30 日）に，投与群間に大きな違いは認められなかった（ベースラインからの調整平均変化量の群間差 0.74 ポイント；95% CI：−1.33～2.81）［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.2.3.6: 7～8］。

さらに，臨床的に意味のある改善（ベースラインから 52 週時までに少なくとも 5 ポイントのスコアの増加）又は悪化（少なくとも 5 ポイントの減少）［CTD 5.4-39_R17-2687］がみられた患者の解析を行った。KCCQ CSS がベースラインから 52 週時までに臨床的に意味のある改善を示した患者の割合は，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，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.6: 11］）。この結果と一貫して，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，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.6: 12］）。

経験的累積分布関数により，52 週時のベースラインからスコア変化量が約−60～10 ポイントであった患者の曲線に小さな，しかし一貫した乖離が認められ，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群の結果が数値的に良好であることが示された。この乖離は，スコアがベースラインから 52 週時までに悪化した患者で顕著であり，これらの患者において，臨床的悪化に対するエンパグリフロジンの予防効果が示唆された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.3.6: 5］。

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

2.1.2.7.2 Overall Summary Score（その他の有効性評価項目）

KCCQ OSS の 52 週時のベースラインからの変化量は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。

52 週時に，エンパグリフロジン群ではプラセボ群よりベースラインからのスコアの改善が大きかった（図 2.1.2.7: 2）。OC-OT を用いた MMRM 解析（TS に基づき，治験薬投与中のデータのみを使用）の結果，OSS はエンパグリフロジン群ではベースラインから 6.76 ポイント（95% CI : 5.89～7.63），プラセボ群では 5.21 ポイント（95% CI : 4.33～6.09）増加した。52 週時の OSS のベースラインからの改善は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より大きかった（ベースラインからの調整平均変化量の群間差 1.55 ポイント，95% CI : 0.31～2.79，名目上の p=0.0143）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.26.9: 3］。OSS の変化のパターンは，CSS のパターンと同様であった（図 2.1.2.7: 3, 青色の囲み枠, ［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 15.2.4.26.9］）。

2.1.2.7.3 Total Symptom Score（その他の有効性評価項目）

KCCQ TSS の 52 週時のベースラインからの変化量は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。TSS は，Symptom frequency 及び Symptom burden を測定するものである。

OC-OT を用いた MMRM 解析（TS に基づき，治験薬投与中のデータのみを使用）の結果，TSS は 52 週時に，エンパグリフロジン群でベースラインから 6.93 ポイント（95% CI : 6.01～7.84），プラセボ群で 5.17 ポイント（95% CI : 4.24～6.10）増加した。52 週時の TSS のベースラインからの改善は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より大きかった（ベースラインからの調整平均変化量の変化量 1.76 ポイント，95% CI : 0.45～3.06，名目上の p=0.0083）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.26.5: 3］。TSS の変化のパターンは，CSS のパターンと同様であった（図 2.1.2.7: 3，赤色の囲み枠，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 15.2.4.26.5］）。

2.1.2.7.4 各ドメイン（その他の有効性評価項目）

KCCQ の各ドメインの 52 週時のベースラインからの変化量は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。

Physical limitation，Symptom frequency，及び Symptom burden のベースラインから 12～52 週時までの改善は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より大きかった。Quality of life 及び Social limitation については，12 週時にエンパグリフロジン群でプラセボ群よりスコアが高く，その傾向は 52 週時まで維持されたが，52 週時の投与群間差の 95% CI は 0 を含んでいた（図 2.1.2.7: 2，図 2.1.2.7: 3）。

Self-efficacy については，12 週時に，エンパグリフロジン群でプラセボ群より点推定値がやや高かったが，投与群間の差は時間の経過とともに消失した（図 2.1.2.7: 2，図 2.1.2.7: 3，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.26.6: 3］）。

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

Symptom stability については，12 週時に，エンパグリフロジン群ではプラセボ群より改善が大きかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.26.2: 3］が，52 週時に，投与群間の差は認められなかった（図 2.1.2.7: 2，図 2.1.2.7: 3）。

2.1.2.7.5 Patient-preferred outcome（その他の有効性評価項目）

Patient-preferred outcome に基づく KCCQ の 52 週時のベースラインからの変化は，その他の有効性評価項目（探索的）であった。

各患者は，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求められた。患者が最も対処が困難であると特定したドメインはTSSに属していた(エンパグリフロジン群31.0%，プラセボ群 33.1%，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.26.10: 4］)。すべてのドメインのスコアは 0 から 100 の範囲であり，患者によって特定されたすべてのドメインを一緒に解析した。

12 週時に，エンパグリフロジン群ではプラセボ群より patient-preferred outcome の点推定値が数値的に高かった(ベースラインからの調整平均変化量の群間差1.34ポイント，95% CI:−0.01～2.69)［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.26.10: 5］。この差は時間の経過とともに消失した（図 2.1.2.7: 2，図 2.1.2.7: 3）。

2.1.2.8 糖尿病に関連した評価項目

2.1.2.8.1 前糖尿病患者における糖尿病発症までの期間

前糖尿病患者(治験薬投与前に糖尿病の病歴がなく，HbA1c 値が 6.5%以上でなく，投与前 HbA1c 値が 5.7%以上 6.5%未満の患者）における糖尿病発症（HbA1c 値 6.5%以上，又は治験担当医師による診断）までの期間は副次評価項目（探索的）であった。

前糖尿病患者における糖尿病の発症は，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群の患者で少なかった。詳細な情報は表 2.1.2.8.1: 1 を参照のこと。

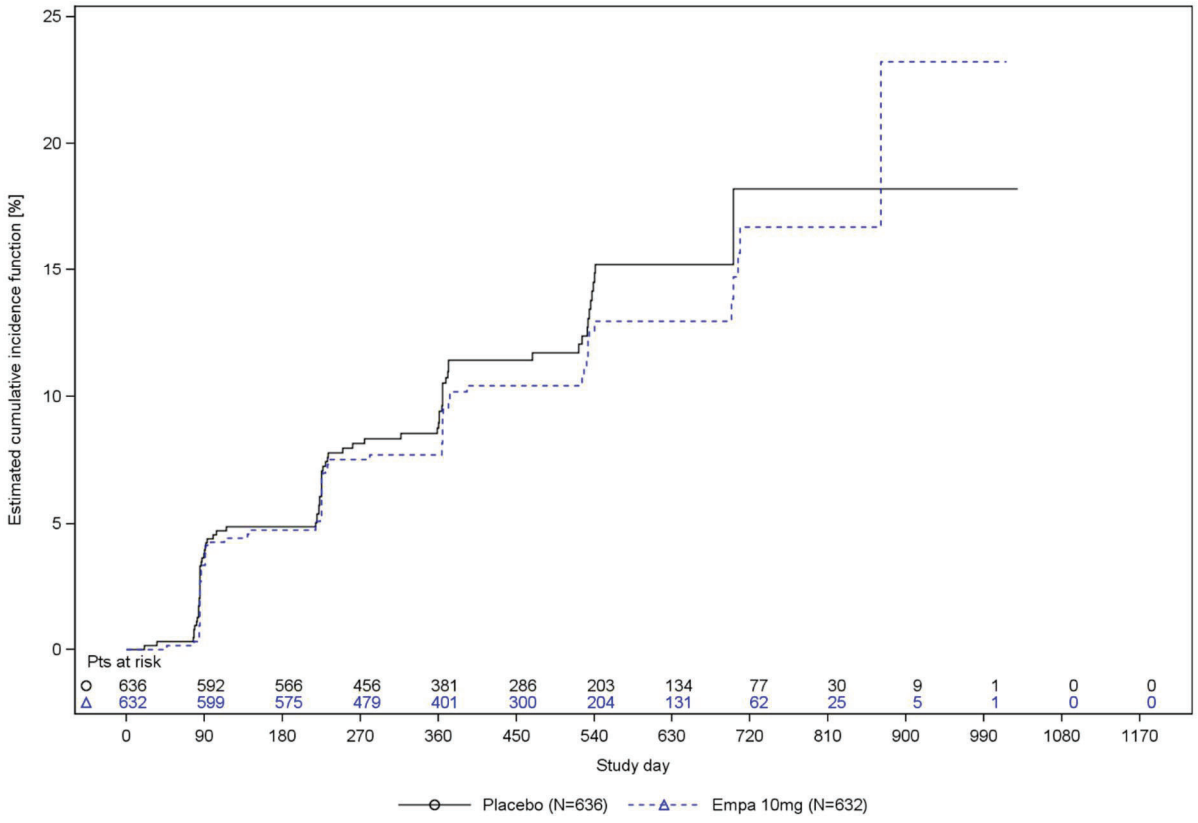
表 2.1.2.8.1: 1 前糖尿病患者における糖尿病発症までの期間（1245.121 試験）−RS

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	636 (100.0)	632 (100.0)
Patients with event, N (%)	80 (12.6)	71 (11.2)
Incidence rate per 100 years at risk	10.62	9.31
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.86 (0.62, 1.19)
Nominal p-value		0.3576

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
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，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 15.2.3.5: 1

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

前糖尿病患者における糖尿病発症までの期間の推定累積発現率（全死因死亡を競合リスクとして考慮）は，約 8 カ月後にエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，残りの治験期間を通して維持された（図 2.1.2.8.1: 1）。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.3.5: 1

図 2.1.2.8.1: 1　前糖尿病患者における糖尿病発症までの期間，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）－RS

糖尿病状態のシフト解析では，多くの患者は変化がなかったことが示された。状態が変化した患者では，正常から前糖尿病へのシフトが最も多く，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群でその発現割合が若干高かった。前糖尿病から糖尿病へのシフト（頻度は低い）及び正常から糖尿病へのシフト（まれ）は，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で少なかった。詳細なデータは［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.32: 1］を参照。

2.1.2.8.2　HbA1c のベースラインからの変化量（その他の有効性評価項目）

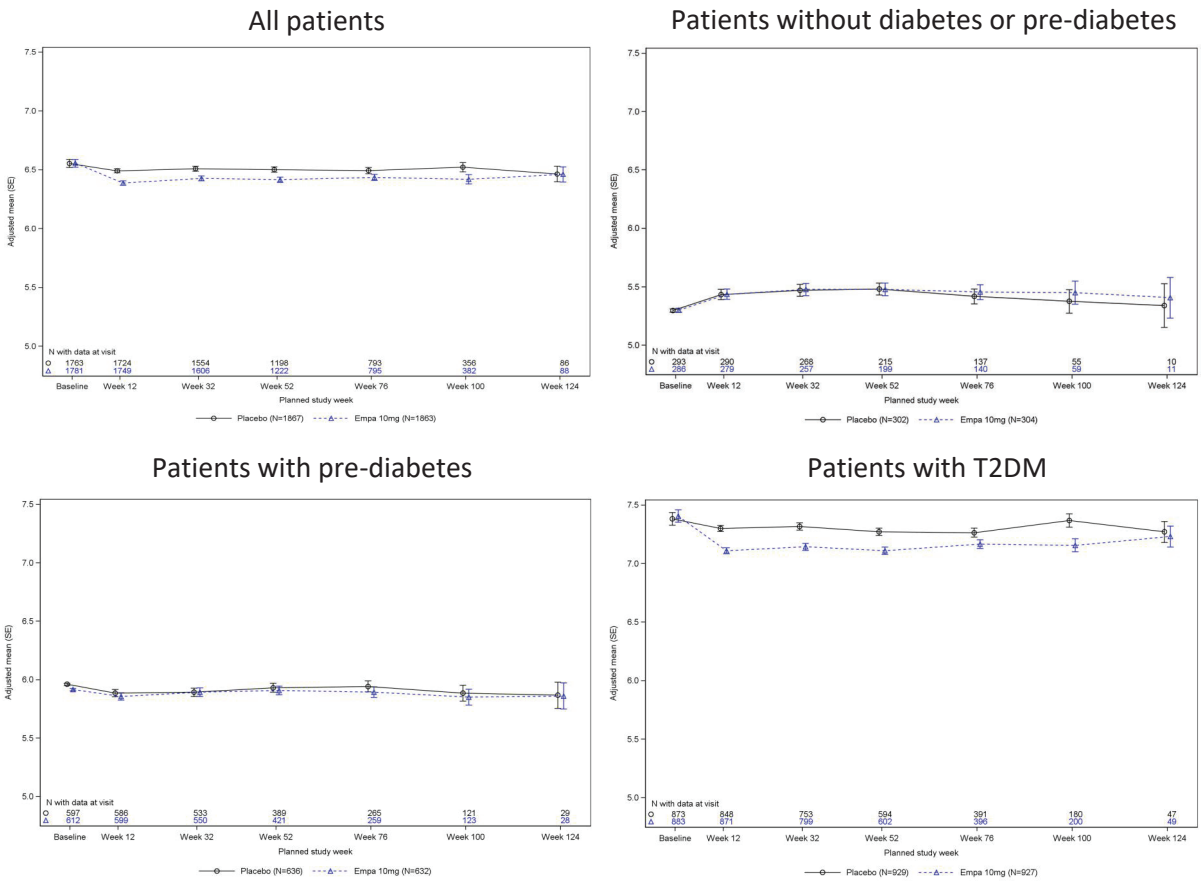
HbA1c のベースラインからの変化量は，その他の有効性評価項目（探索的）であり，全体集団での検討と，ベースラインの糖尿病状態（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別の検討を行った。

OC-AD を用いた MMRM 解析（RS に基づき，治験薬投与中と off-treatment 時の双方のデータを使用）の結果，HbA1c のベースラインからの減少量はエンパグリフロジン群でプラセボ群より大

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

きかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.21: 1］。しかし，HbA1c の平均値の低下はベースラインで糖尿病を合併していた患者のみに認められた（図 2.1.2.8.2: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.21: 5］）。HbA1c の低下は 12 週時（ベースライン後の最初の評価時点）に認められ，その後も維持された（図 2.1.2.8.2: 1）。

OC-OT を用いた MMRM 解析（Treated Set に基づき，治験薬投与中のデータのみを使用）でも，同様の結果であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.21: 3］。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_ Figure 15.2.4.21: 2，15.2.4.21: 4

図 2.1.2.8.2: 1　HbA1c［%］の MMRM による経時推移，試験全体集団及びベースラインの糖尿病状態別（1245.121 試験）－RS（OC-AD）

2.1.2.8.3　空腹時血糖のベースラインからの変化量（その他の有効性評価項目，TSAP で追加）

空腹時血糖のベースラインから治験薬投与中の最終測定までの変化量，及び空腹時血糖のベースラインからフォローアップ時（投与終了後約 30 日）までの変化量は，その他の有効性評価項目（探索的）であり，TSAP で設定した評価項目であった。全体集団での検討と，ベースラインの糖尿病状態（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別の検討を行った。

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

いずれの投与群でも，空腹時血糖に重要な変化は認められなかった。これは，全体集団でも，ベースラインの糖尿病状態別でも同じであった［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.2.4.30: 3，15.2.4.30: 5］。

2.1.3 その他の有効性評価項目

HHF，死亡，全原因入院，腎アウトカム，KCCQ，及び糖尿病に関連するその他の評価項目は，上述の各項に記載した。その他の評価項目について以下に記載する。その他の有効性評価項目の検討は，すべてデータベース固定前に計画していたものであり，探索的なものであった。

2.1.3.1 その他の臨床アウトカムイベント

本項では以下の臨床イベントについて記載する。

- 3-point MACE（判定された心血管死，判定された非致死性心筋梗塞，又は判定された非致死性脳卒中）
- 判定された心筋梗塞（致死性又は非致死性）
- 判定された心血管死，又は判定された非致死性心筋梗塞（複合評価項目）
- 判定された脳卒中（致死性又は非致死性）
- 判定された心血管死，又は判定された非致死性脳卒中（複合評価項目）
- 判定された一過性脳虚血発作（TIA）
- 心房細動（ECG 所見，又は基本語「心房細動」の有害事象）の新規発現までの時間

Cox 回帰分析及び推定累積発現率解析に基づき，すべての評価項目について両投与群の結果は同様であったが，心房細動の新規発現の頻度は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった（HR 0.73, 95% CI：0.50～1.07）。表 2.1.3.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.5: 1，15.2.4.6: 1，15.2.4.7: 1，15.2.4.4: 1］を参照。

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

表 2.1.3.1: 1　3-point MACE，心筋梗塞，脳卒中，TIA，及び心房細動までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with 3-point MACE, N (%)	233 (12.5)	228 (12.2)
Incidence rate per 100 years at risk	9.59	9.43
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.98 (0.81, 1.17)
Nominal p-value		0.7937
Patients with MI (fatal or non-fatal), N (%)	20 (1.1)	19 (1.0)
Incidence rate per 100 years at risk	0.82	0.78
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.93 (0.49, 1.74)
Nominal p-value		0.8179
Patients with CV death or non-fatal MI, N (%)	214 (11.5)	200 (10.7)
Incidence rate per 100 years at risk	8.73	8.18
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.93 (0.77, 1.13)
Nominal p-value		0.4494
Patients with stroke (fatal or non-fatal), N (%)	35 (1.9)	40 (2.1)
Ischaemic	35 (1.9)	34 (1.8)
Haemorrhagic	0	5 (0.3)
Unclassified	0	1 (0.1)
Incidence rate per 100 years at risk	1.43	1.65
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		1.13 (0.72, 1.78)
Nominal p-value		0.5913
Patients with CV death or non-fatal stroke, N (%)	221 (11.8)	216 (11.6)
Incidence rate per 100 years at risk	9.04	8.89
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.98 (0.81, 1.18)
Nominal p-value		0.7931
Patients with TIA, N (%)	7 (0.4)	7 (0.4)
Incidence rate per 100 years at risk	0.28	0.29
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.98 (0.34, 2.81)
Nominal p-value		0.9725
Patients without baseline or history of Afib[1)]	1162 (100.0)	1199 (100.0)
Patients with new onset of atrial fibrillation as ECG findings or as AEs, N (%)	59 (5.1)	47 (3.9)
Incidence rate per 100 years at risk	3.96	3.07
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.73 (0.50, 1.07)
Nominal p-value		0.1105

AE : 有害事象，Afib : 心房細動，CI : 信頼区間，CV : 心血管，ECG : 心電図，Empa : エンパグリフロジン，MACE : 主要有害心血管イベント，MI : 心筋梗塞，TIA : 一過性脳虚血発作

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。

1)　治験担当医師の報告による病歴又はベースラインの心電図所見に基づく

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.11: 1，15.2.4.5: 1，15.2.4.9: 1，15.2.4.6: 1，15.2.4.10: 1，15.2.4.7: 1，15.2.4.4: 1

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

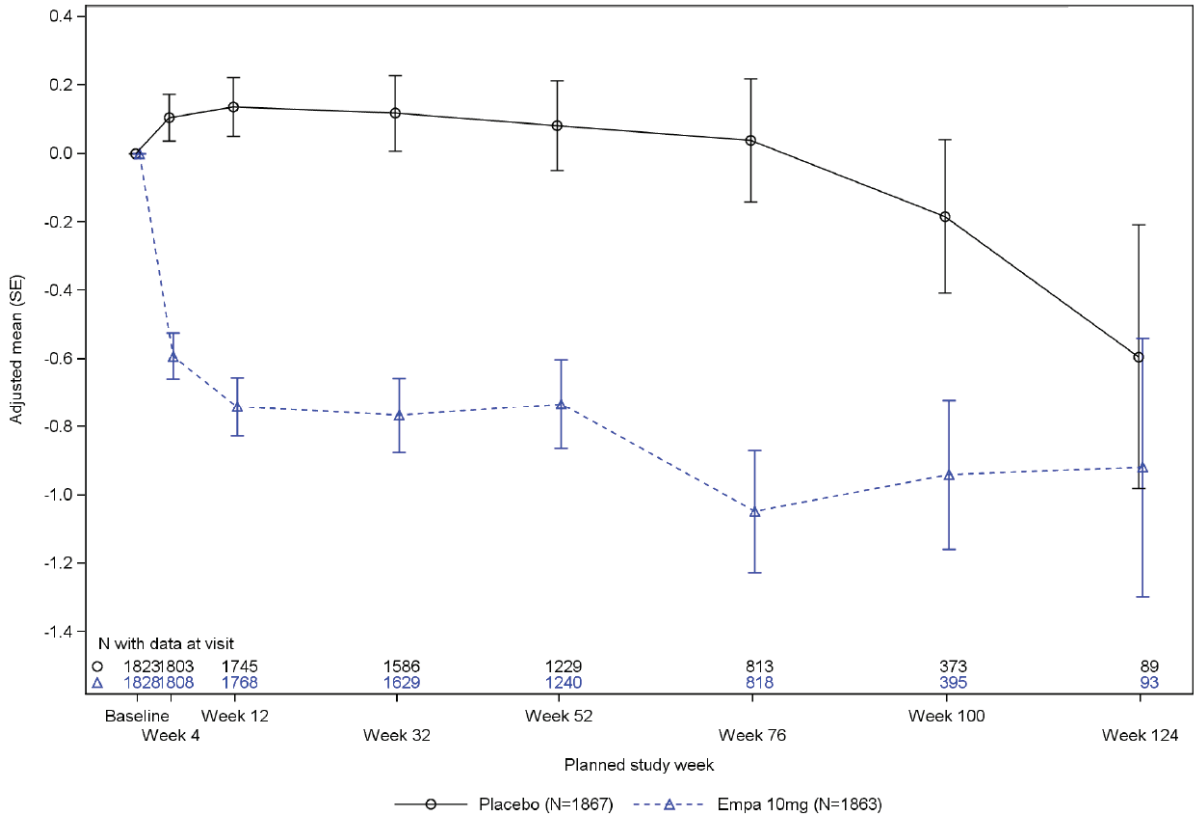
エンパグリフロジン群で出血性脳卒中を発現した患者 5 名中 2 名は，同時に外傷性イベント（外傷性血腫及び外傷性骨折）を発現していた。5 名すべてが抗凝固薬を併用しており，3 名は血小板阻害薬も併用していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.2.4_Listing 2, 6～7, Appendix 16.2.6_Listing 2，4，Appendix 16.2.7_Listing 4］。

2.1.3.2 NYHA 心機能分類のベースラインからの変化

NYHA 心機能分類が 52 週時にベースラインと比べて改善した患者は，エンパグリフロジン群（360 名，26.8%）でプラセボ群（303 名，22.8%）より多かった。NYHA 心機能分類が 52 週時に悪化した患者は，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_Table 15.2.4.31: 2］。

2.1.3.3 体重のベースラインからの変化量

エンパグリフロジン群では，体重のわずかな減少が認められ，ベースラインから 52 週時までの調整平均変化量の群間差は−0.82 kg（95% CI：−1.18～−0.45）であった。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.22: 1］及び図 2.1.3.3: 1 を参照。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.22: 1

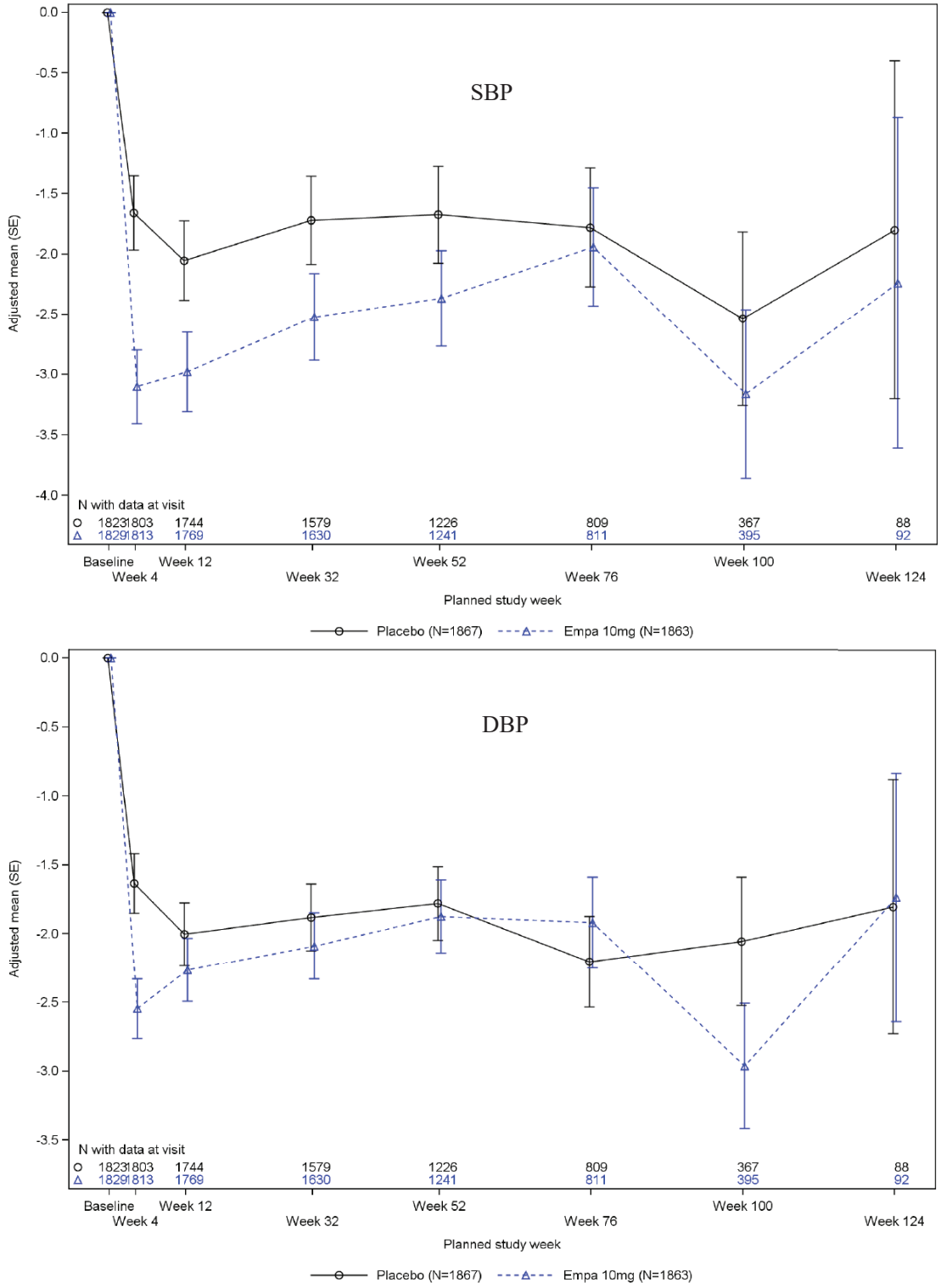
図 2.1.3.3: 1 体重[kg]のベースラインからの変化量, MMRM（1245.121 試験）－RS（OC-AD）

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

2.1.3.4 血圧（SBP／DBP）のベースラインからの変化量

エンパグリフロジン群において，血圧の顕著な変化は認められず，ベースラインから 52 週時までの調整平均変化量の群間差は，SBP −0.7 mmHg（95% CI：−1.8～0.4），DBP −0.1 mmHg（95% CI：−0.8～0.6）であった。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.23: 1, 15.2.4.24: 1］及び図 2.1.3.4: 1 を参照。

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 15.2.4.23: 1，15.2.4.24: 1

図 2.1.3.4: 1　SBP（上段）及び DBP（下段）[mmHg] のベースラインからの変化量，MMRM（1245.121 試験）－RS（OC-AD）

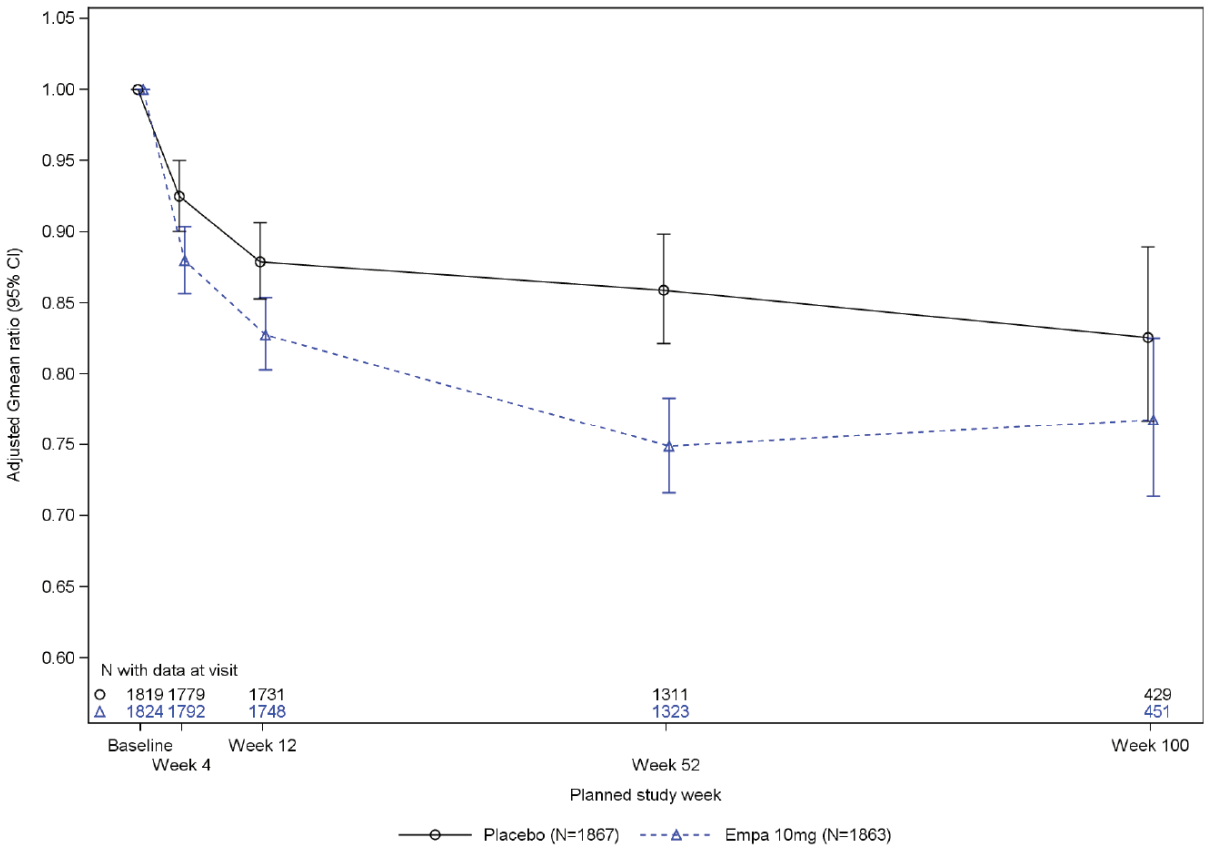
Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.3.5 心拍数のベースラインからの変化量

いずれの投与群でも，心拍数に特記すべき経時的な変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.3.3: 2］。

2.1.3.6 NT-proBNP のベースラインからの変化量

エンパグリフロジン群では，プラセボ群と比較して 52 週時に 13%の NT-proBNP 値の相対的な低下が認められた。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相対的変化の調整幾何平均値（gMean）比は 0.87（95% CI：0.82～0.93）であった。詳細は，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.25: 1］及び図 2.1.3.6: 1 を参照。この結果は，ベースラインで心房細動又は心房粗動（ECG に基づく）の合併があった患者となかった患者の双方で一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.25: 2，Figure 15.2.4.25: 3］。NT-proBNP 値は，治験薬投与中の最終測定値からフォローアップ時まで，いずれの投与群でも安定していた［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.2.4.25: 9］。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.25: 1

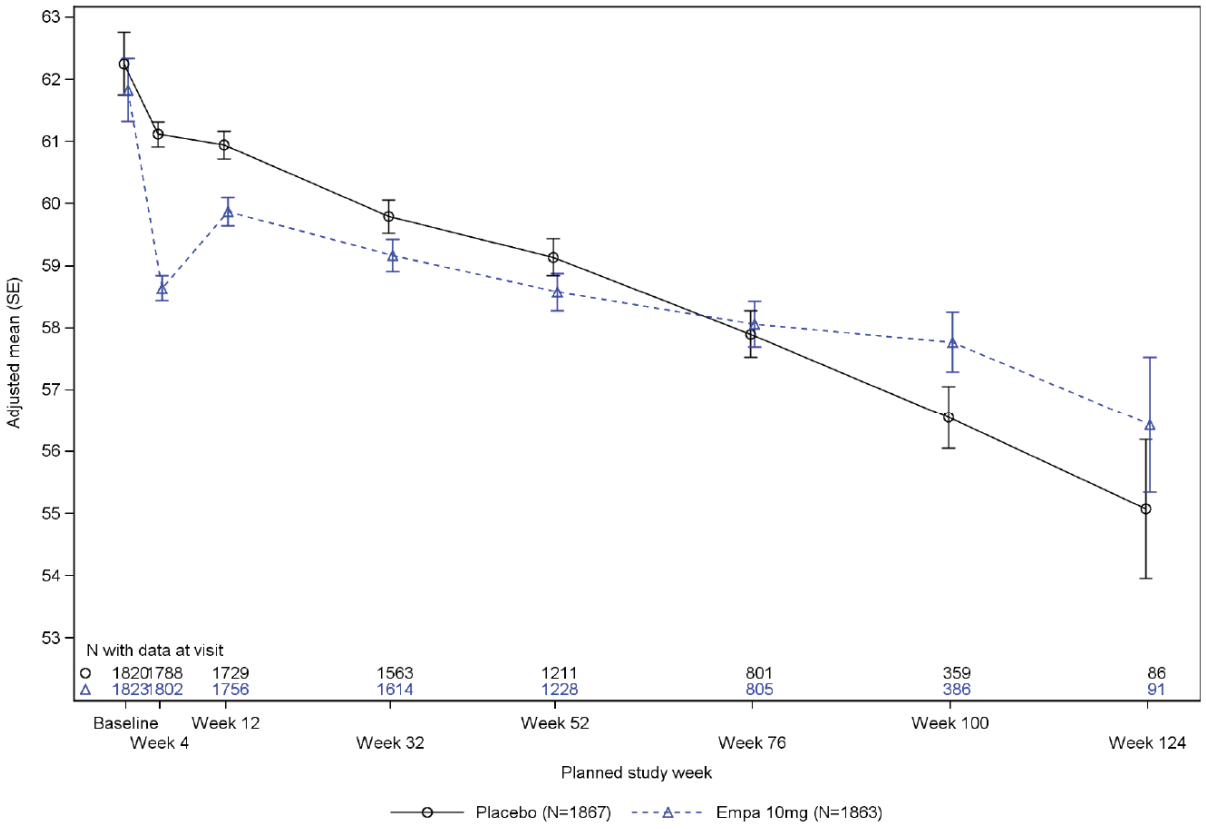
図 2.1.3.6: 1 NT-proBNP［pg/mL］のベースラインからの相対変化，MMRM（1245.121 試験）－RS（OC-AD）

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

NT-proBNP <1000 pg/mL を達成した患者の割合は，エンパグリフロジン群（417 名，28.5%）でプラセボ群（317 名，21.3%）より高かった（HR 1.43，95% CI：1.23～1.66）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.25: 11］。

2.1.3.7 eGFR のベースラインからの変化

eGFR の平均は，エンパグリフロジン群で 4 週時に 3.6 mL/min/1.73m^2 の減少（95% CI：−4.0～−3.3）が認められたが，その後はプラセボ群より緩やかに減少した。100 週時のベースラインからの変化量は，エンパグリフロジン群で−4.5 mL/min/1.73m^2（95% CI：−5.5～−3.6），プラセボ群で−5.7 mL/min/1.73m^2（95% CI：−6.7～−4.8）であった（図 2.1.3.7: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.28: 1］）。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.28: 2

図 2.1.3.7: 1 eGFR (CKD-EPI)cr 値の経時推移，MMRM（1245.121 試験）ーRS（OC-AD）

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（投与終了後約 30 日）の値が有効であった患者では，エンパグリフロジン群の eGFR［mL/min/1.73m^2］はフォローアップ時にベースライン値に戻る傾向が認められ，ベースラインからフォローアップ時までの調整平均変化量は−0.8 mL/min/1.73m^2（95% CI：−1.8～0.3）であった（表 2.1.3.7: 1）。このような傾向はプラセボ群では認められず，ベースラインからフォローアップ時までの調整平均変化量は

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

−4.0 mL/min/1.73m^2（95% CI：−5.0～−2.9）であった。プラセボ調整したエンパグリフロジン群のベースラインからフォローアップ時までの調整平均変化量は 3.2 mL/min/1.73m^2（95% CI：1.7～4.7）であった。長期間治験薬の投与を受けた患者（治験薬への累積曝露期間が 52 週間以上）でも，傾向は類似していた［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.2.4.28: 10］。

表 2.1.3.7: 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

ベースライン値に対して，治験薬投与中の最終測定値に eGFR カテゴリーのシフトがあった患者の割合は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.28: 11～12］に示した。

eGFR のベースラインからの変化の傾きについては 2.1.2.2 項，血清クレアチニンのベースラインからの変化量については［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Section 15.2.4.29］を参照。

2.1.3.8　アルブミン尿

ベースラインで正常アルブミン尿（UACR<30 mg/g）又は微量アルブミン尿（UACR 30～300 mg/g）であった患者のうち，顕性アルブミン尿（UACR>300 mg/g）への悪化を示した患者はプラセボ群よりエンパグリフロジン群で少なかった。顕性アルブミン尿から正常アルブミン尿又は微量アルブミン尿への改善を示した患者は，プラセボ群よりエンパグリフロジン群で多かった。顕性又は微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への持続的な改善の割合は両群で同程度であった。詳細は表 2.1.3.8: 1 及び［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.12: 1，15.2.4.13: 1，15.2.4.14: 1］に示した。

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

表 2.1.3.8: 1　アルブミン尿の悪化又は改善までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）ーRS

	Placebo	Empa 10 mg
Progression to macro-albuminuria, N analysed (%)	1668 (100.0)	1646 (100.0)
Patients with events, N (%)	143 (8.6)	116 (7.0)
Incidence rate per 100 years at risk	9.08	7.24
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.81 (0.64, 1.04)
Nominal p-value		0.1004
Sustained reversal from macro-albuminuria to normo- or micro-albuminuria, N analysed (%)	189 (100.0)	207 (100.0)
Patients with events, N (%)	85 (45.0)	99 (47.8)
Incidence rate per 100 years at risk	67.04	77.25
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		1.24 (0.92, 1.67)
Nominal p-value		0.1559
Sustained reversal from macro- or micro-albuminuria to normo-albuminuria, N analysed (%)	817 (100.0)	815 (100.0)
Patients with events, N (%)	266 (32.6)	262 (32.1)
Incidence rate per 100 years at risk	44.78	43.35
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.97 (0.82, 1.15)
Nominal p-value		0.7503

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
顕性アルブミン尿：UACR >300 mg/g, 微量アルブミン尿：UACR 30～300 mg/g, 正常アルブミン尿：UACR <30 mg/g。
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。
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）。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.12: 1，15.2.4.13: 1，15.2.4.14: 1

経時的な UACR 値の解析では，ベースライン時に微量アルブミン尿又は顕性アルブミン尿であった患者では，4 週時から両群で UACR 値の低下が認められた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.2.4.27: 4，Table 15.2.4.27: 11］。ベースライン値に対するアルブミン尿カテゴリーのシフトの結果［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.27: 9～10］は，上述の UACR 値に基づくイベント解析の結果（表 2.1.3.8: 1）とおおむね一致していた。

腎の複合評価項目イベント発現までの期間の解析は 2.1.2.6 項に記載した。

2.1.3.9　HCRU（Health care resource utilisation）による医療経済解析

医療資源の利用（HCRU）による解析結果は，ベースライン時に投与群間で同様であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.33: 1］。治験薬投与中に入院した患者は，エンパグリフロジン群（641 名，34.4%）でプラセボ群（746 名，40.0%）より少なく，全原因入院の結果と一致していた（［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.33: 2］，2.1.2.5 項）。

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

2.1.3.10 EQ-5D で測定した健康関連 QOL のベースラインからの変化

EQ-5D 質問票で評価した健康関連 QOL について，投与群間に大きな違いはみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.34: 1～2］。

2.1.4 日本人集団の有効性データ

2.1.4.1 主要評価項目：心血管死又は HHF（日本人集団）

日本人集団では，心血管死又は HHF の発現は，エンパグリフロジン群の 144 名中 24 名（16.7%），プラセボ群の 122 名中 37 名（30.3%）に認められ，プラセボに対してエンパグリフロジンによる心血管死又は HHF のリスク低下が認められた（HR 0.48，95% CI：0.29～0.81，表 2.1.4.1: 1）。

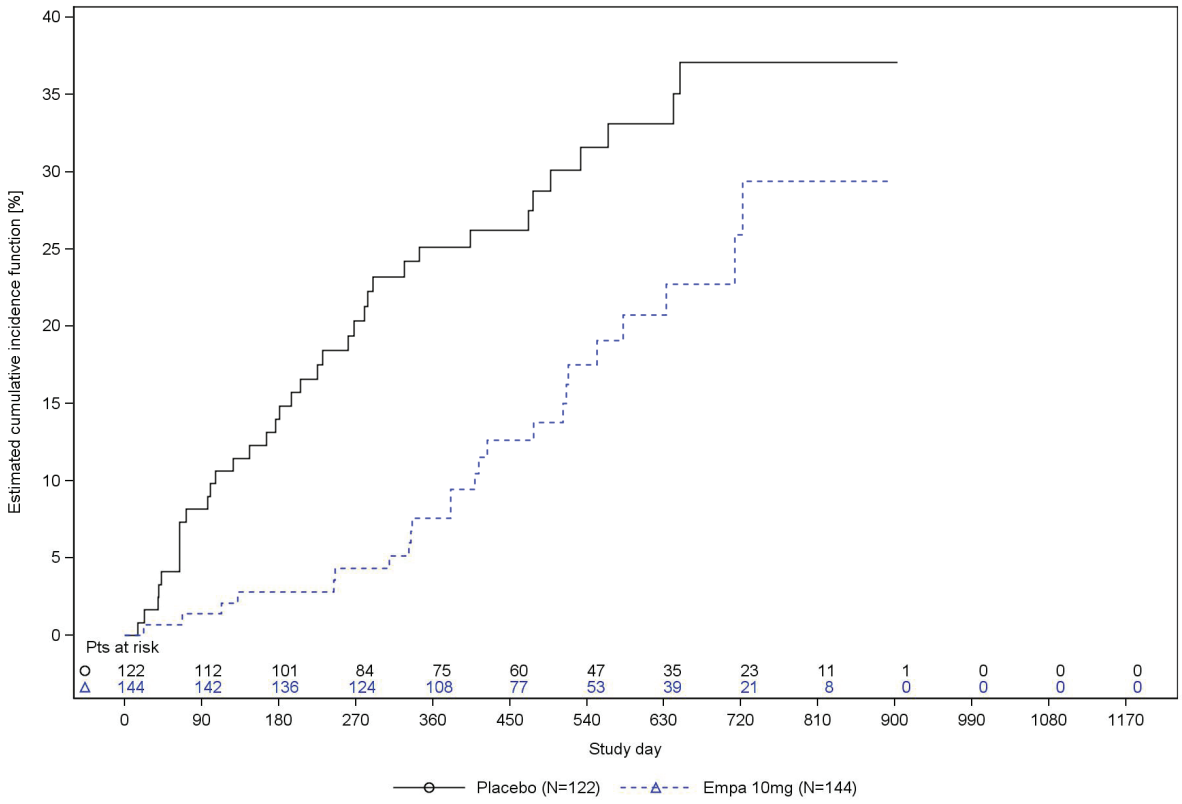
表 2.1.4.1: 1 判定された心血管死又は HHF のいずれかの初回発現までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)
Patients with event, N (%)	37 (30.3)	24 (16.7)
HHF as the first event	35 (28.7)	21 (14.6)
CV death as the first event	1 (0.8)	3 (2.1)
Both on the same day	1 (0.8)	0
Incidence rate per 100 years at risk	24.79	12.57
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.48 (0.29, 0.81)

CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院
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（p 値 not applicable），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_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.1.1.2～3

日本人集団において，心血管死又は初回 HHF の推定累積発現率（非心血管死を競合リスクとして考慮）は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，試験期間中を通して維持された（図 2.1.4.1: 1）。

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

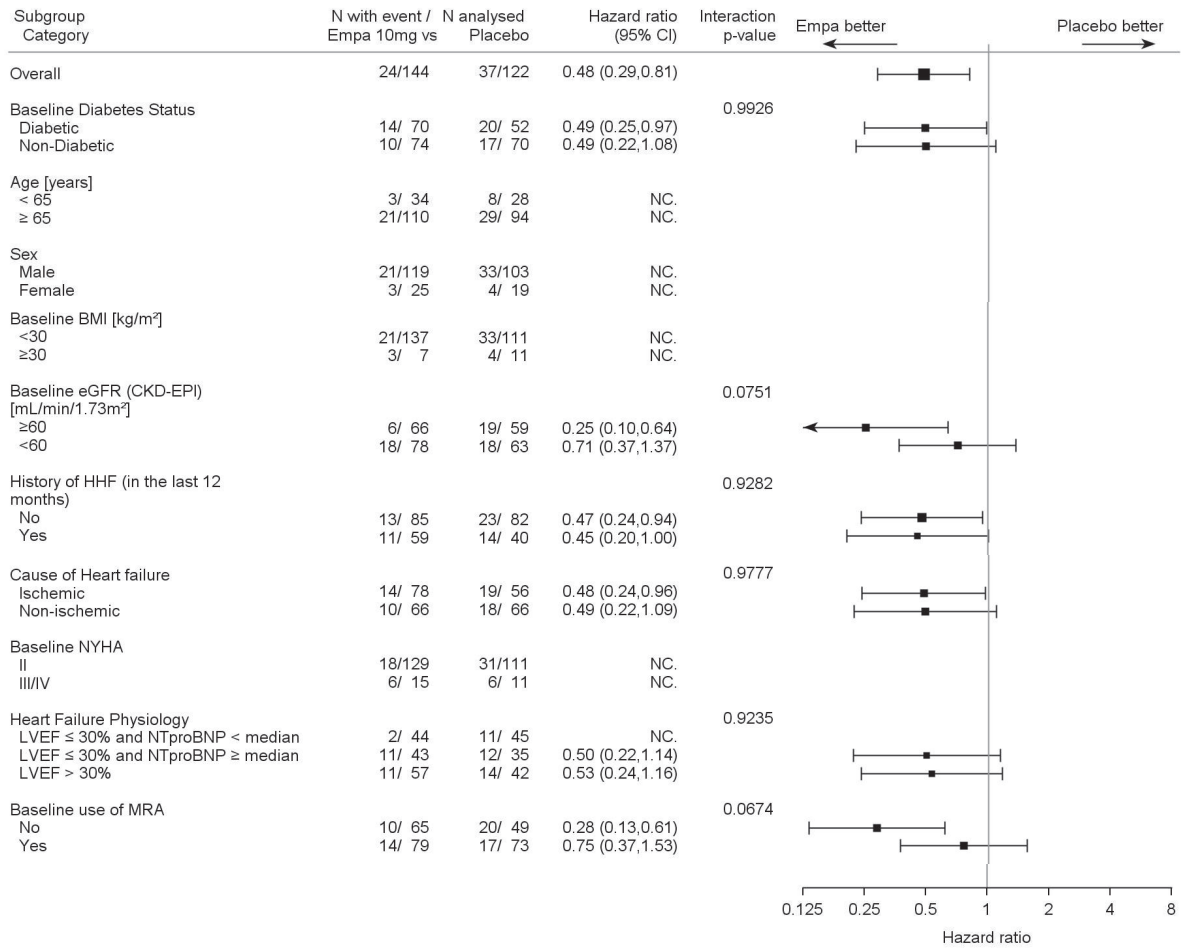


引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.1.1.1

図 2.1.4.1: 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（日本人集団）

日本人集団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。検討できた部分集団には，ベースラインで糖尿病合併（HR 0.49［95% CI：0.25～0.97］）又は非合併（HR 0.49［95% CI：0.22～1.08］）の部分集団，ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以上（HR 0.25［95% CI：0.10～0.64］）又は未満（HR 0.71［95% CI：0.37～1.37］）の部分集団も含まれていた（図 2.1.4.1: 2）。さらに，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，検討できたすべての部分集団で結果は一貫していた（表 2.1.4.1: 2）。

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



BMI：体格指数，CI：信頼区間，eGFR (CKD-EPI)：CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院，LVEF：左室駆出率，MRA：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬，NC：not calculated，NTproBNP：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：ニューヨーク心臓協会
イベント数が 14 件未満である場合，モデル／サブグループから除外された。
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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.1.2.1

図 2.1.4.1: 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）ーRS（日本人集団）

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

表 2.1.4.1: 2　ベースラインの糖尿病状態（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別，及びベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）別の判定された心血管死又は HHF の初回発現までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

Subgroup	Placebo N with events	Placebo Rate/ 100 PY	Empagliflozin 10 mg N with events	Empagliflozin 10 mg Rate/ 100 PY	HR vs placebo (95% CI)	Interaction p-value
All Japanese patients	37/122 (30.3%)	24.79	24/144 (16.7%)	12.57	0.48 (0.29, 0.81)	
Baseline diabetic status						
Diabetes	20/52 (38.5%)	30.12	14/70 (20.0%)	14.63	0.49 (0.25, 0.98)	0.6319
Pre-diaetes	16/54 (29.6%)	27.65	8/58 (13.8%)	11.10	0.38 (0.16, 0.88)	
Non-diabetic/ non pre-diabetic	1/16 (6.3%)	4.00	2/16 (12.5%)	8.63	NC	
Baseline eGFR [mL/min/1.73m^2]						
≥90	6/13 (46.2%)	40.34	1/14 (7.1%)	5.48	NC	0.6456
60 to <90	13/46 (28.3%)	22.41	5/52 (9.6%)	7.10	0.34 (0.12, 0.99)	
45 to <60	10/32 (31.3%)	26.18	7/41 (17.1%)	12.99	0.48 (0.18, 1.27)	
30 to <45	4/21(19.0%)	14.10	6/28 (21.4%)	15.97	NC	
<30	4/10 (40.0%)	40.69	5/9 (55.6%)	46.13	NC	

Diabetes：糖尿病，Pre-diabetes：前糖尿病，Non-diabetic/non pre-diabetic：非糖尿病，NC：not calculated
イベント数が 14 件未満である場合，モデル／サブグループから除外された。
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_Appendix 16.1.13.2_ Table 4.2.1.1.2，CTD 5.3.5.1-05_R1099_Table 20.5，20.13

単独の評価項目としての心血管死までの期間，及び HHF の初回発現までの期間の日本人集団での結果は 2.1.4.2.4 項及び 2.1.4.2.3 項にそれぞれ記載した。

2.1.4.2　副次評価項目（日本人集団）

2.1.4.2.1　重要な副次評価項目 1：初回及び再発 HHF（日本人集団）

日本人集団において，判定された HHF はエンパグリフロジン群の 144 名中 21 名（14.6%），プラセボ群の 122 名中 36 名（29.5%）に発現した。HHF（初回及び再発）の総発現件数は，エンパグリフロジン群で 34 件，プラセボ群で 69 件であった。HHF の発現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，心血管死の発現が少なかったため算出されなかった。また，パラメトリック Joint Frailty モデルを用いた解析でも同様にハザード比は算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.2.1.1.2～3］。

感度分析として実施した負の二項モデルを用いた解析では，HHF の発現は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より少なかった（Rate ratio 0.38，95% CI：0.21～0.70）（表 2.1.4.2.1: 1）。

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

表 2.1.4.2.1: 1　判定された HHF，負の二項モデル（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)
Number of events		
Patients with 0 events, N (%)	86 (70.5)	123 (85.4)
Patients with 1 event, N (%)	24 (19.7)	12 (8.3)
Patients with 2 events, N (%)	5 (4.1)	5 (3.5)
Patients with 3 events, N (%)	3 (2.5)	4 (2.8)
Patients with >3 events, N (%)	4 (3.3)	0
Total number of HHF events	69	34
Unadjusted event rate [events per 100 patient years at risk]	37.64	16.94
Adjusted[1)] event rate ratio [events per 100 patient years at risk] (95% CI)	19.41 (9.34, 40.32)	7.33 (3.26, 16.50)
Adjusted event rate ratio vs placebo (95% CI)		0.38 (0.21, 0.70)

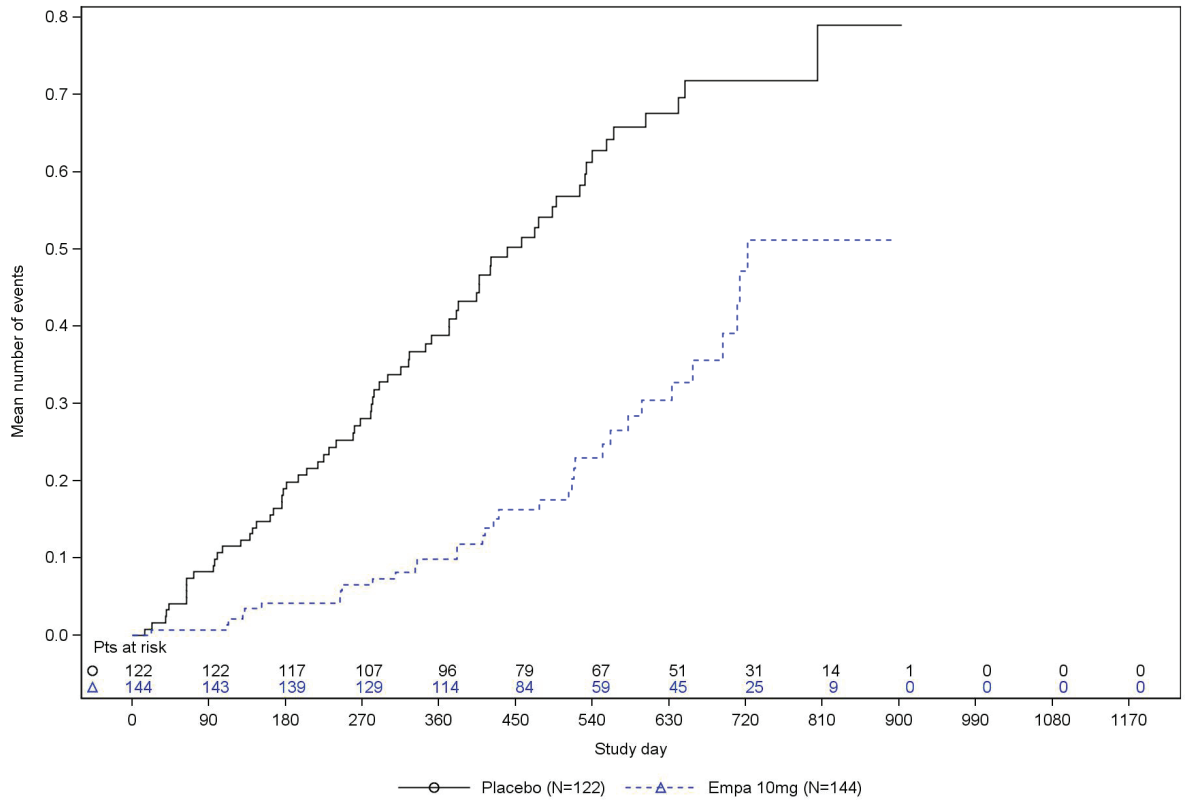
CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン

1)　モデルには，年齢，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr，地理的地域（p 値 not applicable），投与群，ベースラインの糖尿病状態，性別，ベースラインの LVEF を含めた。モデルでは，Log (time at risk (days))をオフセットとして使用した。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.2.1.2.1

HHF の平均累積発現率は，ランダム化後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，試験期間中を通して維持された（図 2.1.4.2.1: 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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.2.1.1.1

図 2.1.4.2.1: 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（日本人集団）

2.1.4.2.2　　重要な副次評価項目 2：eGFR の傾き（日本人集団）

日本人集団において，エンパグリフロジン群では eGFR の初期低下が認められ（切片 −3.679 mL/min/1.73m^2，95% CI：−4.508～−2.850），その後，eGFR の傾きの推定値は 0.175 mL/min/1.73m^2/年（95% CI：−0.883～1.233）であった。プラセボ群では，eGFR は経時的に減少し，その傾きの推定値は−2.276 mL/min/1.73m^2/年（95% CI：−3.394～−1.158）であった。治験薬投与中の eGFR の低下はエンパグリフロジン群でプラセボ群より遅く，傾きの差は 2.451 mL/min/1.73m^2/年（95% CI：0.911～3.991）と推定された（表 2.1.4.2.2: 1）。

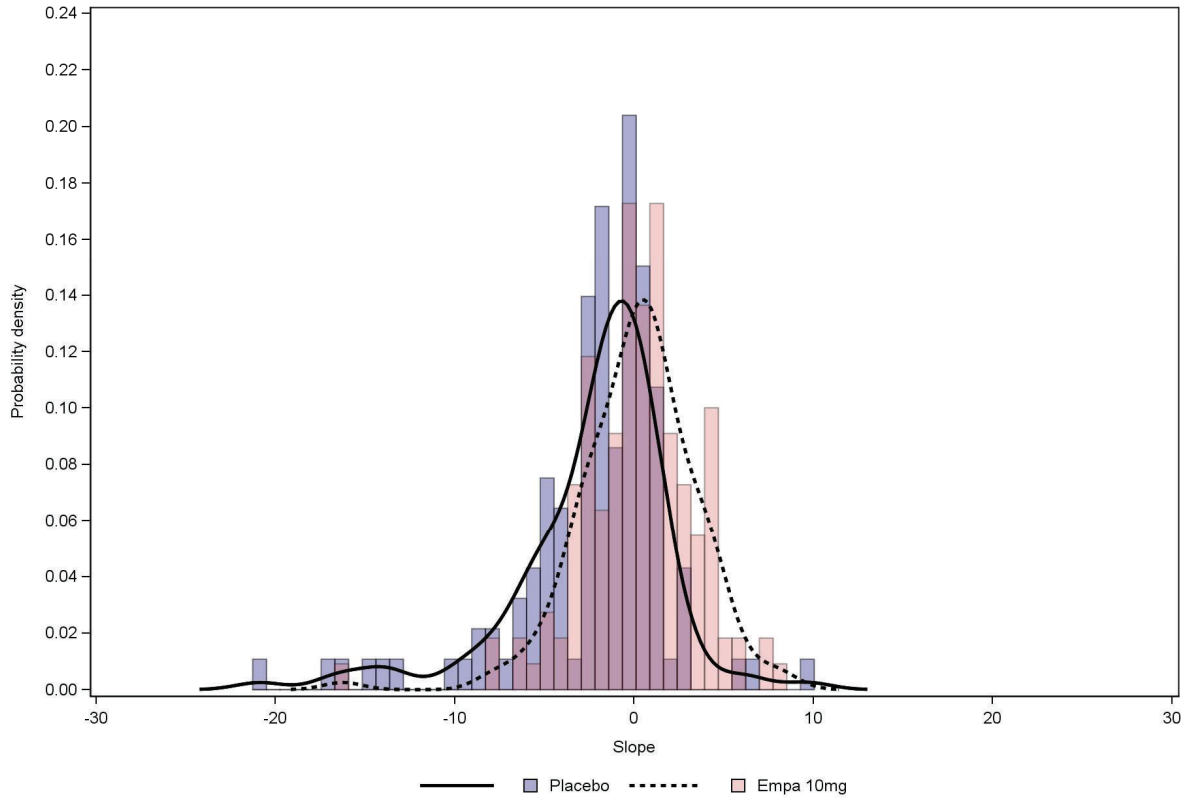
Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.4.2.2: 1　eGFR (CKD-EPI)cr のベースラインからの変化の傾き，ランダム切片ランダム係数モデル（1245.121 試験）－TS（OC-OT）（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients	122	144
Intercept, estimate (95% CI)	−0.811 (−1.705, 0.084)	−3.679 (−4.508, −2.850)
Slope [/year], estimate (95% CI)	−2.276 (−3.394, −1.158)	0.175 (−0.883, 1.233)
Difference vs placebo (95% CI)		2.451 (0.911, 3.991)

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
モデルには，年齢，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr，地理的地域（p 値 not applicable），ベースラインの糖尿病状態，性別，ベースラインの LVEF，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr×時間の交互作用，投与群×時間の交互作用，及び投与群を因子として含め，切片及び傾きは患者によるランダム効果を含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.2.1，4.2.2.2.1.1

個々の患者の eGFR の傾きのヒストグラムから，エンパグリフロジン群の患者ではプラセボ群の患者と比べて eGFR の低下が遅くなる方向に一様に分布がシフトしていることが示された（図 2.1.4.2.2：1）。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.2.2.1.2

図 2.1.4.2.2: 1　個々の患者の eGFR (CKD-EPI)cr［mL/min/1.73m^2］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）

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

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ところ，すべての部分集団で一貫した結果が得られた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.2.2.2.1］。

日本人患者での持続的な eGFR 低下を含む腎の複合評価項目の結果は 2.1.4.2.6 項に，eGFR のベースラインからの経時的な変化の結果は 2.1.4.3.7 項に示した。

2.1.4.2.3 HHF に関連したその他の評価項目（日本人集団）

HHF に関連したその他の評価項目の日本人患者での結果を表 2.1.4.2.3: 1 に示す。

表 2.1.4.2.3: 1 HHF に関連したその他の評価項目の概要（1245.121 試験）ーRS（日本人集団）

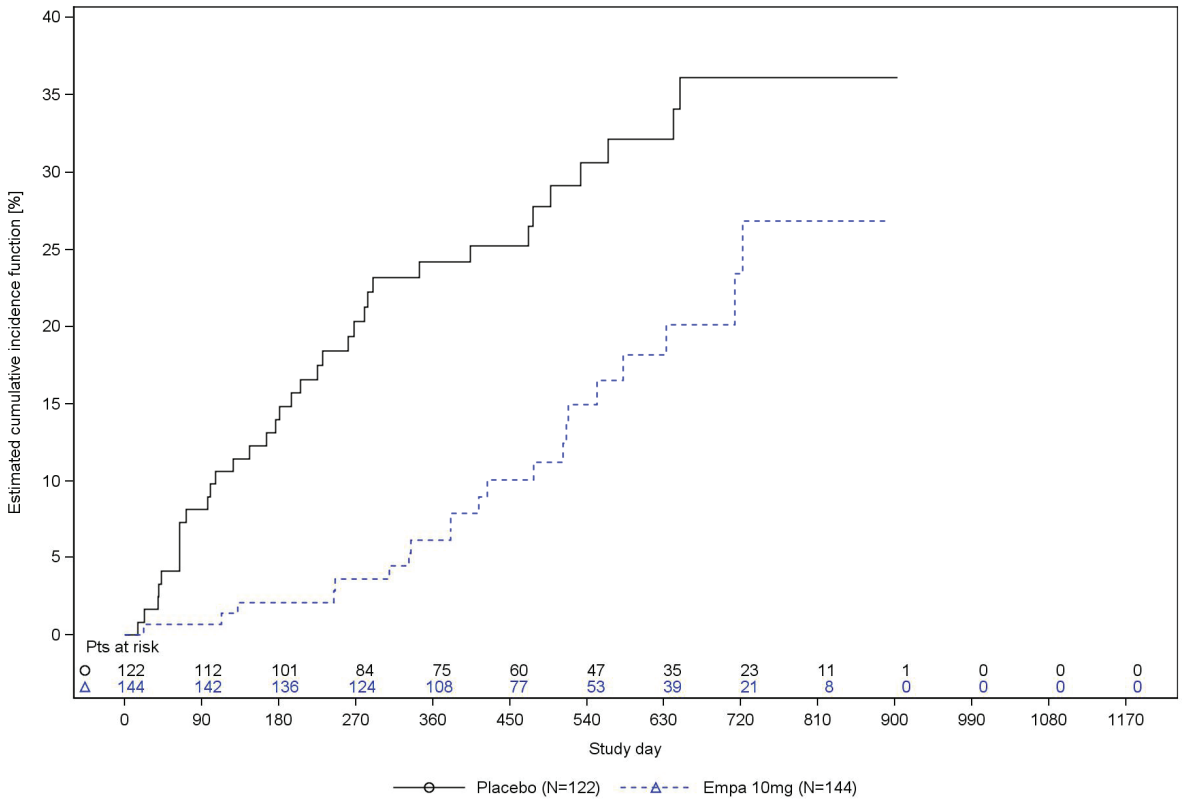
	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)
Number of events		
Patients with 0 events, N (%)	86 (70.5)	123 (85.4)
Patients with 1 event, N (%)	24 (19.7)	12 (8.3)
Patients with 2 events, N (%)	5 (4.1)	5 (3.5)
Patients with 3 events, N (%)	3 (2.5)	4 (2.8)
Patients with >3 events, N (%)	4 (3.3)	0
Time to the first HHF, Cox regression[1)]		
Patients with event, N (%)	36 (29.5)	21 (14.6)
Incidence rate per 100 years at risk	24.12	11.00
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.43 (0.25,0.74)

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院
1） 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（p 値 not applicable），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_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.2.1.2.1，4.2.3.3.3

HHF の初回発現までの期間（副次評価項目）

日本人患者において，判定された HHF の発現リスクはプラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で低かった（HR 0.43，95% CI：0.25～0.74）。判定された初回 HHF の推定累積発現率（全死因死亡を競合リスクとして考慮）は，ランダム化後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，試験期間中を通して維持された（図 2.1.4.2.3: 1）。

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

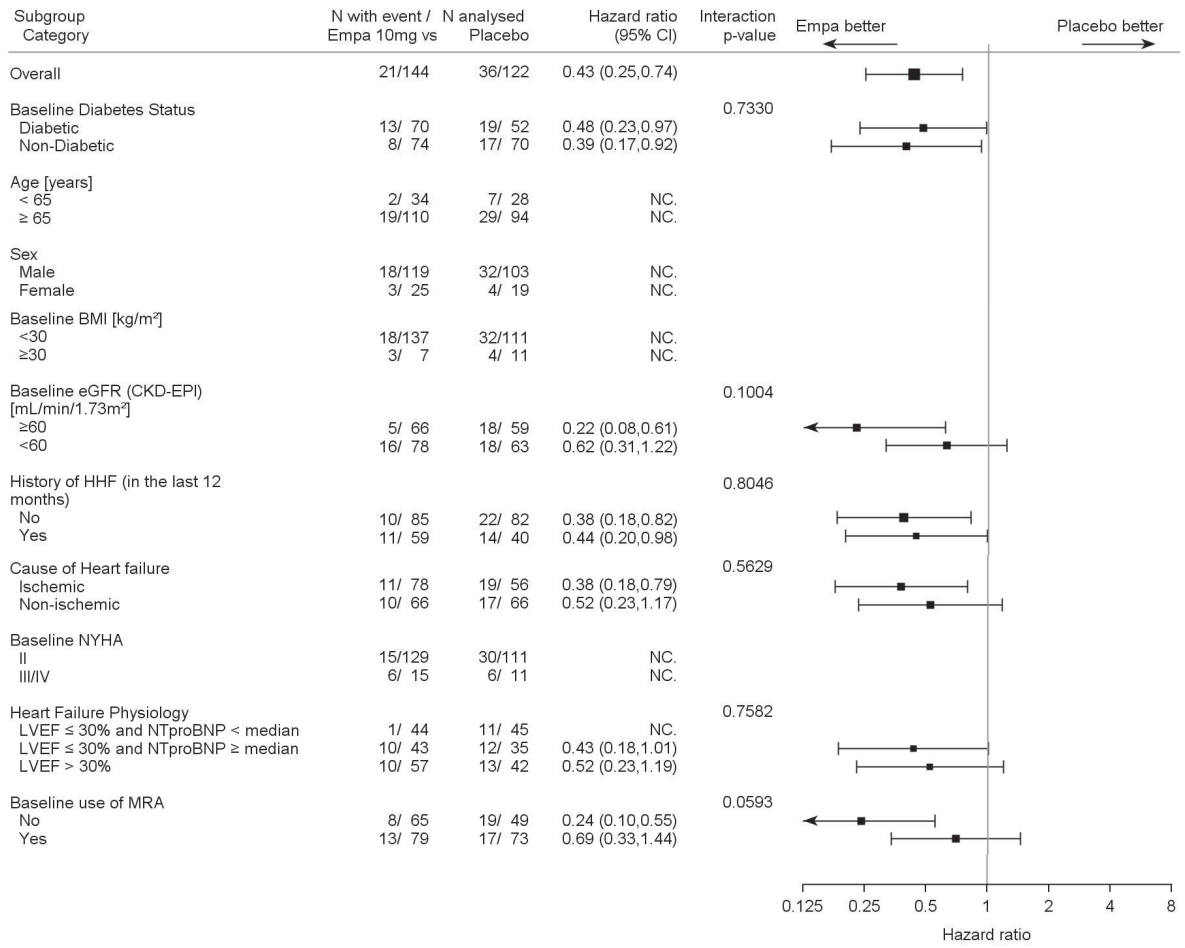


引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.3.1

図 2.1.4.2.3: 1　判定された HHF 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）－RS（日本人集団）

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（ベースラインの糖尿病状態別，ベースラインの eGFR カテゴリー別を含む）で結果は一貫していた。検討できた部分集団には，ベースラインで糖尿病合併（HR 0.48［95% CI : 0.23～0.97］）又は非合併（HR 0.39［95% CI : 0.17～0.92］）の部分集団，ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以上（HR 0.22［95% CI : 0.08～0.61］）又は未満（HR 0.62［95% CI : 0.31～1.22］）の部分集団も含まれていた（図 2.1.4.2.3: 2）。さらに，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，検討できたすべての部分集団で結果は一貫していた（表 2.1.4.2.3: 2）。

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



BMI：体格指数，CI：信頼区間，eGFR (CKD-EPI)：CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院，LVEF：左室駆出率，MRA：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬，NC：not calculated，NTproBNP：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：ニューヨーク心臓協会
イベント数が 14 件未満である場合，モデル／サブグループから除外された。
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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.3.5

図 2.1.4.2.3: 2　判定された HHF 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（日本人集団）

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

表 2.1.4.2.3: 2　ベースラインの糖尿病状態（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別，及びベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）別の判定された HHF の初回発現までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

Subgroup	Placebo N with events	Placebo Rate/ 100 PY	Empagliflozin 10 mg N with events	Empagliflozin 10 mg Rate/ 100 PY	HR vs placebo (95% CI)	Interaction p-value
All Japanese patients	36/122 (29.5%)	24.12	21/144 (14.6%)	11.00	0.43 (0.25, 0.74)	
Baseline diabetic status						
Diabetes	19/52 (36.5%)	28.61	13/70 (18.6%)	13.59	0.48 (0.24, 0.98)	0.5174
Pre-diabetes	16/54 (29.6%)	27.65	7/58 (12.1%)	9.71	0.33 (0.14, 0.81)	
Non-diabetic/ non pre-diabetic	1/16 (6.3%)	4.00	1/16 (6.3%)	4.32	NC	
Baseline eGFR [mL/min/1.73m^2]						
≥90	5/13 (38.5%)	33.61	1/14 (7.1%)	5.48	NC	0.5961
60 to <90	13/46 (28.3%)	22.41	4/52 (7.7%)	5.68	0.27 (0.08, 0.85)	
45 to <60	10/32 (31.3%)	26.18	6/41 (14.6%)	11.13	0.41 (0.15, 1.13)	
30 to <45	4/21(19.0%)	14.10	5/28 (17.9%)	13.31	NC	
<30	4/10 (40.0%)	40.69	5/9 (55.6%)	46.13	NC	

Diabetes：糖尿病，Pre-diabetes：前糖尿病，Non-diabetic/non pre-diabetic：非糖尿病，NC：not calculated
イベント数が 14 件未満である場合，モデル／サブグループから除外された。
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_Appendix 16.1.13.2_ Table 4.2.3.3.3，CTD 5.3.5.1-05_R1099_Table 20.6，20.14

治験担当医師の判断による HHF の結果は，判定された HHF の結果と一貫していた（表 2.1.4.2.3: 3，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.3.2］）。

表 2.1.4.2.3: 3　治験担当医師の判断による HHF の初回発現までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)
Patients with event, N (%)	43 (35.2)	23 (16.0)
Incidence rate per 100 years at risk	30.26	12.40
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.38 (0.23,0.63)

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
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（p 値 not applicable），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_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.3.4

HHF の初回発現から 2 回目発現までの期間（その他の評価項目）

日本人患者では，HHF はエンパグリフロジン群 21 名に発現し，そのうち 9 名（42.9%）に 2 回目の HHF が認められた。プラセボ群では 36 名に HHF が発現したが，1 名は同日に死亡したため 35 名に 2 回目の HHF 発現リスクがあり，そのうち 12 名（34.3%）に 2 回目の HHF が発現した（表 2.1.4.2.3: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.2.1］）。

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

2.1.4.2.4 死亡（日本人集団）

死亡に関連した評価項目の日本人患者での結果を表 2.1.4.2.4: 1 に示す。

表 2.1.4.2.4: 1 全死因死亡，心血管死，及び非心血管死までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

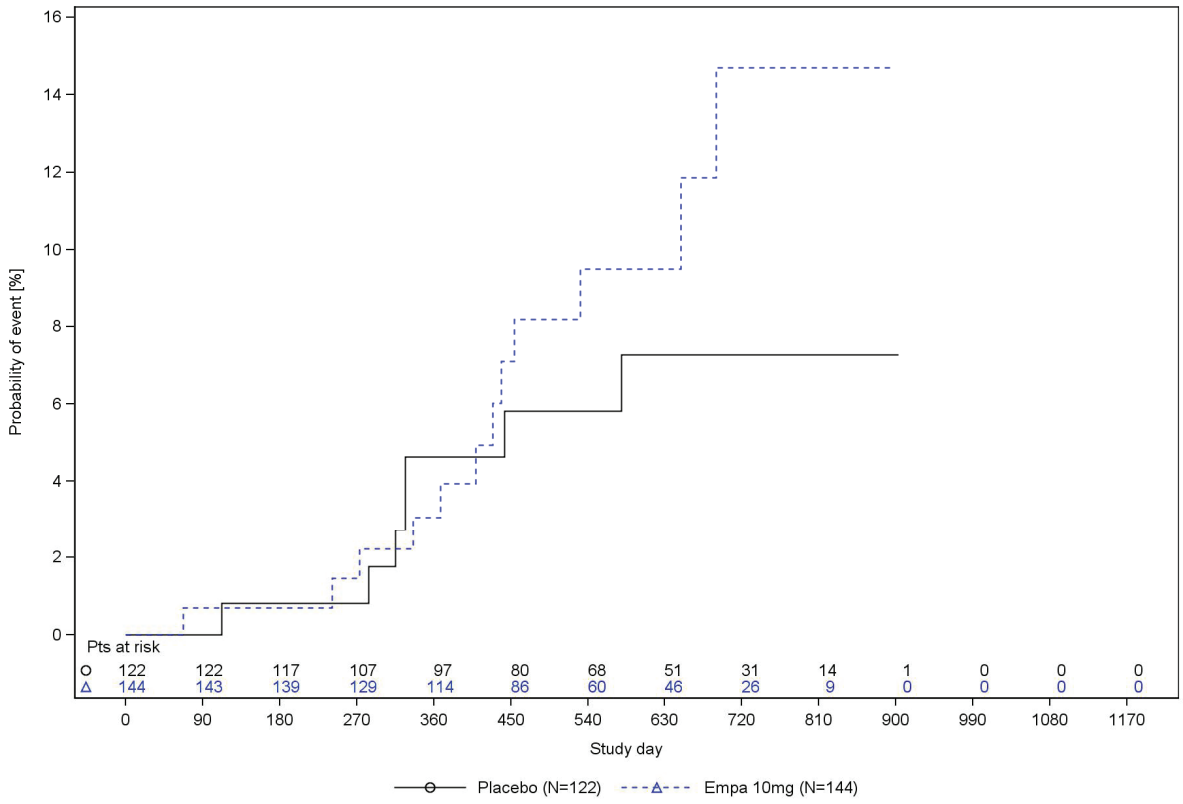
	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)
Patients with all-cause mortality, N (%)	7 (5.7)	12 (8.3)
Incidence rate per 100 years at risk	3.81	5.94
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		1.58 (0.62, 4.07)
Patients with CV death, N (%)	7 (5.7)	8 (5.6)
Incidence rate per 100 years at risk	3.81	3.96
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		1.03 (0.37, 2.89)
Patients with non-CV death, N (%)	0	4 (2.8)
Incidence rate per 100 years at risk	0.00	1.98
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC

CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，NC：not calculated
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（p 値 not applicable），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_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.2.2，4.2.3.4.3，4.2.4.19.1

全死因死亡までの期間（副次評価項目）

全死因死亡は，日本人患者で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いた（表 2.1.4.2.4: 1）。全死因死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定を図 2.1.4.2.4: 1 に示した。

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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.2.1

図 2.1.4.2.4: 1　全死因死亡までの期間，Kaplan-Meier 推定（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

ベースラインの糖尿病状態の 3 カテゴリー（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別，及びベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）別のサブグループ解析では，いずれの部分集団でもハザード比は算出されなかったが，投与群間に明らかな発現率の違いはみられなかった（表 2.1.4.2.4: 2）。

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

表 2.1.4.2.4: 2　ベースラインの糖尿病状態（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別，及びベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）別の全死因死亡までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

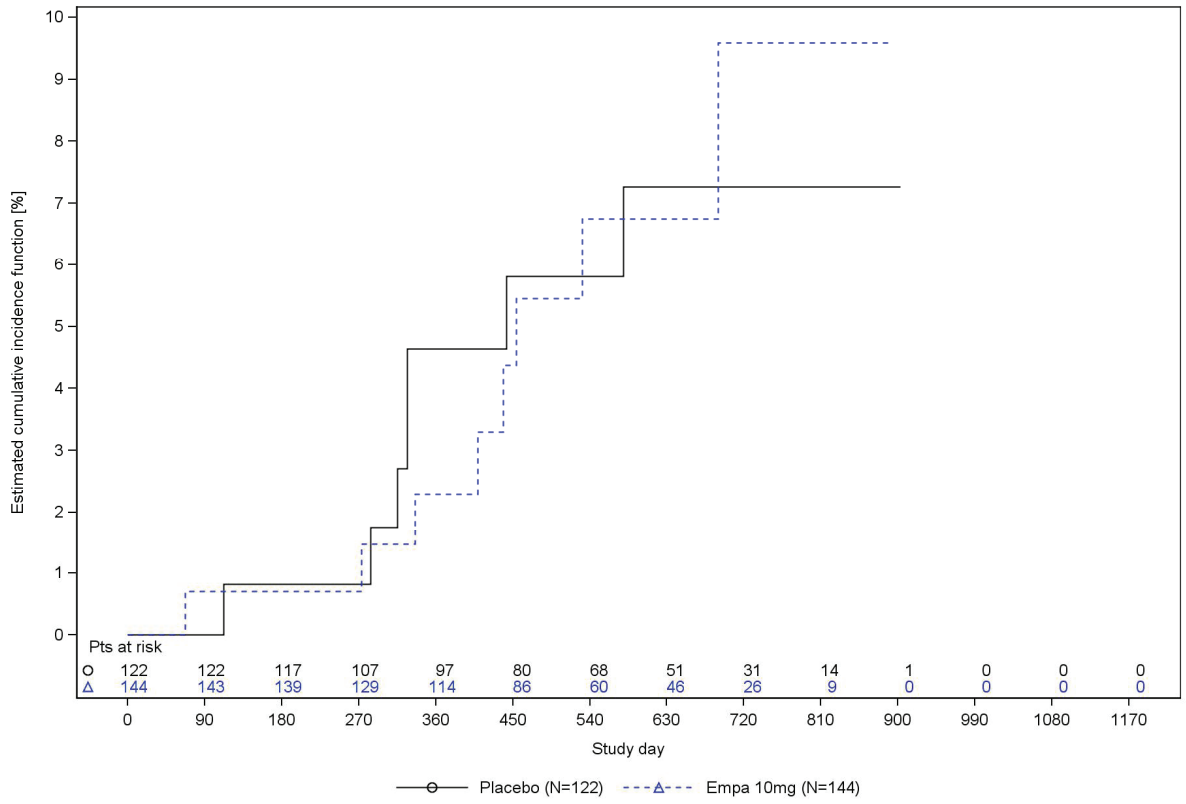
	Placebo		Empagliflozin 10 mg			
	N with events	Rate/ 100 PY	N with events	Rate/ 100 PY	HR (95% CI)	Interaction p-value
All Japanese patients	7/122 (5.7%)	3.81	12/144 (8.3%)	5.94	1.58 (0.62, 4.07)	
Baseline diabetic status						
Diabetes	4/52 (7.7%)	4.62	6/70 (8.6%)	5.83	NC	NC
Pre-diabetes	3/54 (5.6%)	4.17	5/58 (8.6%)	6.60	NC	
Non-diabetic/ non pre-diabetic	0/16	0.00	1/16 (6.3%)	4.28	NC	
Baseline eGFR [mL/min/1.73m^2]						
≥90	1/13 (7.7%)	4.85	1/14 (7.1%)	5.47	NC	NC
60 to <90	1/46 (2.2%)	1.41	3/52 (5.8%)	4.20	NC	
45 to <60	4/32 (12.5%)	8.49	5/41 (12.2%)	8.33	NC	
30 to <45	0/21	0.00	2/28 (7.1%)	4.97	NC	
<30	1/10 (10.0%)	7.23	1/9 (11.1%)	8.29	NC	

Diabetes：糖尿病，Pre-diabetes：前糖尿病，Non-diabetic/non pre-diabetic：非糖尿病，NC：not calculated
イベント数が 14 件未満である場合，モデル／サブグループから除外された。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.2.2，CTD 5.3.5.1-05_R1099_Table 20.8，20.16

心血管死までの時間（副次評価項目）

心血管死は，日本人患者で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，表 2.1.4.2.4: 1）。判定された心血管死の累積発現率を図 2.1.4.2.4: 2 に示した。

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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.4.1

図 2.1.4.2.4: 2　判定された心血管死までの期間，推定累積発現関数（非心血管死亡を競合リスクとして考慮）（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

臨床イベント委員会により分類された心血管死の原因で最も多かったカテゴリーは心不全と心突然死であった（表 2.1.4.2.4: 3）。

なお，判定された HHF を伴わず，判定された心血管死に至った日本人患者はエンパグリフロジン群で 3 名（2.1%），プラセボ群で 1 名（0.8%）であった（表 2.1.4.1: 1）。これらの患者で治験担当医により報告された死因（MedDRA 基本語）は，エンパグリフロジン群で心室細動が 2 件（患者#2392010001，患者#2392076002），死亡（患者#2392062007）が 1 件，プラセボ群では心不全（患者#2392040001）であった。死亡例の詳細については［CTD 2.7.4_2.2.1.2 項］参照。

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

表 2.1.4.2.4: 3　心血管死の臨床イベント委員会判定による死因カテゴリー（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Analysed patients	122 (100.0)	144 (100.0)
All with CV death	7 (5.7)	8 (5.6)
Heart Failure	5 (4.1)	4 (2.8)
Sudden Cardiac Death	1 (0.8)	3 (2.1)
Undetermined cause of death	0	1 (0.7)
Other Cardiovascular causes	1 (0.8)	0

CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.1.1

ベースラインの糖尿病状態の 3 カテゴリー（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別，及びベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）別のサブグループ解析では，いずれの部分集団でもハザード比は算出されなかったが，投与群間に明らかな発現率の違いはみられなかった（表 2.1.4.2.4: 4）。

表 2.1.4.2.4: 4　ベースラインの糖尿病状態（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別，及びベースラインの eGFR の 5 カテゴリー（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）別の心血管死までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo		Empagliflozin 10 mg			
Subgroup	N with events	Rate/ 100 PY	N with events	Rate/ 100 PY	HR (95% CI)	Interaction p-value
All Japanese patients	7/122 (5.7%)	3.81	8/144 (5.6%)	3.96	1.03 (0.37, 2.89)	
Baseline diabetic status						
Diabetes	4/52 (7.7%)	4.62	4/70 (5.7%)	3.89	NC	NC
Pre-diabetes	3/54 (5.6%)	4.17	3/58 (5.2%)	3.96	NC	
Non-diabetic/ non pre-diabetic	0/16	0.00	1/16 (6.3%)	4.28	NC	
Baseline eGFR [mL/min/1.73m^2]						
≥90	1/13 (7.7%)	4.85	1/14 (7.1%)	5.47	NC	NC
60 to <90	1/46 (2.2%)	1.41	2/52 (3.8%)	2.80	NC	
45 to <60	4/32 (12.5%)	8.49	3/41 (7.3%)	5.00	NC	
30 to <45	0/21	0.00	1/28 (3.6%)	2.49	NC	
<30	1/10 (10.0%)	7.23	1/9 (11.1%)	8.29	NC	

Diabetes：糖尿病，Pre-diabetes：前糖尿病，Non-diabetic/non pre-diabetic：非糖尿病，NC：not calculated
イベント数が 14 件未満である場合，モデル／サブグループから除外された。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.4.3，CTD 5.3.5.1-05_R1099_Table 20.7，20.15

治験担当医師の判断による心血管死の結果は，臨床イベント委員会の判定による心血管死の結果と同様であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.4.4, Figure 4.2.3.4.2］。

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

非心血管死までの期間（その他の評価項目）

非心血管死は，日本人患者でエンパグリフロジン群 4 名（2.8%）に発現し，プラセボ群では発現しなかった（HR 算出されず，表 2.1.4.2.4: 1）。

臨床イベント委員会により分類された非心血管死のカテゴリーを表 2.1.4.2.4: 5 に示す。これら 4 名の死因は，治験担当医師の報告（MedDRA 基本語）では，播種性結核（患者#2392018009），胆管炎（患者#2392029005），誤嚥性肺炎（患者#2392046001），及び遠隔転移を伴う膵癌（患者#2392051004）であり，それぞれ 1 件の報告であった。また，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。死亡例の詳細については［CTD 2.7.4_2.2.1.2 項］参照。

表 2.1.4.2.4: 5 非心血管死の臨床イベント委員会判定による死因カテゴリー（1245.121 試験）ーRS（日本人集団）

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Analysed patients	122 (100.0)	144 (100.0)
All with non-CV death	0	4 (2.8)
Infection (including sepsis)	0	2 (1.4)
Pulmonary causes	0	1 (0.7)
Malignancy	0	1 (0.7)

CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.1.1

2.1.4.2.5 入院（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を表 2.1.4.2.5: 1 に示す。

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

表 2.1.4.2.5: 1　入院に関連した評価項目の概要（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)
All-cause hospitalisation and all-cause mortality, joint frailty model		
Patients with all-cause hospitalisation then death, N (%)	7 (5.7)	11 (7.6)
Patients with all-cause hospitalisation only, N (%)	57 (46.7)	41 (28.5)
Patients with death only, N (%)	0	1 (0.7)
Total number of hospitalisation events	153	118
Hazard ratio vs placebo of all-cause hospitalisation (95% CI)		0.68 (0.45, 1.03)
Frailty exponent (alpha)[1)]		2.87
Time to the first all-cause hospitalisation, Cox regression		
Patients with event, N (%)	64 (52.5)	52 (36.1)
Incidence rate per 100 years at risk	51.84	31.91
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.58 (0.40, 0.84)
Time to all-cause mortality or all-cause hospitalisation, Cox regression		
Patients with event, N (%)	64 (52.5)	53 (36.8)
Incidence rate per 100 years at risk	51.84	32.52
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.59 (0.41, 0.86)
Time to investigator-defined CV hospitalisation, Cox regression		
Patients with event, N (%)	50 (41.0)	32 (22.2)
Incidence rate per 100 years at risk	37.76	17.91
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.43 (0.28, 0.68)

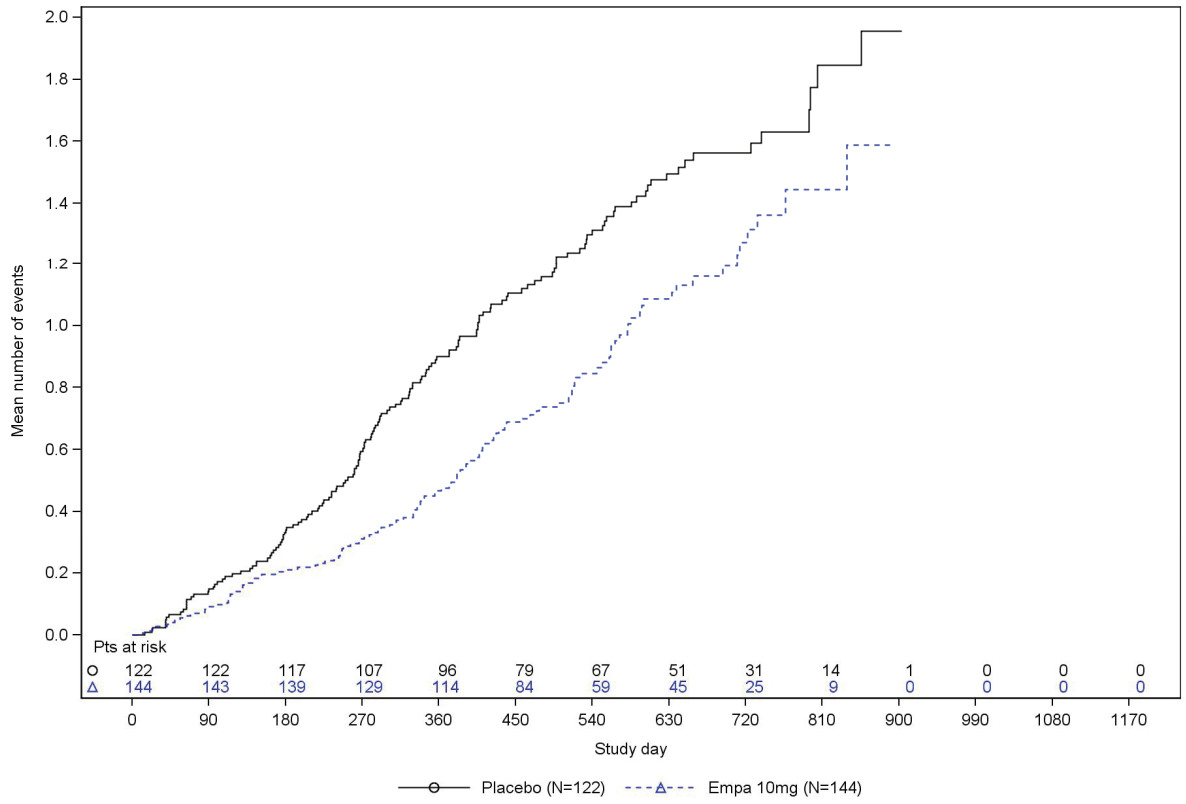
CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン
Joint frailty モデルには，年齢，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr，ベースラインの糖尿病状態，性別，ベースラインの LVEF，及び投与群を因子として含めた。Frailty の推定分散値（ω）は 1.67。
Cox 回帰モデルには，年齢，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr，地理的地域（p 値 not applicable），ベースラインの糖尿病状態，性別，ベースラインの LVEF，及び投与群を因子として含めた。
1)　α >0 の場合，再発イベント（入院）と終末イベント（死亡）との間に正の相関がある
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.7.2，4.2.4.3.1，4.2.4.8.1，4.2.4.20.1

全原因入院（初回及び再発）の発現（副次評価項目）

全原因入院は，日本人患者でエンパグリフロジン群 52 名（36.1%），プラセボ群 64 名（52.5%）に発現した。入院イベント（初回及び再発）の総発現件数は，エンパグリフロジン群で 118 件，プラセボ群で 153 件であった。全原因入院のリスクは，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低い傾向がみられた（Joint frailty model HR 0.68，95% CI：0.45～1.03）。

全原因入院の平均累積発現率は，ランダム化後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，試験期間中を通して維持された（図 2.1.4.2.5: 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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.7.1

図 2.1.4.2.5: 1　全原因入院（初回及び再発）の発現，平均累積関数（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

負の二項モデルを用いた解析でも，全原因入院の発現は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より少なかった（Rate ratio 0.67，95% CI：0.45～0.99，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.7.3］）。

全原因入院の初回発現までの期間（その他の評価項目）

全原因入院の発現率（/100 years at risk）は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった（HR 0.58，95% CI：0.40～0.84，表 2.1.4.2.5: 1）。

全死因死亡又は全原因入院までの期間（その他の評価項目）

全死因死亡又は全原因入院までの期間の解析結果は，全原因入院の初回発現までの期間の結果と一致し，その発現率（/100 years at risk）は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった（HR 0.59，95% CI：0.41～0.86，表 2.1.4.2.5: 1）。

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

治験担当医師の判断による心血管疾患が原因の入院までの期間（その他の評価項目，TSAP で規定）

治験担当医師の判断による心血管疾患が原因の入院までの期間の解析結果は，全原因入院の初回発現までの期間の結果と一致し，その発現率（/100 years at risk）は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった（HR 0.43，95% CI：0.28～0.68，表 2.1.4.2.5: 1）。

2.1.4.2.6　　腎アウトカム（日本人集団）

腎臓に関連した評価項目の日本人患者での結果を表 2.1.4.2.6: 1 に示す。

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

表 2.1.4.2.6: 1　腎イベントの初回発現までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）ーRS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)
Patients with the composite renal endpoint, N (%)	5 (4.1)	1 (0.7)
Sustained eGFR reduction ≥40% as the first event	5 (4.1)	1 (0.7)
Sustained eGFR <15 mL/min/1.73m^2 (baseline ≥30) or <10 mL/min/1.73m^2 (baseline <30) as the first event	0	0
Chronic dialysis as the first event	0	0
Renal transplant as the first event	0	0
Incidence rate per 100 years at risk	3.06	0.56
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC
Patients with CV death or the composite renal endpoint, N (%)	11 (9.0)	9 (6.3)
Incidence rate per 100 years at risk	6.68	5.01
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.75 (0.31,1.82)
Patients with CV death, HHF, or the composite renal endpoint, N (%)	38 (31.1)	24 (16.7)
Incidence rate per 100 years at risk	27.68	13.76
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.47 (0.28,0.79)
Patients with all-cause mortality or the composite renal endpoint, N (%)	11 (9.0)	13 (9.0)
Incidence rate per 100 years at risk	6.68	7.21
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		1.10 (0.49,2.47)
Patients with acute kidney injury (PT), N (%)	0	1 (0.7)
Incidence rate per 100 years at risk	0.00	0.50
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC
Patients with acute renal failure (SMQ)[1)] , N (%)	11/122 (9.0)	13/144 (9.0)
Incidence rate per 100 years at risk	6.57	6.95

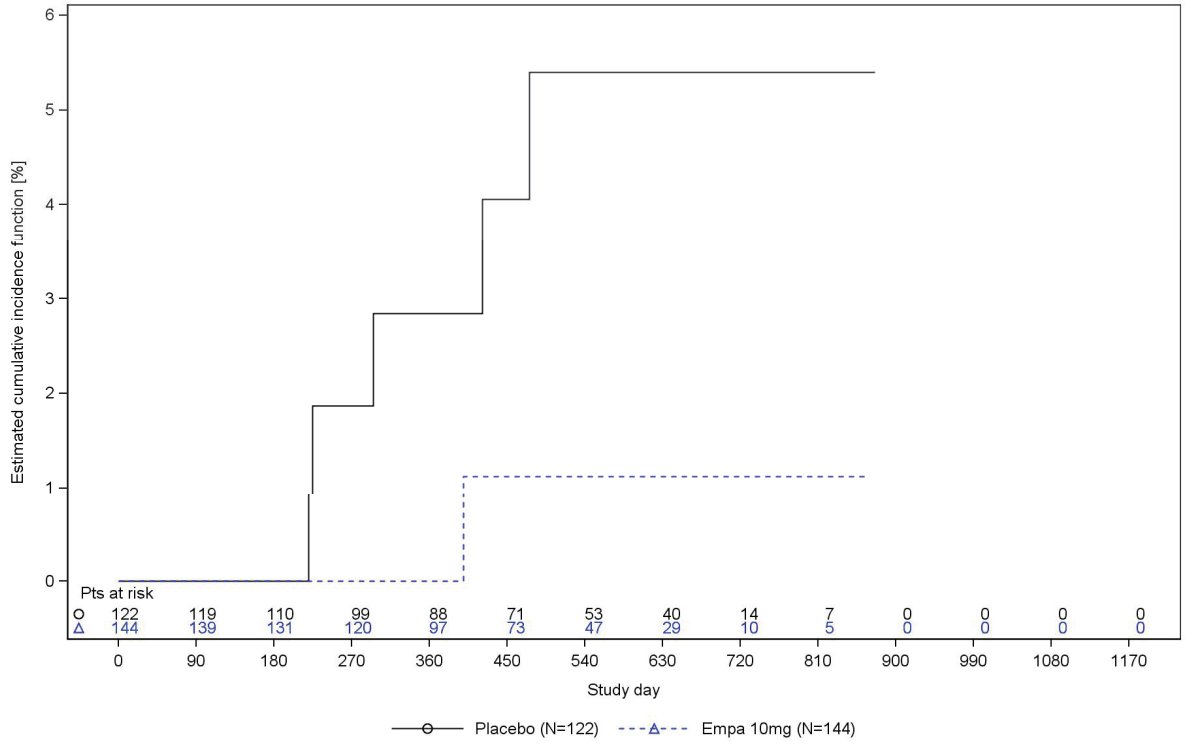
CI：信頼区間，CV：心血管，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院，NC：not calculated，PT：基本語，SMQ：MedDRA 標準検索式
腎の複合評価項目：慢性透析（1 週間に 2 回以上の頻度で 90 日以上），腎移植，eGFR のベースラインから 40%以上の持続的な低下，ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上の患者では 15 mL/min/1.73m^2 未満への持続的な低下，又はベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者では 10 mL/min/1.73m^2 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（p 値 not applicable），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。
1)　Treated Set 及び on-treatment データに基づく安全性解析の一部
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.1.2～3，4.2.4.15.1，4.2.4.16.1，4.2.4.17.1，4.2.4.18.1，4.3.2.1.3

腎の複合評価項目イベントの初回発現までの期間（副次評価項目）

腎の複合評価項目イベントは，日本人患者でエンパグリフロジン群 1 名（0.7%），プラセボ群 5 名（4.1%）に発現した（HR 算出されず，表 2.1.4.2.6: 1）。記録された腎イベントは，いずれの

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

患者も eGFR のベースラインから 40%以上の持続的な低下であった。腎の複合評価項目イベントの累積発現率を図 2.1.4.2.6: 1 に示す。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.1.1

図 2.1.4.2.6: 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）－RS（日本人集団）

心血管死又は腎の複合評価項目イベントまでの期間（その他の評価項目）

心血管死又は腎の複合評価項目イベントは，エンパグリフロジン群で 9 名（6.3%），プラセボ群で 11 名（9.0%）に発現した（HR 0.75，95% CI：0.31～1.82，表 2.1.4.2.6: 1）。

心血管死，HHF，又は腎の複合評価項目イベントまでの期間（その他の評価項目）

心血管死，HHF，又は腎の複合評価項目イベントは，エンパグリフロジン群で 24 名（16.7%），プラセボ群で 38 名（31.1%）に発現した。心血管死，HHF，又は腎の複合評価項目イベントのリスクは，プラセボに対してエンパグリフロジン投与により低下した（HR 0.47, 95% CI: 0.28～0.79，表 2.1.4.2.6: 1）。

全死因死亡又は腎の複合評価項目イベントまでの期間（その他の評価項目）

全死因死亡又は腎の複合評価項目イベントは，エンパグリフロジン群で 13 名（9.0%），プラセボ群で 11 名（9.0%）に発現した（HR 1.10，95% CI：0.49～2.47，表 2.1.4.2.6: 1）。

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

MedDRA 基本語に基づく急性腎障害までの期間（その他の評価項目）

MedDRA 基本語に基づく急性腎障害は，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（HR 算出されず，表 2.1.4.2.6: 1）。

SMQ に基づく急性腎不全の発現率（その他の評価項目）

SMQ に基づく急性腎不全は，日本人患者でエンパグリフロジン群 13 名（9.0%），プラセボ群 11 名（9.0%）に発現した（表 2.1.4.2.6: 1，［CTD 2.7.4_2.2.2.1 項］）。

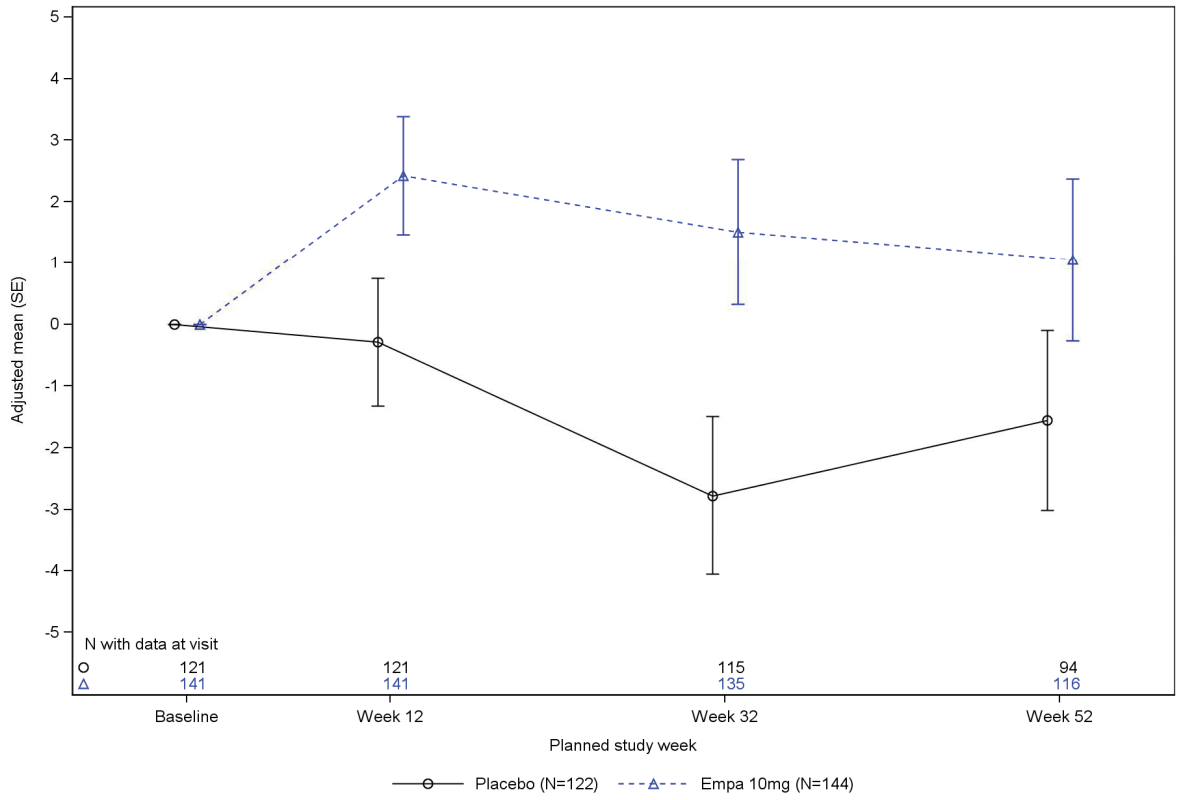
日本人患者の eGFR のベースラインからの変化については 2.1.4.2.2 項，アルブミン尿に関連した評価項目の結果については 2.1.4.3.8 項を参照のこと。

2.1.4.2.7　52 週時の KCCQ による患者報告アウトカム（日本人患者）

Clinical summary score（副次評価項目）

OC-OT を用いた MMRM 解析（TS に基づき，治験薬投与中の値のみを使用）の結果，KCCQ CSS はプラセボ群と比べてエンパグリフロジン群で改善する傾向が示された。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 ポイント（95% CI：−1.27～6.49）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.6.5］。ベースライン後の最初の評価時点（12 週時）で，CSS はプラセボ群と比べてエンパグリフロジン群で上昇傾向がみられ，その差は 52 週時までほぼ維持された（図 2.1.4.2.7: 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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.6.6

図 2.1.4.2.7: 1　KCCQ Clinical summary score のベースラインから 52 週時までの変化量の推移，MMRM（1245.121 試験）－TS（OC-OT）（日本人集団）

OC-AD を用いた MMRM 解析（RS に基づき，治験薬投与中及び off-treatment の両方のデータを使用，死亡した患者では死亡日以降に評価される予定のすべてのスコアを 0 として補完）の結果では，KCCQ CSS のベースラインからの平均変化量は，補完によりマイナスの値となったが，エンパグリフロジン群とプラセボ群の間には OC-OT 解析の結果と同様の差が認められた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.6.1］。

2.1.4.2.8　糖尿病に関連した評価項目（日本人集団）

前糖尿病患者における糖尿病発症までの期間（副次評価項目）

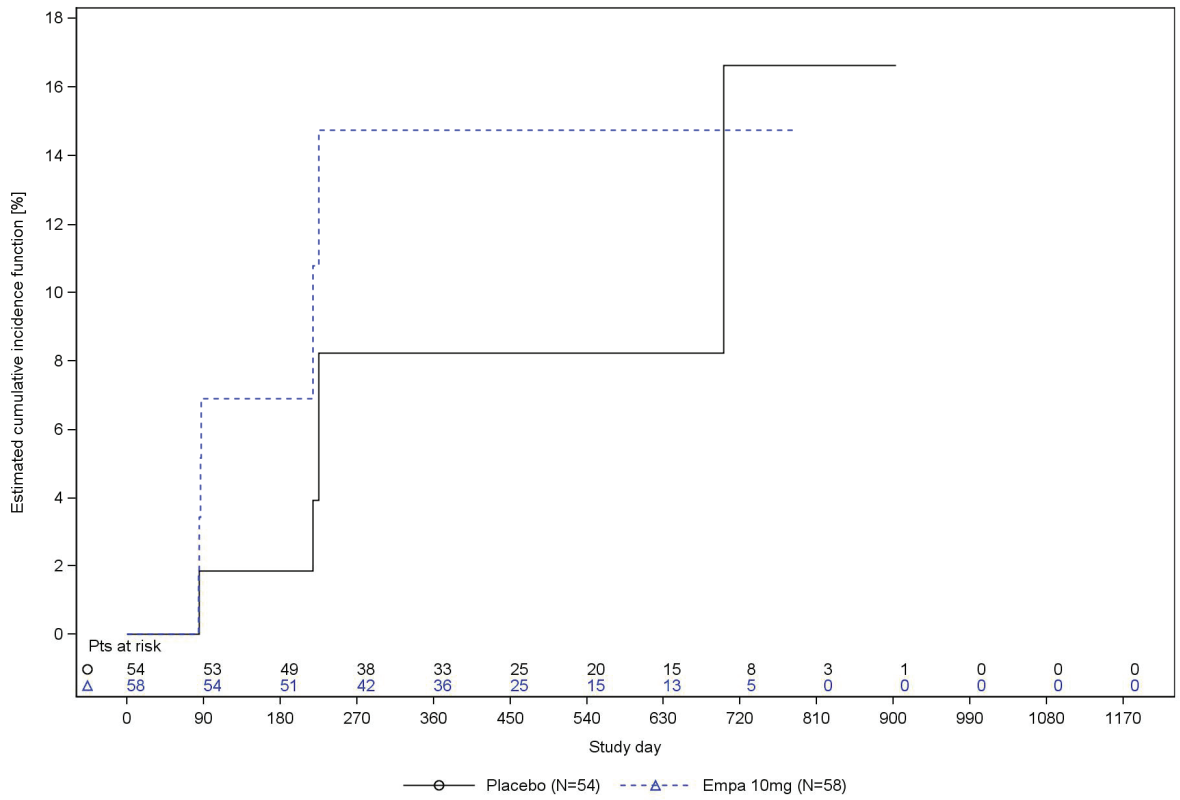
前糖尿病患者における糖尿病発症は，日本人患者ではエンパグリフロジン群で 58 名中 8 名（13.8%），プラセボ群で 54 名中 5 名（9.3%）に認められた（HR 算出されず，表 2.1.4.2.8: 1）。前糖尿病患者における糖尿病発症までの期間の推定累積発現率（全死因死亡を競合リスクとして考慮）を図 2.1.4.2.8: 1 に示す。

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

表 2.1.4.2.8: 1　前糖尿病患者における糖尿病発症までの期間（1245.121 試験）ーRS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	54 (100.0)	58 (100.0)
Patients with event, N (%)	5 (9.3)	8 (13.8)
Incidence rate per 100 years at risk	7.54	12.01
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC

Empa：エンパグリフロジン，NC：not calculated
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（p 値 not applicable），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_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.5.2



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.5.1

図 2.1.4.2.8: 1　前糖尿病患者における糖尿病発症までの期間，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（日本人集団）

2.1.4.3　その他の有効性評価項目（日本人集団）

2.1.4.3.1　その他の臨床アウトカムイベント（日本人集団）

その他の臨床アウトカムイベントの日本人患者での結果を表 2.1.4.3.1: 1 に示す。

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

表 2.1.4.3.1: 1　3-point MACE，心筋梗塞，脳卒中，TIA，及び心房細動までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	122 (100.0)	144 (100.0)
Patients with 3-point MACE, N (%)	8 (6.6)	14 (9.7)
Incidence rate per 100 years at risk	4.38	7.13
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		1.73 (0.72,4.17)
Patients with MI (fatal or non-fatal), N (%)	1 (0.8)	0
Incidence rate per 100 years at risk	0.55	0.00
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC
Patients with CV death or non-fatal MI, N (%)	8 (6.6)	8 (5.6)
Incidence rate per 100 years at risk	4.38	3.98
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.93 (0.34,2.51)
Patients with stroke (fatal or non-fatal), N (%)	0	6 (4.2)
Ischaemic	0	4 (2.8)
Haemorrhagic	0	2 (1.4)
Unclassified	0	0
Incidence rate per 100 years at risk	0.00	3.06
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC
Patients with CV death or non-fatal stroke, N (%)	7 (5.7)	14 (9.7)
Incidence rate per 100 years at risk	3.82	7.13
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		1.94 (0.78,4.87)
Patients with TIA, N (%)	2 (1.6)	0
Incidence rate per 100 years at risk	1.09	0.00
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC
Patients without baseline or history of Afib[1)]	66 (100.0)	82 (100.0)
Patients with new onset of atrial fibrillation as ECG findings or as AEs, N (%)	4 (6.1)	2 (2.4)
Incidence rate per 100 years at risk	4.13	1.81
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC

AE : 有害事象，Afib : 心房細動，CI : 信頼区間，CV : 心血管，ECG : 心電図，Empa : エンパグリフロジン，MACE : 主要有害心血管イベント，MI : 心筋梗塞，NC : not calculated，TIA : 一過性脳虚血発作
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（p 値 not applicable），性別，ベースラインの LVEF，及び投与群を因子として含めた。
1)　治験担当医師の報告による病歴又はベースラインの心電図所見
引用元 : CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.1.1，4.2.4.4.1，4.2.4.5.1，4.2.4.6.1，4.2.4.7.1，4.2.4.9.1，4.2.4.10.1，4.2.4.11.1

心筋梗塞（致死性又は非致死性）は，日本人患者でプラセボ群でのみ 1 名（0.8%）に発現した（HR 算出されず）。脳卒中（致死性又は非致死性）は，日本人患者でエンパグリフロジン群の 6 名（4.2%）に発現し，プラセボ群では発現はなかった（HR 算出されず）。また，TIA はプラセボ群でのみ 2 名（1.6%）に発現し，エンパグリフロジン群では発現はなかった（HR 算出されず）。

脳卒中が判定されたエンパグリフロジン群の 6 名のうち，4 名（患者#2392013001，2392013002，2392049001，2392067003）は虚血性，2 名（患者#2392019002，2392062002）は出血性であった［CTD

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

5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.2.6_Listing 4］。出血性脳卒中が報告された 2 名のうち 1 名（患者#2392062002）は外傷（外傷性骨折）を同時に発現していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.2.7_Listing 4］。いずれの脳卒中イベントも非致死性であった［5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.1.1］。

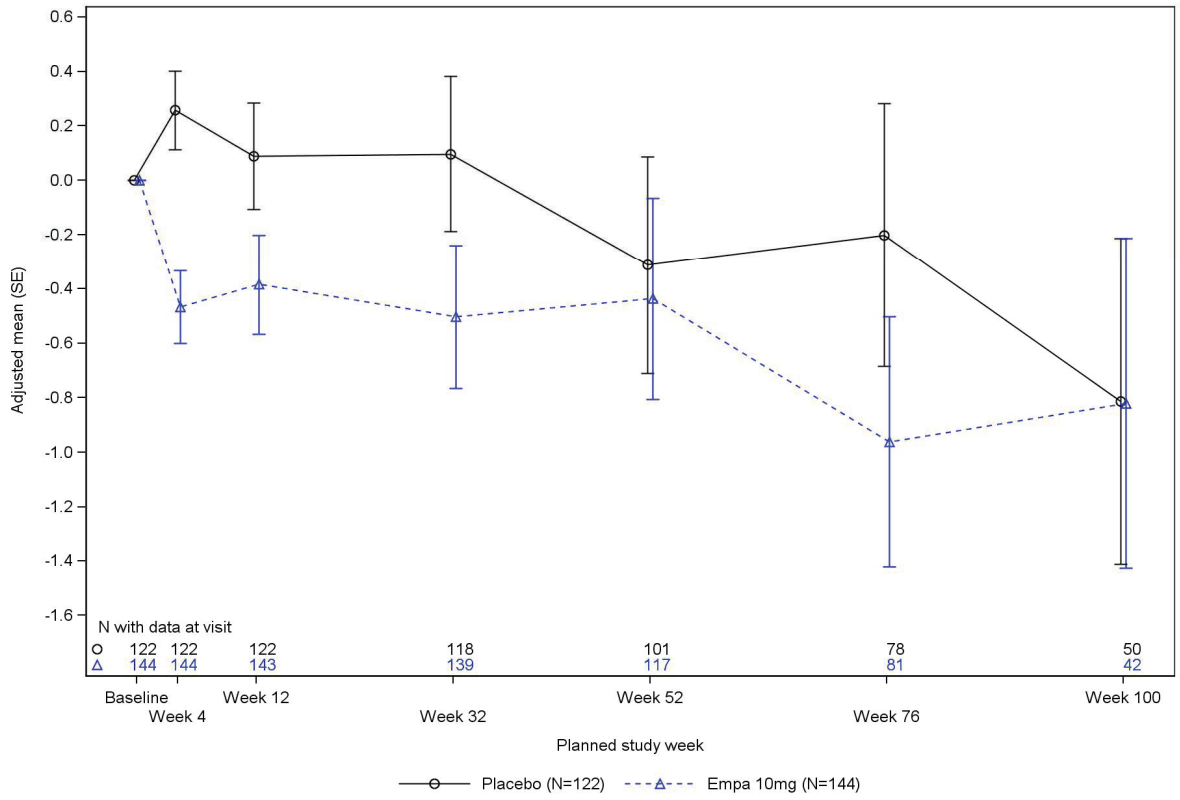
2.1.4.3.2 NYHA 心機能分類のベースラインからの変化（日本人集団）

日本人患者において，NYHA 心機能分類が 52 週時にベースラインと比べて改善した患者は，エンパグリフロジン群で 30 名（解析対象 119 名の 25.2%），プラセボ群で 23 名（解析対象 100 名の 23.0%）であった。52 週時に NYHA 心機能分類が悪化した患者は，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_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.31.1］。

2.1.4.3.3 体重のベースラインからの変化量（日本人集団）

日本人患者において，体重はエンパグリフロジン群では初期にわずかな減少がみられ，ベースラインからの調整平均変化量の群間差は 4 週時に−0.72 kg（95% CI：−1.11～−0.34）であった。しかし，投与群間の差は時間の経過とともに消失した（図 2.1.4.3.3: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.22.1］）。

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



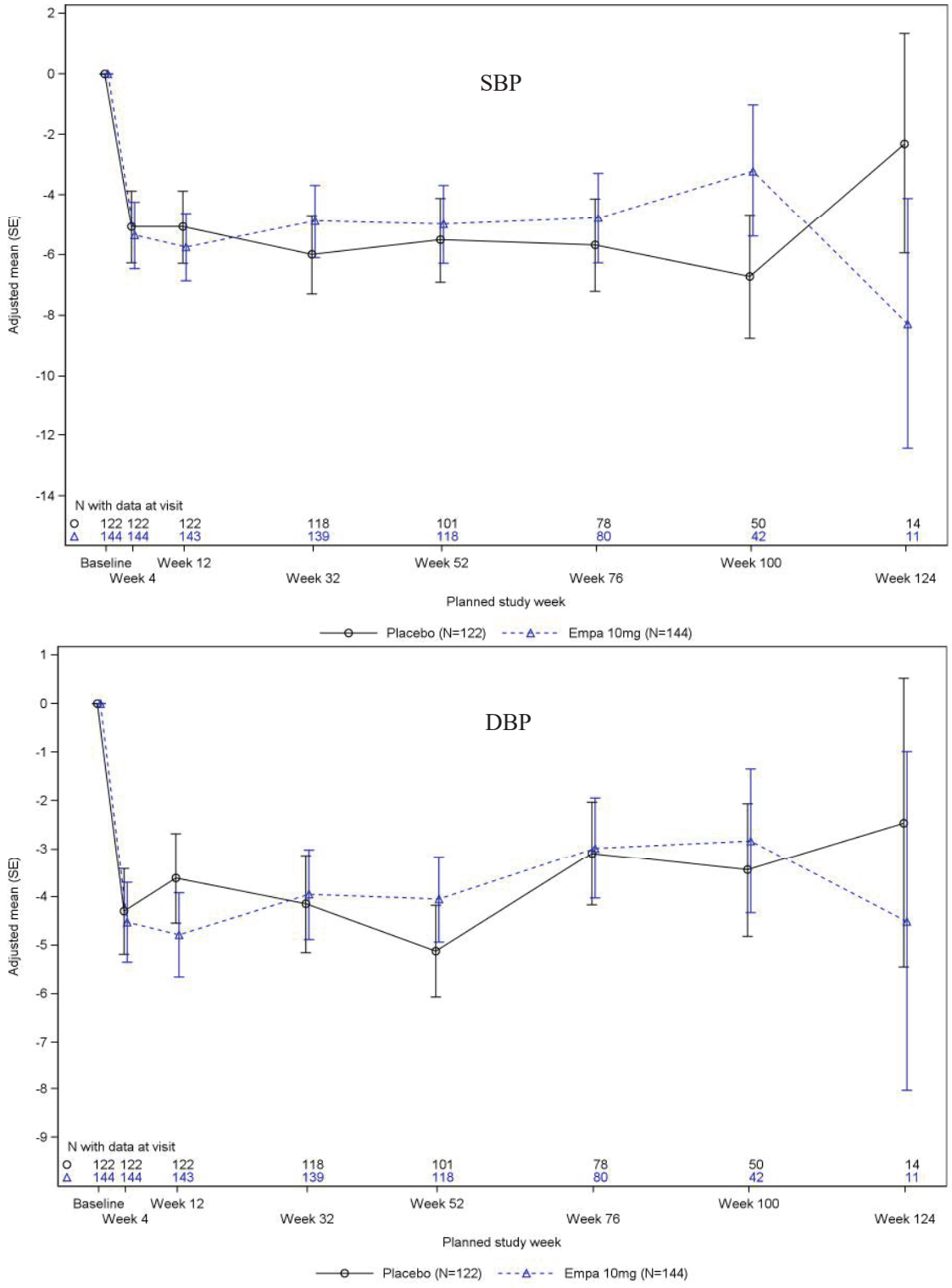
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.4.22.2

図 2.1.4.3.3: 1　体重[kg]のベースラインからの変化量, MMRM（1245.121 試験）－RS（OC-AD）（日本人集団）

2.1.4.3.4　血圧（SBP／DBP）のベースラインからの変化量（日本人集団）

血圧は初期に低下がみられたが，プラセボ群と比べてエンパグリフロジン群で大きな変化はなく, 52 週時のベースラインからの調整平均変化量の群間差は, SBP 0.5 mmHg（95% CI:−3.3～4.3）, DBP 1.1 mmHg（95% CI：−1.5～3.6）であった（図 2.1.4.3.4: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.23.1，4.2.4.24.1］）。

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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.4.23.2，4.2.4.24.2

図 2.1.4.3.4: 1　SBP（上段）及び DBP（下段）[mmHg] のベースラインからの変化量，MMRM（1245.121 試験）－RS（OC-AD）（日本人集団）

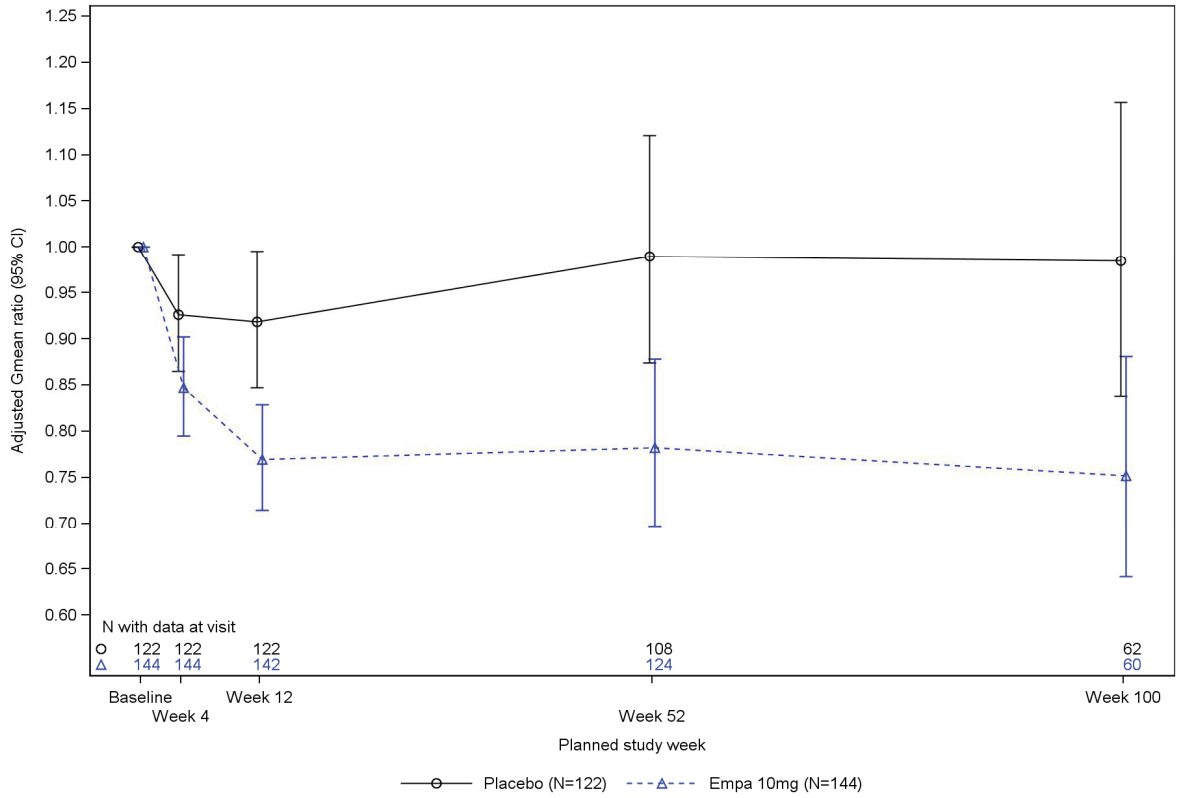
Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.4.3.5 心拍数のベースラインからの変化量（日本人集団）

エンパグリフロジン群及びプラセボ群ともに，心拍数に顕著な変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.4.4］。

2.1.4.3.6 NT-proBNP のベースラインからの変化量（日本人集団）

日本人患者において，エンパグリフロジン群では，プラセボ群と比較して 52 週時に 21%の NT-proBNP 値の相対的な低下が認められた。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相対的変化の調整 gMean 比は 0.79（95% CI：0.67～0.94）であった（図 2.1.4.3.6: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.25.1］）。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.4.25.2

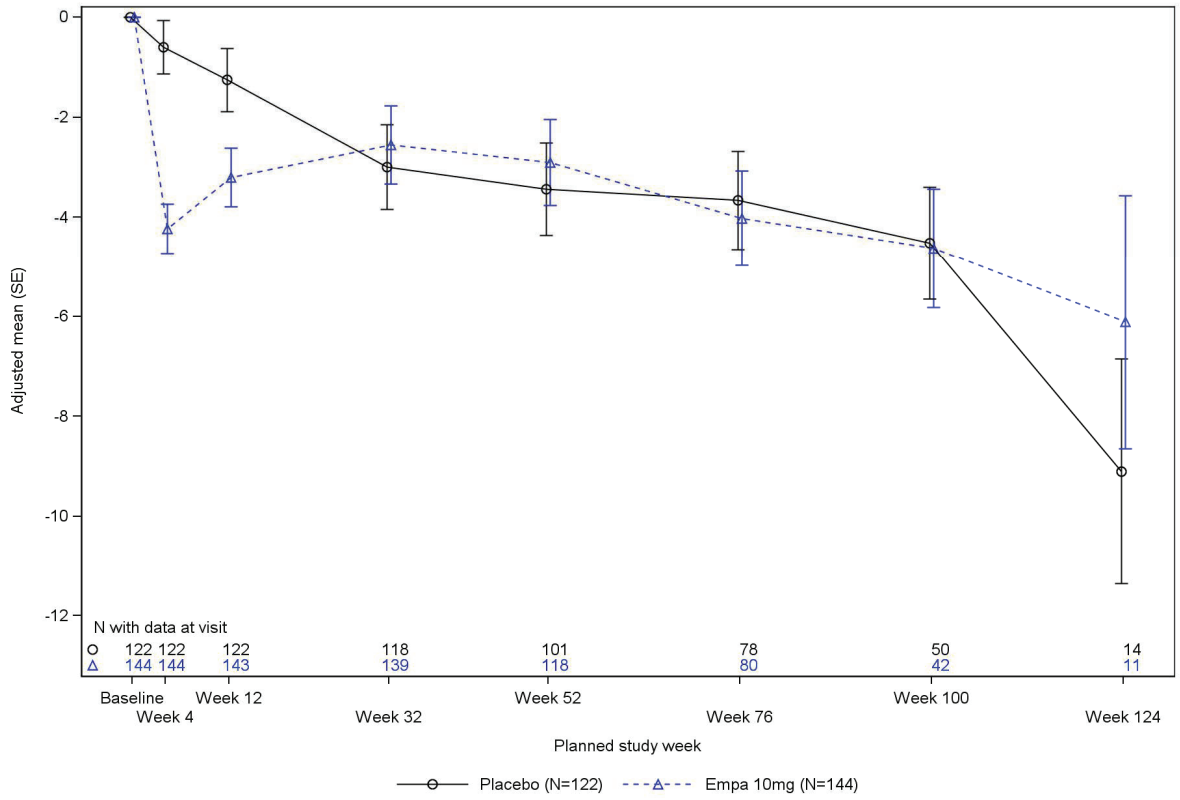
図 2.1.4.3.6: 1 NT-proBNP［pg/mL］のベースラインからの相対変化，MMRM（1245.121 試験）－RS（OC-AD）（日本人集団）

2.1.4.3.7 eGFR のベースラインからの変化（日本人集団）

日本人患者において，エンパグリフロジン群の平均 eGFR は初期に減少し，4 週時のベースラインからの調整平均変化量は−4.2 mL/min/1.73m^2（95% CI：−5.2，−3.3）であった。その後はプラセボ群より緩やかな減少が認められた。100 週時の eGFR のベースラインからの調整変化量はエンパグリフロジン群で−4.6 mL/min/1.73m^2（95% CI：−7.0～−2.3），プラセボ群で−4.5 mL/min/1.73m^2

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

（95% CI：−6.8～−2.3）であった（図 2.1.4.3.7: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.28.1］）。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.4.28.2

図 2.1.4.3.7: 1　EGFR (CKD-EPI)cr 値の経時推移の MMRM（1245.121 試験）－RS（OC-AD）（日本人集団）

日本人患者の eGFR の傾き解析の結果は 2.1.4.2.2 項，血清クレアチニンのベースラインからの変化量の結果は［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_16.1.13.2_Table 4.2.4.29.1］を参照。

2.1.4.3.8　アルブミン尿（日本人集団）

日本人患者では，正常アルブミン尿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で 10 名（8.0%），プラセボ群で 13 名（11.8%）に認められた（HR 0.66，95%CI：0.28～1.56）。顕性アルブミン尿から正常アルブミン尿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で 9 名（47.4%），プラセボ群で 4 名（33.3%）に認められた（HR 算出されず）。顕性又は微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への持続的な改善は両群で約 34%の患者に認められた（HR 1.30，95%CI：0.71～2.38）（表 2.1.4.3.8: 1）

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

表 2.1.4.3.8: 1 アルブミン尿の悪化又は改善までの期間，Cox 回帰（1245.121 試験）ーRS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Progression to macro-albuminuria, N analysed (%)	110 (100.0)	125 (100.0)
Patients with events, N (%)	13 (11.8)	10 (8.0)
Incidence rate per 100 years at risk	10.36	7.66
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.66 (0.28,1.56)
Sustained reversal from macro-albuminuria to normo- or micro-albuminuria, N analysed (%)	12 (100.0)	19 (100.0)
Patients with events, N (%)	4 (33.3)	9 (47.4)
Incidence rate per 100 years at risk	31.54	53.76
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC
Sustained reversal from macro- or micro-albuminuria to normo-albuminuria, N analysed (%)	64 (100.0)	73 (100.0)
Patients with events, N (%)	22 (34.4)	25 (34.2)
Incidence rate per 100 years at risk	37.08	40.80
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		1.30 (0.71, 2.38)

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，NC：not calculated
顕性アルブミン尿：UACR >300 mg/g, 微量アルブミン尿：UACR 30～300 mg/g, 正常アルブミン尿：UACR <30 mg/g。
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（p 値 not applicable），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。
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）。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.12.1，4.2.4.13.1，4.2.4.14.1

UACR 値の経時推移は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.27.1，Figure 4.2.4.27.2］を参照。

日本人患者の腎の複合評価項目イベントの結果については 2.1.4.2.6 項を参照。

2.2 1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験

本項では，主要評価項目である 3-point MACE，重要な副次評価項目である 4-point MACE に加えて，3-point MACE の構成要素である心血管死，心筋梗塞，脳卒中に関連する評価項目，並びに心不全に関連する評価項目について記載する。その他の評価項目の結果は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839］及び［CTD 2.7.6.1.2］を参照。

2.2.1 主要評価項目

主要評価項目は，判定された心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中（3-point MACE）のいずれかの初回発現までの期間であった。

3-point MACE イベントは，10 mg と 25 mg の用量を統合したエンパグリフロジン統合群で 490 名（10.5%），プラセボ群で 282 名（12.1%）に発現した。Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン統合群のハザード比は 0.86（95.02% CI：0.74～0.99）であり，プラセボ群に対するエンパグリフロジン統合群の優越性が示された（表 2.2.1: 1）。

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

表 2.2.1: 1　3-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（1245.25 試験）－TS

	Placebo	All empa
Analysed patients, N (100%)	2333	4687
Patients with event, N (%)	282 (12.1)	490 (10.5)
Incidence rate per 1000 years at risk	43.9	37.4
Hazard ratio vs. placebo	--	0.86
(95.02% CI) [1)]		(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
p−value for HR=1.0 (2-sided)		0.0382

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比
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 15.2.1.1: 1

3-point MACE の初回イベントまでの期間の Kaplan-Meier 推定［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.1.1: 1］は，非心血管死を競合リスクとして考慮した推定累積発現関数［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.1.2: 7～10］と一貫していた。

エンパグリフロジンの用量群（10 mg 群及び 25 mg 群）別の主要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で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 2.2.1: 2）。

表 2.2.1: 2　3-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（1245.25 試験）－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
Analysed patients, N (100%)	2333	2345	2342
Patients with event, N (%)	282 (12.1)	243 (10.4)	247 (10.5)
Incidence rate per 1000 years at risk	43.9	37.1	37.7
Hazard ratio 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

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比
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 15.2.1.1: 2

主要評価項目に関するすべての感度分析及び on-treatment 解析を含むその他の解析の結果は，いずれも ITT の原則に従った主解析結果と一致していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.1.2］。

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

3-point MACE の初回イベントの内訳から，3-point MACE の発現がエンパグリフロジン統合群で低かったのは，心血管死の発現が少なかったことに主に起因していることが示唆された（表 2.2.1: 3）。3-point MACE の各構成要素の初回イベントまでの期間の解析結果については，2.2.3.1～3 項を参照。

表 2.2.1: 3　　3-point MACE の初回イベントの内訳（1245.25 試験）－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All empa
Patients, N (100%)	2333	2345	2342	4687
Patients with 3-point MACE, N (%)	282 (12.1)	243 (10.4)	247 (10.5)	490 (10.5)
CV death	107 (4.6)	78 (3.3)	65 (2.8)	143 (3.1)
Non-fatal MI	120 (5.1)	92 (3.9)	116 (5.0)	208 (4.4)
Non-fatal stroke	55 (2.4)	75 (3.2)	67 (2.9)	142 (3.0)

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，MI：心筋梗塞
同日に発現した場合には，複数のイベントで患者がカウントされた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.3.1: 2

あらかじめ設定した背景因子別のサブグループ解析（年齢，性別，腎機能，血糖コントロール，併用薬）の結果は，全体集団の結果とおおむね一貫しており，不均質性が示唆された部分集団はわずかであった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.1.3］。

2.2.2　　重要な副次評価項目

重要な副次評価項目は，判定された心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は不安定狭心症による入院（4-point MACE）のいずれかの初回発現までの期間であった。

4-point MACE イベントは，エンパグリフロジン統合群で 599 名（12.8%），プラセボ群で 333 名（14.3%）に発現した。4-point MACE の初回イベントまでの期間の解析の結果，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群間で有意差は示されなかった（表 2.2.2: 1）。

表 2.2.2: 1　　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（1245.25 試験）－TS

	Placebo	All empa
Analysed patients, N (100%)	2333	4687
Patients with event, N (%)	333 (14.3)	599 (12.8)
Incidence rate per 1000 years at risk	52.5	46.4
Hazard ratio vs. placebo	--	0.89
(95.02% CI) [1)]		(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
p−value for HR=1.0 (2−sided)		0.0795

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比
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 15.2.2.1: 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用量群（10 mg 群及び 25 mg 群）別の探索的解析の結果は，エンパグリフロジン統合群で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 2.2.2: 2）。

表 2.2.2: 2 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（1245.25 試験）－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
Analysed patients, N (100%)	2333	2345	2342
Patients with event, N (%)	333 (14.3)	300 (12.8)	299 (12.8)
Incidence rate per 1000 years at risk	52.5	46.6	46.3
Hazard ratio 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，HR：ハザード比
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.2.1: 2

重要な副次評価項目に関するすべての感度分析の結果は，ITT の原則に従った主解析結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.2.1.2］。

2.2.3 副次評価項目及びその他の評価項目

2.2.3.1 心血管死に関連した評価項目

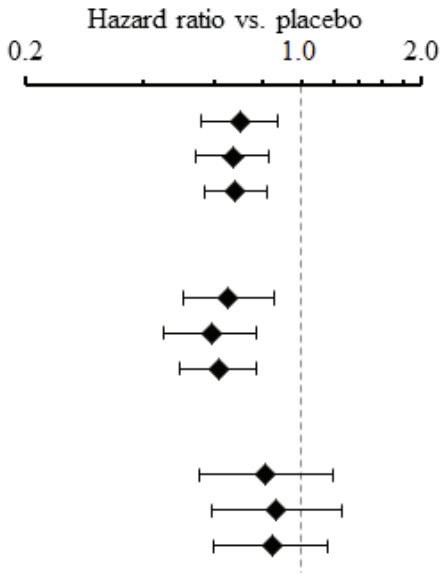
心血管死（その他の評価項目）及び全死因死亡（その他の評価項目）の発現リスクは，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より低かった。また，この結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫しており，用量群間で明らかな違いはみられなかった（表 2.2.3.1: 1）。

治験薬投与中（On-treatment）のアプローチを用いた追加解析の結果も，ITT の原則に従った主解析の結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.2.2］。

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

表 2.2.3.1: 1　死亡に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰（1245.25 試験）－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo HR	95% CI		Nominal p-value
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
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
Non-CV death						
Placebo	57 (2.4)	8.4	--	--	--	--
Empa 10 mg	47 (2.0)	6.8	0.81	0.55	1.20	0.2909
Empa 25 mg	50 (2.1)	7.2	0.86	0.59	1.26	0.4400
All empa	97 (2.1)	7.0	0.84	0.60	1.16	0.2852



CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 1～4，Table 15.2.4.1.5: 1～2

全死因死亡の多くは心血管死であり，最もよくみられた心血管死のカテゴリーは，臨床イベント委員会で評価不能な死亡を含む「その他の心血管死」（心血管死 309 名中 129 名），次いで「突然死」（91 名），及び「心不全の悪化」（30 名）であった。非心血管死でよくみられたのは，器官別大分類で「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（非心血管死 154 名中 69 名）及び「感染症および寄生虫症」（37 名）であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.3.1: 1，6］。

心血管死及び全死因死亡のイベント発現率は，試験開始直後からエンパグリフロジン統合群とプラセボ群で乖離し始め，試験期間中を通して維持された［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.4.1.5: 1，15.2.4.1.1: 1］。心血管死までの期間の Kaplan-Meier 推定は，非心血管死を競合リスクとして考慮した推定累積発現関数［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.4.1.1: 3～6］と一貫していた。

心血管死及び全死因死亡の背景因子別のサブグループ解析（年齢，性別，腎機能，血糖コントロール，ベースラインの薬物使用を含む）では，人種別及び地理的地域別を含むすべての部分集団で結果は一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.2.2，Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.16，7.4.1.20］。

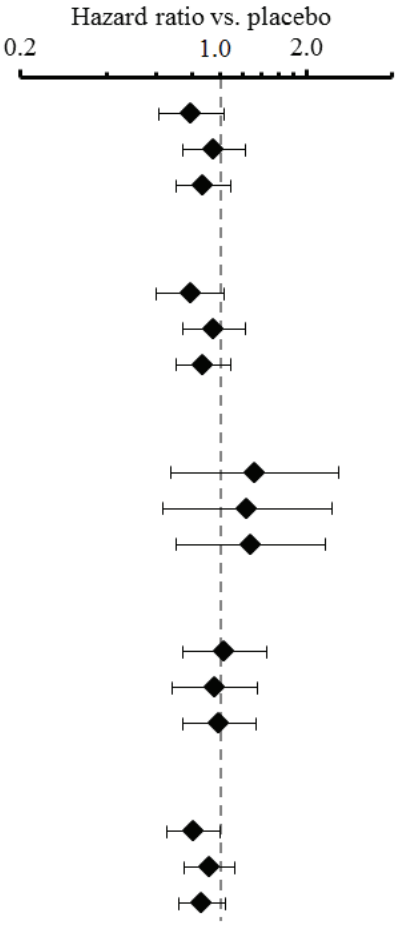
Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2.3.2 心筋梗塞に関連した評価項目

心筋梗塞に関連したすべての評価項目の発現リスクは，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群間で違いは認められなかった（表 2.2.3.2: 1）。治験薬投与中（On-treatment）のアプローチを用いた追加解析の結果も，ITT の原則に従った主解析の結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.2.3］。また，背景因子別の心筋梗塞（致死性／非致死性）のサブグループ解析の結果は部分集団間でおおむね一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.2.3.1，Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.26］。

表 2.2.3.2: 1 心筋梗塞に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰（1245.25 試験）－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo			
			HR	95% CI		Nominal p-value
MI (fatal/non-fatal) [1)]						
Placebo	126 (5.4)	19.3	--	--	--	--
Empa 10 mg	101 (4.3)	15.2	0.79	0.61	1.03	0.0852
Empa 25 mg	122 (5.2)	18.3	0.95	0.74	1.22	0.7141
All empa	223 (4.8)	16.8	0.87	0.70	1.09	0.2302
Non-fatal MI [1)]						
Placebo	121 (5.2)	18.5	--	--	--	--
Empa 10 mg	96 (4.1)	14.4	0.79	0.60	1.03	0.0769
Empa 25 mg	117 (5.0)	17.6	0.95	0.74	1.23	0.7114
All empa	213 (4.5)	16.0	0.87	0.70	1.09	0.2189
Silent MI [2)]						
Placebo	15 (1.2)	5.4	--	--	--	--
Empa 10 mg	19 (1.6)	7.1	1.32	0.67	2.60	0.4215
Empa 25 mg	19 (1.6)	7.0	1.24	0.63	2.45	0.5282
All empa	38 (1.6)	7.0	1.28	0.70	2.33	0.4172
Hospitalisation for unstable angina						
Placebo	66 (2.8)	10.0	--	--	--	--
Empa 10 mg	69 (2.9)	10.4	1.03	0.74	1.45	0.8509
Empa 25 mg	64 (2.7)	9.5	0.96	0.68	1.35	0.7981
All empa	133 (2.8)	10.0	0.99	0.74	1.34	0.9706
Coronary revascularization procedures						
Placebo	186 (8.0)	29.1	--	--	--	--
Empa 10 mg	154 (6.6)	23.5	0.81	0.65	1.00	0.0536
Empa 25 mg	175 (7.5)	26.7	0.92	0.75	1.13	0.4241
All empa	329 (7.0)	25.1	0.86	0.72	1.04	0.1135



CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比，MI：心筋梗塞
1） 非致死性心筋梗塞は，無症候性心筋梗塞を含まなかった。
2） 無症候性心筋梗塞は ECG 所見に基づくこととした。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.8: 1～2，15.2.4.1.2: 1～2，15.2.3.1: 1～2，15.2.4.1.4: 1～2，15.2.4.1.7: 1～2

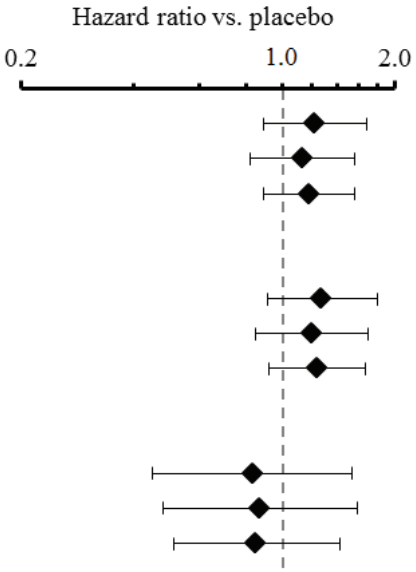
Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2.3.3 脳卒中に関連した評価項目

脳卒中（致死性又は非致死性），非致死性脳卒中，及び TIA の各評価項目（その他の評価項目）の発現リスクは, エンパグリフロジン統合群とプラセボ群間で大きな違いは認められなかった（表 2.2.3.3: 1）。脳卒中は，臨床イベント委員会により虚血性，出血性，又は評価不能に分類され，最も多かったカテゴリーは虚血性であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.3.1: 1］。

表 2.2.3.3: 1 脳血管疾患に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰（1245.25 試験）－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo			
			HR	95% CI		Nominal p-value
Stroke (fatal/non-fatal)						
Placebo	69 (3.0)	10.5	--	--	--	--
Empa 10 mg	85 (3.6)	12.7	1.22	0.89	1.68	0.2119
Empa 25 mg	79 (3.4)	11.8	1.13	0.82	1.56	0.4594
All empa	164 (3.5)	12.3	1.18	0.89	1.56	0.2567
Non-fatal stroke						
Placebo	60 (2.6)	9.1	--	--	--	--
Empa 10 mg	77 (3.3)	11.5	1.27	0.91	1.79	0.1593
Empa 25 mg	73 (3.1)	10.9	1.20	0.85	1.69	0.2954
All empa	150 (3.2)	11.2	1.24	0.92	1.67	0.1638
Transient ischaemic attack (TIA)						
Placebo	23 (1.0)	3.5	--	--	--	--
Empa 10 mg	19 (0.8)	2.8	0.83	0.45	1.53	0.5603
Empa 25 mg	20 (0.9)	2.9	0.87	0.48	1.58	0.6357
All empa	39 (0.8)	2.9	0.85	0.51	1.42	0.5368



CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.9: 1～2，15.2.4.1.3: 1～2，15.2.4.1.6: 1～2

脳卒中（致死性又は非致死性）の背景因子別のサブグループ解析（年齢，性別，腎機能，血糖コントロール，ベースラインの薬物使用を含む）では，ベースラインの HbA1c 及び地理的地域について交互作用の p 値が 0.05 未満であった。ベースラインの HbA1c≥8.5%の部分集団では，ベースラインの HbA1c<8.5%の部分集団や全体集団と比べてハザード比が高かった。また，地域別ではヨーロッパ地域でハザード比が高く，ラテンアメリカ地域でハザード比が低かったが，アジア地域での結果（HR 1.08，95% CI：0.60～1.95）は全体集団と一貫していた。なお，人種別のサブグループでは，不均質性は示唆されなかった。詳細は［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.2.4.1，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.24.3.3，7.4.1.24.6.3，7.4.1.24.8.3］を参照。

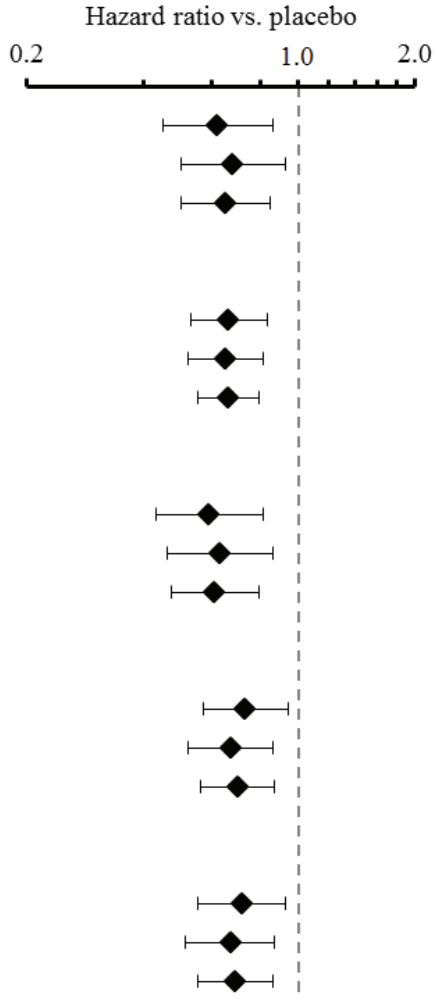
Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2.3.4 心不全に関連した評価項目

HHF（副次評価項目）及び心不全に関連した他の評価項目（その他の評価項目）のイベントの発現リスクは，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より低かった。この結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫しており，用量群間で明らかな違いはみられなかった（表 2.2.3.4: 1）。また，治験薬投与中（On-treatment）のデータに基づく追加解析の結果も，ITT の原則に従った主解析の結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.2.5］。

表 2.2.3.4: 1 心不全に関連したイベント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 (HHF)						
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
Heart failure requiring hospitalisation (HHF) or CV death (excluding fatal stroke) [1)]						
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 (HHF) or death from heart failure						
Placebo	104 (4.5)	15.8	--	--	--	--
Empa 10 mg	62 (2.6)	9.2	0.59	0.43	0.81	0.0010
Empa 25 mg	67 (2.9)	9.9	0.63	0.46	0.86	0.0034
All empa	129 (2.8)	9.6	0.61	0.47	0.79	0.0002
Cardiac failure based on SMQ [2)]						
Placebo	143 (6.1)	22.0	--	--	--	--
Empa 10 mg	106 (4.5)	15.9	0.73	0.57	0.94	0.0144
Empa 25 mg	98 (4.2)	14.6	0.67	0.52	0.86	0.0021
All empa	204 (4.4)	15.3	0.70	0.56	0.87	0.0010
Serious cardiac failure based on SMQ [2)]						
Placebo	136 (5.8)	20.9	--	--	--	--
Empa 10 mg	99 (4.2)	14.9	0.72	0.55	0.93	0.0117
Empa 25 mg	93 (4.0)	13.8	0.67	0.51	0.87	0.0025
All empa	192 (4.1)	14.4	0.69	0.55	0.86	0.0010



CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比，SMQ：MedDRA 標準検索式
1） 致死性脳卒中を除く心血管死の評価項目は，エンパグリフロジン統合群で 156 名（3.3%），プラセボ群で 126 名（5.4%）に発現し，ハザード比は 0.61（95% CI：0.48～0.77；p<0.0001；post hoc）であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_ Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.28.2］。
2） MedDRA 標準検索式（SMQ）心不全（狭域）に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.3.2: 1～2，15.2.4.1.10: 1～2，15.2.4.1.12: 1～2，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.13.2，7.4.1.13.4，7.4.1.14.2，7.4.1.14.4

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

心不全に関連した評価項目のイベント発現率は，試験開始直後からエンパグリフロジン統合群とプラセボ群で乖離し始め，試験期間中を通して維持された［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.3.2: 1，15.2.4.1.10: 1，15.2.4.1.12: 1; Appendix 16.1.9.2_Figure 7.4.1.13.1，7.4.1.14.1］。HHF の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 推定は，全死亡を競合リスクとして考慮した推定累積発現関数［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.3.2: 3～6］と一貫していた。

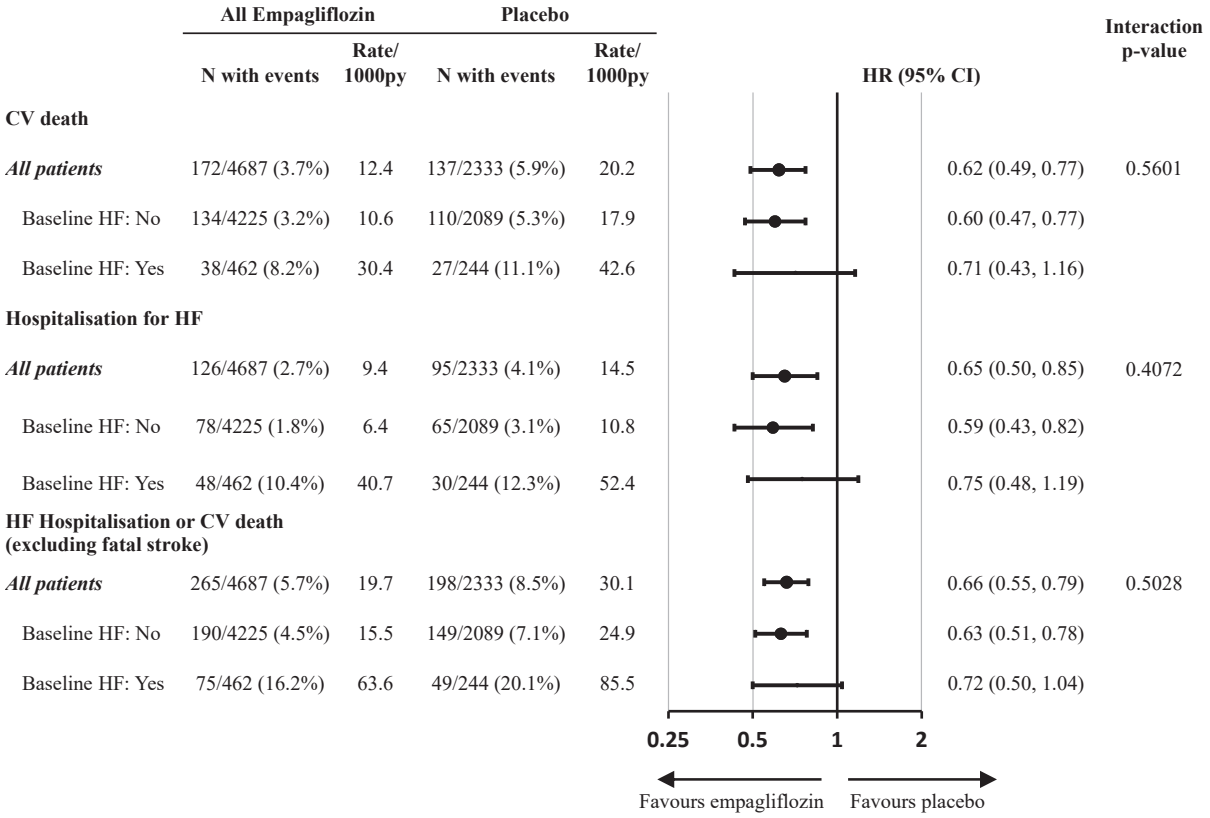
HHF（副次評価項目）及び HHF 又は心血管死（致死性脳卒中を除く）の複合評価項目（その他の評価項目）の背景因子別のサブグループ解析（年齢，性別，腎機能，血糖コントロール，ベースラインの利尿薬などの薬物使用を含む）の結果は，人種別及び地理的地域別を含むすべての部分集団で一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.2.5，Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.18，7.4.1.22］。

2.2.4 ベースラインで心不全を合併していた集団

1245.25 試験において，ベースラインで心不全（SMQ）を合併していた患者（706 名）では，非合併患者に比べて試験期間中の心血管死，HHF，及び HHF 又は心血管死（致死性脳卒中を除く）の複合評価項目の発現率が 2～6 倍程度高かった［CTD 5.4-04_P16-01253］。

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みられ，全体集団と一貫していた（図 2.2.4: 1）。

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, 15.2.4.1.10: 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

図 2.2.4: 1　ベースラインでの心不全合併の有無別の心血管死及び心不全関連イベント発現までの期間，Cox 回帰（1245.25 試験）－TS

2.2.5　日本人集団の結果

1245.25 試験の Treated Set に含められた日本人患者は 83 名と少なく（全体集団の 1.2%），追跡期間の中央値は 2.15 年と全体集団（3.15 年）に比べて短かった。このため，各評価項目のイベント数が少なく，日本人患者のみで意味のある評価を行うことは困難であった。

主な評価項目の日本人での結果を，アジア人の部分集団（1517 名，全体集団の 21.6%），東アジアの部分集団（586 名，全体集団の 8.3%）と比較する形で表 2.2.5: 1 及び表 2.2.5: 2 に示した。

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

表 2.2.5: 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（試験全体集団，アジア人集団，東アジア集団，及び日本人集団）

Endpoint	n event / n analysed (%), Incidence/1000 p-y		HR	(95% CI)
	Placebo	Empagliflozin		
3-point MACE				
Overall	282/2333 (12.1), 43.9	490/4687 (10.5), 37.4	0.86	(0.74, 0.99)
Asian (race)	58/511 (11.4), 39.0	79/1006 (7.9), 26.6	0.68	(0.48, 0.95)
East Asian	17/189 (9.0), 31.5	23/397 (5.8), 19.9	0.61	(0.32, 1.17)
Japanese	1/21 (4.8), 23.3	5/62 (8.1), 40.5	NC	NC
4-point MACE				
Overall	333/2333 (14.3), 52.5	599/4687 (12.8), 46.4	0.89	(0.78, 1.01)
Asian (race)	69/511 (13.5), 47.1	101/1006 (10.0), 34.5	0.73	(0.54, 1.00)
East Asian	23/189 (12.2), 43.5	32/397 (8.1), 28.1	0.68	(0.39, 1.19)
Japanese	1/21 (4.8), 23.3	5/62 (8.1), 40.5	NC	NC

CI：信頼区間，HR：ハザード比，MACE：主要有害心血管イベント
NC：not calculated（イベント数が少ない場合，Cox regression model を用いた解析は行われなかった）
Asian (race)：地域にかかわらず，アジア人として登録された患者での解析（人種別のサブグループ解析より）
East Asian：香港，台湾，韓国，及び日本からアジア人として登録された患者での解析（サブセット解析）
Japanese：日本からアジア人として登録された患者での解析（サブセット解析）
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.1.1: 1, 15.2.1.3.1.3: 1, 15.2.2.1: 1, 15.2.2.3.1.3: 1, Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.2.1.2，11.3.2.2.2，11.7.2.1.2，11.7.2.2.2

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

表 2.2.5: 2 心血管死，心筋梗塞，脳卒中，及び心不全関連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（試験全体集団，アジア人集団，東アジア集団，及び日本人集団）

Endpoint	n event / n analysed (%), Incidence/1000 p-y		HR	(95% CI)
	Placebo	Empagliflozin		
All cause mortality				
Overall	194/2333 (8.3), 28.6	269/4687 (5.7), 19.4	0.68	(0.57, 0.82)
Asian (race)	32/511 (6.3), 20.7	41/1006 (4.1), 13.2	0.64	(0.40, 1.01)
East Asian	7/189 (3.7), 12.6	11/397 (2.8), 9.3	0.83	(0.31, 2.22)
Japanese	2/21 (9.5), 46.6	4/62 (6.5), 31.3	NC	NC
CV death				
Overall	137/2333 (5.9), 20.2	172/4687 (3.7), 12.4	0.62	(0.49, 0.77)
Asian (race)	25/511 (4.9), 16.1	22/1006 (2.2), 7.1	0.44	(0.25, 0.78)
East Asian	5/189 (2.6), 9.0	5/397 (1.3), 4.2	NC	NC
Japanese	1/21(4.8), 23.3	2/62 (3.2), 15.6	NC	NC
MI (fatal/non-fatal)				
Overall	126/2333 (5.4), 19.3	223/4687 (4.8), 16.8	0.87	(0.70, 1.09)
Asian (race)	23/511 (4.5), 15.2	29/1006 (2.9), 9.6	0.62	(0.36, 1.08)
East Asian	8/189 (4.2), 14.6	9/397 (2.3), 7.7	0.44	(0.17, 1.16)
Japanese	0/21(0.0), 0.0	1/62 (1.6), 7.9	NC	NC
Non-fatal MI				
Overall	121/2333 (5.2), 18.5	213/4687 (4.5), 16.0	0.87	(0.70, 1.09)
Asian (race)	22/511 (4.3), 14.6	29/1006 (2.9), 9.6	0.65	(0.37, 1.13)
East Asian	8/189 (4.2), 14.6	9/397 (2.3), 7.7	0.44	(0.17, 1.16)
Japanese	0/21 (0.0), 0.0	1/62 (1.6), 7.9	NC	NC
Stroke (fatal/non-fatal)				
Overall	69/2333 (3.0), 10.5	164/4687 (3.5), 12.3	1.18	(0.89, 1.56)
Asian (race)	20/511 (3.9), 13.2	38/1006 (3.8), 12.6	0.95	(0.55, 1.64)
East Asian	8/189 (4.2), 14.6	12/397 (3.0), 10.3	0.84	(0.32, 2.16)
Japanese	0/21 (0.0), 0.0	4/62 (6.5), 32.1	NC	NC
Non-fatal stroke				
Overall	60/2333 (2.6), 9.1	150/4687 (3.2), 11.2	1.24	(0.92, 1.67)
Asian (race)	19/511 (3.7), 12.6	35/1006 (3.5), 11.6	0.92	(0.53, 1.62)
East Asian	8/189 (4.2), 14.6	11/397 (2.8), 9.4	0.76	(0.29, 2.01)
Japanese	0/21 (0.0), 0.0	3/62 (4.8), 24.1	NC	NC
Heart failure requiring hospitalisation				
Overall	95/2333 (4.1), 14.5	126/4687 (2.7), 9.4	0.65	(0.50, 0.85)
Asian (race)	16/511 (3.1), 10.5	22/1006 (2.2), 7.2	0.70	(0.37, 1.33)
East Asian	1/189 (0.5), 1.8	4/397 (1.0), 3.4	NC	NC
Japanese	0/21 (0.0), 0.0	1/62 (1.6), 7.8	NC	NC
Heart failure requiring hospitalization or CV death (excluding fatal stroke)				
Overall	198/2333 (8.5), 30.1	265/4687 (5.7), 19.7	0.66	(0.55, 0.79)
Asian (race)	35/511 (6.8), 22.9	39/1006 (3.9), 12.8	0.57	(0.36, 0.89)
East Asian	4./189 (2.1), 7.2	8/397 (2.0), 6.8	NC	NC
Japanese	1/21 (4.8), 23.3	2/62 (3.2), 15.6	NC	NC

CI：信頼区間，CV：心血管，HR：ハザード比，MI：心筋梗塞
NC：not calculated（イベント数が少ない場合，Cox regression model を用いた解析は行われなかった）

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

Asian (race)：地域にかかわらず，アジア人として登録された患者での解析（人種別のサブグループ解析より）
East Asian：香港，台湾，韓国，及び日本からアジア人として登録された患者での解析（サブセット解析）
Japanese：日本からアジア人として登録された患者での解析（サブセット解析）
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: 1，15.2.4.1.2: 1，15.2.4.1.8: 1，15.2.4.1.3: 1，15.2.4.1.9: 1，15.2.4.1.10: 1，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.16.3.3，7.4.1.18.3.3，7.4.1.20.3.3，7.4.1.22.3.3，7.4.1.24.3.3，7.4.1.26.3.3，11.3.2.3.2.2，11.3.2.3.2.18，11.3.2.3.2.6，11.3.2.3.2.30，11.3.2.3.2.10，11.3.2.3.2.34，11.3.2.3.1.6，11.7.2.3.2.2，11.7.2.3.2.18，11.7.2.3.2.6，11.7.2.3.2.30，11.7.2.3.2.10，11.7.2.3.2.34，11.7.2.3.1.6，CTD 5.3.5.1-04_1245_0025conf-1610902_Table 13.3.2.5.5.3，13.3.2.5.6.3，RU1887_Table 83.1，83.2

ベースラインで心不全を合併していた日本人患者

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，評価が困難であった。

ベースラインで心不全を合併していた日本人患者の主な評価項目の結果を，ベースラインで心不全を合併していた集団全体（706 名），アジア人部分集団（77 名），及び東アジア部分集団（43 名）の結果と比較する形で表 2.2.5: 3 に示した。

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

表 2.2.5: 3　3-point MACE，心血管死，及び心不全関連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（ベースラインで心不全を合併していた集団全体，並びにそのアジア人部分集団，東アジア部分集団，及び日本人集団）

Endpoint	n event / n analysed (%), Incidence /1000 p-y		HR	(95% CI)
	Placebo	Empagliflozin		
3-point MACE				
•Overall	45/244 (18.4), 77.4	78/462 (16.9), 66.7	0.86	(0.60, 1.25)
•Asian (race)	3/25 (12.0), 44.4	7/52 (13.5), 51.7	NC	NC
•East Asian	0/7 (0.0), 0.0	3/36 (8.3), 29.5	NC	NC
•Japanese	0/1 (0.0), 0.0	1/8 (12.5), 59.4	NC	NC
CV death				
•Overall	27/244 (11.1), 42.6	38/462 (8.2), 30.4	0.74	(0.45, 1.21)
•Asian (race)	2/25 (8.0), 28.6	2/52 (3.8), 13.8	NC	NC
•East Asian	0/7 (0.0), 0.0	1/36 (2.8), 9.7	NC	NC
•Japanese	0/1 (0.0), 0.0	0/8 (0.0), 0.0	NC	NC
Hospitalization for Heart Failure				
•Overall	30/244 (12.3), 52.4	48/462 (10.4), 40.7	0.77	(0.49, 1.22)
•Asian (race)	6/25 (24.0), 91.8	7/52 (13.5), 51.6	NC	NC
•East Asian	0/7 (0.0), 0.0	2/36 (5.6), 19.4	NC	NC
•Japanese	0/1 (0.0), 0.0	1/8 (12.5), 57.1	NC	NC
Hospitalization for Heart Failure or CV death (excl. fatal stroke)				
•Overall	49/244 (20.1), 85.5	75/462 (16.2), 63.6	0.75	(0.52, 1.08)
•Asian (race)	7/25 (28.0), 107.2	8/52 (15.4), 59.0	0.56	(0.20, 1.61)
•East Asian	0/7 (0.0), 0.0	3/36 (8.3), 29.0	NC	NC
•Japanese	0/1 (0.0), 0.0	1/8 (12.5), 57.1	NC	NC

CI：信頼区間，CV：心血管，HR：ハザード比，MACE：主要有害心血管イベント
NC：not calculated（イベント数が少ない場合，Cox regression model を用いた解析は行われなかった）
Overall：ベースラインで心不全を合併していた集団（サブセット解析）
Asian (race)：地域にかかわらず，アジア人として登録された患者での解析（サブセット解析）
East Asian：香港，台湾，韓国，日本からアジア人として登録された患者での解析（サブセット解析）
Japanese：日本からアジア人として登録された患者での解析（サブセット解析）
引用元：CTD 5.3.5.1-04_RU1059_Table 4.1.2.1.1.1.1, 4.1.2.1.2.1.1, 4.1.2.1.3.1.1, 4.1.2.1.4.1.1, 4.1.2.2.1.1.1, 4.1.2.2.2.1.1, 4.1.2.2.3.1.1，4.1.2.2.4.1.1，RU1170_Table 73.1.2.1.1，73.1.2.2.1，73.1.2.3.1，73.1.2.4.1，73.1.3.1.1，73.1.3.2.1，73.1.3.3.1，73.1.3.4.1

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

1245.121（EMPEROR-reduced）試験と 1245.25（EMPA-REG OUTCOME）試験では，それぞれ対象とした患者及び試験の目的が異なっていたため，2 試験の併合解析は行わなかった。

3.1 試験対象集団

1245.121 試験及び 1245.25 試験の試験対象集団の特性は，1.4.1 項及び 1.4.2 項に試験ごとに記載した。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

1245.121 試験及び 1245.25 試験の有効性の結果は，2.1 項及び 2.2 項に試験ごとに記載した。

3.3 部分集団における結果の比較

サブグループ解析の結果は，2 項に記載した。

1245.121 試験では，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（糖尿病の状態など），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，結果は一貫しており，各部分集団のハザード比の点推定値は 1 未満であった。

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

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

慢性心不全患者に対する用法用量は，以下の結果に基づき，1 日 1 回 10 mg 投与とすることが適切と考えられた。

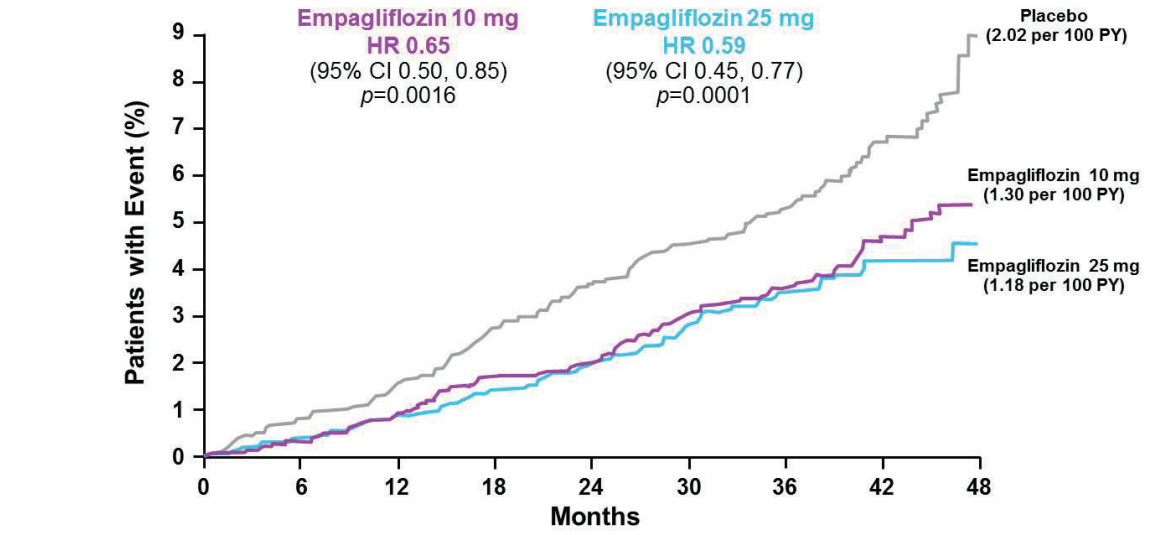
1) 心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした 1245.25 試験の結果，エンパグリフロジンによる心血管死，HHF，及び HHF 又は心血管死の複合評価項目のリスク低下は 10 mg と 25 mg で同程度であった。
2) 1245.25 試験の全体集団でみられた 1)の結果は，アジア人の部分集団及びベースラインで心不全を合併していた集団でも一貫していた。
3) 1245.25 試験のサブグループ解析の結果，エンパグリフロジンによる血糖降下と心血管リスク低下は，それぞれ主に独立した作用であることが示唆された。
4) 慢性心不全患者を対象とした 1245.121 試験の結果，10 mg の用量で心血管死又は HHF の発現リスクの低下が認められ，サブグループ解析の結果，その効果は糖尿病の合併の有無に依存しないことが確認された。さらに，このベネフィットは日本人集団でも全体集団と一貫した。

上記 4 点について以下に詳述する。

1) 心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした 1245.25 試験の結果，エンパグリフロジンによる心血管死，HHF，及び HHF 又は心血管死の複合評価項目のリスク低下は 10 mg と 25 mg で同程度であった。

心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした 1245.25 試験で，約 3 年間（中央値）の追跡期間の結果，心血管死（図 4: 1），HHF（図 4: 2），及び HHF 又は心血管死の複合評価項目（図 4: 3）のイベントの発現リスクは，エンパグリフロジン 10 mg 群と 25 mg 群でいずれもプラセボ群より低く，リスク低減の程度は，2 用量群間でほぼ同様であった。

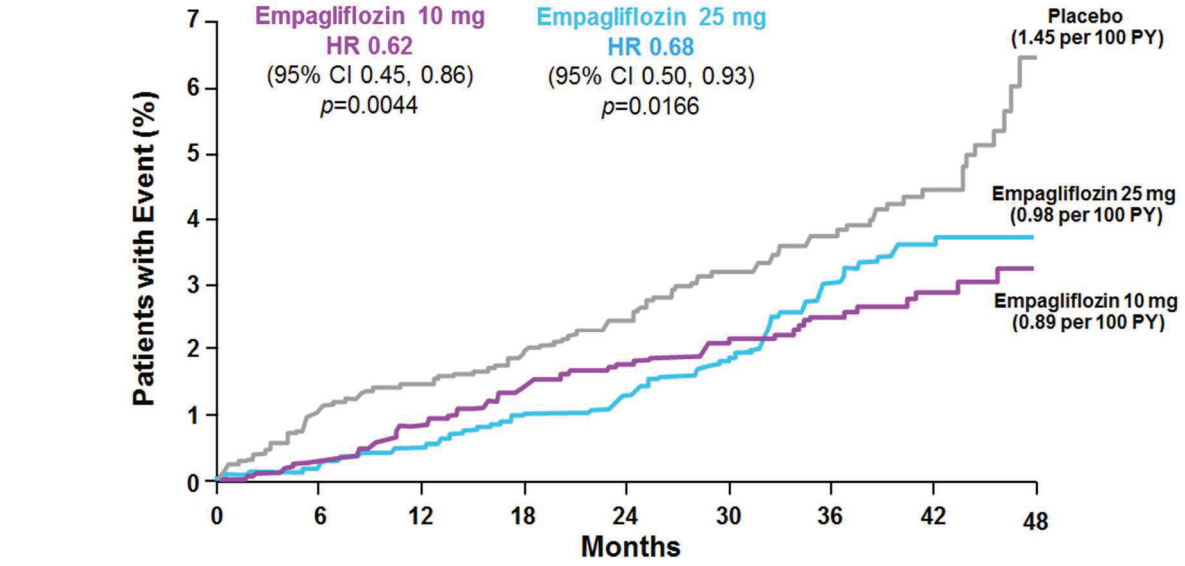
Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



No. of patients									
Empagliflozin 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
Empagliflozin 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 2，Figure 15.2.4.1.1: 2

図 4: 1　心血管死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（1245.25 試験）

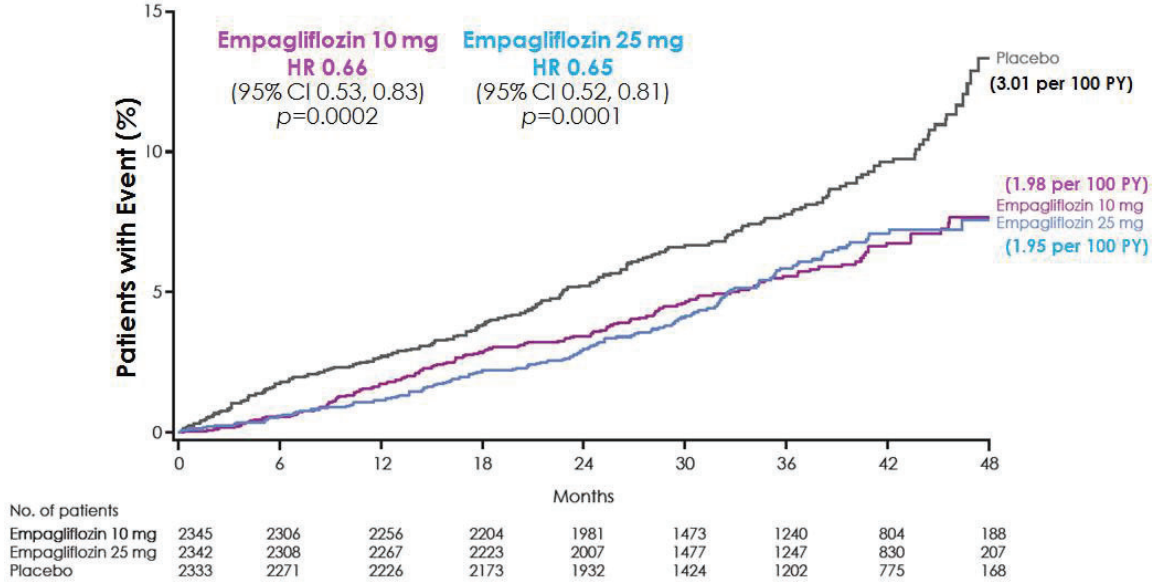


No. of patients									
Empagliflozin 10 mg	2345	2306	2256	2204	1981	1473	1240	804	188
Empagliflozin 25 mg	2342	2308	2267	2223	2007	1477	1247	830	207
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.3.2: 2，Figure 15.2.3.2: 2

図 4: 2　HHF 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（1245.25 試験）

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 15.2.4.1.10: 2，Figure 15.2.4.1.10: 2

図 4: 3　　HHF 又は心血管死（致死性脳卒中を除く）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（1245.25 試験）

2)　1245.25 試験の全体集団でみられた 1)の結果は，アジア人の部分集団及びベースラインで心不全を合併していた集団でも一貫していた。

1245.25 試験に組み入れられた日本人患者は 83 名と少なく，エンパグリフロジンによる心不全関連リスクの低下について日本人患者で意味のある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（全体の 21.6%）の部分集団では，心不全関連リスクの低下が一貫してみられ，10 mg 及び 25 mg の用量別でおおむね一貫した傾向がみられた（表 4: 1）。

これらの結果から，全体集団でみられたエンパグリフロジン 10 mg 及び 25 mg の結果は，日本人患者においても大きく乖離することはないと想定された。

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

表 4: 1 アジア人部分集団における心不全に関連した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

Endpoint Subgroup	Treatment	Analysed patients	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo		
					HR	**95% CI**	
CV death							
Asian (race)	Placebo	511	25 (4.9)	16.1	--	--	--
	Empa 10 mg	505	11 (2.2)	7.0	0.44	0.21	0.89
	Empa 25 mg	501	11 (2.2)	7.2	0.44	0.22	0.90
HHF							
Asian (race)	Placebo	511	16 (3.1)	10.5	--	--	--
	Empa 10 mg	505	12 (2.4)	7.8	0.73	0.35	1.55
	Empa 25 mg	501	10 (2.0)	6.7	0.65	0.30	1.44
HHFor CV death (excluding fatal stroke)							
Asian (race)	Placebo	511	35 (6.8)	22.9	--	--	--
	Empa 10 mg	505	20 (4.0)	13.0	0.57	0.33	0.99
	Empa 25 mg	501	19 (3.8)	12.7	0.56	0.32	0.98

CI：信頼区間，CV：心血管，HHF：心不全による入院，HR：ハザード比
Asian (race)：地域にかかわらず，アジア人として登録された患者での解析（人種別のサブグループ解析より）
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.16.3.5，7.4.1.18.3.5，7.4.1.22.3.5

また，2.2.4 項に示したとおり，エンパグリフロジンによる心不全関連リスクの低下は，ベースライン時の心不全合併の有無にかかわらず一貫しており，この結果はエンパグリフロジン 10 mg 群及び 25 mg 群の間でも一貫していた（表 4: 2）。

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

表 4: 2 ベースラインの心不全合併の有無別の心不全に関連した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

Subgroup Baseline Cardiac failure (SMQ)	Treatment	Analysed patients	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo			Interaction p-value
					HR	95% CI		
CV death								
Baseline HF:No	Placebo	2089	110 (5.3)	17.9	--	--	--	0.8213
	Empa 10 mg	2105	69 (3.3)	11.0	0.62	0.46	0.84	
	Empa 25 mg	2120	65 (3.1)	10.3	0.58	0.42	0.78	
Baseline HF:Yes	Placebo	244	27 (11.1)	42.6	--	--	--	
	Empa 10 mg	240	21 (8.8)	32.8	0.76	0.43	1.35	
	Empa 25 mg	222	17 (7.7)	28.0	0.65	0.35	1.19	
HHF								
Baseline HF:No	Placebo	2089	65 (3.1)	10.8	--	--	--	0.2985
	Empa 10 mg	2105	33 (1.6)	5.4	0.51	0.33	0.77	
	Empa 25 mg	2120	45 (2.1)	7.3	0.68	0.46	0.99	
Baseline HF:Yes	Placebo	244	30 (12.3)	52.4	--	--	--	
	Empa 10 mg	240	27 (11.3)	45.3	0.82	0.49	1.38	
	Empa 25 mg	222	21 (9.5)	36.1	0.68	0.39	1.19	
HHF or CV death (excluding fatal stroke)								
Baseline HF:No	Placebo	2089	149 (7.1)	24.9	--	--	--	0.3556
	Empa 10 mg	2105	90 (4.3)	14.7	0.60	0.46	0.78	
	Empa 25 mg	2120	100 (4.7)	16.2	0.65	0.51	0.84	
Baseline HF:Yes	Placebo	244	49 (20.1)	85.5	--	--	--	
	Empa 10 mg	240	43 (17.9)	72.2	0.81	0.54	1.23	
	Empa 25 mg	222	32 (14.4)	54.9	0.63	0.40	0.98	

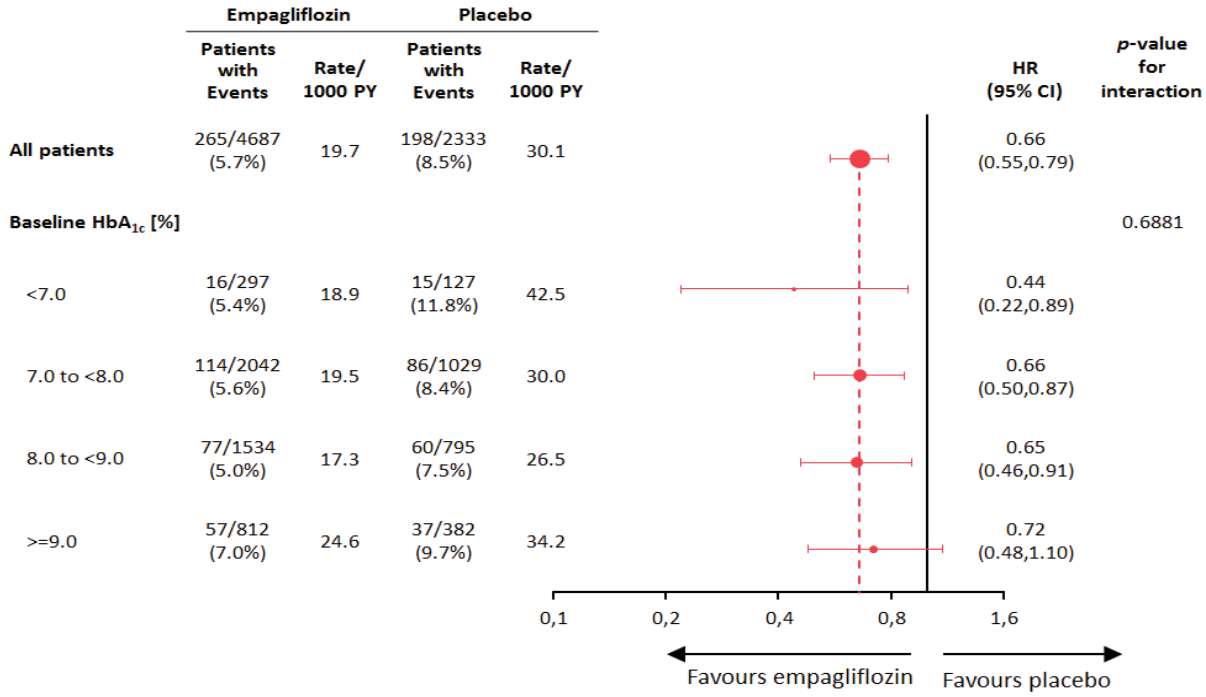
CI：信頼区間，CV：心血管，HF：心不全，HHF：心不全による入院，HR：ハザード比，SMQ：MedDRA 標準検索式
サブグループ解析は多重性の調整を行っていない。交互作用の p 値は名目上の p 値である。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.16.28.5，7.4.1.18.28.5，7.4.1.22.28.5

3) 1245.25 試験のサブグループ解析の結果，エンパグリフロジンによる血糖降下と心血管リスク低下は，それぞれ主に独立した作用であることが示唆された

1245.25 試験において，HHF 及び心血管死からなる複合評価項目のリスク低下に関して，ベースライン時の HbA1c カテゴリー（<7.0%，7.0 %以上 8.0%未満， 8.0%以上 9.0%未満，9.0%以上）別のサブグループ解析を行ったところ，いずれのカテゴリーでも全体集団の結果との間に大きな違いはなかった（図 4: 4）。

これらの結果は，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，ベースラインの血糖コントロールの状態に依存しないこと示唆するものと考えられた。

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



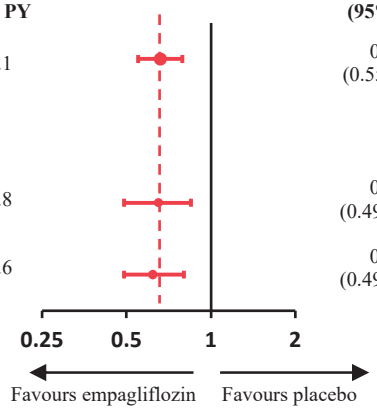
サブグループ解析は多重性の調整を行っていない。交互作用の p 値は名目上の p 値である。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.10: 1，CTD 5.3.5.1-04_RU0765_Table 96.1.1.5.4

図 4: 4　ベースラインの HbA1c カテゴリー別の HHF 又は心血管死（致死性脳卒中を除く）の初回発現までの期間，エンパグリフロジン統合群 vs. プラセボ群ーTS（1245.25 試験）

また，これに加え，試験期間を通じて HbA1c の減少がほとんどなかった（0.3%未満）又は HbA1c が増加した患者での HHF 及び心血管死（致死性脳卒中を除く）からなる複合評価項目のリスク低下は，HbA1c の減少が 0.3%以上の患者での結果と同等であった（図 4: 5）。

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

	Empagliflozin		Placebo			Interaction p-value
	N with events	Rate/ 1000 PY	N with events	Rate/ 1000 PY	HR (95% CI)	
All patients	265/4687 (5.7%)	19.7	198/2333 (8.5%)	30.1	0.66 (0.55, 0.79)	
HbA1c change from baseline						
Reduction of <0.3% or increase	104/2057 (5.1%)	17.6	101/1362 (7.4%)	26.8	0.65 (0.49, 0.85)	**0.8460**
Reduction of at least 0.3%	160/2628 (6.1%)	21.2	97/971 (10.0%)	34.6	0.62 (0.49, 0.80)	



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 15.2.4.1.10: 1，CTD 5.3.5.1-04_RU1899_Table 90.1

図 4: 5　ベースラインからの HbA1c の変化量別の HHF 又は心血管死（致死性脳卒中を除く）の初回発現までの期間，エンパグリフロジン統合群 vs. プラセボ群ーTS（1245.25 試験）

このように，心血管イベントリスクの改善の程度と血糖値（HbA1c）の改善の間に相関関係が存在しないことは，血糖コントロール以外の機序が心不全関連のアウトカムや心血管死を改善することに対する主要な役割を担っていることを示唆している。この結果及び他の臨床試験の結果［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，エンパグリフロジンの血糖降下作用と心血管リスク低下作用は，それぞれが主に独立した作用であることが示唆され，糖尿病患者でみられたエンパグリフロジンの心血管リスク低下作用は非糖尿病患者でも期待できると推察された。

上記 1）～3）に加えて，［CTD 2.7.4_2.3 項］に示したとおり，1245.25 試験では，心不全の合併の有無にかかわらず，エンパグリフロジンの忍容性は全般に良好であった。これらのことから，糖尿病の合併の有無にかかわらない慢性心不全患者を対象とした 1245.121（EMPEROR-reduced）試験及び 1245.110（EMPEROR-preserved）試験では，エンパグリフロジン 10 mg の用量が選択された。

4）　慢性心不全患者を対象とした 1245.121（EMPEROR-reduced）試験の結果，10 mg の用量で心血管死又は HHF の発現リスクの低下が認められ，サブグループ解析の結果，その効果は糖尿病の合併の有無に依存しないことが確認された。さらに，このベネフィットは日本人集団でも全体集団と一貫していた。

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

1245.121 試験の結果，エンパグリフロジン 10 mg は，駆出率が低下した慢性心不全患者の心血管死又は心不全による入院のリスク，及び心不全による入院（初回及び再発）のリスクを大きく低下させた（2.1.1 項及び 2.1.2.1 項）。さらに，eGFR の低下を遅延させ，腎保護効果を示した（2.1.2.2 項）。これらの効果は，2 型糖尿病合併の有無にかかわらず，また腎機能が低下した患者にも同様に認められ，また，日本人でも同様に認められた（2.1.4.1 項，2.1.4.2.1 項，2.1.4.2.2 項）。

さらに，エンパグリフロジン 10 mg の安全性は，これまでに知られているエンパグリフロジンの安全性プロファイルと一致し，日本人においても同様，良好な忍容性が確認された［CTD 2.7.4_2.1 項，2.2 項］。また，2 型糖尿病を合併していない慢性心不全患者や腎機能が低下している患者においても，エンパグリフロジン 10 mg の良好な忍容性が確認された［CTD 2.7.4_5.1.4 項，5.1.5 項］。

以上，エンパグリフロジン 10 mg の慢性心不全患者に対する高い有効性，及び糖尿病合併の有無や腎機能の程度にかかわらない慢性心不全患者に対する良好な忍容性から，日本人慢性心不全患者への用量として，エンパグリフロジン 10 mg は適切であると考えられた。

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

5. 効果の持続，耐薬性

1245.121 試験はイベント主導型試験であり，主要複合評価項目（心血管死又は HHF）及び重要な副次評価項目（HHF の発現［初回及び再発］，eGFR の傾き）により評価される心血管及び腎アウトカムに対するエンパグリフロジンの長期的な効果を評価するようにデザインされていた。追跡期間の中央値（Q1，Q3）は全体集団で 1.31 年（0.86，1.75），日本人集団で 1.46 年（1.02，1.90）であり，投与期間の中央値（Q1，Q3）は全体集団で 1.18 年（0.71，1.68），日本人集団で 1.44 年（1.00，1.82）であった（1.4.1.3 項，1.4.1.4.3 項）。心血管死又は初回 HHF の発現率及び HHF（初回及び再発）の発現率は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，試験期間を通して維持された（全体集団：2.1.1 項及び 2.1.2.1 項，日本人集団：2.1.4.1 項及び 2.1.4.2.1 項）。2 年以上追跡された患者の割合は全体集団で 14.1%，日本人集団で 20.3%であった（表 1.4.1.3: 1，表 1.4.1.4.3: 1）。eGFR の傾きの解析は，Treated Set に基づいて行われ，2 年以上治験薬の投与を受けた患者の割合は全体集団で 11.4%，日本人集団で 18.4%であった（表 1.4.1.3: 2，表 1.4.1.4.3: 2）。エンパグリフロジンによる効果は，この長い試験期間を通して持続されていた。