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：	2.7.4 臨床的安全性
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 5
1.　医薬品への曝露 7
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1　本臨床的安全性に含まれる臨床試験の概要 7
1.1.2　総括的安全性評価計画 8
1.1.2.1　ベースライン値の定義 8
1.1.2.2　解析対象集団 8
1.1.2.3　曝露期間の定義 8
1.1.2.4　有害事象の解析 8
1.1.2.5　臨床検査値の評価 14
1.1.2.6　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 14
1.2　全般的な曝露状況 15
1.2.1　全般的な曝露状況（1245.121 試験，全体集団） 15
1.2.2　全般的な曝露状況（1245.121 試験，日本人集団） 16
1.2.3　全般的な曝露状況（1245.25 試験） 17
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
1.3.1　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（1245.121 試験，全体集団） 17
1.3.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（1245.121 試験，日本人集団） 18
1.3.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（1245.25 試験） 18
2.　有害事象 19
2.1　有害事象の解析（1245.121 試験，全体集団） 19
2.1.1　有害事象の要約（1245.121 試験，全体集団） 19
2.1.1.1　比較的よくみられる有害事象（1245.121 試験，全体集団） 19
2.1.1.2　死亡及びその他の重篤な有害事象（1245.121 試験，全体集団） 30
2.1.2　特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象（1245.121 試験，全体集団） 36
2.1.2.1　腎機能低下（1245.121 試験，全体集団） 38
2.1.2.2　肝障害（1245.121 試験，全体集団） 39
2.1.2.3　ケトアシドーシス（1245.121 試験，全体集団） 42
2.1.2.4　下肢切断に至る事象（1245.121 試験，全体集団） 44
2.1.2.5　尿路感染（1245.121 試験，全体集団） 44
2.1.2.6　性器感染（1245.121 試験，全体集団） 46
2.1.2.7　体液量減少及び低血圧（1245.121 試験，全体集団） 48
2.1.2.8　低血糖事象（1245.121 試験，全体集団） 51
2.1.2.9　骨折（1245.121 試験，全体集団） 51

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

2.1.2.10 尿路の悪性腫瘍（1245.121 試験，全体集団） 52
2.1.2.11 尿路感染に起因しない敗血症 52
2.1.3 特定された副作用の概要 54
2.2 有害事象の解析（1245.121 試験，日本人集団） 54
2.2.1 有害事象の要約（1245.121 試験，日本人集団） 54
2.2.1.1 比較的よくみられる有害事象（1245.121 試験，日本人集団） 55
2.2.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象（1245.121 試験，日本人集団） 66
2.2.2 特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象（1245.121 試験，日本人集団） 74
2.2.2.1 腎機能低下（1245.121 試験，日本人集団） 76
2.2.2.2 肝障害（1245.121 試験，日本人集団） 77
2.2.2.3 ケトアシドーシス（1245.121 試験，日本人集団） 79
2.2.2.4 下肢切断に至る事象（1245.121 試験，日本人集団） 80
2.2.2.5 尿路感染（1245.121 試験，日本人集団） 80
2.2.2.6 性器感染（1245.121 試験，日本人集団） 82
2.2.2.7 体液量減少及び低血圧（1245.121 試験，日本人集団） 83
2.2.2.8 低血糖事象（1245.121 試験，日本人集団） 85
2.2.2.9 骨折（1245.121 試験，日本人集団） 86
2.2.2.10 尿路の悪性腫瘍（1245.121 試験，日本人集団） 87
2.2.2.11 尿路感染に起因しない敗血症 87
2.3 有害事象の解析（1245.25 試験） 87
2.3.1 有害事象の要約（1245.25 試験，全体集団） 87
2.3.1.1 比較的よくみられる有害事象（1245.25 試験，全体集団） 88
2.3.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象（1245.25 試験，全体集団） 95
2.3.2 特に注目すべき有害事象（AESI）（1245.25 試験，全体集団） 98
2.3.2.1 腎機能低下（1245.25 試験，全体集団） 101
2.3.2.2 肝障害（1245.25 試験，全体集団） 102
2.3.2.3 尿路感染（1245.25 試験，全体集団） 105
2.3.2.4 性器感染（1245.25 試験，全体集団） 106
2.3.2.5 低血糖事象（1245.25 試験，全体集団） 107
2.3.2.6 骨折（1245.25 試験，全体集団） 108
2.3.2.7 体液量減少（1245.25 試験，全体集団） 109
2.3.2.8 悪性腫瘍（1245.25 試験，全体集団） 110
2.3.2.9 過敏症（1245.25 試験，全体集団） 111
2.3.2.10 静脈塞栓及び血栓性有害事象（1245.25 試験，全体集団） 112
2.3.2.11 糖尿病性ケトアシドーシス（1245.25 試験，全体集団） 113
2.3.3 ベースラインで心不全を合併していた患者集団 114
2.3.4 日本人集団 116
2.4 個別有害事象の文章による説明 122
3. 臨床検査値の評価 123

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

3.1 臨床検査値の評価（1245.121 試験，全体集団）.....123
3.1.1 血液学的検査（1245.121 試験，全体集団）.....123
3.1.2 脂質（1245.121 試験，全体集団）.....125
3.1.3 その他（1245.121 試験，全体集団）.....128
3.2 臨床検査値の評価（1245.121 試験，日本人集団）.....130
3.2.1 血液学的検査（1245.121 試験，日本人集団）.....130
3.2.2 脂質（1245.121 試験，日本人集団）.....133
3.2.3 その他（1245.121 試験，日本人集団）.....134
3.3 臨床検査値の評価（1245.25 試験）.....136
3.3.1 血液学的検査（1245.25 試験，全体集団）.....136
3.3.2 脂質（1245.25 試験，全体集団）.....137
3.3.3 その他（1245.25 試験，全体集団）.....138
3.3.4 日本人集団の臨床検査値の評価（1245.25 試験）.....139
4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....141
4.1 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245.121 試験，全体集団）.....141
4.2 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245.121 試験，日本人集団）.....141
4.3 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245.25 試験）.141
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性（1245.121 試験）.....142
5.1 内因性要因（1245.121 試験）.....142
5.1.1 年齢（1245.121 試験）.....142
5.1.2 性別（1245.121 試験）.....146
5.1.3 人種（1245.121 試験）.....148
5.1.4 ベースラインの糖尿病の状態（1245.121 試験）.....149
5.1.5 ベースラインの eGFR 値（1245.121 試験）.....154
5.1.6 ベースラインの血圧（1245.121 試験）.....158
5.2 外因性要因（1245.121 試験）.....159
5.2.1 地域（1245.121 試験）.....159
5.2.2 ベースラインでの心不全治療薬の使用（1245.121 試験）.....160
5.3 薬物相互作用.....163
5.4 妊娠及び授乳時の使用.....163
5.5 過量投与.....164
5.6 薬物乱用.....164
5.7 離脱症状及び反跳現象.....164
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....164
6. 市販後データ.....165

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

略号一覧表

ACE	Agiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACEi	Angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BI	Boehringer Ingelheim	ベーリンガーインゲルハイム社
BIcMQ	BI-customised MedDRA query (used where SMQ is not available)	ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式（SMQ が存在しない場合に使用）
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CRF	Case report form	症例報告書
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
DILI	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
Empa	Empagliflozin	エンパグリフロジン
EMPA-REG OUTCOME®	Outcome trial of empagliflozin in patients with T2DM and established CV disease; trial 1245.25	
EMPEROR	Outcome trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure; EMPEROR-preserved: trial 1245.110; EMPEROR-reduced: trial 1245.121	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HbA1c	Glycated haemoglobin	糖化ヘモグロビン
HDL	High density lipoprotein	高比重リポ蛋白質
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
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポ蛋白質
LLA	Lower limb amputation	下肢切断
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
M	Male	男性
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MMRM	Mixed model repeated measures	反復測定混合モデル法
NA	Not analysed	解析せず
OC	Observed case	-
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
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィットリスク評価報告書
PT	Preferred term	基本語

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

pt-yrs	Patient-years	人・年
Q1		第 1 四分位数
Q3		第 3 四分位数
RBC	Red blood cells	赤血球
RS	Randomised set	ランダム化された集団
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
T2DM	Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
TIA	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作
TS	Treated Set	治験薬を投与された集団
TS-FU	Treated Set with follow-up	Treated Set のうち，フォローアップ来院が行われた集団
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
UTI	Urinary tract infection	尿路感染

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

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 本臨床的安全性に含まれる臨床試験の概要

慢性心不全患者におけるエンパグリフロジンの安全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: 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。1245.25 試験にはベースラインで心不全（狭域 MedDRA 標準検索式［SMQ］「cardiac failure（心不全）」に基づく，以下同様）を合併していた患者が含まれ，その患者集団の安全性データを本臨床的安全性の概要に含めた。

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。1245.121 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 の安全性を評価した。

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

表 1.1.1: 1 安全性を評価した試験

試験番号（実施地域）	試験デザイン	対象	投与群	安全性評価患者数（日本人）	投与期間	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	2017 年 4 月～2020 年 5 月（完了）	CTD 5.3.5.1-01 評価
			プラセボ	1863（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）（心不全 1)合併例 240［4］）	イベント主導型	2010 年 8 月～2015 年 4 月（完了）	CTD 5.3.5.1-02 評価
			Empa 25 mg	2342（31）（心不全 1)合併例 222［4］）			
			プラセボ	2333（21）（心不全 1)合併例 244［1］）			

CTD：コモンテクニカルドキュメント，Empa：エンパグリフロジン，SMQ：MedDRA 標準検索式，
1) 狭域 SMQ「cardiac failure（心不全）」に基づく。

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

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。

本臨床的安全性の概要では，1245.121 試験の結果を主に用い，全体集団の安全性データ（2.1 項，3.1 項，及び 4.1 項）に加えて，日本人集団の安全性データを 2.2 項，3.2 項，及び 4.2 項に示した。1245.25 試験は，全体集団の安全性データに加えて，ベースラインで心不全を合併していた患者集団及び日本人集団の安全性データを 2.3 項，3.3 項，及び 4.3 項に記載した。

1.1.2 総括的安全性評価計画

1.1.2.1 ベースライン値の定義

1245.121 試験及び 1245.25 試験で，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する。ただし，1245.121 試験では，血清クレアチニンのベースライン値は，測定値の変動を考慮して，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値と定義し，eGFR 値などのパラメータはこれに基づき算出した。

1.1.2.2 解析対象集団

1245.121 試験及び 1245.25 試験で，患者の内訳は，登録された患者集団（Screened Set）について要約した。安全性解析は，治験薬投与下（treatment-emergent）のデータに基づくことを原則として，ランダム化割付けされた治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者からなる Treated Set（TS）で行った。人口統計学的特性及びその他の特性は，1245.121 試験ではランダム化割付けされたすべての患者からなる Randomised Set（RS）について，1245.25 試験では Treated Set について記述的に要約した。

1.1.2.3 曝露期間の定義

1245.121 試験及び 1245.25 試験で，曝露期間（日）は，「治験薬の最後の投与日−最初の投与日+1」として算出した。これには一時的な休薬期間も含まれる。両試験ともに，一時的な休薬期間を除いた曝露期間の集計も行った。

1.1.2.4 有害事象の解析

有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。1245.121 試験では MedDRA の version 23.0，1245.25 試験では version 18.0 を用いた。

1245.121 試験及び 1245.25 試験で，治験薬の安全性評価は，ランダム化割付けされた投与群で行い，有害事象の解析は有害事象の件数ではなく，有害事象を発現した患者数に基づいて実施した。試験中に誤ってランダム化割付けとは異なる治験薬が投与された患者が有害事象を発現した場合，有害事象の発現時に実際に投与されていた治験薬によって投与群を定義して，別途要約表を作成することとした。

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

1245.121 試験及び 1245.25 試験で，有害事象の解析は治験薬投与中（on-treatment）の有害事象（治験薬の初回投与開始日から最終投与日の 7 日後までに発現した有害事象）に限定して行った。ただし，発現に遅延の可能性が考えられる有害事象として，肝障害は治験薬の最終投与後 30 日以内に入手したデータも解析した。また，1245.121 試験では骨折，尿路の悪性腫瘍及び下肢切断に至る事象，1245.25 試験では骨折及び悪性腫瘍は，各患者の治験終了日（最終来院日）までに入手したデータも解析した。さらに，1245.25 試験での悪性腫瘍は，累積曝露期間が 6 カ月以上の患者を対象に，累積曝露期間が 6 カ月に到達した時点から治験薬の最終投与後 30 日以内及び患者の治験終了日（最終来院日）までに入手したデータも解析した。

1245.121 試験及び 1245.25 試験で，有害事象は，曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率も算出した。有害事象のリスク期間（time at risk）は，該当する事象を発現した患者ではその発現日まで，発現しなかった患者では治験薬投与中（on-treatment）の期間の終わり（その前に死亡した場合は死亡日）までとした。

有害事象の標準的な解析（すべての有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された有害事象，程度別の有害事象）に加えて，1245.121 試験では医学的概念別に規定した特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象（specific AE）カテゴリーについて解析を行った。1245.25 試験でも，以下に示す AESI カテゴリーについて解析を行った。

特に注目すべき有害事象（AESI）

AESI として，1245.121 試験では治験実施計画書により，腎機能低下，肝障害，ケトアシドーシス，下肢切断に至る事象を定義した。1245.25 試験では治験実施計画書又は試験統計解析計画書により，低血糖事象，肝障害，腎機能低下，尿路感染，性器感染，体液量減少，骨折，悪性腫瘍，過敏性反応，静脈塞栓及び血栓，糖尿病性ケトアシドーシスを定義した（うち，腎機能低下と肝障害は治験実施計画書により AESI と定義）。治験実施計画書による AESI が発現した場合，治験担当医師は重篤な有害事象と同様の手順で治験依頼者の安全性部門に報告することとした。

AESI の治験実施計画書での定義を以下に示す。

<u>腎機能低下</u>

腎臓機能低下を，ベースライン値から 2 倍以上上昇した，基準値上限を超えるクレアチニン値と定義した。発現した AESI の腎機能低下は，実施医療機関の臨床指針に基づき，適切にフォローアップすることとした。

<u>肝障害</u>

肝障害は，ランダム化割付け後に認められた以下の肝機能検査値の変動と定義した。

- 同一の血液検体で測定された結果で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍以上の上昇かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の上昇，<u>及び／又は</u>

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

- アミノトランスフェラーゼ（ALT 及び／又は AST）の最大値が基準値上限の 5 倍以上の上昇

これらの臨床検査値は肝障害アラートを示すものであり，このような臨床検査値異常がみられた患者は，治験責任医師施設ファイルに保管されている「薬物性肝障害（DILI）チェックリスト」に従いフォローアップすることとした。

肝障害の臨床症状（黄疸，原因不明の脳症，原因不明の凝固障害，右上部腹痛など）が認められ，臨床検査値（ALT，AST，総ビリルビン）が入手できていない患者については，治験担当医師は，必要に応じて規定外に血液検査を実施し，必ずこれらの臨床検査値を確認することとした。臨床検査結果が肝障害アラートの基準を満たしていた場合，「DILI チェックリスト」に記載の手順に従うこととした。

ケトアシドーシス（1245.121 試験のみ）

代謝性アシドーシス，ケトアシドーシス，糖尿病性ケトアシドーシスが疑われる場合，診断が確定するか，患者が回復するまで，医学的判断及び臨床経過に従って詳細な検討を行うこととした。

エンパグリフロジンは，その作用機序により，糖尿病患者集団において，場合によっては非糖尿病患者集団においても，ケトアシドーシスの臨床症状を変化させ，より低い血中グルコース濃度でもケトアシドーシスが現れる可能性がある。これらの患者でのケトアシドーシスの診断は，動脈血 pH7.30 以下，血清重炭酸濃度 15 mmol/L 未満，及び血清 β-ヒドロキシ酪酸濃度の測定に基づき確定することができる。また，ケトアシドーシスの診断を裏付けることができる他の診断基準には，尿中ケトン体や 10 mmol/L を超えるアニオンギャップがある。

治験担当医師は，ケトアシドーシスの診断に上記基準のすべてを適用する必要はなく，臨床的な判断も考慮することとした。

下肢切断に至る事象（1245.121 試験のみ）

下記に定義する下肢の切断術，自然脱落，又は関節離断術に至るイベントを，AESI とした。

「切断術とは，四肢を骨ごと切除することである。関節離断術とは，四肢を関節で切除することである。自然脱落とは，下肢の壊死した部分の自然な分離をいう。これらの定義に含まれない施術は，デブリードマン（仮骨又は壊死組織の除去），断端に加える処置（断端修正手術，膿瘍のドレナージ，創傷の修正手術など），四肢の同時切除術（切断術又は関節離断術）を伴わないその他手順（爪の切除術，爪の除去など）である」（International Working Group on the Diabetic Foot. Definitions and criteria，2015［R16-2269］）。

下肢切断術，下肢関節離断術，又は下肢自然脱落は，それぞれ個別に報告するものとした。重篤な有害事象の報告には，処置日，切断術又は関節離断術の段階，当該処置に至った医学的状態，及び患者が下肢切断術に関する既知のリスク因子を有していたかを記載することとした。

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

独立した外部委員会による判定

1245.121 試験では，ケトアシドーシス及び特定の肝イベントは独立した臨床イベント委員会により盲検下で中央判定された。ケトアシドーシスでは，判定対象の事象がケトアシドーシスの charter で規定された基準を満たしているか否か（満たす，満たさない，分類不能），基準を満たしている場合は確度（確定，可能性あり）及び重症度（軽度，中等度，高度，評価不能）が判定された。特定の肝イベントでは，重症度（肝障害ではない，軽度から中等度の肝障害，その他の重要な肝障害，肝不全，死亡に至った肝事象）及び治験薬との関連性（関連なし，関連の可能性あり，おそらく関連あり，確定不能）が判定された。判定対象の事象及び臨床イベント委員会による判定基準は臨床イベント委員会の charter［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.8］を参照のこと。

1245.25 試験では，癌及び特定の肝イベントは外部の独立委員会［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.7］により盲検下で中央判定された。

特定の有害事象（1245.121 試験のみ）

1245.121 試験では，特定の有害事象（低血糖事象，性器感染，腎盂腎炎及び尿路性／非尿路性敗血症を含む尿路感染，骨折，症候性低血圧）については，治験担当医師は追加情報を電子症例報告書（eCRF）に収集した。

その他の特定の有害事象（体液量減少，尿路の悪性腫瘍）は，試験統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.9］で定義した。

特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象の解析

特定の医学的概念に関連する事象を網羅的に評価するために，AESI 及び特定の有害事象は，治験担当医師の判断による事象，外部委員会の中央判定結果（適用される事象のみ），SMQ，ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式（BIcMQ）（SMQ が存在しない場合に使用），及び／又はその他の定義の組合せを用いて特定し，評価した。SMQ 及び BIcMQ に含めた基本語は，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.2.7_Listing 6］及び［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.2.7_Listing 12］に示した。

AESI 及び特定の有害事象の評価で用いた SMQ，BIcMQ，及びその他の定義を試験別に以下に示す。

1245.121 試験

腎機能低下

- 狭域 SMQ「acute renal failure（急性腎不全）」（20000003）
- 血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍以上かつ基準値上限超に上昇
- 治験担当医師の判断による事象

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

肝障害

- 狭域 SMQ サブカテゴリー「liver related investigations, signs and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候および症状）」（20000008），「cholestasis and jaundice of hepatic origin（肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸）」（20000009），「hepatitis, non-infectious（非感染性肝炎）」（20000010）及び「hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions（肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害）」（20000013）
- 同一の血液検体で測定された結果で AST／ALT 値が基準値上限の 3 倍以上に上昇かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上に上昇，又は AST／ALT が基準値上限の 5 倍以上に上昇
- 臨床イベント委員会の中央判定結果
- 治験担当医師の判断による事象

ケトアシドーシス

- 狭域及び広域 BIcMQ「diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）」
- 臨床イベント委員会の中央判定結果
- 治験担当医師の判断による事象

尿路感染

- BIcMQ「infections（感染）」の狭域 sub-search 2.1「UTI predisposed by glucosuria（糖尿による尿路感染）」
- 複雑性尿路感染：上記の「尿路感染（BIcMQ）」内の重篤な有害事象，狭域 sub-search 2.1.1「renal infections predisposed by glucosuria（糖尿による腎感染）」，及び基本語の尿路性敗血症
- 治験担当医師の判断による事象

性器感染

- BIcMQ「infections（感染）」の狭域 sub-search 1.1「genital tract infections predisposed to by glucosuria（糖尿による性器感染）」
- 複雑性性器感染：上記の「性器感染（BIcMQ）」内の重篤な有害事象，及び狭域 sub-search 1.1.1「complicated genital tract infections predisposed to by glucosuria（糖尿による複雑性性器感染）」
- 治験担当医師の判断による事象

体液量減少

- BIcMQ「volume depletion of non-haemorrhagic cause and subsequent hypotension（非出血性の体液量減少およびそれに伴う低血圧）」の狭域 sub-search 2「volume depletion and hypotension due to dehydration（脱水による体液量減少および低血圧）」

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

低血圧

- 上記に定義した「体液量減少（BIcMQ）」で，狭域 sub-search 1「volume depletion due to dehydration（脱水による体液量減少）」の基本語を除く
- 治験担当医師の判断による症候性低血圧

低血糖事象

- 狭域 SMQ「hypoglycaemia（低血糖）」（20000226）
- 低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）：治験担当医師が報告した低血糖の有害事象であり，血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認されたもの
- 治験担当医師の判断による事象：さらに，症候性か無症候性か，測定された血中グルコース濃度が 54 mg/dL 未満か，54～70 mg/dL か，又は 70 mg/dL 超か，他者による介助を必要としたか否か，の分類が行われた。

骨折

- 狭域 BIcMQ「bone fractures（骨折）」
- 治験担当医師の判断による事象

尿路の悪性腫瘍

- BIcMQ「malignancies（悪性腫瘍）」の広域 sub-search 14.1「urinary bladder malignancies（膀胱癌）」及び広域 sub-search 14.2「renal malignancies（腎癌）」

下肢切断に至る事象

- 治験担当医師の判断による事象（SMQ 及び BIcMQ は定義しなかった）

1245.121 試験では，特定の有害事象について，年齢，性別，地域，民族，人種，ベースラインの eGFR 値，ベースラインの 2 型糖尿病の状態，ベースラインの血圧，及びベースラインでの特定の心不全治療薬の使用の有無別でサブグループ解析を行った。

1245.25 試験

腎機能低下

- SMQ は 1245.121 試験と同じ
- 血清クレアチニン値の基準は 1245.121 試験と同じ

肝障害

- SMQ は 1245.121 試験と同じ

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

- 肝酵素値の基準は 1245.121 試験と同じ。

尿路感染

- 狭域 BIcMQ「urinary tract infection（尿路感染）」
- 複雑性尿路感染：上記の「尿路感染（BIcMQ）」内の重篤な有害事象，狭域 sub-search「pyelonephritis（腎盂腎炎）」，及び基本語の尿路性敗血症

性器感染

- BIcMQ「genital infection（性器感染）」
- 複雑性性器感染：上記の「性器感染（BIcMQ）」内の重篤な有害事象

低血糖事象

- BIcMQ
- 低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）：1245.121 試験と同じ
- 治験担当医師の判断による事象：1245.121 試験と同じ

悪性腫瘍

- SMQ「malignancies（悪性腫瘍）」の sub-search「malignant or unspecified tumours（悪性および詳細不明の腫瘍）」（20000091）及び sub-search「malignancy related conditions（悪性疾患関連状態）」（20000092）。ただし，基本語の「acanthosis nigricans（黒色表皮腫）」を除く。

1245.25 試験のその他の AESI は，狭域 SMQ（過敏性反応，静脈塞栓及び血栓）又は BIcMQ（体液量減少，骨折，糖尿病性ケトアシドーシス）により特定し評価した。

1.1.2.5 臨床検査値の評価

1245.121 試験及び 1245.25 試験で，安全性に関する臨床検査項目の分析は中央臨床検査機関で行った。治験薬の最終投与後 3 日以内に測定した安全性臨床検査値を治験薬投与中（on-treatment）の値と定義した。ただし，1245.121 試験では，血清クレアチニン値は，血漿量の急速な変化を反映するため，治験薬の最終投与後 1 日以内に測定した値を「治験薬投与中（on-treatment）」の値とし，eGFR 値はこれに基づき算出した。

1.1.2.6 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1245.121 試験及び 1245.25 試験で，治験薬の最終投与後 1 日以内に測定した血圧及び心拍数を治験薬投与中（on-treatment）の値と定義した。臨床的に問題となるバイタルサインや 12 誘導心電図の所見の変化が認められた場合は有害事象として記録した。

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

安全性評価計画の詳細は，1245.121 試験の試験統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.9］及び 1245.25 試験の試験統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9］を参照のこと。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 全般的な曝露状況（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団でのランダム化割付け例数を地域別に表 1.2.1: 1 に示す。

全体集団では，計 3730 名の HFrEF 患者がランダム化割付けされた（エンパグリフロジン群：1863 名，プラセボ群：1867 名）。ほとんどが欧州（1353 名）又はラテンアメリカ（1286 名）の患者であり，アジア（日本，中国，韓国）の患者は 493 名であった。

表 1.2.1: 1 地域別の治験薬投与例数（1245.121 試験）－RS（全体集団）

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Number of patients	1867 (100.0)	1863 (100.0)	3730 (100.0)
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)

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 15.1.4: 1

1245.121 試験の全体集団での登録例の内訳は［CTD 2.7.3_1.4.1.1 項］参照。

1245.121 試験の全体集団での治験薬の曝露状況を表 1.2.1: 2 に示す。

全体集団では，治験薬の曝露期間の中央値は，エンパグリフロジン群で 1.19 年，プラセボ群で 1.17 年であった。両投与群ともに，約 61%の患者が 1 年（52 週）以上治験薬の投与を受けた。一時的な休薬期間を除いた治験薬の曝露状況は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.5: 2］に示した。

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

表 1.2.1: 2　　治験薬の曝露状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

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

Empa：エンパグリフロジン，SD：標準偏差，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数
曝露期間（日）は，「治験薬の最後の投与日−最初の投与日+1」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

1.2.2　　全般的な曝露状況（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での登録例の内訳は［CTD 2.7.3_1.4.1.4.1 項］参照。

1245.121 試験の日本人集団での治験薬の曝露状況を表 1.2.2: 1 に示す。

日本人集団では，治験薬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 年であった。両投与群ともに，約 75%の患者が 1 年（52 週）以上治験薬の投与を受けた。一時的な休薬期間を除いた治験薬の曝露状況は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.5.2］に示した。

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

表 1.2.2: 1　　治験薬の曝露状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

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

Empa：エンパグリフロジン，SD：標準偏差，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数
曝露期間（日）は，「治験薬の最後の投与日−最初の投与日+1」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

1.2.3　　全般的な曝露状況（1245.25 試験）

1245.25 試験では，計 7020 名の心血管リスクを有する 2 型糖尿病患者が治験薬の投与を受けた（エンパグリフロジン 10 mg 群：2345 名，25 mg 群：2342 名，プラセボ群：2333 名）。1245.25 試験の全体集団での登録例の内訳は［CTD 2.7.3_1.4.2.1 項］参照。治験薬の曝露期間の中央値は，エンパグリフロジン 10 mg 群及び 25 mg 群でいずれも 2.61 年，プラセボ群で 2.57 年であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.1.5: 1］。

1245.25 試験で治験薬を投与された患者のうち，ベースラインで心不全（狭域 SMQ「cardiac failure（心不全）」，以下同様）を合併していた患者は 706 名（エンパグリフロジン 10 mg 群：240 名，25 mg 群：222 名，プラセボ群：244 名）であった。ベースラインで心不全を合併していた患者集団では，治験薬の曝露期間の中央値は，エンパグリフロジン全体で 2.31 年（10 mg 群：2.32 年，25 mg 群：2.15 年），プラセボ群で 2.08 年であった［CTD 5.3.5.1-04_RU0463_Table 82.3］。

1245.25 試験では，計 83 名の日本人患者に治験薬が投与された（エンパグリフロジン 10 mg 群：31 名，25 mg 群：31 名，プラセボ群：21 名）。1245.25 試験の日本人集団での登録例の内訳は［CTD 2.7.3_1.4.2.5 項］参照。治験薬の曝露期間の中央値は，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］。

1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（1245.121 試験，全体集団）

［CTD 2.7.3_1.4.1.2 項］参照。

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

1.3.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（1245.121 試験，日本人集団）

［CTD 2.7.3_1.4.1.4.2 項］参照。

1.3.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（1245.25 試験）

1245.25 試験の全体集団，ベースラインで心不全を合併していた患者集団，及び日本人集団での人口統計学的特性及びその他の特性はそれぞれ［CTD 2.7.3_1.4.2.2 項］，［CTD 2.7.3_1.4.2.4 項］，及び［CTD 2.7.3_1.4.2.5 項］を参照。

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

2. 有害事象

有害事象の解析方法は 1.1.2.4 項に記載した。

2.1 有害事象の解析（1245.121 試験，全体集団）

2.1.1 有害事象の要約（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団での有害事象の発現状況の要約を表 2.1.1: 1 に示す。

全体集団では，有害事象の全体的な発現割合は，エンパグリフロジン群（76.2%）とプラセボ群（78.5%）で同程度であった。有害事象の程度は主に軽度又は中等度であり，高度の有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（24.6%）とプラセボ群（26.9%）で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も，エンパグリフロジン群（17.3%）とプラセボ群（17.6%）で同程度であった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（15.2%）でプラセボ群（12.2%）より高かった。重篤な有害事象の発現割合はエンパグリフロジン群（41.4%）でプラセボ群（48.1%）より低く，これは主に，入院又は入院期間の延長が必要となった重篤例の発現割合がエンパグリフロジン群（32.0%）でプラセボ群（36.9%）より低かったことによる。治験薬投与中の死亡例の割合はエンパグリフロジン群とプラセボ群で同じ（9.7%）であった。

表 2.1.1: 1 有害事象の要約（1245.121 試験）－TS（全体集団）

Category of AEs	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Number of patients	1863 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with any AEs	1463 (78.5)	1420 (76.2)
Severe AEs	502 (26.9)	459 (24.6)
Investigator defined drug-related AEs	227 (12.2)	283 (15.2)
AEs leading to discontinuation of study medication	328 (17.6)	322 (17.3)
Serious AEs	896 (48.1)	772 (41.4)
Results in death	181 (9.7)	181 (9.7)
Is life threatening	85 (4.6)	68 (3.7)
Persistent or significant disability/incapacity	18 (1.0)	24 (1.3)
Requires or prolongs hospitalisation	688 (36.9)	596 (32.0)
Congenital anomaly or birth defect	0	0
Other medically important serious event[1)]	360 (19.3)	311 (16.7)

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン
発現割合（%）は各投与群のすべての患者数を分母として算出した。
同一患者が複数の重篤カテゴリーでカウントされている場合がある。
1) 定義は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.5.3.2.1］を参照
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 1

2.1.1.1 比較的よくみられる有害事象（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団で，基本語でいずれかの投与群の発現割合が 5%以上の有害事象の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.1.1.1: 1 に示す。

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

全体集団では，器官別大分類で最も発現割合が高かったのは「心臓障害」（エンパグリフロジン群：30.6%，プラセボ群：37.4%，以下同順）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（27.4%，29.1%）及び「代謝および栄養障害」（22.1%，25.6%）であった。基本語で最もよくみられたのは心不全であり，これはベースラインの病態の悪化を反映していると考えられ，発現割合はエンパグリフロジン群（17.8%）でプラセボ群（23.8%）より低かった。

表 2.1.1.1: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が5%以上）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Total with adverse events	1463 (78.5)	166.17	1420 (76.2)	149.07
Cardiac disorders (心臓障害)	697 (37.4)	39.59	571 (30.6)	30.24
Cardiac failure (心不全)	444 (23.8)	22.72	332 (17.8)	16.08
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	542 (29.1)	29.78	510 (27.4)	27.37
Pneumonia (肺炎)	100 (5.4)	4.57	97 (5.2)	4.40
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	94 (5.0)	4.34	89 (4.8)	4.06
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	476 (25.6)	26.03	411 (22.1)	21.53
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	115 (6.2)	5.33	101 (5.4)	4.62
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	115 (6.2)	5.36	63 (3.4)	2.85
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	275 (14.8)	13.37	280 (15.0)	13.52
Renal impairment (腎機能障害)	93 (5.0)	4.26	105 (5.6)	4.78
Vascular disorders (血管障害)	239 (12.8)	11.56	241 (12.9)	11.51
Hypotension (低血圧)	119 (6.4)	5.53	130 (7.0)	5.99

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 3

<u>程度別の有害事象</u>

1245.121 試験の全体集団での最悪の程度別の有害事象及び比較的よくみられた高度の有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1%以上）の発現割合を器官別大分類及び基本語別に表 2.1.1.1: 2 に示す。

全体集団では，有害事象の程度は主に軽度（エンパグリフロジン群：23.9%，プラセボ群：21.1%，以下同順）又は中等度（27.7%，30.5%）であった。高度の有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（24.6%）とプラセボ群（26.9%）で同程度であった。基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1%以上の高度の有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。

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

表 2.1.1.1: 2　最悪の程度別の有害事象及び比較的よくみられた高度の有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1%以上）の器官別大分類及び基本語別の発現割合（1245.121 試験）－TS（全体集団）

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Number of patients	1863 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with any AEs		
Mild	393 (21.1)	445 (23.9)
Moderate	568 (30.5)	516 (27.7)
Severe	502 (26.9)	459 (24.6)
Patients with severe AEs		
MedDRA SOC MedDRA PT		
Cardiac disorders (心臓障害)	294 (15.8)	250 (13.4)
Cardiac failure (心不全)	165 (8.9)	140 (7.5)
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	16 (0.9)	21 (1.1)
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	19 (1.0)	15 (0.8)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	66 (3.5)	80 (4.3)
Pneumonia (肺炎)	33 (1.8)	25 (1.3)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	50 (2.7)	37 (2.0)
Acute kidney injury (急性腎障害)	25 (1.3)	15 (0.8)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	57 (3.1)	47 (2.5)
Death (死亡)	27 (1.4)	20 (1.1)

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，SOC：器官別大分類
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 4

治験薬と因果関係ありの有害事象

1245.121 試験の全体集団で，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.1.1.1: 3 に示す。

全体集団では，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合はエンパグリフロジン群（15.2%）でプラセボ群（12.2%）より高かった。

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定されたすべての有害事象は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 5］に示した。腎機能障害，尿路感染，並びに低血圧及び脱水の詳細はそれぞれ 2.1.2.1 項，2.1.2.5 項，及び 2.1.2.7 項を参照のこと。

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

表 2.1.1.1: 3　治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Total with drug-related AEs	227 (12.2)	10.99	283 (15.2)	13.91
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	48 (2.6)	2.16	69 (3.7)	3.11
Renal impairment (腎機能障害)	20 (1.1)	0.89	27 (1.4)	1.20
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	43 (2.3)	1.94	57 (3.1)	2.56
Hypoglycaemia (低血糖)	21 (1.1)	0.94	17 (0.9)	0.75
Dehydration (脱水)	1 (0.1)	0.04	11 (0.6)	0.49
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	43 (2.3)	1.93	54 (2.9)	2.42
Urinary tract infection (尿路感染)	26 (1.4)	1.16	27 (1.4)	1.20
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	17 (0.9)	0.76	24 (1.3)	1.07
Pruritus (そう痒症)	6 (0.3)	0.27	9 (0.5)	0.40
Nervous system disorders (神経系障害)	12 (0.6)	0.53	22 (1.2)	0.98
Dizziness (浮動性めまい)	4 (0.2)	0.18	9 (0.5)	0.40
Vascular disorders (血管障害)	39 (2.1)	1.76	47 (2.5)	2.10
Hypotension (低血圧)	34 (1.8)	1.53	43 (2.3)	1.92

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 5

治験薬の投与中止に至った有害事象

1245.121 試験の全体集団で，治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%超）の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.1.1.1: 4 に示す。

全体集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（17.3%）とプラセボ群（17.6%）で同程度であった。基本語で最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は心不全（エンパグリフロジン群：3.5%，プラセボ群：3.7%，以下同順）と死亡（0.9%，1.4%）であった。

急性心筋梗塞による治験薬の投与中止はエンパグリフロジン群（11 名［0.6%］）でプラセボ群（6 名［0.3%］）より若干多くみられたが，心筋梗塞の中央判定結果から，心筋梗塞の発現リスクはエンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であることが示された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.3.1］。

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

表 2.1.1.1: 4　治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%超）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Total with AEs leading to discontinuation	328 (17.6)	14.63	322 (17.3)	14.27
Cardiac disorders (心臓障害)	128 (6.9)	5.69	126 (6.8)	5.56
Cardiac failure (心不全)	68 (3.7)	3.02	65 (3.5)	2.87
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	6 (0.3)	0.27	11 (0.6)	0.48
Cardiac arrest (心停止)	7 (0.4)	0.31	9 (0.5)	0.40
Cardiac failure acute (急性心不全)	8 (0.4)	0.35	6 (0.3)	0.26
Myocardial infarction (心筋梗塞)	8 (0.4)	0.35	8 (0.4)	0.35
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	7 (0.4)	0.31	4 (0.2)	0.18
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	53 (2.8)	2.35	42 (2.3)	1.85
Death (死亡)	26 (1.4)	1.15	16 (0.9)	0.70
Sudden cardiac death (心突然死)	10 (0.5)	0.44	8 (0.4)	0.35
Cardiac death (心臓死)	7 (0.4)	0.31	4 (0.2)	0.18
Sudden death (突然死)	5 (0.3)	0.22	5 (0.3)	0.22
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	20 (1.1)	0.89	28 (1.5)	1.23
Urinary tract infection (尿路感染)	5 (0.3)	0.22	7 (0.4)	0.31
Pneumonia (肺炎)	6 (0.3)	0.27	4 (0.2)	0.18
Septic shock (敗血症性ショック)	3 (0.2)	0.13	6 (0.3)	0.26
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	24 (1.3)	1.07	22 (1.2)	0.97
Renal impairment (腎機能障害)	3 (0.2)	0.13	9 (0.5)	0.40
Acute kidney injury (急性腎障害)	8 (0.4)	0.35	2 (0.1)	0.09
Renal failure (腎不全)	5 (0.3)	0.22	4 (0.2)	0.18
Nervous system disorders (神経系障害)	23 (1.2)	1.02	18 (1.0)	0.79
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	8 (0.4)	0.35	3 (0.2)	0.13
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	5 (0.3)	0.22	5 (0.3)	0.22
Vascular disorders (血管障害)	10 (0.5)	0.44	15 (0.8)	0.66
Hypotension (低血圧)	4 (0.2)	0.18	8 (0.4)	0.35

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 6

投与期間別の有害事象

1245.121 試験の全体集団で発現した有害事象の投与期間別の発現割合を表 2.1.1.1: 5 に示す。

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

全体集団では，有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象を投与期間別（治験薬投与開始後 90 日以内，90 日後～180 日以内，180 日後～270 日以内，270 日後～360 日以内，360 日後以降）にみた場合，発現状況にエンパグリフロジン群でプラセボ群と異なる傾向がみられた事象はなかった［CTD 5.3.5.1-05_x1245p6-02pub_01-15030103_Table 15.3.1.3: 2～5］。

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

表 2.1.1.1: 5　有害事象の投与期間別の発現割合（1245.121 試験）－TS（全体集団）

	Placebo					Empa 10 mg				
	≤90 days N(%)	>90 to ≤180 days N(%)	>180 to ≤270 days N(%)	>270 to ≤360 days N(%)	>360 days N(%)	≤90 days N(%)	>90 to ≤180 days N(%)	>180 to ≤270 days N(%)	>270 to ≤360 days N(%)	>360 days N(%)
Number of patients	1863 (100.0)	1721 (100.0)	1627 (100.0)	1370 (100.0)	1156 (100.0)	1863 (100.0)	1744 (100.0)	1655 (100.0)	1402 (100.0)	1167 (100.0)
Patients with any AEs	942 (50.6)	511 (29.7)	514 (31.6)	383 (28.0)	604 (52.2)	882 (47.3)	490 (28.1)	487 (29.4)	381 (27.2)	529 (45.3)
Serious AEs	337 (18.1)	253 (14.7)	221 (13.6)	195 (14.2)	321 (27.8)	257 (13.8)	226 (13.0)	185 (11.2)	159 (11.3)	270 (23.1)
Results in death	32 (1.7)	31 (1.8)	30 (1.8)	28 (2.0)	60 (5.2)	34 (1.8)	35 (2.0)	28 (1.7)	27 (1.9)	57 (4.9)
AEs leading to discontinuation of study medication	98 (5.3)	56 (3.3)	46 (2.8)	31 (2.3)	97 (8.4)	86 (4.6)	61 (3.5)	49 (3.0)	36 (2.6)	90 (7.7)
AEs of frequency ≥5% in either treatment group at the PT level										
MedRA SOC MedDRA PT										
Cardiac disorders (心臓障害)	269 (14.4)	196 (11.4)	155 (9.5)	138 (10.1)	240 (20.8)	194 (10.4)	145 (8.3)	137 (8.3)	102 (7.3)	201 (17.2)
Cardiac failure (心不全)	164 (8.8)	100 (5.8)	99 (6.1)	82 (6.0)	148 (12.8)	104 (5.6)	89 (5.1)	76 (4.6)	55 (3.9)	104 (8.9)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	199 (10.7)	116 (6.7)	103 (6.3)	103 (7.5)	168 (14.5)	176 (9.4)	129 (7.4)	108 (6.5)	93 (6.6)	162 (13.9)
Pneumonia (肺炎)	29 (1.6)	23 (1.3)	19 (1.2)	16 (1.2)	28 (2.4)	18 (1.0)	26 (1.5)	14 (0.8)	18 (1.3)	31 (2.7)
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	30 (1.6)	16 (0.9)	16 (1.0)	15 (1.1)	28 (2.4)	29 (1.6)	20 (1.1)	18 (1.1)	17 (1.2)	26 (2.2)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	249 (13.4)	62 (3.6)	94 (5.8)	41 (3.0)	145 (12.5)	224 (12.0)	56 (3.2)	70 (4.2)	46 (3.3)	105 (9.0)
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	65 (3.5)	8 (0.5)	23 (1.4)	4 (0.3)	29 (2.5)	61 (3.3)	8 (0.5)	14 (0.8)	5 (0.4)	24 (2.1)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	66 (3.5)	9 (0.5)	19 (1.2)	5 (0.4)	19 (1.6)	46 (2.5)	4 (0.2)	6 (0.4)	3 (0.2)	6 (0.5)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	101 (5.4)	31 (1.8)	49 (3.0)	33 (2.4)	87 (7.5)	125 (6.7)	47 (2.7)	48 (2.9)	26 (1.9)	76 (6.5)
Renal impairment (腎機能障害)	31 (1.7)	10 (0.6)	17 (1.0)	8 (0.6)	33 (2.9)	50 (2.7)	11 (0.6)	19 (1.1)	6 (0.4)	25 (2.1)
Vascular disorders (血管障害)	84 (4.5)	53 (3.1)	34 (2.1)	25 (1.8)	61 (5.3)	99 (5.3)	37 (2.1)	44 (2.7)	36 (2.6)	56 (4.8)
Hypotension (低血圧)	51 (2.7)	23 (1.3)	16 (1.0)	12 (0.9)	26 (2.2)	63 (3.4)	19 (1.1)	19 (1.1)	14 (1.0)	25 (2.1)

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies
AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，SOC：器官別大分類
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-05_x1245p6-02pub_01-15030103_Table 15.3.1.3: 2～5

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

詳細に検討した有害事象

転倒

1245.121 試験の全体集団で，転倒（基本語）を発現した患者の要約を表 2.1.1.1: 6 に示す。

全体集団では，転倒の発現例はエンパグリフロジン群 43 名（2.3%）でプラセボ群 27 名（1.4%）より多かった。治験薬の投与中止に至った転倒の発現はほとんどなかった（エンパグリフロジン群：2 名［0.1%］，プラセボ群：1 名［0.1%］）。

表 2.1.1.1: 6　転倒（基本語）を発現した患者の要約（1245.121 試験）－TS（全体集団）

	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
PT fall	27 (1.4)	1.21	43 (2.3)	1.92
Severe	4 (0.2)		5 (0.3)	
Investigator defined drug-related	1 (0.1)	0.04	0	
Leading to treatment discontinuation	1 (0.1)	0.04	2 (0.1)	0.09

Empa：エンパグリフロジン，PT：基本語，pt-yrs：人・年
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 2，4～6

1245.121 試験の全体集団での転倒の発現時期別の累積発現例数を表 2.1.1.1: 7 に示す。

全体集団では，治験薬投与開始後 240 日までの転倒の発現例は投与群間で同程度であり，転倒の発現にエンパグリフロジン投与開始との関連性はないことが示唆された。それ以降では，エンパグリフロジン群では発現例が徐々に増加したのに対して，プラセボ群では横ばいになる傾向がみられた。

注目すべきことに，カナグリフロジンの米国の添付文書によれば，カナグリフロジンへの平均曝露期間が 85 週（1245.121 試験でのエンパグリフロジンへの平均曝露期間は 63 週）の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析では，転倒の発現割合は対照薬群で 1.3%，カナグリフロジン 100 mg 群で 1.5%，カナグリフロジン 300 mg 群で 2.1%である［R17-2785］。1245.121 試験では，転倒の発現例数は治験薬投与開始後の後期でエンパグリフロジン群とプラセボ群の違いが明らかになったのに対し，カナグリフロジンでは転倒の発現リスクは治験薬投与開始後最初の数週間で高かった。

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

表 2.1.1.1: 7　転倒の発現時期別の累積発現例数（1245.121 試験）－TS（全体集団）

Onset day relative to start of treatment	Placebo	Empa 10 mg
Up to 7	1	1
Up to 30	3	5
Up to 60	7	7
Up to 90	8	10
Up to 120	9	12
Up to 180	14	16
Up to 240	18	21
Up to 360	21	31
Up to 480	23	38
Up to 600	23	40
Up to 720	25	42
Until the end of on-treatment period	27	43

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 16.2.7_Listing 2

転倒の発現例を医学的に精査した結果，体液量減少，低血圧，低血糖などの病態生理学的な主因は特定されなかった。転倒の発現例数の投与群間の不均衡は，主に外的要因による転倒に起因すると思われる。報告された転倒には，最初の医師記載用語が偶発的転倒又は機械的転倒のものがあり，これらでは転倒を生じさせる外的要因があったことが示唆され，又は歩行中に何かにつまずくなどの患者の不注意によることが記載されていた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.2.7_Listing 4，Section 15.4.3］。また，低血糖事象（2.1.2.8 項），治験担当医師の判断による症候性低血圧事象（2.1.2.7 項），及び基本語での意識消失（両投与群で各 3 名［0.2%］）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 2］の発現例数に投与群間の不均衡はみられなかった。

1245.25 試験の全体集団で，転倒（基本語）を発現した患者の要約を表 2.1.1.1: 8 に示す。
全体集団では，転倒の発現例は全体的に 3 投与群間で同程度であった。

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

表 2.1.1.1: 8　転倒（基本語）を発現した患者の要約（1245.25 試験）－TS（全体集団）

	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/ 100 pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
PT fall	60 (2.6)	1.05	68 (2.9)	1.15	71 (3.0)	1.19
Severe	9 (0.4)		4 (0.2)		13 (0.6)	
Investigator defined drug-related	0		2 (0.1)	0.03	0	
Leading to treatment discontinuation	3 (0.1)	0.05	0		4 (0.2)	0.07

Empa：エンパグリフロジン，PT：基本語，pt-yrs：人・年
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 2，4～6

エンパグリフロジンの市販後データでは，エンパグリフロジンの既知の副作用である失神寸前の状態又は失神の結果として発現した転倒を除いて，エンパグリフロジン投与と転倒との関連性を示唆する事例は特定されなかった。

結論として，1245.121 試験でみられた転倒の発現例数の数値的にわずかな不均衡は，治験薬投与開始後後期（約 8 カ月後）で投与群間の違いが明らかになったこと，エンパグリフロジンの作用機序に関連する妥当性のある病態生理学的な原因（体液量減少，低血圧，低血糖など）が確認されなかったこと，及び臨床試験の結果に一貫性がみられないことを考慮すれば，広範に及ぶ安全性解析での数多くの群間比較による試験間のばらつきに起因するものと考えられる。

便秘

1245.121 試験の全体集団で，便秘（基本語）を発現した患者の要約を表 2.1.1.1: 9 に示す。

全体集団では，便秘の発現例はエンパグリフロジン群 57 名（3.1%）でプラセボ群 27 名（1.4%）より多く，サブグループ解析の結果も同様であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 15.3.1.2.1］。重篤な便秘（エンパグリフロジン群：3 名［0.2%］，プラセボ群：1 名［0.1%］，以下同順），及び治験薬の投与中止に至った便秘（2 名［0.1%］，0 名）の発現はほとんどなかった。

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

表 2.1.1.1: 9　　便秘（基本語）を発現した患者の要約（1245.121 試験）－TS（全体集団）

	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
PT constipation	27 (1.4)	1.21	57 (3.1)	2.56
Severe	0		0	
Investigator defined drug-related	1 (0.1)	0.04	5 (0.3)	0.22
Leading to treatment discontinuation	0		2 (0.1)	0.09
Serious	1 (0.1)	0.04	3 (0.2)	0.13
Fatal	0		0	

Empa：エンパグリフロジン，PT：基本語，pt-yrs：人・年
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 2，4～8

1245.25 試験の全体集団で，便秘（基本語）を発現した患者の要約を表 2.1.1.1: 10 に示す。全体集団では，便秘の発現例は 3 投与群間で同程度であった。

表 2.1.1.1: 10　　便秘（基本語）を発現した患者の要約（1245.25 試験）－TS（全体集団）

	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/ 100 pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
PT constipation	112 (4.8)	1.99	93 (4.0)	1.59	121 (5.2)	2.07
Severe	5 (0.2)		2 (0.1)		4 (0.2)	
Investigator defined drug-related	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10	13 (0.6)	0.22
Leading to treatment discontinuation	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Serious	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Fatal	0		0		0	

Empa：エンパグリフロジン，PT：基本語，pt-yrs：人・年
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 2，4～8

結論として，便秘で高度又は重篤なものはまれであり，これら臨床試験の結果に，エンパグリフロジン投与の関連性を支持するような一貫性はみられなかった。

2.1.1.2　　死亡及びその他の重篤な有害事象（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験では，重篤な有害事象（AESI の場合を除く）は，有効性の評価項目の構成要素である場合，及び原疾患の悪化又は続発症である場合は，治験薬との因果関係の有無にかかわらず，重篤な有害事象報告フォームでの報告は免除された。報告が免除された有害事象の一覧の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.5.3.2.2］を参照。

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

なお，日本では「未特定の原因による死亡」，「非致死的脳卒中及び一過性脳虚血発作（TIA）」及び「肺炎（致死的及び非致死的）」は緊急報告対象とするよう治験実施計画書の local amendment で規定された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.1.2］。

1245.121 試験の全体集団での重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1%超）の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.1.1.2: 1 に示す。

全体集団では，重篤な有害事象の全体的な発現割合は，エンパグリフロジン群（41.4%）でプラセボ群（48.1%）より低かった。器官別大分類で最もよくみられた重篤な有害事象は，「心臓障害」（エンパグリフロジン群：26.8%，プラセボ群：34.0%，以下同順）であった。

基本語でよくみられた重篤な有害事象は，心不全（17.8%，23.8%），肺炎（2.8%，3.3%），心室性頻脈（3.0%，2.0%，詳細は後述を参照），及び急性腎障害（1.9%，3.0%）であった。

「心臓障害」に含まれるその他の重篤な有害事象（基本語）は，いずれも各投与群で発現割合が 3.0%未満であった。

1245.121 試験では，「全原因入院」及び「心不全による入院」は有効性の評価項目として解析し，結果を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2］及び［CTD 2.7.3_2.1.2.1, 2.1.2.3, 2.1.2.5 項］に示した。死因は臨床イベント委員会により中央判定され，有効性の評価項目として解析し，結果を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.4］及び［CTD 2.7.3_2.1.2.4 項］に示した。「心不全による入院（初回）」，「心不全による入院（初回及び再発）」，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」の発現リスクはエンパグリフロジン投与により低下し，臨床イベント委員会により判定された心突然死の発現例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［CTD 2.7.3_2.1.2.4.2 項］。

AESI 及び特定の有害事象の重篤な有害事象は 2.1.2 項に示した。

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

表 2.1.1.2: 1　重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1%超）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Total with SAEs	896 (48.1)	55.13	772 (41.4)	43.86
Cardiac disorders (心臓障害)	634 (34.0)	34.96	500 (26.8)	25.63
Cardiac failure (心不全)	444 (23.8)	22.72	332 (17.8)	16.08
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	37 (2.0)	1.66	55 (3.0)	2.46
Atrial fibrillation (心房細動)	44 (2.4)	1.98	24 (1.3)	1.06
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	41 (2.2)	1.84	26 (1.4)	1.15
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	32 (1.7)	1.43	18 (1.0)	0.80
Cardiac failure acute (急性心不全)	29 (1.6)	1.30	19 (1.0)	0.84
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	18 (1.0)	0.80	24 (1.3)	1.06
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	136 (7.3)	6.25	139 (7.5)	6.33
Pneumonia (肺炎)	62 (3.3)	2.79	53 (2.8)	2.37
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	107 (5.7)	4.87	71 (3.8)	3.17
Acute kidney injury (急性腎障害)	55 (3.0)	2.47	35 (1.9)	1.55
Renal impairment (腎機能障害)	27 (1.4)	1.21	17 (0.9)	0.75
Nervous system disorders (神経系障害)	74 (4.0)	3.33	94 (5.0)	4.24
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	20 (1.1)	0.89	19 (1.0)	0.84
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	70 (3.8)	3.13	54 (2.9)	2.39
Death (死亡)	27 (1.4)	1.20	20 (1.1)	0.88
With investigator-defined drug-related SAEs	51 (2.7)	2.29	51 (2.7)	2.27

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SOC：器官別大分類
患者#2616033010（エンパグリフロジン群，治験薬投与終了後の発現［2019 年 11 月 10 日］）及び患者#2616033021（プラセボ群，治験薬投与中の発現［2019 年 8 月 27 日］）はデータ固定後に重篤な有害事象として「心不全の増悪」が各 1 件報告されたが，1245.121 試験のデータベースには含まれなかった。
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 7，9

詳細に検討した重篤な有害事象

心室性頻脈

1245.121 試験の全体集団で，心室性頻脈（基本語）又は「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」を発現した患者の要約を表 2.1.1.2: 2 に示す。

全体集団では，基本語での重篤な心室性頻脈の発現例はエンパグリフロジン群 55 名（3.0%）でプラセボ群 37 名（2.0%）より多かった。治験薬の投与中止に至った心室性頻脈の発現はほとんどなかった（エンパグリフロジン群：2 名［0.1%］，プラセボ群：1 名［0.1%］）。事後解析で「心

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

室性頻脈性不整脈（SMQ）」に含まれる医学的に関連のある基本語を解析した結果，重篤な有害事象のリスク期間（time at risk）で調整した発現率は，エンパグリフロジン群（2.92/100 pt-yrs）とプラセボ群（2.39/100 pt-yrs）で同程度であった。

「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」に含まれる基本語では，心室性頻脈を除いて，発現割合に投与群間で明らかな違いはみられなかった。特に，孤立性心室期外収縮（期外収縮）などの臨床的に重症度が低い心室性頻脈性不整脈，又は心室細動やトルサード ド ポアントなどのより重症度の高い心室性頻脈性不整脈の発現割合に投与群間で差はなかった。

表 2.1.1.2: 2　心室性頻脈（基本語）又は「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」を発現した患者の要約（1245.121 試験）－TS（全体集団）

	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
PT ventricular tachycardia	37 (2.0)	1.66	56 (3.0)	2.51
Serious	37 (2.0)	1.66	55 (3.0)	2.46
Severe	16 (0.9)		21 (1.1)	
Investigator defined drug-related	1 (0.1)	0.04	2 (0.1)	0.09
Leading to treatment discontinuation	1 (0.1)	0.04	2 (0.1)	0.09
Fatal	0		1 (0.1)	0.04
SMQ ventricular tachyarrhythmia (*post hoc*)	64 (3.4)	2.90	80 (4.3)	3.61
PT ventricular tachycardia (心室性頻脈)	37 (2.0)	1.66	56 (3.0)	2.51
PT ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	12 (0.6)	0.53	14 (0.8)	0.62
PT ventricular fibrillation (心室細動)	8 (0.4)	0.36	10 (0.5)	0.44
PT ventricular arrhythmia (心室性不整脈)	9 (0.5)	0.40	4 (0.2)	0.18
PT torsade de pointes (トルサード ド ポアント)	0		1 (0.1)	0.04
PT ventricular flutter (心室粗動)	1 (0.1)	0.04	1 (0.1)	0.04
PT ventricular tachyarrhythmia (心室性頻脈性不整脈)	1 (0.1)	0.04	0	
Serious	53 (2.8)	2.39	65 (3.5)	2.92
Severe	24 (1.3)		28 (1.5)	
Investigator defined drug-related	1 (0.1)	0.04	3 (0.2)	0.13
Leading to treatment discontinuation	5 (0.3)	0.22	6 (0.3)	0.26
Fatal	4 (0.2)	0.18	4 (0.2)	0.18

Empa：エンパグリフロジン，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 2，4～8，Appendix 16.1.13.1_Table 8.43～48

1245.121 試験の全体集団での「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」の発現時期別の累積発現例数を表 2.1.1.2: 3 に示す。

全体集団では，治験薬投与開始後 120 日までの「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」の発現例数は投与群間で同程度であったが，それ以降では投与群間でわずかな違いがみられた。

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

表 2.1.1.2: 3 「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」の発現時期別の累積発現例数（1245.121 試験）－TS（全体集団）

Onset day relative to start of treatment	Placebo	Empa 10 mg
Up to 7	0	3
Up to 30	8	4
Up to 60	12	10
Up to 90	17	18
Up to 120	19	21
Up to 180	28	33
Up to 360	42	58
Up to 720	63	78
Until the end of on-treatment period	64	80

Empa：エンパグリフロジン，SMQ：MedDRA 標準検索式
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.1_Table 8.43，Appendix 16.2.7_Listing 2

12 誘導心電図でベースラインからの新たな所見がみられた患者の割合は，エンパグリフロジン群（39.6%）とプラセボ群（39.8%）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.3: 5］。また，臨床イベント委員会により判定された「心不全による入院（初回）」，「心不全による入院（初回及び再発）」，及び「治験担当医師の判断による心血管入院」の発現リスクはエンパグリフロジン投与により低下し［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.2.1，11.1.2.3，11.1.2.5］，臨床イベント委員会により判定された心突然死の発現例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［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.1: 1］。

1245.25 試験の全体集団で，「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」を発現した患者の要約を表 2.1.1.2: 4 に示す。

全体集団では，「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」（10 mg 群：24 名［1.0%］，25 mg 群：29 名［1.2%］，プラセボ群：41 名［1.8%］，以下同順）又は心室性頻脈（基本語）（3 名［0.1%］，9 名［0.4%］，13 名［0.6%］）の発現例はエンパグリフロジン投与群でプラセボ群より少なかった。

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

表 2.1.1.2: 4 「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」を発現した患者の要約（1245.25 試験）－TS（全体集団）

	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/ 100 pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
SMQ ventricular tachyarrhythmia	41 (1.8)		24 (1.0)		29 (1.2)	
PT ventricular tachycardia (心室性頻脈)	13 (0.6)	0.23	3 (0.1)	0.05	9 (0.4)	0.15
PT ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	22 (0.9)	0.38	18 (0.8)	0.30	18 (0.8)	0.30
PT ventricular fibrillation (心室細動)	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
PT ventricular arrhythmia (心室性不整脈)	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
PT accelerated idioventricular rhythm (促進型心室固有調律)	1 (<0.1)	0.02	0		0	

Empa：エンパグリフロジン，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 2

健康被験者 30 名を対象にランダム化，プラセボ及び実薬（モシキフロキサシン）対照，クロスオーバーデザインで実施した Thorough QT（1245.16）試験では，エンパグリフロジン 25 mg 及び 200 mg の単回投与は QT(c)間隔を延長しなかった［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠承認時申請資料第 2 部］。*In vitro* 試験で hERG カリウムイオンチャネル及び活動電位波形へのエンパグリフロジン投与の影響は認められず，また，モルモット乳頭筋の収縮性にも影響はなかった［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠承認時申請資料第 2 部］。

エンパグリフロジンの市販後データでは，エンパグリフロジン投与と心室性頻脈性不整脈との関連性を示唆する事例は特定されなかった。また，他のナトリウムーグルコース共役輸送担体 2（SGLT2）阻害薬の添付文書で，心室性頻脈性不整脈の情報の記載はない。

結論として，1245.121 試験でみられた重篤な心室性頻脈（基本語）の発現例数の数値的なわずかな不均衡は，重篤な「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」の発現率が投与群間で同程度であること，12 誘導心電図で新たな所見がみられた患者の割合が投与群間で同程度であること，「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」の発現例数の群間差はわずかで治験薬投与開始後後期（約 4 カ月以降）にみられたこと，臨床試験間で結果に一貫性がみられないこと，Thorough QT 試験でエンパグリフロジン投与の影響はみられなかったこと，及びエンパグリフロジン投与に関連する妥当性のある機序がないことを考慮すれば，広範に及ぶ安全性解析での数多くの群間比較による試験間のばらつきに起因するものと考えられる。重要なことは，エンパグリフロジン投与で，心室性頻脈性不整脈に伴う心突然死が増加しなかったことである。むしろ，有効性の解析では，エンパグリフロジン投与が「心不全による入院（初回及び再発）」及び「心血管疾患が原因の入院」にベネフィットをもたらすことが示されている。

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

2.1.2 特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象（1245.121 試験，全体集団）

AESI 及び特定の有害事象の定義及び解析方法は 1.1.2.4 項に記載した。

1245.121 試験の全体集団での AESI 及び特定の有害事象の発現状況の要約を表 2.1.2: 1 に示す。

全体集団では，「急性腎不全（狭域 SMQ）」（エンパグリフロジン群 : 9.4%，プラセボ群 : 10.3%，以下同順），「狭域 SMQ に基づく肝障害」（4.1%，4.5%），下肢切断に至る事象（0.7%，0.5%），「尿路感染（BIcMQ）」（4.9%，4.5%），低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）（1.4%，1.5%），治験担当医師の判断による症候性低血圧事象（5.7%，5.5%），「骨折（BIcMQ）」（2.4%，2.3%），及び「尿路の悪性腫瘍（BIcMQ）」（0.5%，0.4%）の全体的な発現割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。「ケトアシドーシス（狭域 BIcMQ）」の発現はなかった。「性器感染（狭域 BIcMQ）」の発現割合はエンパグリフロジン群（1.7%）でプラセボ群（0.6%）より高かった。それぞれの AESI 及び特定の有害事象カテゴリーで，重篤又は複雑性の有害事象を発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。重篤な「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（3.2%）でプラセボ群（5.1%）より低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの AESI 及び特定の有害事象カテゴリーでも 1%未満であり，投与群間で同程度であった。

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

表 2.1.2: 1　特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象の要約（1245.121 試験）－TS（全体集団）

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

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，LLA：下肢切断，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，T2DM：2 型糖尿病，UTI：尿路感染

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

2)　事象が発現した患者数／部分集団に含まれる患者数（%）

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 11，15.3.1.3: 4～5，15.3.1.4: 4～6，15.3.1.6: 4，15.3.1.7: 4～5，15.3.1.9: 4～5，15.3.1.11: 1，7～8，15.3.1.12: 11，15.3.1.13: 5～7，15.3.1.14: 2

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

2.1.2.1 腎機能低下（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団での「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現状況を表 2.1.2.1: 1 に示す。

全体集団では，「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（9.4%）とプラセボ群（10.3%）で同程度であった。基本語で最もよくみられた事象は腎機能障害であり，発現割合はエンパグリフロジン群（5.6%）とプラセボ群（5.0%）で同程度であった。注目すべきことに，急性腎障害の発現割合はエンパグリフロジン群（1.9%）でプラセボ群（3.0%）より低かった。

重篤な「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現割合も，エンパグリフロジン群（3.2%）でプラセボ群（5.1%）より低かった。治験薬の投与中止に至った「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（0.8%）とプラセボ群（0.9%）で同程度であった。

「急性腎不全（狭域 SMQ）」の累積発現率（推定値）の経時推移を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.3.1.3: 1］に示した。

表 2.1.2.1: 1 「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	192 (10.3)	9.02	175 (9.4)	8.13
Renal impairment (腎機能障害)	93 (5.0)	4.26	105 (5.6)	4.78
Acute kidney injury (急性腎障害)	55 (3.0)	2.47	35 (1.9)	1.55
Renal failure (腎不全)	48 (2.6)	2.16	44 (2.4)	1.96
Azotaemia (高窒素血症)	3 (0.2)	0.13	0	
Nephropathy toxic (中毒性ネフロパシー)	2 (0.1)	0.09	0	
Oliguria (乏尿)	1 (0.1)	0.04	0	
Prerenal failure (腎前性腎不全)	0		1 (0.1)	0.04
Serious	95 (5.1)	4.31	59 (3.2)	2.63
Leading to discont. of study medication	16 (0.9)	0.71	15 (0.8)	0.66

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 11，15.3.1.3: 4，5

サブグループ（年齢，性別，人種，ベースラインの eGFR 値，2 型糖尿病の状態，及び特定の心不全治療薬の使用の有無）別の「急性腎不全（狭域 SMQ）」の解析結果は，全体集団の結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.3: 6～14］。

治験担当医師の判断により AESI として報告された腎機能低下は，エンパグリフロジン群で 37 名（2.0%），プラセボ群で 73 名（3.9%）に認められた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.3: 1］。

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

全体集団では，血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍以上かつ基準値上限超に上昇した患者の割合は，エンパグリフロジン群（1.2%［22 名］）でプラセボ群（1.9%［35 名］）より低かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.3: 2］。電解質の値に投与群間で不均衡はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.2.1: 1］。

1245.121 試験の全体集団での腎機能は有効性の評価項目としても解析し，eGFR 値のベースラインからの変化の傾きは［CTD 2.7.3_2.1.2.2 項］，腎アウトカムイベントは［CTD 2.7.3_2.1.2.6 項］，eGFR 値の経時推移は［CTD 2.7.3_2.1.3.7 項］，及びアルブミン尿関連の評価項目は［CTD 2.7.3_2.1.3.8 項］に示した。

2.1.2.2 肝障害（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団での「狭域 SMQ に基づく肝障害」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%超）の発現状況を表 2.1.2.2: 1 に示す。また，1245.121 試験の全体集団で治験薬の投与中止後 30 日までに肝酵素値上昇がみられた患者の割合を表 2.1.2.2: 2 に示す。

全体集団では，「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現割合は，エンパグリフロジン群（4.1%）とプラセボ群（4.5%）で同程度であった。より長期間でみた場合（治験薬の投与中止後 30 日まで）も，「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現割合はエンパグリフロジン群（4.4%）とプラセボ群（4.7%）で同程度であった。基本語でよくみられた有害事象は肝機能異常（エンパグリフロジン群：0.6%，プラセボ群：0.6%，以下同順），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（0.5%，0.6%），肝酵素上昇（0.2%，0.6%），及び肝損傷（0.4%，0.5%）であり，その他の基本語はいずれの投与群でも 10 名（0.5%）未満の発現であった。肝酵素上昇の発現割合はエンパグリフロジン群でプラセボ群より数値的に低かったが，その他の基本語の発現割合は投与群間で同程度であった。

重篤な「狭域 SMQ に基づく肝障害」（0.7%，0.9%）及び治験薬の投与中止に至った「狭域 SMQ に基づく肝障害」（0.1%，0.2%）の発現割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。ベースラインでの 2 型糖尿病の有無にかかわらず，「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現割合に投与群間で意味のある違いはみられなかった。

治験薬の投与中止後 30 日までに肝酵素値上昇がみられた患者の割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった（表 2.1.2.2: 2）。肝機能関連の臨床検査値でも意味のある群間差はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.3.2.1: 1, 3, 4］。

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

表 2.1.2.2: 1 「狭域 SMQ に基づく肝障害」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%超）の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Hepatic injury (narrow SMQs)	84 (4.5)	3.83	76 (4.1)	3.43
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	12 (0.6)	0.53	9 (0.5)	0.40
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	12 (0.6)	0.53	12 (0.6)	0.53
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	11 (0.6)	0.49	4 (0.2)	0.18
Liver injury (肝損傷)	10 (0.5)	0.44	8 (0.4)	0.35
Asparate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	5 (0.3)	0.22	6 (0.3)	0.26
Hyperbilirubinaemia (高ビリルビン血症)	4 (0.2)	0.18	6 (0.3)	0.27
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	5 (0.3)	0.22	4 (0.2)	0.18
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	5 (0.3)	0.22	3 (0.2)	0.13
Liver function test increased (肝機能検査値上昇)	1 (0.1)	0.04	5 (0.3)	0.22
Hepatic injury (narrow SMQ), serious	17 (0.9)	0.76	13 (0.7)	0.57
Hepatic injury (narrow SMQ) leading to discont. of study medication	4 (0.2)	0.18	2 (0.1)	0.09
Hepatic injury (narrow SMQ) up to 30 days after treatment discontinuation	88 (4.7)	3.85	82 (4.4)	3.55
With T2DM	51/926 (5.5)		46/927 (5.0)	
Without T2DM	33/937 (3.5)		30/936 (3.2)	

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，T2DM：2 型糖尿病
サブグループ解析では事象が発現した患者数／部分集団に含まれる患者数（%）を示す。
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 11，15.3.1.4: 4～7

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

表 2.1.2.2: 2　治験薬の投与中止後 30 日までに肝酵素値上昇がみられた患者（1245.121 試験）－TS（全体集団）

Elevated liver enzymes criteria	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Number of patients	1863 (100.0)	1863 (100.0)
ALT and/or AST ≥3x ULN	36 (1.9)	33 (1.8)
≥5x ULN	17 (0.9)	17 (0.9)
≥10x ULN	8 (0.4)	3 (0.2)
≥20x ULN[1)]	1 (0.1)	1 (0.1)
With total bilirubin ≥2x ULN[2)]	1 (0.1)	1 (0.1)
Alkaline phosphatase <2x ULN[3), 4)]	1 (0.1)	1 (0.1)
Alkaline phosphatase ≥2x ULN[3)]	0	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，Empa：エンパグリフロジン，ULN：基準値上限
1)　患者#2392062002（エンパグリフロジン群）及び患者#2392029009（プラセボ群）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Listing 15.4.1: 1］
2)　ALT／AST 上昇後 30 日以内の総ビリルビン上昇
3)　ALT／AST 上昇後 30 日以内のアルカリホスファターゼ（最大値）上昇
4)　患者#2156006004（エンパグリフロジン群，肝障害を発現）及び患者#2528007009（プラセボ群，治験薬の投与中止後 5 日間に発現し，治験薬投与後の有害事象として評価）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Listing 15.4.1: 1，Appendix 16.2.5_Listing 1］
引用元：CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.3.2.2: 1

1245.121 試験の全体集団で，治験薬の投与中止後 30 日までに中央判定により治験薬と「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」と判定された肝イベントを発現した患者の一覧を表 2.1.2.2: 3 に示す。

全体集団では，治験薬の投与中止後 30 日までに中央判定により治験薬と「関連の可能性あり」と判定された肝イベントを発現した患者は，エンパグリフロジン群で 6 名（0.3%），プラセボ群で 4 名（0.2%）に認められた（表 2.1.2.2: 3，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.4: 2］）。エンパグリフロジン群の患者#2203031019 で認められた肝障害は治験薬と「おそらく関連あり」と判定され，当該事象発現後に治験薬の投与を中止した［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.2.5_Listing 2，Listing 15.4.2: 7］。当該患者はアトルバスタチンを併用しており，肝障害を発現した約 1 週間後に併用を中止した（個別症例の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 15.4.3］参照）。アトルバスタチンは，肝機能に悪影響を及ぼすことが知られている薬剤クラスのスタチンに属する［R20-2426］。

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

表 2.1.2.2: 3　治験薬の投与中止後 30 日までに中央判定により治験薬と「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」と判定された肝イベントを発現した患者一覧（1245.121 試験）－TS（全体集団）

Patient #	Age[1)]/ sex	Actual treatment at onset	Start day[2)]	Adjudicated relationship	Adjudicated severity	Adverse event (reported term)	Action taken[3)]	Event outcome	Confounding factor
Placebo									
2032008005	41/M	On treatment	31	Possible	Mild to moderate	Drug-induced hepatic injury	No change	Recover	Clarithromycin
2156009006	53/M	On treatment	29	Possible	Mild to moderate	Hepatic injury	Interrupted	Recover	Rosuvastatin/ Hepatitis A
2392015005	74/M	On treatment	205	Possible	Mild to moderate	Liver dysfunction	No change	Recover	Worsening of heart failure
2528019003	69/M	On treatment	85	Possible	Mild to moderate	Liver function disorder	No change	Recover	Cholecystolithiasis
Empagliflozin 10 mg									
2032033029	60/M	On treatment	85	Possible	Mild to moderate	Hepatopathy	No change	Not recovered[4)]	Cholelithiasis
2032043013	76/M	On treatment	36	Possible	Mild to moderate	Elevation of ALT (serum)	No change	Recover	Ciprofloxacin/ clindamycin
2156006004	48/M	On treatment	86	Possible	Mild to moderate	Hepatic injury[5)]	No change	Recover	Cholelithiasis
2203031019	77/M	On treatment	18	Probable	Other significant	Hepatic injury	Withdrawn	Recover	Atorvastatin
2392056002	70/M	On treatment	54	Possible	Mild to moderate	Liver dysfunction	No change	Recover	None reported
2410001012	77/M	On treatment	203	Possible	Mild to moderate	Increased liver function test induced by chemotherapy	No change	Recover	Chemotherapy for malignant B-cell lymphoma
2724013001	57/M	On treatment	372	Possible	Mild to moderate	Hepatic injury (increased ALT, AST due to unknown reason)	Interrupted	Recover	Cholelithiasis

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，M：男性
1)　登録時の年齢（歳）
2)　有害事象発現日は，治験薬の初回投与日を 1 日目として起算した。
3)　治験薬の処置
4)　当該イベントの転帰は「未回復」と評価されたが，次回以降の来院及び治験薬投与終了時来院で肝酵素値は正常値に復していた。
5)　当該患者では総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上に上昇。アルカリホスファターゼ値は基準値上限の 2 倍未満。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Listing 15.4.2: 7，Appendix 16.2.7_Listing 2，Section 15.4.3

2.1.2.3　ケトアシドーシス（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験では，「ケトアシドーシス（BIcMQ）」は広域及び狭域 BIcMQ に基づき検討した。

1245.121 試験の全体集団での「ケトアシドーシス（BIcMQ）」の発現状況を表 2.1.2.3: 1 に示す。

全体集団では，「ケトアシドーシス（広域 BIcMQ）」（ケトアシドーシスが疑われる事象）はエンパグリフロジン群で 11 名（0.6%），プラセボ群で 18 名（1.0%）に報告された。基本語で最

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

もよくみられた有害事象は代謝性アシドーシスであり，エンパグリフロジン群の発現割合（0.5%）に問題となる増加はみられなかった。

「ケトアシドーシス（広域 BIcMQ）」のケトアシドーシスが疑われるすべての事象は中央判定され，ケトアシドーシスであると確定されたものはなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.5: 2］。プラセボ群の 1 名がケトアシドーシスの可能性あり（程度：軽度）と判定された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Listing 15.4.2: 10］。

「ケトアシドーシス（狭域 BIcMQ）」の発現はなかった。したがって，「ケトアシドーシス（狭域 BIcMQ）」でサブグループ（性別，2 型糖尿病の状態）別に，また，治験薬の投与中止に至った有害事象を解析したが，該当例はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.5: 7～9］。

表 2.1.2.3: 1　「ケトアシドーシス（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Ketoacidosis (broad BIcMQ)	18 (1.0)	0.80	11 (0.6)	0.49
Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	8 (0.4)	0.36	9 (0.5)	0.40
Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	7 (0.4)	0.31	2 (0.1)	0.09
Acidosis (アシドーシス)	2 (0.1)	0.09	0	
Urine ketone body present (尿中ケトン体陽性)	1 (0.1)	0.04	0	
Ketoacidosis (broad BIcMQ), serious	12 (0.6)	0.53	6 (0.3)	0.26
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 11，15.3.1.5: 4，6

全体集団では，重炭酸塩値が正常（ベースライン）から基準値下限未満（治験薬投与中の最後の測定）にシフトした患者の割合は，エンパグリフロジン群（11.0%［174 名］）でプラセボ群（7.1%［113 名］）より高かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.2.1: 3］。臨床的に重要な臨床検査値変動である重炭酸塩低値（18 mmol/L 未満）を示した患者の割合は，エンパグリフロジン群（16.1%［273 名］）でプラセボ群（11.6%［197 名］）より高かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.2.1: 4，Appendix 16.2.8_Listing 2］。重炭酸塩値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの平均変化量（標準偏差［SD］）は，エンパグリフロジン群で－0.25（2.18）mEq/L，プラセボ群で 0.01（2.09）mEq/L であり，両投与群ともに重炭酸塩の平均値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_Table 15.3.2.1: 1］。

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

2.1.2.4 下肢切断に至る事象（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団では，治験終了までの治験担当医師の判断による下肢切断に至る事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（0.7%［13 名］）とプラセボ群（0.5%［10 名］）で同程度であった（表 2.1.2: 1）。エンパグリフロジン群の 2 名（0.1%，糖尿病性の足及び末梢性虚血）及びプラセボ群の 1 名（0.1%）は，下肢切断に至る事象により治験薬の投与を中止した［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.6: 3］。切断の程度では，軽度のもの（足指の切断など）が重大なもの（膝上の切断，エンパグリフロジン群 : 0.2%［3 名］，プラセボ群 0.1%［2 名］）よりも多かった。下肢切断に至る事象（初回）は，主に治療不可能又は壊死性の感染症及び虚血によるものであった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.6: 6］。

治験薬投与中に治験担当医師の判断により AESI として報告された下肢切断に至る事象は，エンパグリフロジン群で9名（0.5%），プラセボ群で6名（0.3%）に認められた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.6: 1］。

サブグループ（ベースラインの eGFR 値，2 型糖尿病の状態，切断歴の有無，及び末梢動脈閉塞性疾患治療薬の使用歴）別の下肢切断に至る事象の解析結果は，全体集団の結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.6: 7～10］。

2.1.2.5 尿路感染（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団での「尿路感染（狭域サブ BIcMQ）」の発現状況を表 2.1.2.5: 1 に示す。

全体集団では，「尿路感染（狭域サブ BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（4.9%）とプラセボ群（4.5%）で同程度であった。基本語で最もよくみられた有害事象は尿路感染であり，発現割合はエンパグリフロジン群（3.7%）とプラセボ群（3.9%）で同程度であった。その他の基本語の発現割合は，膀胱炎がエンパグリフロジン群（0.7%［13 名］）でプラセボ群（0.3%［6 名］）より数値的に高かったことを除いて，投与群間で同程度であった。「尿路感染（狭域サブ BIcMQ）」の累積発現率（推定値）の経時推移を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.3.1.7: 1］に示した。

複雑性尿路感染の発現割合は，エンパグリフロジン群（1.0%）とプラセボ群（0.8%）で同程度であり，この BIcMQ に含まれる基本語の発現割合も投与群間で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.7: 4］。治験薬の投与中止に至った「尿路感染（狭域サブ BIcMQ）」の発現割合も，エンパグリフロジン群（0.4%）とプラセボ群（0.3%）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.7: 5］。

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

表 2.1.2.5: 1 「尿路感染（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Urinary tract infection (narrow BIcMQ)	83 (4.5)	3.76	91 (4.9)	4.13
Urinary tract infection (尿路感染)	72 (3.9)	3.25	69 (3.7)	3.10
Cystitis (膀胱炎)	6 (0.3)	0.27	13 (0.7)	0.58
Urinary tract infection bacterial (細菌性尿路感染)	2 (0.1)	0.09	4 (0.2)	0.18
Urosepsis (尿路性敗血症)	0		4 (0.2)	0.18
Escherichia urinary tract infection (大腸菌性尿路感染)	0		2 (0.1)	0.09
Pyelonephritis acute (急性腎盂腎炎)	2 (0.1)	0.09	0	
Asymptomatic bacteriuria (無症候性細菌尿)	1 (0.1)	0.04	0	
Kidney infection (腎感染)	0		1 (0.1)	0.04
Pyelitis (腎盂炎)	1 (0.1)	0.04	0	
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	1 (0.1)	0.04	1 (0.1)	0.04
Complicated	15 (0.8)	0.67	19 (1.0)	0.84
Leading to discont. of study medication	6 (0.3)	0.27	8 (0.4)	0.35

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，
MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 11，15.3.1.7: 4，5

サブグループ（年齢，性別，人種，ベースラインの eGFR 値，2 型糖尿病の状態，及び慢性又は再発性の尿路感染の既往歴）別の「尿路感染（狭域サブ BIcMQ）」の解析結果は，全体集団の結果とおおむね一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.7: 6～11］。

治験担当医師の判断による尿路感染（尿路感染に起因する敗血症及び急性腎盂腎炎を含む）は，エンパグリフロジン群で 92 名（4.9%），プラセボ群で 83 名（4.5%）に報告され，ほとんどが下部尿路感染（膀胱以下）（エンパグリフロジン群：101 件，プラセボ群：67 件，以下同順）又は無症候性細菌尿（12 件，18 件）であった。両投与群ともに，大半の患者（74 名，78 名）で尿路感染の発現は 1 件であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.7: 1，2］。治験担当医師の判断による尿路感染の詳細な発現状況は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.7: 2］を参照のこと。

1245.121 試験の全体集団での腎盂腎炎及び尿路性敗血症の発現状況を表 2.1.2.5: 2 に示す。

全体集団では，尿路性敗血症（基本語）又は「腎盂腎炎（狭域サブ BIcMQ）」を発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群（0.3%［5 名］）とプラセボ群（0.2%［4 名］）で同程度であった。尿路性敗血症（基本語）はエンパグリフロジン群で 4 名（0.2%）に認められたが，プラセボ群での発現はなかった。急性腎盂腎炎はエンパグリフロジン群では発現しなかったが，プラセボ群で 2 名（0.1%）に認められた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.8: 8］。性

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

別及びベースラインの 2 型糖尿病の有無にかかわらず，尿路性敗血症（基本語）又は「腎盂腎炎（狭域サブ BIcMQ）」の発現がみられた。

治験担当医師の判断による急性腎盂腎炎の発現割合は，エンパグリフロジン群（0.1%［1 名］）とプラセボ群（0.2%［4 名］）で同程度であった。急性腎盂腎炎の発現例 5 名は男性であった。

治験担当医師の判断による尿路感染に起因する敗血症の発現は少なく，エンパグリフロジン群で 5 名（0.3%），プラセボ群で 1 名（0.1%）に認められた。エンパグリフロジン群の 4 名は尿路性敗血症（基本語）の発現例であった。エンパグリフロジン群で尿路感染に起因する敗血症（治験担当医師の判断による事象）を発現した 5 名は女性，プラセボ群の 1 名は男性であった。

表 2.1.2.5: 2　「腎盂腎炎（狭域サブ BIcMQ）」又は尿路性敗血症（基本語），並びに治験担当医師の判断による急性腎盂腎炎及び尿路感染に起因する敗血症の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245.121 試験）－TS（全体集団）

	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Urosepsis (PT) or pyelonephritis (narrow sub BIcMQ)	4 (0.2)	0.18	5 (0.3)	0.22
Male	4/1410 (0.3)	0.23	1/1426 (0.1)	0.06
Female	0/453		4/437 (0.9)	0.74
With T2DM	3/926 (0.3)	0.27	1/927 (0.1)	0.09
Without T2DM	1/937 (0.1)	0.09	4/936 (0.4)	0.35
Acute pyelonephritis (investigator-defined)	4 (0.2)	0.18	1 (0.1)	0.04
Male	4/1410 (0.3)	0.23	1/1426 (0.1)	0.06
Female	0/453		0/437	
Sepsis with source from UTI (investigator-defined)	1 (0.1)	0.04	5 (0.3)	0.22
Male	1/1410 (0.1)	0.06	0/1426	
Female	0/453		5/437 (1.1)	0.93

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，PT：基本語，pt-yrs：人・年，T2DM：2 型糖尿病，UTI：尿路感染症
サブグループ解析では事象が発現した患者数／部分集団に含まれる患者数（%）を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.8: 1，2，4，6，8，9，10

2.1.2.6　性器感染（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団での「性器感染（狭域 BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現）の発現状況を表 2.1.2.6: 1，サブグループ（性別，及びベースラインの 2 型糖尿病の状態）別の発現状況を表 2.1.2.6: 2 に示す。

全体集団では，「性器感染（狭域 BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（1.7%）でプラセボ群（0.6%）より高かった。基本語で，エンパグリフロジン群で最もよくみられた有害事象は亀頭包皮炎及び真菌性性器感染であり，いずれも発現例は 5 名（0.3%）であった。複雑性性器感染及び治験薬の投与中止に至った「性器感染（狭域 BIcMQ）」の発現割合に投与群間で大きな違いはみられなかった。「性器感染（狭域 BIcMQ）」の累積発現率（推定値）の経時推移を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.3.1.9: 1］に示した。

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

サブグループ（年齢，性別，人種，ベースラインの eGFR 値，2 型糖尿病の状態，及び慢性又は再発性の性器感染の既往歴）別の「性器感染（狭域 BIcMQ）」の解析結果は，全体集団の結果と一貫しており，発現割合はエンパグリフロジン群でプラセボ群より高かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.9: 6～11］。

表 2.1.2.6: 1　「性器感染（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現）の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Genital infection (narrow BIcMQ)	12 (0.6)	0.53	31 (1.7)	1.38
Balanoposthitis (亀頭包皮炎)	0		5 (0.3)	0.22
Genital infection fungal (真菌性性器感染)	0		5 (0.3)	0.22
Orchitis (精巣炎)	0		4 (0.2)	0.18
Vulvovaginal candidiasis (外陰部腟カンジダ症)	2 (0.1)	0.09	4 (0.2)	0.18
Genital candidiasis (性器カンジダ症)	1 (0.1)	0.04	3 (0.2)	0.13
Vulvovaginal mycotic infection (外陰腟真菌感染)	1 (0.1)	0.04	3 (0.2)	0.13
Genital infection (性器感染)	0		2 (0.1)	0.09
Prostatitis (前立腺炎)	2 (0.1)	0.09	1 (0.1)	0.04
Vulvovaginitis (外陰腟炎)	1 (0.1)	0.04	2 (0.1)	0.09
Complicated	5 (0.3)	0.22	6 (0.3)	0.26
Leading to discont. of study medication	0		3 (0.2)	0.13

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 11，15.3.1.9: 4，5

表 2.1.2.6: 2　部分集団（性別及びベースラインの 2 型糖尿病の状態）別にみた「性器感染（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

Subgroup	Placebo		Empa 10 mg	
	n/N (%)	Rate/100 pt-yrs	n/N (%)	Rate/100 pt-yrs
All patients	12/1863 (0.6)	0.53	31/1863 (1.7)	1.38
Male	6/1410 (0.4)	0.35	20/1426 (1.4)	1.17
Female	6/453 (1.3)	1.13	11/437 (2.5)	2.08
With T2DM	4/926 (0.4)	0.36	18/927 (1.9)	1.62
Without T2DM	8/937 (0.9)	0.71	13/936 (1.4)	1.15

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，T2DM：2 型糖尿病
N：部分集団に含まれる患者数，n：事象が発現した患者数
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.9: 3，7，10

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性器感染は，エンパグリフロジン群で 35 名（1.9%），プラセボ群で 14 名（0.8%）に報告された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.9: 1］。すべての患者で性器感染の発現は 1 件であった。治験担当医師の判断による性器感染の詳細な発現状況は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.9: 2］を参照のこと。

2.1.2.7 体液量減少及び低血圧（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団での「体液量減少（狭域 BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ）」の発現状況を表 2.1.2.7: 1，「低血圧（BIcMQ）」のサブグループ（人種，及びベースラインの 2 型糖尿病の状態）別の発現状況を表 2.1.2.7: 2 に示す。

全体集団では，「体液量減少（狭域 BIcMQ）」（エンパグリフロジン群：10.6%，プラセボ群：9.9%，以下同順）及び「低血圧（BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より数値的に高かったが，臨床的に問題となる違いではなかった。基本語で最もよくみられた有害事象は低血圧（7.0%, 6.4%）であった。低血圧は BIcMQ に基づく解析も実施し，「低血圧（BIcMQ）」はエンパグリフロジン群で 176 名（9.4%），プラセボ群で 163 名（8.7%）に報告された。「低血圧（BIcMQ）」に含まれるその他の基本語では，「低血圧（BIcMQ）」の発現割合の不均衡の原因となるものはなかった。治験薬の投与中止に至った「体液量減少（狭域 BIcMQ）」（0.8%，0.3%）又は「低血圧（BIcMQ）」（0.5%，0.3%），及び重篤な「体液量減少（狭域 BIcMQ）」（2.3%，1.8%）又は「低血圧（BIcMQ）」（1.9%，1.5%）の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より数値的に高かった。

「体液量減少（狭域 BIcMQ）」の累積発現率（推定値）の経時推移を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.3.1.10: 1］に示した。また，治験担当医師の判断による症候性低血圧事象の累積発現率（推定値）の経時推移を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.3.1.11: 1］に示した。

「低血圧（BIcMQ）」のサブグループ（年齢，性別，人種，ベースラインの eGFR 値，2 型糖尿病の状態，血圧，及び特定の心不全治療薬の使用の有無）別の解析結果は，人種別及びベースラインの 2 型糖尿病の状態別を除いて，全体集団の全般的な結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.11: 9～18］。「低血圧（BIcMQ）」の発現割合は，アジア人患者（9.2%，5.4%）及びベースラインで 2 型糖尿病を有していた患者（9.8%，7.8%）ではエンパグリフロジン群でプラセボ群より数値的に高かった。一方，黒人／アフリカ系アメリカ人患者（11.4%，13.4%）ではエンパグリフロジン群でプラセボ群より数値的に低かった。また，白人患者（9.5%，9.4%）及びベースラインで 2 型糖尿病を有していなかった患者（9.1%，9.7%）では，「低血圧（BIcMQ）」の発現割合は投与群間で同程度であった（表 2.1.2.7: 2）。これらの部分集団で異なる傾向がみられたことから，投与群間でみられた発現割合の不均衡は，おそらくばらつきによるものであると考えられた。

「体液量減少（狭域 BIcMQ）」のサブグループ（年齢，性別，人種，ベースラインの eGFR 値，2 型糖尿病の状態，血圧，及び特定の心不全治療薬の使用の有無）別の解析結果は，全体集団の全

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

般的な結果及び「低血圧（BIcMQ）」のサブグループ別の解析結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.10: 4～13］。

表 2.1.2.7: 1　「体液量減少（BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	184 (9.9)	8.76	197 (10.6)	9.26
Dehydration (脱水)	21 (1.1)	0.94	25 (1.3)	1.11
Hypovolaemia (血液量減少症)	3 (0.2)	0.13	1 (0.1)	0.04
Hypotension (BIcMQ; part of volume depletion)	163 (8.7)	7.69	176 (9.4)	8.22
Hypotension (低血圧)	119 (6.4)	5.53	130 (7.0)	5.99
Syncope (失神)	26 (1.4)	1.16	33 (1.8)	1.47
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	13 (0.7)	0.58	18 (1.0)	0.80
Presyncope (失神寸前の状態)	6 (0.3)	0.27	9 (0.5)	0.40
Circulatory collapse (循環虚脱)	5 (0.3)	0.22	0	
Blood pressure decreased (血圧低下)	1 (0.1)	0.04	0	
Hypovolaemic shock (血液量減少性ショック)	1 (0.1)	0.04	0	
Volume depletion (narrow BIcMQ), serious	33 (1.8)	1.48	43 (2.3)	1.91
Hypotension (BIcMQ), serious	28 (1.5)	1.25	36 (1.9)	1.60
Volume depletion (narrow BIcMQ) leading to discont. of study medication	6 (0.3)	0.27	14 (0.8)	0.62
Hypotension (BIcMQ) leading to discont. of study medication	6 (0.3)	0.27	10 (0.5)	0.44

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 11，15.3.1.10: 2，3，15.3.1.11: 7，8

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

表 2.1.2.7: 2　部分集団（人種及びベースラインの 2 型糖尿病の状態）別にみた「低血圧（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

Subgroup	Placebo		Empa 10 mg	
	n/N (%)	Rate/100 pt-yrs	n/N (%)	Rate/100 pt-yrs
All patients with hypotension	163/1863 (8.7)	7.69	176/1863 (9.4)	8.22
White	122/1301 (9.4)	8.40	126/1325 (9.5)	8.45
Black/African-American	18/134 (13.4)	12.43	14/123 (11.4)	9.86
Asian	18/334 (5.4)	4.29	31/337 (9.2)	7.39
With T2DM	72/926 (7.8)	6.78	91/927 (9.8)	8.51
Without T2DM	91/937 (9.7)	8.61	85/936 (9.1)	7.93

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，T2DM：2 型糖尿病
N：部分集団に含まれる患者数，n：事象が発現した患者数
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.11: 6，11，13

治験担当医師の判断による症候性低血圧事象の発現状況を表 2.1.2.7: 3，発現件数を表 2.1.2.7: 4 に示す。

全体集団では，治験担当医師の判断による症候性低血圧事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（5.7%）とプラセボ群（5.5%）で同程度であった。重篤な事象（1.0%，0.9%），治験薬の投与中止に至った事象（0.4%，0.2%）の発現割合も投与群間で同程度であった。

症候性低血圧事象の発現例では，利尿薬及び非利尿性の降圧薬の強度を下げたケースは，エンパグリフロジン群でプラセボ群より多かった（表 2.1.2.7: 4）。

表 2.1.2.7: 3　治験担当医師の判断による症候性低血圧事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	1863 (100.0)		1863 (100.0)	
Patients with investigator-defined symptomatic hypotension events	103 (5.5)	4.75	106 (5.7)	4.83
Serious events	16 (0.9)	0.71	19 (1.0)	0.84
Leading to discontinuation	4 (0.2)	0.18	8 (0.4)	0.35
Within 30 days after treatment start	28 (1.5)	18.66	30 (1.6)	19.94

Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.11: 1～4

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

表 2.1.2.7: 4　治験担当医師の判断による症候性低血圧事象の発現件数（1245.121 試験）－TS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Number of patients	1863	1863
Number of episodes (episodes per 100 patient years at risk)	116 (5.14)	126 (5.55)
Intensity of diuretic therapy reduced	37 (1.64)	56 (2.47)
Intensity of non-diuretic anti-hypertensive therapy reduced	61 (2.70)	76 (3.35)

Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.11: 5

2.1.2.8　低血糖事象（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団では，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現割合は，エンパグリフロジン群（1.4%）とプラセボ群（1.5%）で同程度であった（表 2.1.2: 1）。ベースラインの 2 型糖尿病の状態（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）別にみた場合，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現割合に投与群間で不均衡はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.12: 11］。その他のサブグループ（年齢，性別，人種，ベースラインの eGFR 値など）別にみた場合も，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現割合に投与群間で意味のある違いはみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.12: 7～10］。最初に報告された低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の累積発現率（推定値）の経時推移を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.3.1.12: 1］に示した。

「低血糖（狭域 SMQ）」はエンパグリフロジン群で 38 名（2.0%），プラセボ群で 35 名（1.9%）に報告され，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.12: 5］。

治験担当医師の判断による低血糖事象（confirmed hypoglycaemic event，以下同様）は，エンパグリフロジン群で 37 名（2.0%），プラセボ群で 35 名（1.9%）に報告された。多くの患者で低血糖事象の発現は 1 又は 2 件であり，3 件以上発現した患者はほとんどいなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.12: 1］。

治験担当医師の判断による低血糖事象を最悪の重症度別にみた場合，他者による介助を必要とした重度の低血糖事象の発現は両投与群ともにまれであり（エンパグリフロジン群：6 名で 8 件，プラセボ群：7 名で 9 件），すべて 2 型糖尿病を有していた患者での発現であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.12: 3，4］。症候性又は無症候性の低血糖事象の発現件数の割合に投与群間で顕著な不均衡はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.12: 2，4］。

2.1.2.9　骨折（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団では，「骨折（BIcMQ）」の発現割合はエンパグリフロジン群（2.4%）とプラセボ群（2.3%）で同程度であり，治験終了までの発現割合（エンパグリフロジン群：2.6%，プラセボ群：2.6%，以下同順）も同様であった（表 2.1.2: 1）。治験薬の投与中止に至った「骨折

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

（BIcMQ）」（0.2%，0.1%），及び重篤な「骨折（BIcMQ）」（1.3%，1.1%）の発現割合に投与群間で意味のある違いはなかった。

サブグループ（年齢，性別，人種，ベースラインの eGFR 値，及び 2 型糖尿病の状態）別の解析結果は，全体集団の結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.13: 8～12］。

1245.121 試験の全体集団での，治験担当医師の判断による骨折の発現例の要約を表 2.1.2.9: 1 に示す。

全体集団では，治験担当医師の判断による骨折は，エンパグリフロジン群で 45 名（2.4%），プラセボ群 43 名（2.3%）に報告された。外傷性骨折の発現例（エンパグリフロジン群：38 名［2.0%］），プラセボ群：40 名［2.1%］，以下同順）が非外傷性骨折（8 名［0.4%］，2 名［0.1%］）より多かった。

表 2.1.2.9: 1　治験担当医師の判断による骨折の発現例（1245.121 試験）－TS（全体集団）

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Number of patients	1863 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with investigator-defined bone fracture	43 (2.3)	45 (2.4)
Traumatic	40 (2.1)	38 (2.0)
Non-traumatic	2 (0.1)	8 (0.4)

Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.13: 1～3

2.1.2.10　尿路の悪性腫瘍（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団では，治験終了までの「尿路の悪性腫瘍（広域サブ BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（0.5%［9 名］）とプラセボ群（0.4%［7 名］）で同程度であった（表 2.1.2: 1）。治験薬投与中の「尿路の悪性腫瘍（広域サブ BIcMQ）」の発現割合も，エンパグリフロジン群（0.4%［7 名］）とプラセボ群（0.3%［6 名］）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.14: 1］。累積曝露期間が 6 カ月を超える患者での「尿路の悪性腫瘍（広域サブ BIcMQ）」の発現割合は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.14: 3］に示した。

2.1.2.11　尿路感染に起因しない敗血症

1245.121 試験の全体集団では，治験担当医師の判断による敗血症の発現割合は，エンパグリフロジン群（1.8%［33 名］）でプラセボ群（0.8%［15 名］）より高かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.8: 3］。治験担当医師の判断による尿路感染に起因する敗血症は 2.1.2.5 項を参照のこと。

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

全体集団では，治験担当医師の判断による尿路感染に起因しない敗血症の発現割合は，エンパグリフロジン群（1.5%［28 名］）でプラセボ群（0.8%［14 名］）より高かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.8: 5］。投与群間の発現割合の違いは，特定の基本語によるのではなく，広範の基本語ににわたり生じたものであった。尿路感染に起因しない敗血症を，症例一覧［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Listing_15.4.2: 16，Appendix 16.2.7_Listing 4］，及び個別症例の詳細［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 15.4.3］を基に医学的に精査した結果，原因に明らかな傾向はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.8: 5］。器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象の発現は，性器感染又は尿路感染関連の有害事象（基本語）を除いて，エンパグリフロジン群で増加することはなかった。したがって，尿路感染に起因しない敗血症の投与群間でみられた不均衡は，治験薬ではなく，むしろばらつきによるものと考えられた。エンパグリフロジン投与により尿路感染に起因しない敗血症が生じる可能性のある機序は知られれていない。

治験担当医師の判断による尿路感染に起因しない敗血症をサブグループ（性別，年齢，地域，民族，人種，ベースラインの eGFR 値，2 型糖尿病の状態）別に解析した結果（性別以外は事後解析），各サブグループの患者数が少ないことに留意する必要があるが，以下の傾向がみられた。エンパグリフロジン群での数値的な発現増加は，年齢が高いほど顕著であった。ベースラインの eGFR 値別では一貫した傾向はみられなかった。eGFR 値が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者ではすべてエンパグリフロジン群での発現であった（4.3%［5/115 名］）。ベースラインで 2 型糖尿病を有していた患者ではエンパグリフロジン群（2.2%［20/927 名］）でプラセボ群（0.6%［6/926 名］）より高かったが，2 型糖尿病を有していなかった患者ではエンパグリフロジン群（0.9%［8/936 名］）とプラセボ群（0.9%［8/937 名］）で同じであった。性別では，女性患者での発現割合（エンパグリフロジン群：1.8%［8 名］，プラセボ群（0.4%［2 名］）の群間差は，男性患者（エンパグリフロジン群：1.4%［20 名］，プラセボ群：0.9%［12 名］）より大きかった。その他のサブグループ別の解析結果は，全体集団の結果とおおむね一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.8: 7，Appendix 16.1.13.1_Table 8.37～42］。

さらに，基本語の尿路性敗血症を除外して「狭域 SMQ に基づく敗血症」を事後解析した。治験担当医師の判断による敗血症と同様に，「狭域 SMQ に基づく敗血症（尿路性敗血症を除く）」の発現割合はエンパグリフロジン群（1.3%［24 名］）でプラセボ群（0.8%［15 名］）より高かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.1_Table 8.29］。投与群間の発現割合の違いは，特定の基本語によるのではなく，広範の基本語にわたり生じたものであった。重要なことに，器官別大分類「感染症および寄生虫症」の発現割合はエンパグリフロジン群でプラセボ群に比べて増加することはなく，性器感染又は尿路感染関連の有害事象（基本語）を除いて，特定の有害事象（基本語）の発現割合がエンパグリフロジン群でプラセボ群に比べて増加することもなかった。「狭域 SMQ に基づく敗血症（尿路性敗血症を除く）」をサブグループ（年齢，性別，地域，民族，人種，ベースラインの eGFR 値，2 型糖尿病の状態）別に解析した結果，治験担当医師の判断による尿路感染に起因しない敗血症のサブグループ解析結果と全体的に類似していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.8: 7，Appendix 16.1.13.1_Table 8.30～36］。

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

2 型糖尿病患者を対象とした開発プログラムの過去の臨床試験では，サブグループ解析の結果を含めて，エンパグリフロジン投与で尿路感染に起因しない敗血症の発現は増加していない。なお，尿路感染に起因しない敗血症は，現在進行中のエンパグリフロジンの試験でモニタリングを継続する。

2.1.3 特定された副作用の概要

2 型糖尿病患者での臨床試験成績及び市販後データに基づく副作用は，エンパグリフロジンの最新の添付文書に挙げている。慢性心不全患者では，新たな副作用は特定されなかった。

2.2 有害事象の解析（1245.121 試験，日本人集団）

2.2.1 有害事象の要約（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での有害事象の発現状況の要約を表 2.2.1: 1 に示す。

日本人集団では，有害事象の全体的な発現割合は，エンパグリフロジン群（84.7%［122/144 名］）でプラセボ群（90.2%［110/122 名］）より低かった。高度の有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（17.4%［25/144 名］）でプラセボ群（23.8%［29/122 名］）より低かった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象（エンパグリフロジン群：18.1%［26/144 名］，プラセボ群：9.0%［11/122 名］）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（エンパグリフロジン群：10.4%［15/144 名］，プラセボ群：4.9%［6/122 名］）の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より高かった。重篤な有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（42.4%［61/144 名］）でプラセボ群（62.3%［76/122 名］）より低かった。治験薬投与中の死亡例の割合は，エンパグリフロジン群で 5.6%（8/144 名），プラセボ群で 4.1%（5/122 名）であった。

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

表 2.2.1: 1　有害事象の要約（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

Category of AEs	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Number of patients	122 (100.0)	144 (100.0)
Patients with any AEs	110 (90.2)	122 (84.7)
Severe AEs	29 (23.8)	25 (17.4)
Investigator defined drug-related AEs	11 (9.0)	26 (18.1)
AEs leading to discontinuation of study medication	6 (4.9)	15 (10.4)
Serious AEs	76 (62.3)	61 (42.4)
Results in death	5 (4.1)	8 (5.6)
Is life threatening	6 (4.9)	4 (2.8)
Persistent or significant disability/incapacity	2 (1.6)	0
Requires or prolongs hospitalisation	62 (50.8)	48 (33.3)
Congenital anomaly or birth defect	0	0
Other medically important serious event[1)]	49 (40.2)	40 (27.8)

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン
発現割合（%）は各投与群のすべての患者数を分母として算出した。
同一患者が複数の重篤カテゴリーでカウントされている場合がある。
1)　定義は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.5.3.2.1］を参照
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.1

2.2.1.1　比較的よくみられる有害事象（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団で，基本語でいずれかの投与群の発現割合が 3%超の有害事象の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.2.1.1: 1 に示す。

日本人集団では，器官別大分類で発現割合が高かったのは「感染症および寄生虫症」（エンパグリフロジン群：43.1%［62/144 名］，プラセボ群：49.2%［60/122 名］，以下同順）及び「心臓障害」（29.2%［42/144 名］，50.0%［61/122 名］）であり，いずれもエンパグリフロジン群の発現割合はプラセボ群より低かった。器官別大分類「心臓障害」の発現割合がエンパグリフロジン群でプラセボ群より低かったのは，主に基本語での心不全の発現割合がエンパグリフロジン群（14.6%［21/144 名］）でプラセボ群（32.8%［40/122 名］）より低かったことによる。基本語で比較的よくみられた有害事象は，上述の心不全の他に，上咽頭炎（23.6%［34/144 名］，29.5%［36/122 名］），慢性心不全（5.6%［8/144 名］，10.7%［13/122 名］），及び便秘（15.3%［22/144 名］，8.2%［10/122 名］）であった。上述の便秘の他に，転倒の発現例はエンパグリフロジン群 4 名（2.8%）でプラセボ群 1 名（0.8%）より多かった。便秘及び転倒のいずれも，重篤なもの，及び治験薬の投与中止に至った事象の発現はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.2，6，7］。

1245.121 試験の日本人集団での医学的概念別に規定した AESI 及び特定の有害事象の詳細は 2.2.2 項に示した。

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

表 2.2.1.1: 1 比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が3%超）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Total with adverse events	110 (90.2)	233.96	122 (84.7)	196.83
Cardiac disorders (心臓障害)	61 (50.0)	49.58	42 (29.2)	25.48
Cardiac failure (心不全)	40 (32.8)	27.17	21 (14.6)	11.56
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	13 (10.7)	7.87	8 (5.6)	4.22
Atrial fibrillation (心房細動)	8 (6.6)	4.70	7 (4.9)	3.69
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	3 (2.5)	1.72	6 (4.2)	3.11
Atrial flutter (心房粗動)	4 (3.3)	2.29	3 (2.1)	1.55
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	60 (49.2)	52.58	62 (43.1)	43.48
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	36 (29.5)	25.65	34 (23.6)	21.07
Pneumonia (肺炎)	8 (6.6)	4.73	9 (6.3)	4.75
Bronchitis (気管支炎)	7 (5.7)	4.11	3 (2.1)	1.56
Periodontitis (歯周炎)	6 (4.9)	3.47	2 (1.4)	1.02
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	6 (4.9)	3.53	5 (3.5)	2.62
Herpes zoster (帯状疱疹)	1 (0.8)	0.57	6 (4.2)	3.13
Influenza (インフルエンザ)	5 (4.1)	2.92	2 (1.4)	1.03
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	41 (33.6)	29.36	46 (31.9)	29.39
Constipation (便秘)	10 (8.2)	5.81	22 (15.3)	12.19
Diarrhoea (下痢)	4 (3.3)	2.32	7 (4.9)	3.67
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	38 (31.1)	26.75	37 (25.7)	22.40
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	8 (6.6)	4.67	3 (2.1)	1.56
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	7 (5.7)	4.11	7 (4.9)	3.67
Dehydration (脱水)	6 (4.9)	3.50	8 (5.6)	4.22
Hypokalaemia (低カリウム血症)	5 (4.1)	2.89	8 (5.6)	4.18
Diabetes mellitus (糖尿病)	6 (4.9)	3.44	6 (4.2)	3.14
Type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病)	5 (4.1)	2.92	3 (2.1)	1.54
Decreased appetite (食欲減退)	2 (1.6)	1.14	5 (3.5)	2.58
Hypoglycaemia (低血糖)	4 (3.3)	2.29	3 (2.1)	1.54
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	30 (24.6)	19.90	33 (22.9)	19.05
Contusion (挫傷)	6 (4.9)	3.48	11 (7.6)	5.82
Wound (創傷)	6 (4.9)	3.46	2 (1.4)	1.03

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

表 2.2.1.1: 1 比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が3%超）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）（続き）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	28 (23.0)	18.24	27 (18.8)	15.53
Back pain (背部痛)	12 (9.8)	7.15	9 (6.3)	4.68
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	4 (3.3)	2.31	2 (1.4)	1.03
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	24 (19.7)	15.32	25 (17.4)	13.98
Pruritus (そう痒症)	5 (4.1)	2.85	5 (3.5)	2.58
Rash (発疹)	4 (3.3)	2.31	1 (0.7)	0.51
Nervous system disorders (神経系障害)	19 (15.6)	11.46	27 (18.8)	15.20
Headache (頭痛)	2 (1.6)	1.14	7 (4.9)	3.66
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	14 (11.5)	8.51	25 (17.4)	14.37
Renal impairment (腎機能障害)	10 (8.2)	5.95	12 (8.3)	6.34
Pollakiuria (頻尿)	0		6 (4.2)	3.21
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	18 (14.8)	11.15	17 (11.8)	9.45
Epistaxis (鼻出血)	5 (4.1)	2.89	0	
Cough (咳嗽)	4 (3.3)	2.32	5 (3.5)	2.63
Upper respiratory tract inflammation (上気道の炎症)	4 (3.3)	2.28	3 (2.1)	1.54
Eye disorders (眼障害)	16 (13.1)	9.73	12 (8.3)	6.45
Cataract (白内障)	7 (5.7)	4.07	4 (2.8)	2.06
Psychiatric disorders (精神障害)	13 (10.7)	7.70	18 (12.5)	9.47
Insomnia (不眠症)	9 (7.4)	5.23	12 (8.3)	6.23
Delirium (譫妄)	1 (0.8)	0.56	6 (4.2)	3.10
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	13 (10.7)	7.72	13 (9.0)	6.98
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	5 (4.1)	2.85	2 (1.4)	1.04
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	4 (3.3)	2.32	1 (0.7)	0.51
Vascular disorders (血管障害)	10 (8.2)	5.78	13 (9.0)	6.99
Hypotension (低血圧)	3 (2.5)	1.71	5 (3.5)	2.62
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	9 (7.4)	5.29	12 (8.3)	6.31
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	3 (2.5)	1.72	7 (4.9)	3.63
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	8 (6.6)	4.68	8 (5.6)	4.14
Anaemia (貧血)	4 (3.3)	2.30	6 (4.2)	3.10

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.3

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

程度別の有害事象

1245.121 試験の日本人集団での最悪の程度別の有害事象及び高度の有害事象（基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現）の発現割合を器官別大分類及び基本語別に表 2.2.1.1: 2 に示す。

日本人集団では，有害事象の程度は主に軽度（エンパグリフロジン群 : 42.4%［61/144 名］，プラセボ群 : 28.7%［35/122 名］，以下同順）又は中等度（25.0%［36/144 名］，37.7%［46/122 名］）であった。

高度の有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（17.4%［25/144 名］）でプラセボ群（23.8%［29/122 名］）より低かった。器官別大分類で最もよくみられた高度の有害事象は「心臓障害」（11.8%［17/144 名］，15.6%［19/122 名］）であり，発現割合はエンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった。基本語で最もよくみられた高度の有害事象は心不全（4.2%［6/144 名］，8.2%［10/122 名］）及び慢性心不全（2.1%［3/144 名］，4.9%［6/122 名］）であり，その他は 2%未満の発現割合（各群 2 名以下）であった。

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

表 2.2.1.1: 2　最悪の程度別の有害事象及び高度の有害事象（基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現）の器官別大分類及び基本語別の発現割合（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Number of patients	122 (100.0)	144 (100.0)
Patients with any AEs		
Mild	35 (28.7)	61 (42.4)
Moderate	46 (37.7)	36 (25.0)
Severe	29 (23.8)	25 (17.4)
Patients with severe AEs		
MedDRA SOC		
MedDRA PT		
Cardiac disorders (心臓障害)	19 (15.6)	17 (11.8)
Cardiac failure (心不全)	10 (8.2)	6 (4.2)
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	6 (4.9)	3 (2.1)
Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	2 (1.6)	2 (1.4)
Ventricular fibrillation (心室細動)	2 (1.6)	2 (1.4)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	4 (3.3)	4 (2.8)
Pneumonia (肺炎)	2 (1.6)	1 (0.7)
Peritonitis (腹膜炎)	0	2 (1.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	4 (3.3)	2 (1.4)
Colon cancer (結腸癌)	2 (1.6)	0
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	3 (2.1)
Renal impairment (腎機能障害)	0	2 (1.4)
Eye disorders (眼障害)	3 (2.5)	0
Cataract (白内障)	2 (1.6)	0

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，SOC：器官別大分類
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.4

治験薬と因果関係ありの有害事象

1245.121 試験の日本人集団で，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象（基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現）の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.2.1.1: 3 に示す。

日本人集団では，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合はエンパグリフロジン群（18.1%［26/144 名］）でプラセボ群（9.0%［11/122 名］）より高かった。これは主に，器官別大分類の「腎および尿路障害」（エンパグリフロジン群：5.6%［8/144 名］，プラセボ群：0.8%［1/122 名］，以下同順）及び「胃腸障害」（4.2%［6/144 名］，0.8%［1/122 名］）の有害事象の発現割合がエンパグリフロジン群でプラセボ群より高かったことに起因していた。基本語でよくみられた治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は，脱水

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

（2.8%［4/144 名］，0.8%［1/122 名］），頻尿（2.8%［4/144 名］，0 名），便秘（2.1%［3/144 名］，0 名），及び心不全（0 名，2.5%［3/122 名］）であり，その他は 2%未満の発現割合（各群 2 名以下）であった。

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定されたすべての有害事象は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.5］に示した。腎機能障害，尿路感染，並びに低血圧及び脱水の詳細はそれぞれ 2.2.2.1 項，2.2.2.5 項，及び 2.2.2.7 項を参照のこと。

表 2.2.1.1: 3　治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象（基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Total with drug-related AEs	11 (9.0)	6.68	26 (18.1)	15.35
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	1 (0.8)	0.56	8 (5.6)	4.27
Pollakiuria (頻尿)	0		4 (2.8)	2.11
Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	0		2 (1.4)	1.03
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	5 (4.1)	2.88	7 (4.9)	3.72
Dehydration (脱水)	1 (0.8)	0.56	4 (2.8)	2.09
Hypoglycaemia (低血糖)	3 (2.5)	1.71	2 (1.4)	1.02
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1 (0.8)	0.57	6 (4.2)	3.13
Constipation (便秘)	0		3 (2.1)	1.55
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	2 (1.6)	1.15	4 (2.8)	2.07
Urinary tract infection (尿路感染)	1 (0.8)	0.57	2 (1.4)	1.02
Cardiac disorders (心臓障害)	3 (2.5)	1.73	0	
Cardiac failure (心不全)	3 (2.5)	1.73	0	
Nervous system disorders (神経系障害)	0		3 (2.1)	1.55
Dysgeusia (味覚不全)	0		2 (1.4)	1.03

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.5

治験薬の投与中止に至った有害事象

1245.121 試験の日本人集団で，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.2.1.1: 4 に示す。

日本人集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（10.4%［15/144 名］）でプラセボ群（4.9%［6/122 名］）より高かった。しかし，治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは器官別大分類で「心臓障害」に分類される事象であり（3.5%［5/144

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

名］，3.3%［4/122 名］），1245.121 試験の対象集団の特性から想定されるものであった。これら以外で特に多くみられた事象はなく，治験薬の投与中止に至った有害事象は複数の器官別大分類に広く分布していた。エンパグリフロジン群では，基本語で 2%以上の患者にみられた治験薬の投与中止に至った有害事象はなく，2 名（1.4%）にみられた事象は心不全，心室細動，及び認知障害であり，他は各 1 名の発現であった。

なお，エンパグリフロジン群で治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された事象は，低血糖，上腹部痛，湿疹，及び腎機能障害の 4 事象のみであり，いずれも非重篤で，軽度の事象であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.2.7_Listing 4］。

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

表 2.2.1.1: 4　治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Total with AEs leading to discontinuation	6 (4.9)	3.38	15 (10.4)	7.70
Cardiac disorders (心臓障害)	4 (3.3)	2.26	5 (3.5)	2.55
Cardiac failure (心不全)	3 (2.5)	1.69	2 (1.4)	1.02
Ventricular fibrillation (心室細動)	0		2 (1.4)	1.02
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	1 (0.8)	0.56	0	
Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	0		1 (0.7)	0.51
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1 (0.8)	0.56	2 (1.4)	1.02
Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病)	1 (0.8)	0.56	0	
Decreased appetite (食欲減退)	0		1 (0.7)	0.51
Hypoglycaemia (低血糖)	0		1 (0.7)	0.51
Nervous system disorders (神経系障害)	0		2 (1.4)	1.02
Cognitive disorder (認知障害)	0		2 (1.4)	1.02
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1 (0.8)	0.56	1 (0.7)	0.51
Intestinal ischaemia (腸管虚血)	1 (0.8)	0.56	0	
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0		1 (0.7)	0.51
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0		1 (0.7)	0.51
Escherichia bacteraemia (大腸菌性菌血症)	0		1 (0.7)	0.51
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	0		1 (0.7)	0.51
Pancreatic carcinoma metastatic (遠隔転移を伴う膵癌)	0		1 (0.7)	0.51
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0		1 (0.7)	0.51
Renal impairment (腎機能障害)	0		1 (0.7)	0.51
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0		1 (0.7)	0.51
Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	0		1 (0.7)	0.51
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0		1 (0.7)	0.51
Eczema (湿疹)	0		1 (0.7)	0.51

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.6

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

投与期間別の有害事象

1245.121 試験の日本人集団で発現した有害事象の投与期間別の発現割合を表 2.2.1.1: 5 に示す。

日本人集団では，有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象を投与期間別（治験薬投与開始後 90 日以内，90 日後～180 日以内，180 日後～270 日以内，270 日後～360 日以内，360 日後以降）にみた場合，エンパグリフロジン群でプラセボ群と異なる傾向がみられた事象はなかった［CTD 5.3.5.1-05_x1245p6-02pub_01-15030103_Table 15.3.1.3.1: 1～4］。

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

表 2.2.1.1: 5　有害事象の投与期間別の発現割合（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

	Placebo					Empa 10 mg				
	≤90 days N (%)	>90 to ≤180 days N (%)	>180 to ≤270 days N (%)	>270 to ≤360 days N (%)	>360 days N (%)	≤90 days N (%)	>90 to ≤180 days N (%)	>180 to ≤270 days N (%)	>270 to ≤360 days N (%)	>360 days N (%)
Number of patients	122 (100.0)	119 (100.0)	116 (100.0)	104 (100.0)	92 (100.0)	144 (100.0)	141 (100.0)	136 (100.0)	125 (100.0)	110 (100.0)
Patients with any AEs	64 (52.5)	55 (46.2)	52 (44.8)	45 (43.3)	66 (71.7)	76 (52.8)	53 (37.6)	48 (35.3)	42 (33.6)	67 (60.9)
Serious AEs	19 (15.6)	27 (22.7)	22 (19.0)	23 (22.1)	38 (41.3)	16 (11.1)	13 (9.2)	13 (9.6)	18 (14.4)	35 (31.8)
Results in death	0	0	0	3 (2.9)	2 (2.2)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	6 (5.5)
AEs leading to discontinuation of study medication	1 (0.8)	0	0	3 (2.9)	2 (2.2)	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.8)	7 (6.4)
AEs of frequency ≥5% in either treatment group at the PT level										
MedRA SOC MedDRA PT										
Cardiac disorders (心臓障害)	18 (14.8)	23 (19.3)	16 (13.8)	16 (15.4)	28 (30.4)	9 (6.3)	8 (5.7)	11 (8.1)	13 (10.4)	26 (23.6)
Cardiac failure (心不全)	11 (9.0)	11 (9.2)	7 (6.0)	10 (9.6)	19 (20.7)	4 (2.8)	3 (2.1)	6 (4.4)	9 (7.2)	12 (10.9)
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	4 (3.3)	8 (6.7)	4 (3.4)	3 (2.9)	3 (3.3)	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.6)	4 (3.6)
Atrial fibrillation (心房細動)	2 (1.6)	2 (1.7)	2 (1.7)	0	2 (2.2)	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.2)	2 (1.6)	3 (2.7)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	21 (17.2)	12 (10.1)	17 (14.7)	15 (14.4)	23 (25.0)	18 (12.5)	20 (14.2)	17 (12.5)	13 (10.4)	32 (29.1)
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	11 (9.0)	8 (6.7)	5 (4.3)	6 (5.8)	12 (13.0)	12 (8.3)	11 (7.8)	9 (6.6)	4 (3.2)	14 (12.7)
Pneumonia (肺炎)	3 (2.5)	0	2 (1.7)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	2 (1.4)	0	2 (1.6)	5 (4.5)
Bronchitis (気管支炎)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.6)	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.5)	0	2 (1.8)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	8 (6.6)	14 (11.8)	7 (6.0)	4 (3.8)	16 (17.4)	20 (13.9)	8 (5.7)	8 (5.9)	12 (9.6)	16 (14.5)
Constipation (便秘)	1 (0.8)	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (1.0)	4 (4.3)	6 (4.2)	3 (2.1)	4 (2.9)	2 (1.6)	9 (8.2)

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

表 2.2.1.1: 5　有害事象の投与期間別の発現割合（1245.121 試験）－TS（日本人集団）（続き）

	Placebo					Empa 10 mg				
	<=90 days N (%)	>90 to <=180 days N (%)	>180 to <=270 days N (%)	>270 to <=360 days N (%)	>360 days N (%)	<=90 days N (%)	>90 to <=180 days N (%)	>180 to <=270 days N (%)	>270 to <=360 days N (%)	>360 days N (%)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	10 (8.2)	2 (1.7)	14 (12.1)	6 (5.8)	15 (16.3)	14 (9.7)	7 (5.0)	5 (3.7)	7 (5.6)	15 (13.6)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	0	2 (1.7)	3 (2.6)	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	4 (3.3)	0	2 (1.7)	0	1 (1.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	4 (3.6)
Dehydration (脱水)	2 (1.6)	0	1 (0.9)	1 (1.0)	4 (4.3)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.7)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	1 (0.8)	0	2 (1.7)	2 (1.9)	0	1 (0.7)	3 (2.1)	0	2 (1.6)	2 (1.8)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	8 (6.6)	4 (3.4)	6 (5.2)	2 (1.9)	16 (17.4)	6 (4.2)	8 (5.7)	5 (3.7)	8 (6.4)	10 (9.1)
Contusion (挫傷)	0	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.5)	2 (1.6)	3 (2.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	5 (4.1)	4 (3.4)	5 (4.3)	5 (4.8)	13 (14.1)	6 (4.2)	7 (5.0)	3 (2.2)	4 (3.2)	11 (10.0)
Back pain (背部痛)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.9)	6 (6.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.6)	4 (3.6)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.6)	2 (1.9)	6 (6.5)	12 (8.3)	2 (1.4)	3 (2.2)	1 (0.8)	8 (7.3)
Renal impairment (腎機能障害)	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (1.0)	4 (4.3)	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.5)	0	6 (5.5)
Eye disorders (眼障害)	1 (0.8)	3 (2.5)	2 (1.7)	3 (2.9)	8 (8.7)	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.5)	3 (2.4)	6 (5.5)
Cataract (白内障)	0	0	1 (0.9)	1 (1.0)	5 (5.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.6)	1 (0.9)
Psychiatric disorders (精神障害)	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (1.0)	6 (6.5)	0	2 (1.4)	2 (1.5)	6 (4.8)	9 (8.2)
Insomnia (不眠症)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (1.0)	4 (4.3)	0	0	2 (1.5)	4 (3.2)	6 (5.5)

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，SOC：器官別大分類
MedDRA version：23.0

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

引用元：CTD 5.3.5.1-05_x1245p6-02pub_01-15030103_Table 15.3.1.3.1: 1～4

2.2.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現）の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.2.1.2: 1 に示す。

日本人集団では，重篤な有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（42.4%［61/144 名］）でプラセボ群（62.3%［76/122 名］）より低かった。これは主に，重篤な「心臓障害」の発現割合がエンパグリフロジン群（26.4%［38/144 名］）でプラセボ群（49.2%［60/122 名］）より低かったことによる。基本語でよくみられた重篤な有害事象は，心不全（エンパグリフロジン群：14.6%［21/144 名］，プラセボ群：32.8%［40/122 名］，以下同順），慢性心不全（5.6%［8/144 名］，10.7%［13/122 名］），心室性頻脈（4.2%［6/144 名］，2.5%［3/122 名］），譫妄（4.2%［6/144 名］，0.8%［1/122 名］），肺炎（3.5%［5/144 名］，1.6%［2/122 名］），及び心房細動（2.8%［4/144 名］，4.1%［5/122 名］）であった。エンパグリフロジン群の 6 名でみられた重篤な譫妄は，すべて治験担当医師により治験薬と因果関係なしと判定され，治験薬の投与を継続し，1 名（転帰不明）を除いて回復している［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Listing 15.4.2: 1］。

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

表 2.2.1.2: 1　重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Total with SAEs	76 (62.3)	69.28	61 (42.4)	40.56
Cardiac disorders (心臓障害)	60 (49.2)	48.61	38 (26.4)	22.37
Cardiac failure (心不全)	40 (32.8)	27.17	21 (14.6)	11.56
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	13 (10.7)	7.87	8 (5.6)	4.22
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	3 (2.5)	1.72	6 (4.2)	3.11
Atrial fibrillation (心房細動)	5 (4.1)	2.88	4 (2.8)	2.07
Atrial flutter (心房粗動)	3 (2.5)	1.71	0	
Ventricular fibrillation (心室細動)	2 (1.6)	1.14	3 (2.1)	1.54
Angina pectoris (狭心症)	2 (1.6)	1.14	1 (0.7)	0.51
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	2 (1.6)	1.14	1 (0.7)	0.51
Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	2 (1.6)	1.14	1 (0.7)	0.51
Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	1 (0.8)	0.57	2 (1.4)	1.02
Low cardiac output syndrome (低心拍出量症候群)	1 (0.8)	0.57	2 (1.4)	1.02
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	7 (5.7)	4.08	12 (8.3)	6.35
Pneumonia (肺炎)	2 (1.6)	1.14	5 (3.5)	2.61
Peritonitis (腹膜炎)	1 (0.8)	0.57	2 (1.4)	1.02
Eye disorders (眼障害)	7 (5.7)	4.06	4 (2.8)	2.07
Cataract (白内障)	3 (2.5)	1.72	2 (1.4)	1.03
Glaucoma (緑内障)	3 (2.5)	1.70	1 (0.7)	0.51
Nervous system disorders (神経系障害)	5 (4.1)	2.84	8 (5.6)	4.20
Epilepsy (てんかん)	2 (1.6)	1.13	0	
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	2 (1.6)	1.13	0	
Cerebral infarction (脳梗塞)	0		2 (1.4)	1.03
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	0		2 (1.4)	1.03
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	6 (4.9)	3.46	7 (4.9)	3.66
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	0		3 (2.1)	1.54
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	2 (1.6)	1.14	0	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	6 (4.9)	3.44	6 (4.2)	3.12
Prostate cancer (前立腺癌)	2 (1.6)	1.13	3 (2.1)	1.54
Colon cancer (結腸癌)	2 (1.6)	1.14	0	
Psychiatric disorders (精神障害)	2 (1.6)	1.14	7 (4.9)	3.62
Delirium (譫妄)	1 (0.8)	0.56	6 (4.2)	3.10

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

表 2.2.1.2: 1　重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）（続き）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	2 (1.6)	1.13	6 (4.2)	3.12
Renal impairment (腎機能障害)	1 (0.8)	0.56	3 (2.1)	1.54
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	5 (4.1)	2.88	3 (2.1)	1.53
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	2 (1.6)	1.14	1 (0.7)	0.51
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	4 (3.3)	2.30	3 (2.1)	1.53
Traumatic fracture (外傷性骨折)	0		2 (1.4)	1.02
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	3 (2.5)	1.71	3 (2.1)	1.54
Diabetes mellitus (糖尿病)	2 (1.6)	1.14	1 (0.7)	0.51
With investigator-defined drug-related SAEs	5 (4.1)	2.91	2 (1.4)	1.03

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SOC：器官別大分類
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.7，9

詳細に検討した重篤な有害事象

心室性頻脈

1245.121 試験の日本人集団で，心室性頻脈（基本語）又は「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」を発現した患者の要約を表 2.2.1.2: 2 に示す。

日本人集団では，基本語での重篤な心室性頻脈はエンパグリフロジン群で 6 名（4.2%），プラセボ群で 3 名（2.5%）に認められた。治験薬の投与中止に至った心室性頻脈の発現はなかった。事後解析で「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」に属する医学的に関連のある基本語を解析した結果，重篤な有害事象のリスク期間（time at risk）で調整した発現率は，エンパグリフロジン群で 4.14/100 pt-yrs，プラセボ群で 2.89/100 pt-yrs であった。

「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」に含まれる基本語では，心室性頻脈を除いて，発現割合に投与群間で明らかな違いはみられなかった。

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

表 2.2.1.2: 2　心室性頻脈（基本語）又は「心室性頻脈性不整脈（SMQ）」を発現した患者の要約（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
PT ventricular tachycardia	3 (2.5)	1.72	6 (4.2)	3.11
Serious	3 (2.5)	1.72	6 (4.2)	3.11
Severe	1 (0.8)	NA	0	
Investigator defined drug-related	0		0	
Leading to treatment discontinuation	0		0	
Fatal	0		0	
SMQ ventricular tachyarrhythmia (*post hoc*)	5 (4.1)	2.89	10 (6.9)	5.22
PT ventricular tachycardia (心室性頻脈)	3 (2.5)	1.72	6 (4.2)	3.11
PT ventricular fibrillation (心室細動)	2 (1.6)	1.14	3 (2.1)	1.54
PT ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	1 (0.8)	0.57	2 (1.4)	1.03
Serious	5 (4.1)	2.89	8 (5.6)	4.14
Severe	2 (1.6)	NA	2 (1.4)	NA
Investigator defined drug-related	0		0	
Leading to treatment discontinuation	0		2 (1.4)	1.02
Fatal	0		2 (1.4)	1.02

Empa：エンパグリフロジン，NA：解析せず，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.2，4～8，4.4.3.2.2～7

12 誘導心電図でベースラインからの新たな所見がみられた患者の割合は，エンパグリフロジン群（52.1%［75/144 名］）とプラセボ群（49.6%［59/119 名］）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.4.5］。また，判定された「心不全による入院（初回）」［CTD 2.7.3_2.1.4.2.3 項］，「心不全による入院（初回及び再発）」［CTD 2.7.3_2.1.4.2.1 項］，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」［CTD 2.7.3_2.1.4.2.5 項］の発現リスクはエンパグリフロジン群でプラセボ群より低く，臨床イベント委員会の判定による心突然死の発現割合はエンパグリフロジン群（2.1%［3/144 名］）とプラセボ群（0.8%［1/122 名］）で大きく異ならなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.1.1］。

1245.121 試験の日本人集団で臨床イベント委員会により判定された心血管死を発現した患者の一覧を表 2.2.1.2: 3 に示す。

日本人集団では，臨床イベント委員会により判定された心血管死の発現割合は，エンパグリフロジン群で 5.6%（8/144 名），プラセボ群で 5.7%（7/122 名）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.1.1］。判定された心血管死を発現した患者のうち，判定された「心不全による入院」を伴わず，判定された心血管死に至った患者は，エンパグリフロジン群で 3 名（患者#2392010001, 2392062007, 2392076002），プラセボ群で 1 名（患者#2392040001）であり，これらの患者の治験担当医師により報告された死因は，エンパグリフロジン群で心室細

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

動（Ventricular fibrillation）が 2 件，死亡（Death）が 1 件，プラセボ群では心不全（Cardiac failure）であった。

日本人集団では，非心血管死がエンパグリフロジン群で 2.8%（4/144 名）に発現したが，プラセボ群ではみられなかった。エンパグリフロジン群で非心血管死がみられた 4 名（患者#2392018009，2392029005，2392046001，2392051004）の死因は，治験担当医師の報告（基本語）でそれぞれ播種性結核（Disseminated tuberculosis），胆管炎（Cholangitis），誤嚥性肺炎（Pneumonia aspiration），及び遠隔転移を伴う膵癌（Pancreatic carcinoma metastatic）であり，各 1 件の報告であった。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。これらの死因となった疾患は，結核や膵癌など，エンパグリフロジンの作用機序からはその臨床経過に影響を及ぼすことが予測されないものであり，4 件の非心血管死は，偶発的事象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

表 2.2.1.2: 3　　臨床イベント委員会により判定された心血管死を発現した患者一覧
（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

Patient #	Age[1)]/ sex	Complications and main medical history	Concomitant HF medications at baseline	Investigator-reported cause of death (PT)	Start day[2)]	Adjudicated results
Empagliflozin 10 mg						
2392004004	55/M	Constipation, Muscle spasms, Mitral valve incompetence, Tricuspid valve incompetence	Carvedilol Enalapril Maleate Furosemide Spironolactone Tolvaptan	Cardiac failure (心不全)	531	Cardiovascular death (Heart Failure)
2392010001	78/M	Peripheral artery occlusive disease, Lower limb ulceration, Nephropathy, COPD, Anemia, Constipation, Dermatitis, Headache, Hyperkalaemia, Back pain	Furosemide Telmisartan Pimobendan	Ventricular fibrillation (心室細動)	409	Cardiovascular death (Sudden Cardiac Death [Death after unsuccessful resuscitation from cardiac arrest])
2392018004	65/M	T2DM, History of AF, History of HHF within 12 M, Sleep apnea, Rhinitis allergic, Congestive cardiomyopathy, Dyslipidaemia, Angina pectoris, Hyponatraemia	Azosemide Carvedilol Enalapril Maleate Spironolactone Tolvaptan	Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	439	Cardiovascular death (Sudden Cardiac Death [Death after successful resuscitation from cardiac arrest and without identification of a specific cardiac or non−cardiac etiology])
2392025001	82/M	History of AF, Constipation, Angina pectoris, Haemorrhoids, Insomnia, Osteoarthritis, Back pain, Chondrocalcinosis pyrophosphate, Gastrooesophageal reflux disease	Furosemide	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	690	Cardiovascular death (Heart Failure)
2392029003	84/M	T2DM, History of AF, Nephropathy, Renal impairment, Anemia, Eczema, Hyperuricaemia, Dermatophytosis of nail	Azosemide Trichlormethiazide Metildigoxin Pimobendan Tolvaptan	Cardiac failure (心不全)	454	Cardiovascular death (Heart Failure)
2392062007	64/M	Spinal osteoarthritis, Chronic kidney disease, Constipation, Hyperlipidaemia, Hyperuricaemia, Insomnia	Furosemide Spironolactone	Death (死亡)	336	Undetermined cause of death (Probably sudden death; no detail not even a firm date)

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

表 2.2.1.2: 3　　臨床イベント委員会により判定された心血管死を発現した患者一覧
（1245.121 試験）－TS（日本人集団）（続き）

Patient #	Age[1)]/ sex	Complications and main medical history	Concomitant HF medications at baseline	Investigator-reported cause of death (PT)	Start day[2)]	Adjudicated results
2392066001	77/M	T2DM, HHF within 12 M, Periodontitis, Cataract, Chronic kidney disease, Hyperbilirubinaemia, Hyperuricaemia, Hypothyroidism, Insomnia, Chondrocalcinosis pyrophosphate, Gastrooesophageal reflux disease, Retinal laser coagulation, Chondrocalcinosis pyrophosphate, Intervertebral disc protrusion, Deafness neurosensory	Azosemide Carvedilol Denopamine Furosemide Torasemide Pimobendan Tolvaptan Imidapril Hydrochloride Trichlormethiazide	Cardiac failure (心不全)	273	Cardiovascular death (Heart Failure)
2392076002	78/M	T2DM, Nephropathy, Renal Impairment, Chronic gastritis, Constipation, Dyslipidaemia, Nodal osteoarthritis, Hyperuricaemia, Prostatomegaly	Azosemide Bisoprolol Fumarate Losartan Potassium	Ventricular fibrillation (心室細動)	67	Cardiovascular death (Sudden Cardiac Death [Witnessed and attributed to an identified arrhythmia])
Placebo						
2392013011	68/M	T2DM, History of AF, HHF within 12 M, Nephropathy, Hyperuricaemia, Hypertonic bladder, Ventricular tachycardia	Furosemide Tolvaptan Spironolactone	Cardiac failure (心不全)	315	Cardiovascular death (Heart Failure)
2392025002	79/M	T2DM, History of AF, HHF within 12 M, Peripheral artery occlusive disease, Nephropathy, Angina pectoris, Constipation, Eczema, Hyperuricaemia, Pain in extremity, Cervicobrachial syndrome, Pruritus	Bisoprolol Fumarate Enalapril Furosemide Spironolactone	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	579	Cardiovascular death (Heart Failure)
2392040001	64/M	T2DM, History of AF, History of malignancy, Hepatic failure	Carvedilol	Cardiac failure (心不全)	327	Cardiovascular death (Sudden Cardiac Death [Death after unsuccessful resuscitation from cardiac arrest])

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

表 2.2.1.2: 3　　臨床イベント委員会により判定された心血管死を発現した患者一覧
（1245.121 試験）－TS（日本人集団）（続き）

Patient #	Age[1)]/ sex	Complications and main medical history	Concomitant HF medications at baseline	Investigator-reported cause of death (PT)	Start day[2)]	Adjudicated results
2392056012	84/F	History of AF, Nephropathy, History of stroke, Cholecystitis, Constipation, Tinea pedis	Candesartan Carvedilol Furosemide Isosorbide Dinitrate	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	112	Cardiovascular death (Heart Failure)
2392058004	75/M	T2DM, HHF within 12 M, Nephropathy, History of stroke, Angina unstable, Diverticulum intestinal, Dyslipidaemia, Hepatic cyst, Hyperuricaemia, Ischaemic Cardiomyopathy, Back pain	Carvedilol Furosemide Losartan Potassium Pimobendan Spironolactone Tolvaptan	Cardiac failure (心不全)	327	Cardiovascular death (Heart Failure)
2392069002	86/M	Nephropathy, History of malignancy, Chronic gastritis, Hypothyroidism	Azosemide Cilazapril Monohydrate Spironolactone	Cardiac failure (心不全)	284	Cardiovascular death (Heart Failure)
2392076001	73/M	History of AF, HHF within 12 M, Nephropathy, Atrial fibrillation, Chronic gastritis, Congestive cardiomyopathy, Hypothyroidism, Mitral valve incompetence, Ventricular tachycardia, Rib fracture	Carvedilol Furosemide Losartan Potassium Tolvaptan	Intestinal ischemia (腸管虚血)	443	Cardiovascular death (Other Cardiovascular causes: Mesenterial ischema)

AF：心房細動又は心房粗動，COPD：慢性閉塞性肺疾患，F：女性，HHF：心不全による入院，M：男性，M：カ月，PT：基本語，T2DM：2 型糖尿病
1)　登録時の年齢（歳）
2)　有害事象発現日は，治験薬の初回投与日を 1 日目として起算した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.2.4_Listing 1，2，3，4，7，Appendix 16.2.6_Listing 2，5

1245.121 試験では，全死因死亡は臨床イベント委員会が中央判定し，有効性の評価項目として解析し，日本人集団の結果を［CTD 2.7.3_2.1.4.2.4 項］に示した。死亡に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現状況は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.8］に示した。

1245.121 試験の日本人集団での有効性の評価項目である「心不全による入院」の詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.2.1，2.1.4.2.3 項］，「死亡」の詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.2.4 項］，「全原因入院」の詳細は［CTD 2.7.3_2.1.4.2.5 項］を参照のこと。

AESI 及び特定の有害事象の重篤な有害事象は 2.2.2 項，サブグループでの重篤な有害事象は 5.1 項及び 5.2 項に示した。

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

1245.121 試験の日本人集団での死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細は，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 15.4.3］を参照。エンパグリフロジン群で緊急報告対象となった事象の詳細については［CTD 2.7.6_付録 3］に掲載している。

2.2.2 特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での AESI 及び特定の有害事象の発現状況の要約を表 2.2.2: 1 に示す。

日本人集団では，「急性腎不全（狭域 SMQ）」（エンパグリフロジン群：9.0%［13/144 名］，プラセボ群：9.0%［11/122 名］，以下同順），及び低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）（1.4%［2/144 名］，2.5%［3/122 名］）の全体的な発現割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。「狭域 SMQ に基づく肝障害」（10.4%［15/144 名］，7.4%［9/122 名］），「尿路感染（BIcMQ）」（4.9%［7/144 名］，0.8%［1/122 名］），「体液量減少（狭域 BIcMQ）」（11.8%［17/144 名］，9.0%［11/122 名］），及び「骨折（BIcMQ）」（5.6%［8/144 名］，3.3%［4/122 名］）の全体的な発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群よりわずかに高かった。「性器感染（狭域 BIcMQ）」はエンパグリフロジン群の 1 名のみ，「尿路の悪性腫瘍（BIcMQ）」はプラセボ群の 1 名のみの発現であった。「ケトアシドーシス（狭域 BIcMQ）」及び下肢切断に至る事象の発現はなかった。それぞれの AESI 及び特定の有害事象カテゴリーでは，重篤又は複雑性の有害事象を発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，エンパグリフロジン群でみられた「急性腎不全（狭域 SMQ）」の 1 名のみであった。

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

表 2.2.2: 1　特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象の要約（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

Category of AESIs and specific AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	11 (9.0)	6.57	13 (9.0)	6.95
Serious	2 (1.6)	1.13	4 (2.8)	2.07
Leading to discontinuation	0		1 (0.7)	0.51
Hepatic injury (narrow SMQs)	9 (7.4)	5.31	15 (10.4)	7.96
Serious	3 (2.5)	1.71	4 (2.8)	2.04
Leading to discontinuation	0		0	
Up to 30 days after treatment discontinuation	10 (8.2)	5.68	15 (10.4)	7.65
Ketoacidosis (broad BIcMQ)	0		1 (0.7)	0.51
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA up to trial completion (investigator-defined)	0		0	
Urinary tract infection (UTI; BIcMQ)	1 (0.8)	0.57	7 (4.9)	3.66
Complicated	1 (0.8)	0.57	1 (0.7)	0.51
Leading to discontinuation	0		0	
Genital infection (BIcMQ)	0		1 (0.7)	0.51
Complicated	0		0	
Leading to discontinuation	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	11 (9.0)	6.57	17 (11.8)	9.35
Hypotension (BIcMQ)	5 (4.1)	2.88	9 (6.3)	4.77
Serious	0		2 (1.4)	1.02
Leading to discontinuation	0		0	
Symptomatic hypotension (investigator-defined)	2 (1.6)	1.13	5 (3.5)	2.61
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	3 (2.5)	1.71	2 (1.4)	1.02
In patients with T2DM[2)]	2/52 (3.8)	2.49	0/70	
In patients with pre-diabetes[2)]	1/54 (1.9)	1.44	2/58 (3.4)	2.74
In patients without diabetes or pre-diabetes[2)]	0/16		0/16	
Bone fracture (BIcMQ)	4 (3.3)	2.30	8 (5.6)	4.19
Serious	1 (0.8)	0.57	2 (1.4)	1.02
Leading to discontinuation	0		0	
Up to trial completion	4 (3.3)	2.12	8 (5.6)	3.92
Urinary tract malignancy up to trial completion (BIcMQ)	1 (0.8)	0.57	0	

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，LLA：下肢切断，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，T2DM：2 型糖尿病，UTI：尿路感染

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

2)　事象が発現した患者数／部分集団に含まれる患者数（%）

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.11，4.3.2.1.4～5，4.3.2.2.4～6，4.3.2.5.5～6，4.3.2.7.6，4.3.2.9.1，7～8，4.3.2.10.11，4.3.2.11.5～7，4.3.2.12.2

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

2.2.2.1 腎機能低下（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現状況を表 2.2.2.1: 1 に示す。

日本人集団では，「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（9.0%［13/144 名］）とプラセボ群（9.0%［11/122 名］）で同程度であった。基本語で最もよくみられた事象は腎機能障害であり，発現割合はエンパグリフロジン群（8.3%［12/144 名］）とプラセボ群（8.2%［10/122 名］）で同程度であった。その他の基本語はいずれかの投与群で 1 名の発現であった。

重篤な「急性腎不全（狭域 SMQ）」はエンパグリフロジン群で 4 名（2.8%），プラセボ群で 2 名（1.6%）に報告された。治験薬の投与中止に至った「急性腎不全（狭域 SMQ）」はエンパグリフロジン群で 1 名（0.7%）報告され，プラセボ群では報告されなかった。

表 2.2.2.1: 1 「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Decreased renal function (narrow SMQ acute renal failure)	11 (9.0)	6.57	13 (9.0)	6.95
Renal impairment (腎機能障害)	10 (8.2)	5.95	12 (8.3)	6.34
Nephropathy toxic (中毒性ネフロパシー)	1 (0.8)	0.57	0	
Acute kidney injury (急性腎障害)	0		1 (0.7)	0.51
Renal failure (腎不全)	0		1 (0.7)	0.51
Serious	2 (1.6)	1.13	4 (2.8)	2.07
Leading to discont. of study medication	0		1 (0.7)	0.51

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.11，4.3.2.1.4，5

治験担当医師の判断による腎機能低下の発現割合は，エンパグリフロジン群（3.5%［5/144 名］）とプラセボ群（4.9%［6/122 名］）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.1.1］。

日本人集団では，血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍以上かつ基準値上限超に上昇した患者の割合は，エンパグリフロジン群で 1.4%（2/144 名），プラセボ群で 3.3%（4/122 名）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.1.2］。電解質の値に意味のある群間差はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.1.1，3，4］。

1245.121 試験の日本人集団での腎機能は有効性の評価項目としても解析し，eGFR 値のベースラインからの変化は［CTD 2.7.3_2.1.4.2.2，2.1.4.3.7 項］，腎アウトカムイベントは［CTD 2.7.3_2.1.4.2.6 項］，及びアルブミン尿関連の評価項目は［CTD 2.7.3_2.1.4.3.8 項］に示した。

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

2.2.2.2 肝障害（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現状況を表 2.2.2.2: 1 に示す。また，1245.121 試験の日本人集団で治験薬の投与中止後 30 日までに肝酵素値上昇がみられた患者の割合を表 2.2.2.2: 2 に示す。

日本人集団では，「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現割合は，エンパグリフロジン群（10.4%［15/144 名］）でプラセボ群（7.4%［9/122 名］）よりわずかに高かった。より長期間でみた場合（治験薬の投与中止後 30 日まで），「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現割合は，エンパグリフロジン群で 10.4%（15/144 名），プラセボ群で 8.2%（10/122 名）であった。基本語で最もよくみられた有害事象は肝機能異常であり，発現割合はエンパグリフロジン群で 4.9%（7/144 名），プラセボ群で 2.5%（3/122 名）であった。その他の基本語は 1 又は 2 名の発現であった。

重篤な「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現割合は，エンパグリフロジン群（2.8%［4/144 名］）とプラセボ群（2.5%［3/144 名］）で同程度であり，治験薬の投与中止に至った「狭域 SMQ に基づく肝障害」はいずれの投与群でも報告されなかった。

日本人集団では，治験薬の投与中止後 30 日までに肝酵素値上昇がみられた患者の割合はエンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった（表 2.2.2.2: 2）。肝機能関連の臨床検査値でも意味のある群間差はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.1.1，3，4］。

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

表 2.2.2.2: 1 「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現状況（1245.121 試験）ーTS（日本人集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Hepatic injury (narrow SMQs)	9 (7.4)	5.31	15 (10.4)	7.96
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	3 (2.5)	1.72	7 (4.9)	3.63
Hepatic steatosis (脂肪肝)	2 (1.6)	1.14	0	
Liver function test abnormal (肝機能検査異常)	2 (1.6)	1.14	0	
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	1 (0.8)	0.57	0	
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	1 (0.8)	0.57	0	
Liver injury (肝損傷)	1 (0.8)	0.56	1 (0.7)	0.51
Non-alcoholic steatohepatitis (非アルコール性脂肪性肝炎)	1 (0.8)	0.56	0	
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	0		1 (0.7)	0.51
Congestive hepatopathy (うっ血性肝障害)	0		1 (0.7)	0.51
Drug-induced liver injury (薬物性肝障害)	0		1 (0.7)	0.51
Hepatic enzyme abnormal (肝酵素異常)	0		1 (0.7)	0.51
Hepatic mass (肝腫瘤)	0		1 (0.7)	0.51
Liver disorder (肝障害)	0		1 (0.7)	0.51
Liver function test increased (肝機能検査値上昇)	0		1 (0.7)	0.51
Hepatic injury (narrow SMQ), serious	3 (2.5)	1.71	4 (2.8)	2.04
Hepatic injury (narrow SMQ) leading to discont. of study medication	0		0	
Hepatic injury (narrow SMQ) up to 30 days after treatment discontinuation	10 (8.2)	5.68	15 (10.4)	7.65
With T2DM	6/52 (11.5)		8/70 (11.4)	
Without T2DM	3/70 (4.3)		7/74 (9.5)	

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，T2DM：2 型糖尿病
サブグループ解析では事象が発現した患者数／部分集団に含まれる患者数（%）を示す。
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.11，4.3.2.2.4～7

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

表 2.2.2.2: 2　治験薬の投与中止後 30 日までに肝酵素値上昇がみられた患者（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

Elevated liver enzymes criteria	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Number of patients	122 (100.0)	144 (100.0)
ALT and/or AST ≥3x ULN	7 (5.7)	6 (4.2)
≥5x ULN	3 (2.5)	5 (3.5)
≥10x ULN	2 (1.6)	2 (1.4)
≥20x ULN[1)]	1 (0.8)	1 (0.7)
With total bilirubin ≥2x ULN[2)]	0	0
Alkaline phosphatase <2x ULN[3)]	0	0
Alkaline phosphatase ≥2x ULN[3)]	0	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，Empa：エンパグリフロジン，ULN：基準値上限
1)　患者#2392062002（エンパグリフロジン群）及び患者#2392029009（プラセボ群）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Listing 15.4.1: 1］
2)　ALT／AST 上昇後 30 日以内の総ビリルビン上昇
3)　ALT／AST 上昇後 30 日以内のアルカリホスファターゼ（最大値）上昇
引用元：CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_16.1.13.2_Table 4.3.3.2.2

日本人集団で，中央判定により治験薬と「関連の可能性あり」と判定された肝イベントがエンパグリフロジン群で 1 名（患者#2392056002），プラセボ群で 1 名（患者#2392015005）にみられた。いずれも「軽度から中等度の肝障害」と判定され，治験薬の投与を継続して回復している（表 2.1.2.2: 3）。

治験担当医師の判断により AESI として報告された肝障害の発現割合は，エンパグリフロジン群（6.3%［9/144 名］）とプラセボ群（5.7%［7/122 名］）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.2.1］。

2.2.2.3　ケトアシドーシス（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での「ケトアシドーシス（広域及び狭域 BIcMQ）」の発現状況を表 2.2.2.3: 1 に示す。

日本人集団では，「ケトアシドーシス（広域 BIcMQ）」はエンパグリフロジン群で 1 名（0.7%）報告され，基本語は代謝性アシドーシスで，重篤であった。当該患者（患者#2392004004）は臨床イベント委員会による中央判定の結果，ケトアシドーシスではないと判定された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Listing 15.4.2: 10］。プラセボ群では「ケトアシドーシス（広域 BIcMQ）」の報告はなかった。日本人集団では「ケトアシドーシス（狭域 BIcMQ）」は報告されなかった。

治験担当医師の判断により AESI として報告されたケトアシドーシスはエンパグリフロジン群で 1 名（0.7%，上述の患者#2392004004）発現し，プラセボ群での報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.3.1］。

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

表 2.2.2.3: 1 「ケトアシドーシス（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Ketoacidosis (broad BIcMQ)	0		1 (0.7)	0.51
Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	0		1 (0.7)	0.51
Ketoacidosis (broad BIcMQ), serious	0		1 (0.7)	0.51
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.11，4.3.2.3.6

日本人集団では，重炭酸塩値が正常（ベースライン）から基準値下限未満（治験薬投与中の最後の測定）にシフトした患者の割合は，エンパグリフロジン群（2.2%［3/138 名］）でプラセボ群（0.8%［1/118 名］）よりわずかに高かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.1.3］。臨床的に重要な臨床検査値変動である重炭酸塩低値（18 mmol/L 未満）を示した患者の割合は，エンパグリフロジン群（6.4%［9/141 名］）とプラセボ群（5.8%［7/121 名］）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.1.4］。重炭酸塩値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの平均変化量（SD）は，エンパグリフロジン群で－0.23（1.80）mEq/L，プラセボ群で－0.22（1.61）mEq/L であり，両投与群ともに重炭酸塩の平均値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 4.3.3.1.1］。

2.2.2.4 下肢切断に至る事象（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団では，治験担当医師の判断による下肢切断に至る事象は，治験薬投与中及び治験終了まで報告されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.4.1，4.3.2.4.4］。

2.2.2.5 尿路感染（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での「尿路感染（狭域サブ BIcMQ）」の発現状況を表 2.2.2.5: 1 に示す。

日本人集団では，「尿路感染（狭域サブ BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（4.9%［7/144 名］）でプラセボ群（0.8%［1/122 名］）より高かった。基本語で最もよくみられた有害事象は尿路感染（エンパグリフロジン群：2.8%［4/144 名］，プラセボ群：0.8%［1/122 名］）であり，次いで膀胱炎（エンパグリフロジン群：2.1%［3/144 名］，プラセボ群：0.8%［1/122 名］）であった。有害事象の程度は，エンパグリフロジン群の尿路感染（1 名）及びプラセボ群の急性腎盂腎炎（1 名）が中等度であったほかは軽度であり［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験

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

_c28576542_Listing 15.4.2: 14］，治験薬の投与中止に至った「尿路感染（狭域サブ BIcMQ）」はいずれの投与群でもみられなかった。「尿路感染（狭域サブ BIcMQ）」の累積発現率（推定値）の経時推移を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.2.5.3］に示した。

複雑性尿路感染がエンパグリフロジン群及びプラセボ群で各 1 名報告された。エンパグリフロジン群の 1 名（患者#2392001002）は軽度の尿路感染，プラセボ群の 1 名（患者#2392005003）は上述の中等度の急性腎盂腎炎が重篤な有害事象として報告され，複雑性尿路感染として特定された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Listing 15.4.2: 14］。

表 2.2.2.5: 1　「尿路感染（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Urinary tract infection (narrow BIcMQ)	1 (0.8)	0.57	7 (4.9)	3.66
Urinary tract infection (尿路感染)	1 (0.8)	0.57	4 (2.8)	2.06
Cystitis (膀胱炎)	1 (0.8)	0.57	3 (2.1)	1.55
Pyelonephritis acute (急性腎盂腎炎)	1 (0.8)	0.57	0	
Complicated	1 (0.8)	0.57	1 (0.7)	0.51
Leading to discont. of study medication	0		0	

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，
MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.11，4.3.2.5.5，6

日本人集団では，治験担当医師の判断による尿路感染（尿路感染に起因する敗血症及び急性腎盂腎炎を含む）はエンパグリフロジン群で 7 名（4.9%），プラセボ群で 1 名（0.8%）に報告され，ほとんど（エンパグリフロジン群 6 名，プラセボ群 1 名）が下部尿路感染（膀胱以下）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.5.1］。治験担当医師の判断による尿路感染の詳細な発現状況は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.5.2］を参照のこと。

1245.121 試験の日本人集団での腎盂腎炎及び尿路性敗血症の発現状況を表 2.2.2.5: 2 に示す。

日本人集団では，「腎盂腎炎（狭域サブ BIcMQ）」がプラセボ群の 1 名で報告されたが，エンパグリフロジン群での報告はなかった。尿路性敗血症（基本語）はいずれの投与群でも報告されなかった。

上記の結果は，治験担当医師の判断による急性腎盂腎炎及び尿路感染に起因する敗血症の結果と一致していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.6.1，3］。

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

表 2.2.2.5: 2 「腎盂腎炎（BIcMQ）」又は尿路性敗血症（基本語），並びに治験担当医師の判断による急性腎盂腎炎及び尿路感染に起因する敗血症の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Urosepsis (PT) or pyelonephritis (narrow sub BIcMQ)	1 (0.8)	0.57	0	
Male	1/103 (1.0)	0.64	0/119	
Female	0/19		0/25	
With T2DM	1/52 (1.9)	1.25	0/70	
Without T2DM	0/70		0/74	
Acute pyelonephritis (investigator-defined)	1 (0.8)	0.57	0	
Male	1/103 (1.0)	0.64	0/119	
Female	0/19		0/25	
Sepsis with source from UTI (investigator-defined)	0		0	
Male	0/103		0/119	
Female	0/19		0/25	

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，PT：基本語，pt-yrs：人・年，T2DM：2 型糖尿病，UTI：尿路感染
サブグループ解析では事象が発現した患者数／部分集団に含まれる患者数（%）を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.6.1～2，4，6，8～10

2.2.2.6 性器感染（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での「性器感染（狭域 BIcMQ）」の発現状況を表 2.2.2.6: 1 に示す。

日本人集団では，「性器感染（狭域 BIcMQ）」はエンパグリフロジン群で 1 名（0.7%）報告されたが，複雑性事象ではなく，治験薬の投与中止に至らなかった。発現例はベースラインで 2 型糖尿病の男性であり，慢性又は再発性の性器感染の既往歴はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.7.8, 10, 11］。プラセボ群では「性器感染（狭域 BIcMQ）」の報告はなかった。

治験担当医師の判断による性器感染はエンパグリフロジン群で 1 名（0.7%）報告され，上述の「性器感染（狭域 BIcMQ）」の発現例（患者#2392028002）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Listing 15.4.2: 17］。プラセボ群での報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.7.1］。

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

表 2.2.2.6: 1 「性器感染（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Genital infection (narrow BIcMQ)	0		1 (0.7)	0.51
Genital candidiasis (性器カンジダ症)	0		1 (0.7)	0.51
Complicated	0		0	
Leading to discont. of study medication	0		0	

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，
MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.11，4.3.2.7.5，6

2.2.2.7 体液量減少及び低血圧（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での「体液量減少（狭域 BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ）」の発現状況を表 2.2.2.7: 1 に示す。

日本人集団では，「体液量減少（狭域 BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（11.8%［17/144 名］）でプラセボ群（9.0%［11/122 名］）よりわずかに高かった。基本語で最もよくみられた事象は脱水（エンパグリフロジン群：5.6%［8/144 名］，プラセボ群：4.9%［6/122 名］）であり，次いで低血圧（エンパグリフロジン群：3.5%［5/144 名］，プラセボ群：2.5%［3/122 名］）であった。「低血圧（BIcMQ）」の発現割合も，エンパグリフロジン群（6.3%［9/144 名］）でプラセボ群（4.1%［5/122 名］）よりわずかに高かった。エンパグリフロジン群では重篤な「体液量減少（狭域 BIcMQ）」が 3 名（2.1%，基本語で脱水，失神，及び起立性低血圧が各 1 名）報告され，そのうちの 2 名は重篤な「低血圧（BIcMQ）」の発現例（基本語で失神，及び起立性低血圧が各 1 名）であった。重篤な失神及び起立性低血圧は，治験担当医師により治験薬と因果関係なしと判定され，治験薬の投与を継続して回復している。重篤な脱水は，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定され，治験薬の投与を一時中断して回復している［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Listing 15.4.2: 22，23］。プラセボ群では重篤例の報告はなかった。治験薬の投与中止に至った「体液量減少（狭域 BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ）」は，いずれの投与群でも報告されなかった。

「体液量減少（狭域 BIcMQ）」の累積発現率（推定値）の経時推移を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.2.8.1］に示した。

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

表 2.2.2.7: 1 「体液量減少（BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	11 (9.0)	6.57	17 (11.8)	9.35
Dehydration (脱水)	6 (4.9)	3.50	8 (5.6)	4.22
Hypotension (BIcMQ; part of volume depletion)	5 (4.1)	2.88	9 (6.3)	4.77
Hypotension (低血圧)	3 (2.5)	1.71	5 (3.5)	2.62
Presyncope (失神寸前の状態)	0		2 (1.4)	1.02
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	1 (0.8)	0.56	1 (0.7)	0.51
Syncope (失神)	1 (0.8)	0.57	1 (0.7)	0.51
Volume depletion (narrow BIcMQ), serious	0		3 (2.1)	1.54
Hypotension (BIcMQ), serious	0		2 (1.4)	1.02
Volume depletion (narrow BIcMQ) leading to discont. of study medication	0		0	
Hypotension (BIcMQ) leading to discont. of study medication	0		0	

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.11，4.3.2.8.3，4，4.3.2.9.7，8

1245.121 試験の日本人集団での治験担当医師の判断による症候性低血圧事象の発現状況を表 2.2.2.7: 2，発現件数を表 2.2.2.7: 3 に示す。

日本人集団では，治験担当医師の判断による症候性低血圧事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（3.5%［5/144 名］）でプラセボ群（1.6%［2/122 名］）よりわずかに高かった。エンパグリフロジン群では治験担当医師の判断による重篤な症候性低血圧事象が 1 名（0.7%，前述の重篤な起立性低血圧発現例），治験薬投与開始後 30 日以内に発現した症候性低血圧事象が 2 名（1.4%）報告されたが，プラセボ群ではこれら事象の報告はなかった。治験担当医師の判断による治験薬の投与中止に至った症候性低血圧事象は，いずれの投与群でも報告されなかった。症候性低血圧事象の発現例では，非利尿性降圧薬又は利尿性降圧薬の強度の低下がみられた（表 2.2.2.7: 3）。

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

表 2.2.2.7: 2 治験担当医師の判断による症候性低血圧事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Patients with investigator-defined symptomatic hypotension events	2 (1.6)	1.13	5 (3.5)	2.61
Serious events	0		1 (0.7)	0.51
Leading to discontinuation	0		0	
Within 30 days after treatment start	0		2 (1.4)	16.97

Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.9.1～4

表 2.2.2.7: 3 治験担当医師の判断による症候性低血圧事象の発現件数（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Number of patients	122	144
Number of episodes (episodes per 100 patient years at risk)	2 (1.13)	5 (2.55)
Intensity of diuretic therapy reduced	1 (0.56)	1 (0.51)
Intensity of non-diuretic anti-hypertensive therapy reduced	1 (0.56)	4 (2.04)

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 4.3.2.9.5

2.2.2.8 低血糖事象（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団では，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現割合は，エンパグリフロジン群（1.4%［2/144 名］）とプラセボ群（2.5%［3/122 名］）で同程度であった（表 2.2.2: 1）。ベースラインの糖尿病の状態別では，エンパグリフロジン群の 2 名は前糖尿病，プラセボ群の 3 名は 1 名が前糖尿病，2 名が糖尿病の患者であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.10.11］。最初に報告された低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の累積発現率（推定値）の経時推移を［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.2.10.6］に示した。

「低血糖（狭域 SMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（2.1%［3/144 名］）とプラセボ群（3.3%［4/122 名］）で同程度であり，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現割合と一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.10.5］。

治験担当医師の判断による低血糖事象（confirmed hypoglycaemic event，以下同様）は，エンパグリフロジン群で 3 名（2.1%），プラセボ群で 4 名（3.3%）に報告され，症候性の低血糖事象はプラセボ群の 2 名でみられたが，エンパグリフロジン群での報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.10.1］。他者による介助を必要とする重度の低血糖事象はプラセボ群で 1 名（0.8%）に 2 件みられたが，エンパグリフロジン群での報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.10.2］。

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

2.2.2.9 骨折（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での「骨折（BIcMQ）」の発現状況を表 2.2.2.9: 1 に示す。また，治験担当医師の判断による骨折の発現例を表 2.2.2.9: 2 に示す。

日本人集団では，「骨折（BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（5.6%［8/144 名］）でプラセボ群（3.3%［4/122 名］）よりわずかに高かった。重篤な「骨折（BIcMQ）」の発現割合に意味のある群間差はなく，治験薬の投与中止に至った「骨折（BIcMQ）」はいずれの投与群でも報告されなかった。治験終了までの「骨折（BIcMQ）」の発現割合は，治験薬投与中の結果と同じであった。

治験担当医師の判断による骨折の発現割合は「骨折（BIcMQ）」の場合と同じであり，外傷性骨折の発現例（エンパグリフロジン群：8 名［5.6%］），プラセボ群：3 名［2.5%］，以下同順）が非外傷性骨折（0 名，1 名［0.8%］）に比べて多かった。

表 2.2.2.9: 1 「骨折（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	122 (100.0)		144 (100.0)	
Bone fracture (BIcMQ)	4 (3.3)	2.30	8 (5.6)	4.19
Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	2 (1.6)	1.13	2 (1.4)	1.02
Traumatic fracture (外傷性骨折)	0		2 (1.4)	1.02
Femur fracture (大腿骨骨折)	1 (0.8)	0.57	0	
Rib fracture (肋骨骨折)	1 (0.8)	0.57	1 (0.7)	0.51
Avulsion fracture (剥離骨折)	0		1 (0.7)	0.51
Facial bones fracture (顔面骨骨折)	0		1 (0.7)	0.51
Foot fracture (足骨折)	0		1 (0.7)	0.51
Bone fracture (BIcMQ), serious	1 (0.8)	0.57	2 (1.4)	1.02
Bone fracture (BIcMQ) leading to discont. of study medication	0		0	
Bone fracture (BIcMQ) up to trial completion	4 (3.3)	2.12	8 (5.6)	3.92

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：23.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.11，4.3.2.11.5～7

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

表 2.2.2.9: 2　治験担当医師の判断による骨折の発現例（1245.121 試験）ーTS（日本人集団）

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Number of patients	122 (100.0)	144 (100.0)
Patients with investigator-defined bone fracture	4 (3.3)	8 (5.6)
Traumatic	3 (2.5)	8 (5.6)
Non-traumatic	1 (0.8)	0

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 4.3.2.11.1～3

2.2.2.10　尿路の悪性腫瘍（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団では，治験終了日までに「尿路の悪性腫瘍（広域サブ BIcMQ）」がプラセボ群で 1 名（0.8%）発現したが，エンパグリフロジン群での報告はなかった（表 2.2.2: 1）。プラセボ群の 1 名は，治験薬への曝露期間が 6 カ月以降で発現した［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.12.3］。

2.2.2.11　尿路感染に起因しない敗血症

1245.121 試験の日本人集団では，治験担当医師の判断による敗血症の報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.6.3］。

2.3　有害事象の解析（1245.25 試験）

2.3.1　有害事象の要約（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団での有害事象の発現状況の要約を表 2.3.1: 1 に示す。

全体集団では，有害事象，重篤な有害事象，及び死亡に至った有害事象の発現率は，エンパグリフロジンの 2 用量群（以下，エンパグリフロジン投与群と記載）でプラセボ群より低かった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現率は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より高かった。その他の有害事象カテゴリーについては，発現率は 3 投与群間で大きく異なることはなかった。

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

表 2.3.1: 1　有害事象の要約（1245.25 試験）－TS（全体集団）

Category of AEs	Placebo			Empa 10 mg			Empa 25 mg		
	N	(%)	Rate/100 pt-yrs	N	(%)	Rate/100 pt-yrs	N	(%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333	(100.0)		2345	(100.0)		2342	(100.0)	
Patients with any AEs	2139	(91.7)	178.67	2112	(90.1)	150.34	2118	(90.4)	148.36
Severe AEs[1)]	592	(25.4)	NA	536	(22.9)	NA	564	(24.1)	NA
Investigator defined drug-related AEs	549	(23.5)	11.33	666	(28.4)	14.15	643	(27.5)	13.38
AEs leading to discontinuation of study medication[2)]	453	(19.4)	8.26	416	(17.7)	7.28	397	(17.0)	6.89
Serious AEs[3)]	988	(42.3)	22.34	876	(37.4)	18.20	913	(39.0)	19.39
Results in death	119	(5.1)	2.06	97	(4.1)	1.61	79	(3.4)	1.31
Is life threatening	44	(1.9)	0.77	53	(2.3)	0.89	60	(2.6)	1.00
Persistent or significant disability/incapacity	24	(1.0)	NA	18	(0.8)	NA	22	(0.9)	NA
Requires hospitalisation	852	(36.5)	NA	751	(32.0)	NA	818	(34.9)	NA
Prolongs hospitalisation	74	(3.2)	NA	52	(2.2)	NA	67	(2.9)	NA
Congenital abnormality	0			0			0		
Other	173	(7.4)	NA	151	(6.4)	NA	147	(6.3)	NA

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，NA：解析せず，pt-yrs：人・年
曝露期間で調整した発現率は 100 人・年あたりとして算出，提示した。
1)　最悪の有害事象の程度に基づく。
2)　非重篤及び重篤な有害事象。治験薬の永続的な中止に至った有害事象が含まれる。治験実施計画書の規定では，治験薬を再開しないほうがよいと考えられる基礎疾患がない限り，再開が可能であった。
3)　同一患者が複数の重篤カテゴリーでカウントされている場合がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 1，2，4～8，11

2.3.1.1　比較的よくみられる有害事象（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団で，基本語でいずれかの投与群の発現割合が 5%超の有害事象の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を器官別大分類及び基本語別に表 2.3.1.1: 1 に示す。

全体集団では，性器感染を除いて，有害事象プロファイルはエンパグリフロジン投与群とプラセボ群で類似していた。しかし，器官別大分類「代謝および栄養障害」の有害事象の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：27.32/100 pt-yrs，25 mg：25.27/100 pt-yrs）でプラセボ群（35.68/100 pt-yrs）より低かった。これは主に，高血糖の発現率がエンパグリフロジン投与群（10 mg：3.86/100 pt-yrs，25 mg：3.55/100 pt-yrs）でプラセボ群（8.51/100 pt-yrs）より低かったことによる。

基本語で，比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 5%超）のほとんどは，3 投与群で同程度の発現率であった。浮動性めまいの発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：3.12/100 pt-yrs，25 mg：3.10/100 pt-yrs）でプラセボ群（2.77/100 pt-yrs）より高かった。貧血，気管支炎，高血糖，及び高血圧は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より発現率が低かった。

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

表 2.3.1.1: 1 比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が5%超）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Total with adverse events	2139 (91.7)	178.67	2112 (90.1)	150.34	2118 (90.4)	148.36
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1311 (56.2)	37.98	1280 (54.6)	35.37	1227 (52.4)	32.49
Urinary tract infection (尿路感染)	352 (15.1)	6.70	347 (14.8)	6.38	347 (14.8)	6.34
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	217 (9.3)	4.00	210 (9.0)	3.72	220 (9.4)	3.88
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	201 (8.6)	3.68	192 (8.2)	3.38	177 (7.6)	3.08
Bronchitis (気管支炎)	170 (7.3)	3.09	134 (5.7)	2.32	122 (5.2)	2.08
Influenza (インフルエンザ)	167 (7.2)	3.03	134 (5.7)	2.31	149 (6.4)	2.57
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1245 (53.4)	35.68	1073 (45.8)	27.32	1030 (44.0)	25.27
Hypoglycaemia (低血糖症)	686 (29.4)	15.22	696 (29.7)	15.31	674 (28.8)	14.57
Hyperglycaemia (高血糖)	431 (18.5)	8.51	220 (9.4)	3.86	205 (8.8)	3.55
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	710 (30.4)	15.63	677 (28.9)	14.11	738 (31.5)	15.64
Back pain (背部痛)	155 (6.6)	2.80	152 (6.5)	2.64	174 (7.4)	3.03
Arthralgia (関節痛)	132 (5.7)	2.37	108 (4.6)	1.85	151 (6.4)	2.61
Pain in extremity (四肢痛)	136 (5.8)	2.44	117 (5.0)	2.02	106 (4.5)	1.81
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	699 (30.0)	15.16	677 (28.9)	14.07	660 (28.2)	13.51
Diarrhoea (下痢)	175 (7.5)	3.18	150 (6.4)	2.61	148 (6.3)	2.55
Constipation (便秘)	112 (4.8)	1.99	93 (4.0)	1.59	121 (5.2)	2.07
Nervous system disorders (神経系障害)	655 (28.1)	13.83	611 (26.1)	12.35	632 (27.0)	12.71
Dizziness (浮動性めまい)	153 (6.6)	2.77	178 (7.6)	3.12	178 (7.6)	3.10
Headache (頭痛)	125 (5.4)	2.24	101 (4.3)	1.73	124 (5.3)	2.12
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	579 (24.8)	11.92	454 (19.4)	8.60	497 (21.2)	9.60
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	159 (6.8)	2.86	84 (3.6)	1.42	76 (3.2)	1.28
Chest pain (胸痛)	108 (4.6)	1.92	113 (4.8)	1.93	119 (5.1)	2.03
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	459 (19.7)	9.13	362 (15.4)	6.67	376 (16.1)	6.88
Cough (咳嗽)	146 (6.3)	2.64	119 (5.1)	2.04	108 (4.6)	1.84
Vascular disorders (血管障害)	433 (18.6)	8.53	371 (15.8)	6.90	424 (18.1)	7.92
Hypertension (高血圧)	216 (9.3)	3.98	158 (6.7)	2.75	182 (7.8)	3.18

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

表 2.3.1.1: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 5%超）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT	Placebo N (%)	 Rate/100 pt-yrs	Empa 10 mg N (%)	 Rate/100 pt-yrs	Empa 25 mg N (%)	 Rate/100 pt-yrs
Eye disorders (眼障害)	280 (12.0)	5.25	260 (11.1)	4.65	254 (10.8)	4.48
Cataract (白内障)	119 (5.1)	2.12	90 (3.8)	1.53	100 (4.3)	1.69
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	207 (8.9)	3.78	180 (7.7)	3.13	180 (7.7)	3.09
Anaemia (貧血)	121 (5.2)	2.15	81 (3.5)	1.37	81 (3.5)	1.36

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 3

発現割合が比較的低い有害事象（発現割合が 5%以下）のうち，性器感染などの特定の AESI や，エンパグリフロジン投与により発現することが知られている他の有害事象（例えば，排尿困難，頻尿，及び多尿）の基本語では，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群の間で発現率に若干の不均衡が認められた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 2］。

程度別の有害事象

1245.25 試験の全体集団での最悪の程度別の有害事象及び比較的よくみられた高度の有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 5%超）の発現割合を器官別大分類及び基本語別に表 2.3.1.1: 2 に示す。

全体集団では，器官別大分類で比較的よくみられた高度の有害事象は「心臓障害」（10 mg 群：6.9%，25 mg 群：7.3%，プラセボ群：9.4%，以下同順），及び「感染症および寄生虫症」（4.4%，4.6%，5.0%）であり，いずれも発現割合はエンパグリフロジン投与群でプラセボ群よりわずかに低かった。器官別大分類「心臓障害」の基本語では，高度の狭心症（0.6%，0.6%，0.3%）を除いて，高度の有害事象の発現割合はエンパグリフロジン投与群でプラセボ群よりわずかに低かった。器官別大分類「感染症および寄生虫症」の基本語で最もよくみられた高度の肺炎の発現割合は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.9%，25 mg：0.8%）でプラセボ群（1.2%）よりわずかに低かった。器官別大分類「神経系障害」の基本語では，高度の虚血性脳卒中の発現割合はエンパグリフロジン投与群（10 mg：0.4%，25 mg：0.2%）でプラセボ群（0.6%）よりわずかに低かったが，高度の脳血管発作の発現割合はエンパグリフロジン投与群（10 mg：0.8%，25 mg：0.9%）でプラセボ群（0.5%）よりわずかに高かった。

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

表 2.3.1.1: 2　最悪の程度別の有害事象及び比較的よくみられた高度の有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の器官別大分類及び基本語別の発現割合（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA SOC MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	2333	(100.0)	2345	(100.0)	2342	(100.0)
Patients with any AEs	2139	(91.7)	2112	(90.1)	2118	(90.4)
Mild	621	(26.6)	647	(27.6)	668	(28.5)
Moderate	925	(39.6)	929	(39.6)	886	(37.8)
Severe	592	(25.4)	536	(22.9)	564	(24.1)
Patients with severe AEs						
Cardiac disorders (心臓障害)	219	(9.4)	162	(6.9)	172	(7.3)
Angina unstable (不安定狭心症)	36	(1.5)	28	(1.2)	29	(1.2)
Myocardial infarction (心筋梗塞)	35	(1.5)	33	(1.4)	32	(1.4)
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	34	(1.5)	25	(1.1)	33	(1.4)
Cardiac failure (心不全)	25	(1.1)	16	(0.7)	10	(0.4)
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	25	(1.1)	21	(0.9)	13	(0.6)
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	19	(0.8)	13	(0.6)	14	(0.6)
Cardiac arrest (心停止)	12	(0.5)	5	(0.2)	4	(0.2)
Angina pectoris (狭心症)	6	(0.3)	13	(0.6)	15	(0.6)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	116	(5.0)	103	(4.4)	108	(4.6)
Pneumonia (肺炎)	27	(1.2)	22	(0.9)	19	(0.8)
Nervous system disorders (神経系障害)	78	(3.3)	72	(3.1)	84	(3.6)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	12	(0.5)	18	(0.8)	21	(0.9)
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	13	(0.6)	10	(0.4)	4	(0.2)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	63	(2.7)	56	(2.4)	46	(2.0)
Hypoglycaemia (低血糖症)	42	(1.8)	38	(1.6)	32	(1.4)
Vascular disorders (血管障害)	58	(2.5)	41	(1.7)	50	(2.1)
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	6	(0.3)	14	(0.6)	16	(0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	39	(1.7)	42	(1.8)	55	(2.3)
Osteoarthritis (変形性関節症)	6	(0.3)	5	(0.2)	12	(0.5)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	37	(1.6)	26	(1.1)	41	(1.8)
Fall (転倒)	9	(0.4)	4	(0.2)	13	(0.6)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	28	(1.2)	36	(1.5)	35	(1.5)
Acute kidney injury (急性腎不全)	10	(0.4)	11	(0.5)	8	(0.3)

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，SOC：器官別大分類
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 3～4

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

治験薬と因果関係ありの有害事象

1245.25 試験の全体集団で，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を器官別大分類及び基本語別に表 2.3.1.1: 3 に示す。

全体集団では，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：14.15/100 pt-yrs，25 mg：13.38/100 pt-yrs）でプラセボ群（11.33/100 pt-yrs）より高かった。これは主に，器官別大分類「生殖系および乳房障害」（10 mg 群：1.10/100 pt-yrs，25 mg 群：0.99/100 pt-yrs，プラセボ群：0.21/100 pt-yrs，以下同順），「腎および尿路障害」（1.85/100 pt-yrs，2.11/100 pt-yrs，1.32/100 pt-yrs），「感染症および寄生虫症」（3.46/100 pt-yrs，3.27/100 pt-yrs，2.73/100 pt-yrs），及び「臨床検査」（0.95/100 pt-yrs，1.32/100 pt-yrs，0.98/100 pt-yrs）の有害事象の発現率がエンパグリフロジン投与群でわずかに高かったことに起因していた。基本語でも，3 投与群間で発現率のわずかな不均衡は認められ，器官別大分類の結果と合致して，例えば，亀頭包皮炎（0.42/100 pt-yrs，0.25/100 pt-yrs，0.03/100 pt-yrs），外陰腟そう痒症（0.20/100 pt-yrs，0.33/100 pt-yrs，0.03/100 pt-yrs），陰部そう痒症（0.20/100 pt-yrs，0.20/100 pt-yrs，0.05/100 pt-yrs），体重減少（0.32/100 pt-yrs，0.40/100 pt-yrs，0.09/100 pt-yrs），頻尿（0.57/100 pt-yrs，0.52/100 pt-yrs，0.26/100 pt-yrs），及び多尿（0.42/100 pt-yrs，0.42/100 pt-yrs，0.16/100 pt-yrs）の発現率はエンパグリフロジン投与群でプラセボ群より高かった。

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

表 2.3.1.1: 3　治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Total with drug-related AEs	549 (23.5)	11.33	666 (28.4)	14.15	643 (27.5)	13.38
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	315 (13.5)	6.05	338 (14.4)	6.39	313 (13.4)	5.81
Hypoglycaemia (低血糖症)	284 (12.2)	5.40	314 (13.4)	5.91	286 (12.2)	5.27
Hyperglycaemia (高血糖)	20 (0.9)	0.35	16 (0.7)	0.27	7 (0.3)	0.12
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	152 (6.5)	2.73	197 (8.4)	3.46	188 (8.0)	3.27
Urinary tract infection (尿路感染)	120 (5.1)	2.13	119 (5.1)	2.04	107 (4.6)	1.82
Cystitis (膀胱炎)	8 (0.3)	0.14	12 (0.5)	0.20	17 (0.7)	0.28
Genital infection fungal (真菌性性器感染)	3 (0.1)	0.05	16 (0.7)	0.27	10 (0.4)	0.17
Vulvovaginal candidiasis (外陰部腟カンジダ症)	2 (0.1)	0.03	15 (0.6)	0.25	15 (0.6)	0.25
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	75 (3.2)	1.32	107 (4.6)	1.85	123 (5.3)	2.11
Pollakiuria (頻尿)	15 (0.6)	0.26	34 (1.4)	0.57	31 (1.3)	0.52
Polyuria (多尿)	9 (0.4)	0.16	25 (1.1)	0.42	25 (1.1)	0.42
Dysuria (排尿困難)	9 (0.4)	0.16	16 (0.7)	0.27	16 (0.7)	0.27
Renal impairment (腎機能障害)	14 (0.6)	0.24	9 (0.4)	0.15	17 (0.7)	0.28
Nocturia (夜間頻尿)	7 (0.3)	0.12	11 (0.5)	0.18	12 (0.5)	0.20
Investigations (臨床検査)	56 (2.4)	0.98	56 (2.4)	0.95	78 (3.3)	1.32
Weight decreased (体重減少)	5 (0.2)	0.09	19 (0.8)	0.32	24 (1.0)	0.40
Lipase increased (リパーゼ増加)	15 (0.6)	0.26	2 (0.1)	0.03	11 (0.5)	0.18
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	26 (1.1)	0.45	43 (1.8)	0.72	58 (2.5)	0.98
Constipation (便秘)	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10	13 (0.6)	0.22
Nervous system disorders (神経系障害)	23 (1.0)	0.40	27 (1.2)	0.45	42 (1.8)	0.70
Dizziness (浮動性めまい)	11 (0.5)	0.19	8 (0.3)	0.13	18 (0.8)	0.30
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	19 (0.8)	0.33	26 (1.1)	0.44	33 (1.4)	0.55
Thirst (口渇)	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	12 (0.5)	0.20

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

表 2.3.1.1: 3　治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）（続き）

MedDRA SOC	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	17 (0.7)	0.29	20 (0.9)	0.33	26 (1.1)	0.43
Pruritus (そう痒症)	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	11 (0.5)	0.18
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	12 (0.5)	0.21	65 (2.8)	1.10	59 (2.5)	0.99
Balanoposthitis (亀頭包皮炎)	2 (0.1)	0.03	25 (1.1)	0.42	15 (0.6)	0.25
Vulvovaginal pruritus (外陰腟そう痒症)	2 (0.1)	0.03	12 (0.5)	0.20	20 (0.9)	0.33
Pruritus genital (陰部そう痒症)	3 (0.1)	0.05	12 (0.5)	0.20	12 (0.5)	0.20

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 5

治験薬の投与中止に至った有害事象

1245.25 試験の全体集団で，治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を器官別大分類及び基本語別に表 2.1.1.1: 4 に示す。

全体集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象の基本語で，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群の間で発現率に顕著な不均衡は認められなかった。基本語で最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は，心筋梗塞（10 mg 群：0.32/100 pt-yrs，25 mg 群：0.26/100 pt-yrs，プラセボ群：0.35/100 pt-yrs，以下同順）と急性心筋梗塞（0.23/100 pt-yrs，0.25/100 pt-yrs，0.29/100 pt-yrs）であった。

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

表 2.3.1.1: 4　治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA SOC MedDRA PT	Placebo N (%)	 Rate/100 pt-yrs	Empa 10 mg N (%)	 Rate/100 pt-yrs	Empa 25 mg N (%)	 Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Total with AEs leading to discontinuation	453 (19.4)	8.26	416 (17.7)	7.28	397 (17.0)	6.89
Cardiac disorders (心臓障害)	111 (4.8)	1.94	75 (3.2)	1.26	78 (3.3)	1.30
Myocardial infarction (心筋梗塞)	20 (0.9)	0.35	19 (0.8)	0.32	16 (0.7)	0.26
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	17 (0.7)	0.29	14 (0.6)	0.23	15 (0.6)	0.25
Cardiac failure (心不全)	16 (0.7)	0.28	9 (0.4)	0.15	5 (0.2)	0.08
Cardiac arrest (心停止)	11 (0.5)	0.19	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Angina unstable (不安定狭心症)	8 (0.3)	0.14	15 (0.6)	0.25	9 (0.4)	0.15
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	71 (3.0)	1.24	78 (3.3)	1.31	57 (2.4)	0.95
Urinary tract infection (尿路感染)	7 (0.3)	0.12	17 (0.7)	0.28	11 (0.5)	0.18
Pneumonia (肺炎)	14 (0.6)	0.24	10 (0.4)	0.17	7 (0.3)	0.12
Nervous system disorders (神経系障害)	46 (2.0)	0.80	43 (1.8)	0.72	47 (2.0)	0.78
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	6 (0.3)	0.10	12 (0.5)	0.20	12 (0.5)	0.20
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	38 (1.6)	0.66	39 (1.7)	0.65	48 (2.0)	0.80
Renal impairment (腎機能障害)	10 (0.4)	0.17	10 (0.4)	0.17	16 (0.7)	0.26

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 6

2.3.1.2　死亡及びその他の重篤な有害事象（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団で，死亡に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%以上）及び重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1.0%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を器官別大分類及び基本語別にそれぞれ表 2.3.1.2: 1 及び表 2.3.1.2: 2 に示す。

全体集団では，死亡に至った重篤な有害事象の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：1.61/100 pt-yrs，25 mg：1.31/100 pt-yrs）でプラセボ群（2.06/100 pt-yrs）より低かった。基本語で最もよくみられた死亡に至った有害事象は，心筋梗塞（10 mg 群：0.20/100 pt-yrs, 25 mg 群：0.15/100 pt-yrs，プラセボ群：0.19/100 pt-yrs，以下同順）と心停止（0.03/100 pt-yrs，0.03/100 pt-yrs，0.17/100 pt-yrs）であった。心停止，急性心筋梗塞（0.05/100 pt-yrs，0.10/100 pt-yrs，0.12/100 pt-yrs），及び心

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

不全（0.05/100 pt-yrs，0.02/100 pt-yrs，0.09/100 pt-yrs）は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より発現率が低かった。その他の比較的よくみられた死亡に至った有害事象の発現率は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群間でおおむね同程度，又はエンパグリフロジン投与群でプラセボ群よりわずかに低かった（表 2.3.1.2: 1）。

全体集団では，重篤な有害事象の発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg : 18.20/100 pt-yrs，25 mg : 19.39/100 pt-yrs）でプラセボ群（22.34/100 pt-yrs）よりわずかに低かった。これは主に，重篤な「心臓障害」（5.69/100 pt-yrs，5.92/100 pt-yrs，7.52/100 pt-yrs）の発現率がエンパグリフロジン投与群でプラセボ群より低かったことに起因した。基本語では，重篤な不安定狭心症（1.39/100 pt-yrs, 1.23/100 pt-yrs, 1.53/100 pt-yrs），心不全（0.70/100 pt-yrs, 0.40/100 pt-yrs, 0.96/100 pt-yrs），冠動脈疾患（0.35/100 pt-yrs，0.48/100 pt-yrs，0.80/100 pt-yrs），うっ血性心不全（0.50/100 pt-yrs，0.58/100 pt-yrs，0.78/100 pt-yrs），心筋虚血（0.08/100 pt-yrs，0.12/100 pt-yrs，0.26/100 pt-yrs），徐脈（0.03/100 pt-yrs，0.07/100 pt-yrs，0.19/100 pt-yrs），心停止（0.10/100 pt-yrs，0.08/100 pt-yrs，0.21/100 pt-yrs），及び肺炎（0.69/100 pt-yrs，0.63/100 pt-yrs，0.92/100 pt-yrs）の発現率がエンパグリフロジン投与群でプラセボ群よりわずかに低かった。エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より発現率が高かった重篤な事象は，尿路性敗血症（0.10/100 pt-yrs，0.18/100 pt-yrs，0.05/100 pt-yrs），脳血管発作（0.77/100 pt-yrs，0.61/100 pt-yrs，0.54/100 pt-yrs）などであった（表 2.3.1.2: 2, ［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 7］）。

1245.25 試験の全体集団での死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の症例一覧をそれぞれ［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.4.2: 4］及び［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.4.2: 1］に示した。また，個別症例の詳細を［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c26471552_Section 15.4.3］に示した。

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

表 2.3.1.2: 1　死亡に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%以上）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA SOC MedDRA PT	Placebo N (%)	 Rate/100 pt-yrs	Empa 10 mg N (%)	 Rate/100 pt-yrs	Empa 25 mg N (%)	 Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Total with AEs leading to death	119 (5.1)	2.06	97 (4.1)	1.61	79 (3.4)	1.31
Cardiac disorders (心臓障害)	46 (2.0)	0.79	27 (1.2)	0.45	27 (1.2)	0.45
Myocardial infarction (心筋梗塞)	11 (0.5)	0.19	12 (0.5)	0.20	9 (0.4)	0.15
Cardiac arrest (心停止)	10 (0.4)	0.17	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10
Cardiac failure (心不全)	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	26 (1.1)	0.45	26 (1.1)	0.43	14 (0.6)	0.23
Death (死亡)	12 (0.5)	0.21	10 (0.4)	0.17	5 (0.2)	0.08
Sudden death (突然死)	6 (0.3)	0.10	8 (0.3)	0.13	5 (0.2)	0.08
Cardiac death (心臓死)	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	15 (0.6)	0.26	8 (0.3)	0.13	6 (0.3)	0.10
Pneumonia (肺炎)	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Septic shock (敗血症性ショック)	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	13 (0.6)	0.22	19 (0.8)	0.32	22 (0.9)	0.36
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	2 (0.1)	0.03	0		4 (0.2)	0.07
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	9 (0.4)	0.16	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07
Respiratory failure (呼吸不全)	4 (0.2)	0.07	0		0	

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類

MedDRA version：18.0

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 8

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

表 2.3.1.2: 2　重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1.0%以上）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA SOC / MedDRA PT	Placebo N (%)	Placebo Rate/100 pt-yrs	Empa 10 mg N (%)	Empa 10 mg Rate/100 pt-yrs	Empa 25 mg N (%)	Empa 25 mg Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Total with SAEs	988 (42.3)	22.34	876 (37.4)	18.20	913 (39.0)	19.39
Cardiac disorders (心臓障害)	398 (17.1)	7.52	320 (13.6)	5.69	332 (14.2)	5.92
Angina unstable (不安定狭心症)	87 (3.7)	1.53	82 (3.5)	1.39	73 (3.1)	1.23
Cardiac failure (心不全)	55 (2.4)	0.96	42 (1.8)	0.70	24 (1.0)	0.40
Myocardial infarction (心筋梗塞)	47 (2.0)	0.82	50 (2.1)	0.84	44 (1.9)	0.73
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	42 (1.8)	0.73	32 (1.4)	0.53	48 (2.0)	0.80
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	46 (2.0)	0.80	21 (0.9)	0.35	29 (1.2)	0.48
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	45 (1.9)	0.78	30 (1.3)	0.50	35 (1.5)	0.58
Angina pectoris (狭心症)	32 (1.4)	0.56	36 (1.5)	0.60	42 (1.8)	0.70
Atrial fibrillation (心房細動)	14 (0.6)	0.24	25 (1.1)	0.42	12 (0.5)	0.20
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	213 (9.1)	3.85	175 (7.5)	3.02	185 (7.9)	3.18
Pneumonia (肺炎)	53 (2.3)	0.92	41 (1.7)	0.69	38 (1.6)	0.63
Nervous system disorders (神経系障害)	159 (6.8)	2.84	146 (6.2)	2.50	160 (6.8)	2.73
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	31 (1.3)	0.54	46 (2.0)	0.77	37 (1.6)	0.61
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	23 (1.0)	0.40	23 (1.0)	0.38	30 (1.3)	0.50
Vascular disorders (血管障害)	116 (5.0)	2.06	80 (3.4)	1.36	111 (4.7)	1.89
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	23 (1.0)	0.40	28 (1.2)	0.47	30 (1.3)	0.50
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	94 (4.0)	1.65	80 (3.4)	1.35	74 (3.2)	1.24
Chest pain (胸痛)	28 (1.2)	0.49	32 (1.4)	0.54	33 (1.4)	0.55
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	73 (3.1)	1.28	60 (2.6)	1.01	52 (2.2)	0.87
Acute kidney injury (急性腎不全)	32 (1.4)	0.56	26 (1.1)	0.43	19 (0.8)	0.31

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SOC：器官別大分類
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 7

2.3.2　特に注目すべき有害事象（AESI）（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団での AESI の発現状況の要約を表 2.3.2: 1 に示す。

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

全体集団では，「骨折（BIcMQ）」（10 mg 群：1.57/100 pt-yrs，25 mg 群：1.46/100 pt-yrs，プラセボ群：1.61/100 pt-yrs，以下同順），「体液量減少（BIcMQ）」（1.97/100 pt-yrs，2.11/100 pt-yrs，2.04/100 pt-yrs），「悪性腫瘍（BIcMQ）」（1.79/100 pt-yrs，1.61/100 pt-yrs，1.36/100 pt-yrs），「過敏症（狭域 SMQ）」（2.75/100 pt-yrs，3.14/100 pt-yrs，3.59/100 pt-yrs），「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」（0.15/100 pt-yrs，0.35/100 pt-yrs，0.35/100 pt-yrs），「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」（0.05/100 pt-yrs，0.02/100 pt-yrs，0.02/100 pt-yrs）の全体的な発現率は，投与群間で同程度であった。また，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現割合（28.0%，27.6%，27.9%）は，患者が介助を必要とした低血糖事象（1.4%，1.3%，1.5%）を含め，投与群間で同程度であった。

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

表 2.3.2: 1 特に注目すべき有害事象（AESI）の要約（曝露量で調整した発現率）
（1245.25 試験）－TS（全体集団）

Category of AESIs	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	155 (6.6)	2.77	121 (5.2)	2.07	125 (5.3)	2.12
Leading to discontinuation	24 (1.0)	0.42	19 (0.8)	0.32	22 (0.9)	0.36
Serious	46 (2.0)	0.80	31 (1.3)	0.52	26 (1.1)	0.43
Hepatic injury (narrow SMQs)	108 (4.6)	1.91	80 (3.4)	1.35	88 (3.8)	1.48
Leading to discontinuation	8 (0.3)	0.14	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10
Serious	5 (0.2)	0.09	9 (0.4)	0.15	8 (0.3)	0.13
Up to 30 days after treatment discontinuation	108 (4.6)	1.87	82 (3.5)	1.36	91 (3.9)	1.50
SAEs up to 30 days after treatment discontinuation	5 (0.2)	0.08	10 (0.4)	0.16	10 (0.4)	0.16
Urinary tract infection (UTI; BIcMQ)	423 (18.1)	8.21	426 (18.2)	8.02	416 (17.8)	7.75
Leading to discontinuation	10 (0.4)	0.17	22 (0.9)	0.37	19 (0.8)	0.31
Serious[1)]	29 (1.2)	NA	24 (1.0)	NA	34 (1.5)	NA
Complicated[2)]	41 (1.8)	0.71	34 (1.4)	0.57	48 (2.0)	0.80
Genital infection (BIcMQ)	42 (1.8)	0.73	153 (6.5)	2.66	148 (6.3)	2.55
Leading to discontinuation	2 (0.1)	0.03	19 (0.8)	0.32	14 (0.6)	0.23
Serious	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08	4 (0.2)	0.07
Confirmed hypoglycaemia[3)]	650 (27.9)	NA	656 (28.0)	NA	647 (27.6)	NA
Leading to discontinuation	2 (0.1)	NA	4 (0.2)	NA	1 (<0.1)	NA
Requiring assistance	36 (1.5)	NA	33 (1.4)	NA	30 (1.3)	NA
Bone fracture (BIcMQ)	91 (3.9)	1.61	92 (3.9)	1.57	87 (3.7)	1.46
Leading to discontinuation	14 (0.6)	0.24	4 (0.2)	0.07	8 (0.3)	0.13
Serious	35 (1.5)	0.61	24 (1.0)	0.40	33 (1.4)	0.55
AEs up to trial termination[4)]	105 (4.5)	1.61	105 (4.5)	1.58	98 (4.2)	1.47
Volume depletion (BIcMQ)	115 (4.9)	2.04	115 (4.9)	1.97	124 (5.3)	2.11
Leading to discontinuation	7 (0.3)	0.12	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Serious	24 (1.0)	0.42	19 (0.8)	0.32	26 (1.1)	0.43
Malignancy (BIcMQ)	78 (3.3)	1.36	106 (4.5)	1.79	96 (4.1)	1.61
Leading to discontinuation	29 (1.2)	0.50	46 (2.0)	0.77	36 (1.5)	0.60
Up to trial termination[4)]	103 (4.4)	1.57	117 (5.0)	1.76	110 (4.7)	1.65
After 6 months exposure[5)]	65 (3.0)	1.41	91 (4.1)	1.90	70 (3.2)	1.44
Up to trial termination[4),5)]	83 (3.8)	1.60	101 (4.6)	1.91	77 (3.5)	1.46
Hypersensitivity (narrow SMQ)	197 (8.4)	3.59	158 (6.7)	2.75	181 (7.7)	3.14
Leading to discontinuation	10 (0.4)	0.17	7 (0.3)	0.12	11 (0.5)	0.18
Serious	7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05	10 (0.4)	0.17
Venous embolic and thrombotic AEs (narrow SMQ)	20 (0.9)	0.35	9 (0.4)	0.15	21 (0.9)	0.35
Leading to discontinuation	2 (0.1)	0.03	0		2 (0.1)	0.03
Serious	13 (0.6)	0.23	5 (0.2)	0.08	19 (0.8)	0.31
Diabetic ketoacidosis (BIcMQ)	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Leading to discontinuation	0		2 (0.1)	0.03	0	
Serious	0		3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，NA：解析せず，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SMQ：MedDRA 標準検索式，UTI：尿路感染

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

1) 入院又は入院の延長を要する。
2) 「尿路感染（BIcMQ）」の重篤な有害事象，狭域 sub-search「pyelonephritis（腎盂腎炎）」（重篤及び非重篤），及び基本語の尿路性敗血症（重篤及び非重篤）
3) 血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象
4) 治験終了までに認められたすべての事象を含む。
5) 治験薬への曝露期間が 6 カ月以降に発現。プラセボ群 N=2187，10 mg 群 N=2216，25 mg 群 N=2190

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.4: 4，15.3.1.6: 1, 2, 4, 5，15.3.1.8: 1, 4, 5，15.3.1.10: 1～3，15.3.1.12: 1～5，15.3.1.14: 1～4，15.3.1.16: 1～3，15.3.1.18: 1～5，15.3.1.20: 1～3，15.3.1.22: 1～3，15.3.1.24: 1～3

2.3.2.1 腎機能低下（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団での「急性腎不全（狭域 SMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.1: 1 に示す。

全体集団では，「急性腎不全（狭域 SMQ)」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：2.07/100 pt-yrs，25 mg：2.12/100 pt-yrs）でプラセボ群（2.77/100 pt-yrs）よりわずかに低かった。基本語で最もよくみられたのは腎機能障害で，発現率は 3 投与群で同程度であった（10 mg 群：1.24/100 pt-yrs，25 mg 群：1.23/100 pt-yrs，プラセボ群：1.35/100 pt-yrs）。注目すべき点として，急性腎障害の発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg : 0.43/100 pt-yrs，25 mg : 0.31/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.64/100 pt-yrs）よりわずかに低く，腎不全の発現率もエンパグリフロジン投与群（10 mg：0.38/100 pt-yrs，25 mg：0.52/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.73/100 pt-yrs）より低かった。

重篤な「急性腎不全（狭域 SMQ)」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg : 0.52/100 pt-yrs，25 mg : 0.43/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.80/100 pt-yrs）よりわずかに低かった。治験薬の投与中止に至った「急性腎不全（狭域 SMQ)」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.32/100 pt-yrs，25 mg：0.36/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.42/100 pt-yrs）で同程度であった。

上記の「急性腎不全（狭域 SMQ)」の結果は，腎機能関連の有効性評価項目及び安全性臨床検査項目の成績と一致していた。血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍以上かつ基準値上限超に上昇した患者の割合は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：1.4%，25 mg：0.9%）でプラセボ群（2.1%）より低かった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.2.3.1.5: 1］。

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

表 2.3.2.1: 1 「急性腎不全（狭域 SMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Decreased renal function (narrow SMQ acute renal failure)	155 (6.6)	2.77	121 (5.2)	2.07	125 (5.3)	2.12
Renal impairment (腎機能障害)	77 (3.3)	1.35	73 (3.1)	1.24	73 (3.1)	1.23
Renal failure (腎不全)	42 (1.8)	0.73	23 (1.0)	0.38	31 (1.3)	0.52
Acute kidney injury (急性腎不全)	37 (1.6)	0.64	26 (1.1)	0.43	19 (0.8)	0.31
Azotaemia (高窒素血症)	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Acute prerenal failure (急性腎前性腎不全)	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	
Anuria (無尿)	1 (<0.1)	0.02	0		1 (<0.1)	0.02
Nephropathy toxic (中毒性ネフロパシー)	0		0		1 (<0.1)	0.02
Oliguria (乏尿)	1 (<0.1)	0.02	0		0	
Prerenal failure (腎前性腎不全)	0		0		1 (<0.1)	0.02
Serious	46 (2.0)	0.80	31 (1.3)	0.52	26 (1.1)	0.43
Leading to discont. of study medication	24 (1.0)	0.42	19 (0.8)	0.32	22 (0.9)	0.36

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.10: 1〜3

2.3.2.2 肝障害（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団での「狭域 SMQ に基づく肝障害」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.2: 1 に示す。また，1245.25 試験の全体集団で治験薬の投与中止後 30 日までに肝酵素値上昇がみられた患者の割合を表 2.3.2.2: 2 に示す。

全体集団では，全体的な「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：1.35/100 pt-yrs，25 mg：1.48/100 pt-yrs）でプラセボ群（1.91/100 pt-yrs）よりわずかに低かった。基本語で最もよくみられたのは脂肪肝で，発現率は 3 投与群で同程度であった（10 mg 群：0.35/100 pt-yrs，25 mg 群：0.40/100 pt-yrs，プラセボ群：0.50/100 pt-yrs，以下同順）。その他の基本語の発現率も，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。重篤な「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現率は全体的に低く，3 投与群で同程度であった（0.15/100 pt-yrs，0.13/100 pt-yrs，0.09/100 pt-yrs）。治験薬の投与中止に至った「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現率も 3 投与群で同程度であった（0.12/100 pt-yrs，0.10/100 pt-yrs，0.14/100 pt-yrs）。

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

治験薬の最終投与後 30 日までに入手したデータでも，全体的な「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現率及び基本語での発現パターンは上記の最終投与後 7 日までの結果と類似していた。全体的な「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：1.36/100 pt-yrs，25 mg：1.50/100 pt-yrs）でプラセボ群（1.87/100 pt-yrs）よりわずかに低かった。基本語で最もよくみられたのは脂肪肝で，発現率は 3 投与群で同程度であった（0.34/100 pt-yrs，0.41/100 pt-yrs，0.49/100 pt-yrs）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.12: 4］。

AST／ALT 値が基準値上限の 3 倍以上に上昇した患者の割合は 3 投与群で同程度であった（1.4%，0.9%，1.5%）。AST／ALT 値が基準値上限の 5 倍以上に上昇した患者の割合は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.7%，25 mg：0.6%）でプラセボ群（0.3%）よりわずかに高かった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.2.2: 1］。

肝障害に関連した有害事象及び肝酵素値上昇（AST／ALT 値が基準値上限の 5 倍以上に上昇）は，独立した外部委員会で中央判定され，その結果の要約を［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.3.2: 1］に示した。外部委員会［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.7］で中央判定された「肝イベントを発現した患者」の割合は，すべての投与群で 1.0%以下であった（1.0%，0.9%，0.5%）。治験薬と「関連の可能性あり」と判定された肝障害が 3 名（10 mg 群：2 名，25 mg 群：1 名）でみられたが，「軽度から中等度の肝障害」と判定された。その他は，治験薬と「関連なし」又は「確定不能」（2 名）と判定された。特筆すべき点として，その他の重要な肝障害（10 mg 群：11 名，25 mg 群：9 名，プラセボ群：4 名），肝不全（プラセボ群：1 名），及び死亡に至った肝事象（25 mg 群：1 名）はすべて治験薬と「関連なし」と判定された。生化学的 Hy's law の基準を満たした患者は計 5 名（10 mg 群：4 名，プラセボ群：1 名）みられたが，他の原因が報告された［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 12.1.3.3］。

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

表 2.3.2.2: 1 「狭域 SMQ に基づく肝障害」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Hepatic injury (narrow SMQs)	108 (4.6)	1.91	80 (3.4)	1.35	88 (3.8)	1.48
Hepatic steatosis (脂肪肝)	29 (1.2)	0.50	21 (0.9)	0.35	24 (1.0)	0.40
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	22 (0.9)	0.38	16 (0.7)	0.27	17 (0.7)	0.28
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	15 (0.6)	0.26	9 (0.4)	0.15	12 (0.5)	0.20
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	13 (0.6)	0.22	8 (0.3)	0.13	5 (0.2)	0.08
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	7 (0.3)	0.12	10 (0.4)	0.17	10 (0.4)	0.17
Transaminases increased (トランスアミナーゼ上昇)	7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10
Liver function test abnormal (肝機能検査異常)	5 (0.2)	0.09	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Hepatomegaly (肝腫大)	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08	4 (0.2)	0.07
Hyperbilirubinaemia 高ビリルビン血症)	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Serious	5 (0.2)	0.09	9 (0.4)	0.15	8 (0.3)	0.13
Leading to discont. of study medication	8 (0.3)	0.14	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10
Up to 30 days after treatment discontinuation	108 (4.6)	1.87	82 (3.5)	1.36	91 (3.9)	1.50

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式

MedDRA version：18.0

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.12: 1～4

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

表 2.3.2.2: 2　治験薬の投与中止後 30 日までに肝酵素値上昇がみられた患者（1245.25 試験）－TS（全体集団）

Elevated liver enzymes criteria	Placebo N (%)		Empa 10 mg N (%)		Empa 25 mg N (%)	
Number of patients	2333	(100.0)	2345	(100.0)	2342	(100.0)
ALT and/or AST ≥3x ULN	35	(1.5)	34	(1.4)	20	(0.9)
≥5x ULN	7	(0.3)	16	(0.7)	14	(0.6)
≥10x ULN	3	(0.1)	5	(0.2)	6	(0.3)
≥20x ULN	1	(<0.1)	1	(<0.1)	3	(0.1)
With total bilirubin ≥2x ULN[1)]	2	(0.1)	5	(0.2)	2	(0.1)
Alkaline phosphatase <2x ULN[2)]	1	(<0.1)	4	(0.2)	0	
Alkaline phosphatase ≥2x ULN[2)]	1	(<0.1)	1	(<0.1)	2	(0.1)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，Empa：エンパグリフロジン，ULN：基準値上限
1)　ALT／AST 上昇後 30 日以内の総ビリルビン上昇
2)　ALT／AST 上昇後 30 日以内のアルカリホスファターゼ（最大値）上昇
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.2.2: 1

2.3.2.3　尿路感染（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団での「尿路感染（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.3: 1 に示す。

全体集団では，「尿路感染（BIcMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：8.02/100 pt-yrs，25 mg：7.75/100 pt-yrs）とプラセボ群（8.21/100 pt-yrs）で同程度であった。基本語で最もよくみられたのは尿路感染で，発現率は 3 投与群で同程度であった（10 mg 群：6.38/100 pt-yrs，25 mg 群：6.34/100 pt-yrs，プラセボ群：6.70/100 pt-yrs，以下同順）。その他の基本語の発現率も，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った「尿路感染（BIcMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.37/100 pt-yrs，25 mg：0.31/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.17/100 pt-yrs）よりわずかに高かった。

複雑性尿路感染の全体的な発現率は 3 投与群で同程度であった（0.57/100 pt-yrs, 0.80/100 pt-yrs, 0.71/100 pt-yrs）。「腎盂腎炎（サブ BIcMQ）」の発現率は 3 投与群で同程度であり（0.25/100 pt-yrs, 0.33/100 pt-yrs, 0.38/100 pt-yrs），基本語での発現率も，急性腎盂腎炎（0.12/100 pt-yrs, 0.02/100 pt-yrs，0.10/100 pt-yrs）を含めてすべて 3 投与群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.6: 6］。尿路性敗血症の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.10/100 pt-yrs，25 mg：0.18/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.05/100 pt-yrs）より高かった（表 2.3.2.3: 1）。

「尿路感染（BIcMQ）」の発現状況（1 名あたりの発現件数，発現時期，持続期間，程度，及び入院の延長を要した割合）は 3 投与群で類似していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 12.1.3.4］。

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

表 2.3.2.3: 1 「尿路感染（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245.25 試験）ーTS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Urinary tract infection (BIcMQ)	423 (18.1)	8.21	426 (18.2)	8.02	416 (17.8)	7.75
Urinary tract infection (尿路感染)	352 (15.1)	6.70	347 (14.8)	6.38	347 (14.8)	6.34
Asymptomatic bacteriuria (無症候性細菌尿)	30 (1.3)	0.52	28 (1.2)	0.47	14 (0.6)	0.23
Cystitis (膀胱炎)	23 (1.0)	0.40	35 (1.5)	0.59	34 (1.5)	0.57
Bacteriuria (細菌尿)	14 (0.6)	0.24	11 (0.5)	0.18	5 (0.2)	0.08
Pyelonephritis chronic (慢性腎盂腎炎)	10 (0.4)	0.17	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10
Escherichia urinary tract infection (大腸菌性尿路感染)	9 (0.4)	0.16	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10
Pyelonephritis acute (急性腎盂腎炎)	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12	1 (<0.1)	0.02
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	10 (0.4)	0.17
Urinary tract infection fungal (真菌性尿路感染)	3 (0.1)	0.05	12 (0.5)	0.20	15 (0.6)	0.25
Urosepsis (尿路性敗血症)	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10	11 (0.5)	0.18
Urinary tract infection bacterial (細菌性尿路感染)	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.07
Complicated	41 (1.8)	0.71	34 (1.4)	0.57	48 (2.0)	0.80
Leading to discont. of study medication	10 (0.4)	0.17	22 (0.9)	0.37	19 (0.8)	0.31

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.6: 1，4，5

2.3.2.4 性器感染（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団での「性器感染（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.4: 1 に示す。

全体集団では，「性器感染（BIcMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：2.66/100 pt-yrs，25 mg：2.55/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.73/100 pt-yrs）より高かった。よくみられた基本語でも，発現率はエンパグリフロジン投与群でプラセボ群より高かった。治験薬の投与中止に至った「性器感染（BIcMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.32/100 pt-yrs，25 mg：0.23/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.03/100 pt-yrs）より高かった。重篤な「性器感染（BIcMQ）」の

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

発現率は低く，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.08/100 pt-yrs，25 mg：0.07/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.05/100 pt-yrs）で同程度であった。

「性器感染（BIcMQ）」の事象の特徴（1 名あたりの発現件数，発現時期，持続期間，程度，及び入院の延長を要した割合）は 3 投与群で類似していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 12.1.3.5］。

表 2.3.2.4: 1　「性器感染（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Genital infection (BIcMQ)	42 (1.8)	0.73	153 (6.5)	2.66	148 (6.3)	2.55
Vulvovaginal candidiasis (外陰部腟カンジダ症)	5 (0.2)	0.09	24 (1.0)	0.40	24 (1.0)	0.40
Vulvovaginal mycotic infection (外陰腟真菌感染)	2 (0.1)	0.03	11 (0.5)	0.18	23 (1.0)	0.38
Genital infection fungal (真菌性性器感染)	3 (0.1)	0.05	21 (0.9)	0.35	17 (0.7)	0.28
Vulvovaginitis (外陰部腟炎)	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12	11 (0.5)	0.18
Balanitis candida (カンジダ性亀頭炎)	2 (0.1)	0.03	8 (0.3)	0.13	7 (0.3)	0.12
Epididymitis (精巣上体炎)	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12
Genital candidiasis (性器カンジダ症)	0		7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05
Genital infection (性器感染)	2 (0.1)	0.03	6 (0.3)	0.10	3 (0.1)	0.05
Vaginal infection (腟感染)	3 (0.1)	0.05	8 (0.3)	0.13	7 (0.3)	0.12
Vulvitis (外陰部炎)	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10	1 (<0.1)	0.02
Serious	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08	4 (0.2)	0.07
Leading to discont. of study medication	2 (0.1)	0.03	19 (0.8)	0.32	14 (0.6)	0.23

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.8: 1，4，5

2.3.2.5　低血糖事象（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団では，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現割合は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：28.0%，25 mg：27.6%）とプラセボ群（27.9%）で同程度であった（表

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

2.3.2: 1)。他者による介助を必要とした重度の低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）はエンパグリフロジン投与群（10 mg : 1.4% ［33 名］, 25 mg : 1.3% ［30 名］）及びプラセボ群（1.5% ［36 名］）ともにまれであった。症候性又は無症候性，また，最悪の重症度別で，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現割合にエンパグリフロジン投与群とプラセボ群で顕著な不均衡はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.4: 4］。

最初に報告された低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現時期の Kaplan-Meier 曲線を［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.3.1.4: 1］に示した。

「低血糖（BIcMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg : 15.39/100 pt-yrs，25 mg : 14.75/100 pt-yrs）とプラセボ群（15.31/100 pt-yrs）で同程度であり，基本語でも同様であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.4: 6］。

2.3.2.6 骨折（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団で治験薬投与中及び治験終了までに発現した「骨折（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.6: 1 に示す。

全体集団では，治験薬投与中の「骨折（BIcMQ）」の発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg : 1.57/100 pt-yrs，25 mg : 1.46/100 pt-yrs）とプラセボ群（1.61/100 pt-yrs）で同程度であり，治験終了までに発現した「骨折（BIcMQ）」の発現率も同様であった（10 mg 群 : 1.58/100 pt-yrs，25 mg 群 : 1.47/100 pt-yrs，プラセボ群 : 1.61/100 pt-yrs，以下同順）。基本語で治験終了までに最もよくみられたのは肋骨骨折で，発現率は 3 投与群で同程度であった（0.27/100 pt-yrs, 0.22/100 pt-yrs, 0.23/100 pt-yrs）。その他の基本語の発現率も，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った「骨折（BIcMQ）」（0.07/100 pt-yrs，0.13/100 pt-yrs，0.24/100 pt-yrs）及び重篤な「骨折（BIcMQ）」（0.40/100 pt-yrs，0.55/100 pt-yrs，0.61/100 pt-yrs）の発現率は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。

カルシウム，マグネシウム，リン酸塩，及びアルカリホスファターゼは，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量の中央値で，エンパグリフロジン投与群及びプラセボ群ともに顕著な変化は認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 1］。

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

表 2.3.2.6: 1　治験薬投与中及び治験終了までの「骨折（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Up to treatment stop + 7 days						
Bone fracture (BIcMQ)	91 (3.9)	1.61	92 (3.9)	1.57	87 (3.7)	1.46
Serious	35 (1.5)	0.61	24 (1.0)	0.40	33 (1.4)	0.55
Leading to discont. of study medication	14 (0.6)	0.24	4 (0.2)	0.07	8 (0.3)	0.13
Up to trial termination						
Bone fracture (BIcMQ)	105 (4.5)	1.61	105 (4.5)	1.58	98 (4.2)	1.47
Rib fracture (肋骨骨折)	15 (0.6)	0.23	18 (0.8)	0.27	15 (0.6)	0.22
Foot fracture (足骨折)	13 (0.6)	0.20	12 (0.5)	0.18	15 (0.6)	0.22
Humerus fracture (上腕骨骨折)	4 (0.2)	0.06	11 (0.5)	0.16	5 (0.2)	0.07
Pathological fracture (病的骨折)	10 (0.4)	0.15	8 (0.3)	0.12	7 (0.3)	0.10
Radius fracture (橈骨骨折)	5 (0.2)	0.07	9 (0.4)	0.13	2 (0.1)	0.03
Upper limb fracture (上肢骨折)	4 (0.2)	0.06	7 (0.3)	0.10	9 (0.4)	0.13
Ankle fracture (足関節部骨折)	7 (0.3)	0.10	8 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.06
Femur fracture (大腿骨骨折)	6 (0.3)	0.09	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.04
Hip fracture (股関節部骨折)	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.01	7 (0.3)	0.10
Tibia fracture (脛骨骨折)	7 (0.3)	0.10	0		3 (0.1)	0.04
Tooth fracture (歯牙破折)	5 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.06	7 (0.3)	0.10

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.14: 1～4

2.3.2.7　体液量減少（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団での「体液量減少（BIcMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.7: 1 に示す。

全体集団では，「体液量減少（BIcMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：1.97/100 pt-yrs，25 mg：2.11/100 pt-yrs）とプラセボ群（2.04/100 pt-yrs）で同程度であった。基本語で最もよくみられたのは低血圧で，発現率は 3 投与群で同程度であった（10 mg 群：0.96/100 pt-yrs，25 mg 群：1.04/100 pt-yrs，プラセボ群：1.02/100 pt-yrs，以下同順）。その他の基本語の発現率も，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。「体液量減少（BIcMQ）」に含まれる基本語の低血圧，起立性低血圧（0.27/100 pt-yrs，0.20/100 pt-yrs，0.21/100 pt-yrs），及び失神（0.52/100 pt-yrs，0.68/100 pt-yrs，0.56/100 pt-yrs）の発現率は，エンパグリフロジン投与群と

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

プラセボ群で同程度であった。「体液量減少（BIcMQ）」に含まれない基本語では，浮動性めまいの発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg：3.12/100 pt-yrs，25 mg：3.10/100 pt-yrs）でプラセボ群（2.77/100 pt-yrs）より高く，失神寸前の状態の発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg：0.13/100 pt-yrs，25 mg：0.15/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.09/100 pt-yrs）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 2］。

治験薬の投与中止に至った「体液量減少（BIcMQ）」（0.02/100 pt-yrs，0.07/100 pt-yrs，0.12/100 pt-yrs）及び重篤な「体液量減少（BIcMQ）」（0.32/100 pt-yrs，0.43/100 pt-yrs，0.42/100 pt-yrs）の発現率は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。

表 2.3.2.7: 1　「体液量減少（BIcMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Volume depletion (BIcMQ)	115 (4.9)	2.04	115 (4.9)	1.97	124 (5.3)	2.11
Hypotension (低血圧)	58 (2.5)	1.02	57 (2.4)	0.96	62 (2.6)	1.04
Syncope (失神)	32 (1.4)	0.56	31 (1.3)	0.52	41 (1.8)	0.68
Dehydration (脱水)	16 (0.7)	0.28	18 (0.8)	0.30	18 (0.8)	0.30
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	12 (0.5)	0.21	16 (0.7)	0.27	12 (0.5)	0.20
Blood pressure decreased (血圧低下)	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Hypovolaemia (血液量減少症)	0		0		2 (0.1)	0.03
Serious	24 (1.0)	0.42	19 (0.8)	0.32	26 (1.1)	0.43
Leading to discont. of study medication	7 (0.3)	0.12	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.16: 1～3

2.3.2.8　悪性腫瘍（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団では，治験終了までの「悪性腫瘍（BIcMQ）」の全体的な発現割合及び発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：5.0%，1.76/100 pt-yrs，25 mg：4.7%，1.65/100 pt-yrs）とプラセボ群（4.4%，1.57/100 pt-yrs）で同程度であり，累積曝露期間が 6 カ月を超える患者でも同じ結果であった（10 mg 群：4.6%，1.91/100 pt-yrs，25 mg 群：3.5%，1.46/100 pt-yrs，プラセボ群：3.8%，1.60/100 pt-yrs）（表 2.3.2: 1）。最初に報告された「悪性腫瘍（BIcMQ）」の発現時期

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

の Kaplan-Meier 曲線は 3 投与群で類似していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.3.1.18: 2］。

1245.25 試験では，規制当局の助言により，乳癌，膀胱癌，腎癌，肺癌，及び皮膚黒色腫を特に注目すべき悪性腫瘍と定義した。これらの特に注目すべき悪性腫瘍の発現割合は 3 投与群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 12.1.3.8: 1］。

2.3.2.9 過敏症（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団での「過敏症（狭域 SMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.9: 1 に示す。

全体集団では，「過敏症（狭域 SMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：2.75/100 pt-yrs，25 mg：3.14/100 pt-yrs）とプラセボ群（3.59/100 pt-yrs）で同程度であった。基本語で最もよくみられたのは発疹で，発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg：0.72/100 pt-yrs，25 mg：0.89/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.59/100 pt-yrs）より高かった。発疹を示唆するすべての基本語を含めて事後解析を行った結果，発疹の全体的な発現率は 3 投与群で同程度であった（10 mg 群：0.82/100 pt-yrs，25 mg 群：0.99/100 pt-yrs，プラセボ群：0.88/100 pt-yrs，以下同順）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 8.17.1］。重篤な発疹は発現しなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 8.17.2］。その他の基本語の発現率は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。

治験薬の投与中止に至った「過敏症（狭域 SMQ）」（0.12/100 pt-yrs，0.18/100 pt-yrs，0.17/100 pt-yrs）及び重篤な「過敏症（狭域 SMQ）」（0.05/100 pt-yrs，0.17/100 pt-yrs，0.12/100 pt-yrs）の発現率は低く，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。

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

表 2.3.2.9: 1 「過敏症（狭域 SMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients, N (%)	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Hypersensitivity (narrow SMQ)	197 (8.4)	3.59	158 (6.7)	2.75	181 (7.7)	3.14
Rash (発疹)	34 (1.5)	0.59	43 (1.8)	0.72	53 (2.3)	0.89
Eczema (湿疹)	27 (1.2)	0.47	25 (1.1)	0.42	21 (0.9)	0.35
Dermatitis (皮膚炎)	18 (0.8)	0.31	15 (0.6)	0.25	20 (0.9)	0.33
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	19 (0.8)	0.33	17 (0.7)	0.28	16 (0.7)	0.27
Hypersensitivity (過敏症)	10 (0.4)	0.17	12 (0.5)	0.20	14 (0.6)	0.23
Urticaria (蕁麻疹)	15 (0.6)	0.26	9 (0.4)	0.15	14 (0.6)	0.23
Dermatitis contact (接触皮膚炎)	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12	12 (0.5)	0.20
Dermatitis allergic (アレルギー性皮膚炎)	10 (0.4)	0.17	9 (0.4)	0.15	6 (0.3)	0.10
Bronchospasm (気管支痙攣)	8 (0.3)	0.14	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Conjunctivitis allergic (アレルギー性結膜炎)	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10
Drug hypersensitivity (薬物過敏症)	6 (0.3)	0.10	8 (0.3)	0.13	4 (0.2)	0.07
Rash macular (斑状皮疹)	6 (0.3)	0.10	0		2 (0.1)	0.03
Rash pruritic (そう痒性皮疹)	8 (0.3)	0.14	5 (0.2)	0.08	2 (0.1)	0.03
Swelling face (顔面腫脹)	6 (0.3)	0.10	1 (<0.1)	0.02	0	
Serious	7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05	10 (0.4)	0.17
Leading to discont. of study medication	10 (0.4)	0.17	7 (0.3)	0.12	11 (0.5)	0.18

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.20: 1〜3

2.3.2.10 静脈塞栓及び血栓性有害事象（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団での「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.10: 1 に示す。

全体集団では，「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.15/100 pt-yrs，25 mg：0.35/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.35/100 pt-yrs）で同程度であった。基本語で最もよくみられたのは深部静脈血栓症であった。発現率は低く，エンパグリフロジン投与群（10 mg : 0.05/100 pt-yrs，25 mg : 0.17/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.09/100 pt-yrs）で同程度であった。その他の基本語も発現率は低く，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。

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

治験薬の投与中止に至った「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」は少なく，発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg：0，25 mg：0.03/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.03/100 pt-yrs）で同程度であった。重篤な「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」の発現率もエンパグリフロジン投与群（10 mg：0.08/100 pt-yrs，25 mg：0.31/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.23/100 pt-yrs）で同程度であった。

表 2.3.2.10: 1　「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
MedDRA PT	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Venous embolic and thrombotic AEs (narrow SMQ)	20 (0.9)	0.35	9 (0.4)	0.15	21 (0.9)	0.35
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	10 (0.4)	0.17
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	4 (0.2)	0.07	0		6 (0.3)	0.10
Thrombophlebitis (血栓性静脈炎)	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Retinal vein occlusion (網膜静脈閉塞)	2 (0.1)	0.03	0		0	
Thrombophlebitis superficial (表在性血栓性静脈炎)	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Venous occlusion (静脈閉塞)	2 (0.1)	0.03	0		0	
Venous thrombosis limb (四肢静脈血栓症)	2 (0.1)	0.03	0		1 (<0.1)	0.02
Deep vein thrombosis postoperative (術後深部静脈血栓症)	0		0		1 (<0.1)	0.02
Mesenteric vein thrombosis (腸間膜静脈血栓症)	0		0		1 (<0.1)	0.02
Post thrombotic syndrome (血栓後症候群)	1 (<0.1)	0.02	0		0	
Pulmonary thrombosis (肺血栓症)	0		0		1 (<0.1)	0.02
Venous thrombosis (静脈血栓症)	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Serious	13 (0.6)	0.23	5 (0.2)	0.08	19 (0.8)	0.31
Leading to discont. of study medication	2 (0.1)	0.03	0		2 (0.1)	0.03

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.22: 1〜3

2.3.2.11　糖尿病性ケトアシドーシス（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団での「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.11: 1 に示す。

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

全体集団では，「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」の発現率は低く（発現例は 5 名），エンパグリフロジン投与群（10 mg : 0.05/100 pt-yrs，25 mg : 0.02/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.02/100 pt-yrs）で同程度であった。治験薬の投与中止に至った「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」はエンパグリフロジン 10 mg 群の 2 名のみの発現であった。重篤な「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」はエンパグリフロジン投与群の 4 名で報告された（10 mg：3 名，25 mg：1 名）。

重炭酸塩値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量（中央値）は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で類似していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 1］。臨床的に重要な臨床検査値変動である重炭酸塩低値を示した患者の割合は低く，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 4］。

尿中ケトン体（定性）のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までのシフトパターンは，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で類似していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 14］。

表 2.3.2.11: 1 「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245.25 試験）－TS（全体集団）

MedDRA PT	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	2333 (100.0)		2345 (100.0)		2342 (100.0)	
Diabetic ketoacidosis (BIcMQ)	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Diabetic ketoacidosis (糖尿病性ケトアシドーシス)	0		3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Ketoacidosis (ケトアシドーシス)	1 (<0.1)	0.02	0		0	
Serious	0		3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Leading to discont. of study medication	0		2 (0.1)	0.03	0	

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.24: 1～3

2.3.3 ベースラインで心不全を合併していた患者集団

1245.25 試験の有害事象の要約をベースラインでの心不全（狭域 SMQ「cardiac failure（心不全）」，以下同様）合併の有無別に表 2.3.3: 1 に示す。1245.25 試験のベースラインで心不全を合併していた患者集団での有害事象の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.3: 2 に示す。

ベースラインで心不全を合併していた患者集団では，エンパグリフロジン群（10 mg 群と 25 mg 群の統合群）及びプラセボ群ともに高度の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至

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

った有害事象の発現割合が心不全非合併患者集団より高かったが，エンパグリフロジン統合群の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群より低かった。

ベースラインで心不全を合併していた患者集団では，有害事象のカテゴリー別及び AESI の発現割合は，性器感染を除き，エンパグリフロジン 10 mg 群，25 mg 群及びプラセボ群で同程度であり，全体集団の結果（2.3.1 項，2.3.2 項）と一貫していた。

表 2.3.3: 1　有害事象の要約（1245.25 試験，ベースラインでの心不全［狭域 SMQ「cardiac failure（心不全）」］合併の有無別）－TS（全体集団）

Category of AEs	Patients with heart failure[1] at baseline		Patients without heart failure[1] at baseline	
	Placebo N (%)	All Empa[2] N (%)	Placebo N (%)	All Empa[2] N (%)
Number of patients	244 (100.0)	462 (100.0)	2089 (100.0)	4225 (100.0)
Patients with any AEs	230 (94.3)	413 (89.4)	1909 (91.4)	3817 (90.3)
Severe AEs[3]	78 (32.0)	135 (29.2)	514 (24.6)	965 (22.8)
Serious AEs	126 (51.6)	202 (43.7)	862 (41.3)	1587 (37.6)
Results in death	25 (10.2)	35 (7.6)	94 (4.5)	141 (3.3)
AEs leading to discontinuation of study medication[4]	62 (25.4)	99 (21.4)	391 (18.7)	714 (16.9)
Hypoglycaemia[5]	68 (27.9)	115 (24.9)	582 (27.9)	1188 (28.1)
Requiring assistance	1 (0.4)	5 (1.1)	35 (1.7)	58 (1.4)

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，SMQ：MedDRA 標準検索式
1)　狭域 SMQ「cardiac failure（心不全）」に基づく。
2)　エンパグリフロジン 10 mg 群と 25 mg 群の統合データを示す。
3)　最悪の有害事象の程度に基づく。
4)　非重篤及び重篤な有害事象。治験薬の永続的な中止に至った有害事象が含まれる。治験実施計画書の規定では，治験薬を再開しないほうがよいと考えられる基礎疾患がない限り，再開が可能であった。
5)　血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象
引用元：CTD 5.3.5.1-04_RU0432_Table 53.1.1.1，RU0462_Table 84.1.2.6

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

表 2.3.3: 2　有害事象の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245.25 試験）－TS（ベースラインで心不全［SMQ］を合併していた患者集団）

	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	244 (100.0)		240 (100.0)		222 (100.0)	
Patients with any AEs	230 (94.3)	222.74	214 (89.2)	160.75	199 (89.6)	134.25
AEs leading to discontinuation of study medication[1)]	62 (25.4)	12.26	56 (23.3)	10.79	43 (19.4)	8.62
Serious AEs	126 (51.6)	34.20	112 (46.7)	26.47	90 (40.5)	21.63
AESI						
Urinary tract infection (BIcMQ)	43 (17.6)	8.98	50 (20.8)	10.34	32 (14.4)	6.47
Genital infection (BIcMQ)	5 (2.0)	0.95	16 (6.7)	3.01	11 (5.0)	2.17
Volume depletion (BIcMQ)	17 (7.0)	3.31	22 (9.2)	4.19	17 (7.7)	3.33
Venous embolic and thrombotic events (SMQ)	3 (1.2)	0.57	0		5 (2.3)	0.95
Bone fracture (BIcMQ)	11 (4.5)	2.13	11 (4.6)	2.03	9 (4.1)	1.74
Hepatic injury (SMQ)	12 (4.9)	2.32	13 (5.4)	2.42	6 (2.7)	1.14
Confirmed hypoglycaemic events[2)]	68 (27.9)	NA	65 (27.1)	NA	50 (22.5)	NA
Requiring assistance	1 (0.4)	NA	3 (1.3)	NA	2 (0.9)	NA
Decreased renal function (SMQ)	21 (8.6)	4.12	22 (9.2)	4.26	18 (8.1)	3.52
Cancer (BIcMQ)	8 (3.3)	1.52	14 (5.8)	2.59	6 (2.7)	1.14

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，NA：解析せず
1)　非重篤及び重篤な有害事象。治験薬の永続的な中止に至った有害事象が含まれる。治験実施計画書の規定では，治験薬を再開しないほうがよいと考えられる基礎疾患がない限り，再開が可能であった。
2)　血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象
引用元：CTD 5.3.5.1-04_RU0444_Table 68.1.3，6，9，RU0636_Table 39.1.1～8，RU0462_Table 84.1.2.6

2.3.4　日本人集団

1245.25 試験の日本人集団での有害事象の発現状況の要約を表 2.3.4: 1 に示す。

日本人集団では，ほぼ全症例で 1 件以上の有害事象が認められた。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合及び発現率は，エンパグリフロジンの 2 用量群よりプラセボ群でやや高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，及び高度の有害事象については，発現割合及び発現率は 3 投与群間で大きく異なることはなかった。

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

表 2.3.4: 1　有害事象の要約（1245.25 試験）－TS（日本人集団）

	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	21 (100.0)		31 (100.0)		31 (100.0)	
Patients with any AEs	21 (100.0)	244.04	31 (100.0)	356.96	30 (96.8)	237.64
Severe AEs[1)]	4 (19.0)	NA	5 (16.1)	NA	6 (19.4)	NA
Investigator defined drug-related AEs	10 (47.6)	35.18	10 (32.3)	21.46	10 (32.3)	24.79
AEs leading to discontinuation of study medication[2)]	5 (23.8)	13.92	6 (19.4)	10.80	8 (25.8)	16.53
Serious AEs[3)]	8 (38.1)	27.64	13 (41.9)	26.89	12 (38.7)	26.64
Results in death	1 (4.8)	NA	1 (3.2)	NA	2 (6.5)	NA
Is life threatening	0		0		1 (3.2)	NA
Persistent or significant disability/incapacity	0		0		0	
Requires hospitalisation	7 (33.3)	NA	11 (35.5)	NA	9 (29.0)	NA
Prolongs hospitalisation	0		0		1 (3.2)	NA
Congenital abnormality	0		0		0	
Other	0		2 (6.5)	NA	6 (19.4)	NA

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，NA：解析せず，pt-yrs：人・年
曝露期間で調整した発現率は 100 人・年あたりとして算出，提示した。
1)　最悪の有害事象の程度に基づく。
2)　非重篤及び重篤な有害事象。治験薬の永続的な中止に至った有害事象が含まれる。治験実施計画書の規定では，治験薬を再開しないほうがよいと考えられる基礎疾患がない限り，再開が可能であった。
3)　同一患者が複数の重篤カテゴリーでカウントされている場合がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.1.1，2，4，6，7

最もよくみられた有害事象

日本人集団では，器官別大分類で高頻度に報告された有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 30%超）は，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」，「骨格系および皮下組織障害」，「代謝および栄養障害」，及び「傷害，中毒および処置合併症」であった。このうち「胃腸障害」は，エンパグリフロジン 25 mg 群で他の 2 群より発現率が高かった（10 mg 群 : 24.63/100 pt-yrs，25 mg 群：45.11/100 pt-yrs，プラセボ群：20.05/100 pt-yrs，以下同順）が，これは基本語で便秘の発現率が高かったことに主に起因していた。また，「感染症および寄生虫症」（82.26/100 pt-yrs, 54.83/100 pt-yrs，62.31/100 pt-yrs）及び「傷害，中毒および処置合併症」（33.54/100 pt-yrs，14.91/100 pt-yrs，24.49/100 pt-yrs）はエンパグリフロジン 10 mg 群で他の 2 群より発現率が高かったが，これは基本語で気管支炎，転倒，及び肋骨骨折の発現率が高かったことに主に起因していた。

基本語で最もよくみられた有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 10%超）は，鼻咽頭炎，低血糖症，便秘，転倒，肋骨骨折，気管支炎，糖尿病性腎症であった。鼻咽頭炎（27.27/100 pt-yrs，25.74/100 pt-yrs, 26.19/100 pt-yrs）及び低血糖症（20.15/100 pt-yrs，16.45/100 pt-yrs，15.44/100 pt-yrs）は発現率が 3 投与群間で同程度であった。一方，便秘（3.49/100 pt-yrs，13.35/100 pt-yrs，0）はエ

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

ンパグリフロジン 25 mg 群で他の 2 群より発現率が高く，気管支炎（7.39/100 pt-yrs，0，0），転倒（16.48/100 pt-yrs，2.01/100 pt-yrs，0）及び肋骨骨折（9.07/100 pt-yrs，1.99/100 pt-yrs，0）はエンパグリフロジン 10 mg 群で他の 2 群より発現率が高く，糖尿病性腎症（0，4.05/100 pt-yrs，8.78/100 pt-yrs）はプラセボ群で他の 2 群より発現率が高かった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.1.3］。

治験薬と因果関係ありと判定された有害事象

日本人集団では，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 10 名（32.3%），25 mg 群で 10 名（32.3%），プラセボ群で 10 名（47.6%）に発現し，発現割合はエンパグリフロジンの 2 用量群よりプラセボ群でやや高かった。

最もよくみられた因果関係ありと判定された有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 10%超）は「代謝および栄養障害」であり，これは基本語での低血糖症の発現を反映していた（10 mg 群：11.87/100 pt-yrs，25 mg 群：11.51/100 pt-yrs，プラセボ群：15.44/100 pt-yrs）。

低血糖症以外の因果関係ありと判定された有害事象はすべて各群最大 2 名の発現であり，特記すべき傾向はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.1.5］。

治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 6 名（19.4%，10.80/100 pt-yrs），25 mg 群で 8 名（25.8%，16.53/100 pt-yrs），プラセボ群で 5 名（23.8%，13.92/100 pt-yrs）に発現し，発現割合及び発現率に 3 投与群間で大きな違いはみられなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）はすべて各群最大 2 名の発現であり，特記すべき傾向はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.1.6］。

死亡及びその他の重篤な有害事象

日本人集団では，死亡に至った有害事象は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 1 名（3.2%，1.65/100 pt-yrs），25 mg 群で 2 名（6.5%，3.98/100 pt-yrs），プラセボ群で 1 名（4.8%，2.63/100 pt-yrs）に発現し，発現割合及び発現率に 3 投与群間で顕著な違いはみられなかった。死亡に至った有害事象は基本語ですべて 1 名ずつの発現であり，特記すべき傾向はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.1.8］。

重篤な有害事象は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 13 名（41.9%，26.89/100 pt-yrs），25 mg 群で 12 名（38.7%，26.64/100 pt-yrs），プラセボ群で 8 名（38.1%，27.64/100 pt-yrs）に発現し，発現割合及び発現率は 3 投与群間で同程度であった。

器官別大分類で高頻度に報告された重篤な有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 10%超）は「神経系障害」（10 mg 群：5.24/100 pt-yrs，25 mg 群：10.18/100 pt-yrs，プラセボ群：0，以下同

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

順），「心臓障害」（9.03/100 pt-yrs，10.86/100 pt-yrs，0），及び「傷害，中毒および処置合併症」（7.03/100 pt-yrs，0，5.60/100 pt-yrs）であった。

基本語で比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 5%超）は脳梗塞（0，6.10/100 pt-yrs，0），白内障（1.69/100 pt-yrs，0，5.69/100 pt-yrs），狭心症（3.38/100 pt-yrs，6.17/100 pt-yrs，0）及び冠動脈再狭窄（3.40/100 pt-yrs，0，0）であった。その他の重篤な有害事象（基本語）は各群 1 名までの発現であり，特記すべき傾向はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.1.7］。

個々の試験のまとめ［CTD 2.7.6_付録 3］に，1245.25 試験の日本人集団での死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細を掲載している。

特に注目すべき有害事象

1245.25 試験の日本人集団での AESI の発現状況の要約を表 2.3.4: 2 に示す。

日本人集団では，「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 1 名（3.2%，腎機能障害）のみであった。本事象は非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.6.1～3］。

「狭域 SMQ に基づく肝障害」は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 1 名（3.2%，肝損傷），25 mg 群で 1 名（3.2%，肝機能異常及び黄疸），プラセボ群で 1 名（4.8%，肝機能異常）に発現し，発現率は 3 投与群間で同程度であった（10 mg 群 : 1.65/100 pt-yrs，25 mg 群 : 1.98/100 pt-yrs，プラセボ群 : 2.74/100 pt-yrs，以下同順）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.7.1］。プラセボ群の 1 名及び 25 mg 群の 1 名で発現した肝障害は外部委員会で判定されたが，いずれも治験薬と「関連なし」とされた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.2.2.1］。肝酵素値上昇（基準値上限の 5 倍以上）がみられた患者はプラセボ群の 1 名（4.8%）のみであり，また，生化学的 Hy's law の基準を満たした患者はいなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.3.2.1］。

「尿路感染（BIcMQ）」は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 3 名（9.7%，膀胱炎 2 名，尿路感染 1 名），25 mg 群で 1 名（3.2%，膀胱炎），プラセボ群で 1 名（4.8%，膀胱炎）に発現し，発現率はそれぞれ 5.25/100 pt-yrs，2.03/100 pt-yrs，2.69/100 pt-yrs であった。いずれの事象も非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった。複雑性尿路感染の発現はなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.4.2～5］。

「性器感染（BIcMQ）」は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 1 名（3.2%，外陰部腟カンジダ症），25 mg 群で 2 名（6.5%，精巣上体炎，外陰部炎）に発現し，プラセボ群での発現はなかった。発現率はそれぞれ 1.68/100 pt-yrs，4.16/100 pt-yrs，0 であった。いずれの事象も非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.5.2～5］。

低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 9 名（29.0%），25 mg 群で 6 名（19.4%），プラセボ群で 3 名（14.3%）に発現し，10 mg 群で最も発現割合が高かった。

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

介助を必要とした低血糖事象の発現は，10 mg 群の 1 名（3.2%）のみであった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.3.2～5］。

「骨折（BIcMQ）」は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 7 名（22.6%，肋骨骨折 5 名，解放骨折，上肢骨折，歯牙破折），25 mg 群で 1 名（3.2%，肋骨骨折）に発現し，プラセボ群での発現はなかった。発現率は 10 mg 群で最も高かった（13.14/100 pt-yrs，1.99/100 pt-yrs，0）。重篤な骨折は，10 mg 群の 1 名（3.2%）のみであり，本事象（基本語：解放骨折）は治験薬の投与中止に至った［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.8.1～4］。

「体液量減少（BIcMQ）」は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 2 名（6.5%，いずれも起立性低血圧），25 mg 群で 3 名（9.7%，脱水，起立性低血圧，血圧低下），プラセボ群で 1 名（4.8%，脱水）に発現し，発現率はそれぞれ 3.50/100 pt-yrs，6.60/100 pt-yrs，2.74/100 pt-yrs であった。いずれの事象も非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.9.1～3］。

「悪性腫瘍（BIcMQ）」は，治験終了までにエンパグリフロジン 10 mg 群で 1 名（3.2%，結腸癌），25 mg 群で 3 名（9.7%，胆管癌，乳癌，膵癌，肺の悪性新生物），プラセボ群で 1 名（4.8%，肺の悪性新生物）に発現し，発現率はそれぞれ 1.55/100 pt-yrs，4.89/100 pt-yrs，2.34/100 pt-yrs であった。このうち，25 mg 群で発現した肺の悪性新生物は曝露期間が 6 カ月以下の患者に発現したものであった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.10.2～4］。

「過敏症（狭域 SMQ）」は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 7 名（22.6%，湿疹 3 名，接触皮膚炎，発疹，アレルギー性鼻炎，中毒性皮疹，各 1 名），25 mg 群で 10 名（32.3%，アレルギー性結膜炎，接触皮膚炎，蕁麻疹，発疹，各 2 名，湿疹，貨幣状湿疹，皮膚炎，各 1 名），プラセボ群で 3 名（14.3%，湿疹，アレルギー性結膜炎，接触皮膚炎，貨幣状湿疹）に発現し，発現率はエンパグリフロジン 25 mg 群で最も高かった（13.26/100 pt-yrs，23.05/100 pt-yrs，8.36/100 pt-yrs）が，発現割合及び発現率の不均衡の原因となる特定の有害事象（基本語）は確認されなかった。これらの事象はすべて非重篤であり，25 mg 群で報告された 1 名の発疹を除き，いずれも治験薬の中止には至らなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.11.1～3］。

「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」の発現は，エンパグリフロジン 25 mg 群の 1 名（3.2%，肺塞栓症）のみであった。本事象は重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった［CTD 5.3.5.1-04_RU1887_Table 83.3～5］。

日本人集団では，「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」の発現はなかった。

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

表 2.3.4: 2　特に注目すべき有害事象（AESI）の要約（曝露量で調整した発現率）
（1245.25 試験）－TS（日本人集団）

Category of AESIs	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	21 (100.0)		31 (100.0)		31 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	0		1 (3.2)	1.70	0	
Leading to discontinuation	0		0		0	
Serious	0		0		0	
Hepatic injury (narrow SMQs)	1 (4.8)	2.74	1 (3.2)	1.65	1 (3.2)	1.98
Leading to discontinuation	1 (4.8)	2.74	1 (3.2)	1.65	1 (3.2)	1.98
Serious	0		0		1 (3.2)	1.98
Up to 30 days after treatment discontinuation	1 (4.8)	2.65	1 (3.2)	1.60	1 (3.2)	1.91
Urinary tract infection (UTI; BIcMQ)	1 (4.8)	2.69	3 (9.7)	5.25	1 (3.2)	2.03
Leading to discontinuation	0		0		0	
Serious[1)]	0		0		0	
Complicated[2)]	0		0		0	
Genital infection (BIcMQ)	0		1 (3.2)	1.68	2 (6.5)	4.16
Leading to discontinuation	0		0		0	
Serious	0		0		0	
Confirmed hypoglycaemia[3)]	3 (14.3)	NA	9 (29.0)	NA	6 (19.4)	NA
Leading to discontinuation	0		1 (3.2)	NA	0	
Requiring assistance	0		1 (3.2)	NA	0	
Bone fracture (BIcMQ)	0		7 (22.6)	13.14	1 (3.2)	1.99
Leading to discontinuation	0		1 (3.2)	1.69	0	
Serious	0		1 (3.2)	1.69	0	
AEs up to trial termination[4)]	0		7 (22.6)	12.26	1 (3.2)	1.61
Volume depletion (BIcMQ)	1 (4.8)	2.74	2 (6.5)	3.50	3 (9.7)	6.60
Leading to discontinuation	0		0		0	
Serious	0		0		0	
Malignancy (BIcMQ)	0		1 (3.2)	1.68	3 (9.7)	5.98
Leading to discontinuation	0		0		2 (6.5)	3.98
Up to trial termination[4)]	1 (4.8)	2.34	1 (3.2)	1.55	3 (9.7)	4.89
After 6 months exposure[5)]	0		1 (3.3)	2.25	2 (7.7)	5.50
Up to trial termination[4), 5)]	1 (5.0)	3.28	1 (3.3)	2.12	2 (7.7)	5.03
Hypersensitivity (SMQ)	3 (14.3)	8.36	7 (22.6)	13.26	10 (32.3)	23.05
Leading to discontinuation	0		0		1 (3.2)	1.98
Serious	0		0		0	
Venous embolic and thrombotic AEs (SMQ)	0		0		1 (3.2)	1.98
Leading to discontinuation	0		0		0	
Serious	0		0		1 (3.2)	1.98
Diabetic ketoacidosis (BIcMQ)	0		0		0	
Leading to discontinuation	0		0		0	
Serious	0		0		0	

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，NA：解析せず，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，UTI：尿路感染症

1)　入院又は入院の延長を要する。

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

2） 「尿路感染（BIcMQ）」の重篤な有害事象，狭域 sub-search「pyelonephritis（腎盂腎炎）」（重篤及び非重篤），及び基本語の尿路性敗血症（重篤及び非重篤）
3） 血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象
4） 治験終了までに認められたすべての事象を含む。
5） 治験薬への曝露期間が 6 カ月以降に発現。プラセボ群 N=20，10 mg 群 N=30，25 mg 群 N=26
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.3.4，11.3.3.2.4.2～5，11.3.3.2.5.2～5，11.3.3.2.6.1～3，11.3.3.2.7.1～4，11.3.3.2.8.1～4，11.3.3.2.9.1～3，11.3.3.2.10.1～5，11.3.3.2.11.1～3，CTD 5.3.5.1-04_RU1887_Table 83.3～5

ベースラインで心不全を合併していた日本人集団

1245.25 試験のベースラインで心不全を合併していた日本人集団での有害事象の発現状況の要約を表 2.3.4: 3 に示す。ベースラインで心不全を合併していた日本人患者は 9 名と少なかった。

表 2.3.4: 3 有害事象の要約（1245.25 試験）－TS（ベースラインで心不全［SMQ］を合併していた日本人集団）

Category of AEs	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Empa 25 mg N (%)	All Empa N (%)
Number of patients	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
Patients with any AEs	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
Severe AEs[1)]	0	0	0	0
Investigator defined drug-related AEs	0	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)
Serious AEs	1 (100.0)	1 (25.0)	0	1 (12.5)
Results in death	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study medication[2)]	1 (100.0)	1 (25.0)	0	1 (12.5)
Other significant AEs (ICH E3)	1 (100.0)	1 (25.0)	0	1 (12.5)
Siginificant AEs (pre-specified events)	0	0	0	0

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
1） 最悪の有害事象の程度に基づく。
2） 非重篤及び重篤な有害事象。治験薬の永続的な中止に至った有害事象が含まれる。治験実施計画書の規定では，治験薬を再開しないほうがよいと考えられる基礎疾患がない限り，再開が可能であった。
引用元：CTD 5.3.5.1-04_RU1059_Table 4.1.2.3.1.1.1

2.4 個別有害事象の文章による説明

次に該当する有害事象を発現した患者の個別症例の詳細は，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 15.4.3］及び［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 15.4.3］に記載している。

- 重篤な有害事象（中央判定に供したアウトカムイベントは除く）
- AESI
- 治験薬投与中の妊娠例
- 治験薬の投与中止に至った有害事象

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

3. 臨床検査値の評価

3.1 臨床検査値の評価（1245.121 試験，全体集団）

臨床検査値の評価方法は 1.1.2.5 項に記載した。

1245.121 試験の全体集団での臨床検査値の結果として，血清クレアチニン値は腎臓関連有害事象とともに 2.1.2.1 項，肝酵素は肝臓関連有害事象とともに 2.1.2.2 項，尿中ケトンはケトアシドーシスの有害事象とともに 2.1.2.3 項に示した。

1245.121 試験の全体集団でのその他の臨床検査項目を以下に示す。

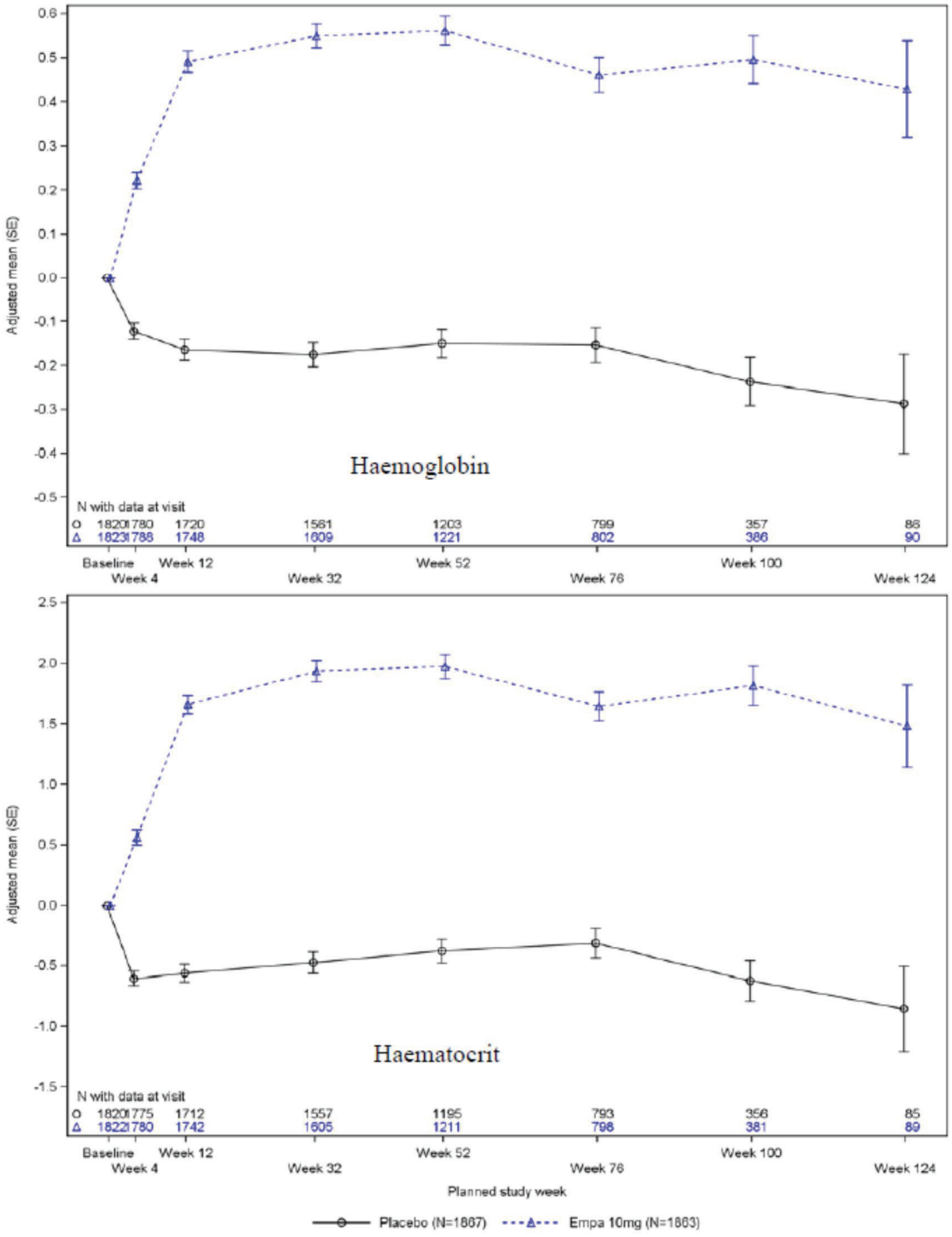
3.1.1 血液学的検査（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団でのヘモグロビン値及びヘマトクリット値の反復測定混合モデル法（MMRM）に基づくベースラインからの変化量の経時推移を図 3.1.1: 1 に示す。また，ヘモグロビン値及びヘマトクリット値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定及びフォローアップ来院時までの変化量（共分散分析結果）を表 3.1.1: 1 に示す。

全体集団では，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べてヘモグロビン値及びヘマトクリット値の平均値が増加した（図 3.1.1: 1）。

有効なベースライン値，治験薬投与中の最後の測定値及びフォローアップ来院時の測定値をすべて有する患者で，ヘモグロビン値とヘマトクリット値の平均値は，エンパグリフロジン群では 30 日間のフォローアップ期間終了時までにベースライン値のレベル近くまで戻ったが，プラセボ群ではほとんど変化しなかった（表 3.1.1: 1）。これらの傾向は治験薬の累積曝露期間が 52 週間以上の患者でも同様にみられた［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.3.2.3.1: 8，15.3.2.3.2: 8］。

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



MMRM：反復測定混合モデル法，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む observed case，SE：標準誤差
投与群の実測値数が 5 未満である Visit（Week 148）は示していない。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.3.2.3.1: 1，15.3.2.3.2: 1

図 3.1.1: 1　ヘモグロビン値（g/dL）及びヘマトクリット値（%）のベースラインからの変化量の経時推移，MMRM（1245.121 試験）－RS（OC-AD）（全体集団）

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

表 3.1.1: 1　ヘモグロビン値及びヘマトクリット値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定及びフォローアップ来院時までの変化量（共分散分析結果）（1245.121 試験）－TS-FU（全体集団）

	Haemoglobin [g/dL]		Haematocrit [%]	
	Placebo	Empa 10 mg	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients	463	463	461	456
Baseline, mean (SE)	13.78 (0.07)	13.82 (0.07)	42.27 (0.23)	42.35 (0.23)
Last value on-treatment, adjusted mean (95% CI)	13.68 (13.57, 13.79)	14.38 (14.27, 14.49)	41.98 (41.64, 42.31)	44.30 (43.96, 44.63)
Change from baseline	−0.12 (−0.23, −0.01)	0.58 (0.47, 0.69)	−0.33 (−0.67, 0.00)	1.99 (1.65, 2.32)
Comparison vs placebo		0.70 (0.54, 0.85)		2.32 (1.85, 2.79)
Follow-up, adjusted mean (95% CI)	13.70 (13.58, 13.81)	13.93 (13.81, 14.04)	41.75 (41.39, 42.10)	42.52 (42.16, 42.88)
Change from baseline	−0.10 (−0.22, 0.01)	0.13 (0.01, 0.24)	−0.57 (−0.92, −0.21)	0.20 (−0.15, 0.56)
Comparison vs placebo		0.23 (0.06, 0.39)		0.77 (0.26, 1.28)

CI：信頼区間，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，LVEF：左室駆出率，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
有効なベースライン値，治験薬投与中の最後の測定値及びフォローアップ来院時の測定値をすべて有する患者を対象とした。新型コロナウイルス感染症の影響により来院に代わり電話で対応したため，3 測定値をすべて入手できた患者数は少なかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.8.3］。
ベースラインのヘモグロビン値又はヘマトクリット値，年齢及びベースラインの eGFR 値を線形共変量として，地域，ベースラインの糖尿病状態，性別，LVEF 及び投与群を固定効果として含む共分散分析モデルで調整。
引用元：CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.3.2.3.1: 5，6，15.3.2.3.2: 5，6

3.1.2　脂質（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験では，脂質パラメータとして総コレステロール，HDL コレステロール，LDL コレステロール，LDL／HDL コレステロール比，非 HDL コレステロール，及びトリグリセリドを評価した。

1245.121 試験の全体集団での HDL コレステロール値及び LDL コレステロール値の MMRM に基づくベースラインからの変化量の経時推移を図 3.1.2: 1 に示す。また，LDL コレステロール値及び LDL コレステロール値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定及びフォローアップ来院時までの変化量（共分散分析結果）を表 3.1.2: 1 に示す。

全体集団では，HDL コレステロールの平均値は，エンパグリフロジン群では経時的にほとんど変化しなかったのに対し，プラセボ群では減少し（図 3.1.2: 1），投与 52 週時ではエンパグリフロジン群でプラセボ群より高かった（プラセボ調整済みのベースラインからの平均変化量：1.06 mg/dL，95%信頼区間［CI］：0.39～1.73，名目上の p=0.0019）［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.2.4.2: 1］。LDL コレステロールの平均値は，数値的にわずかな変化であった。

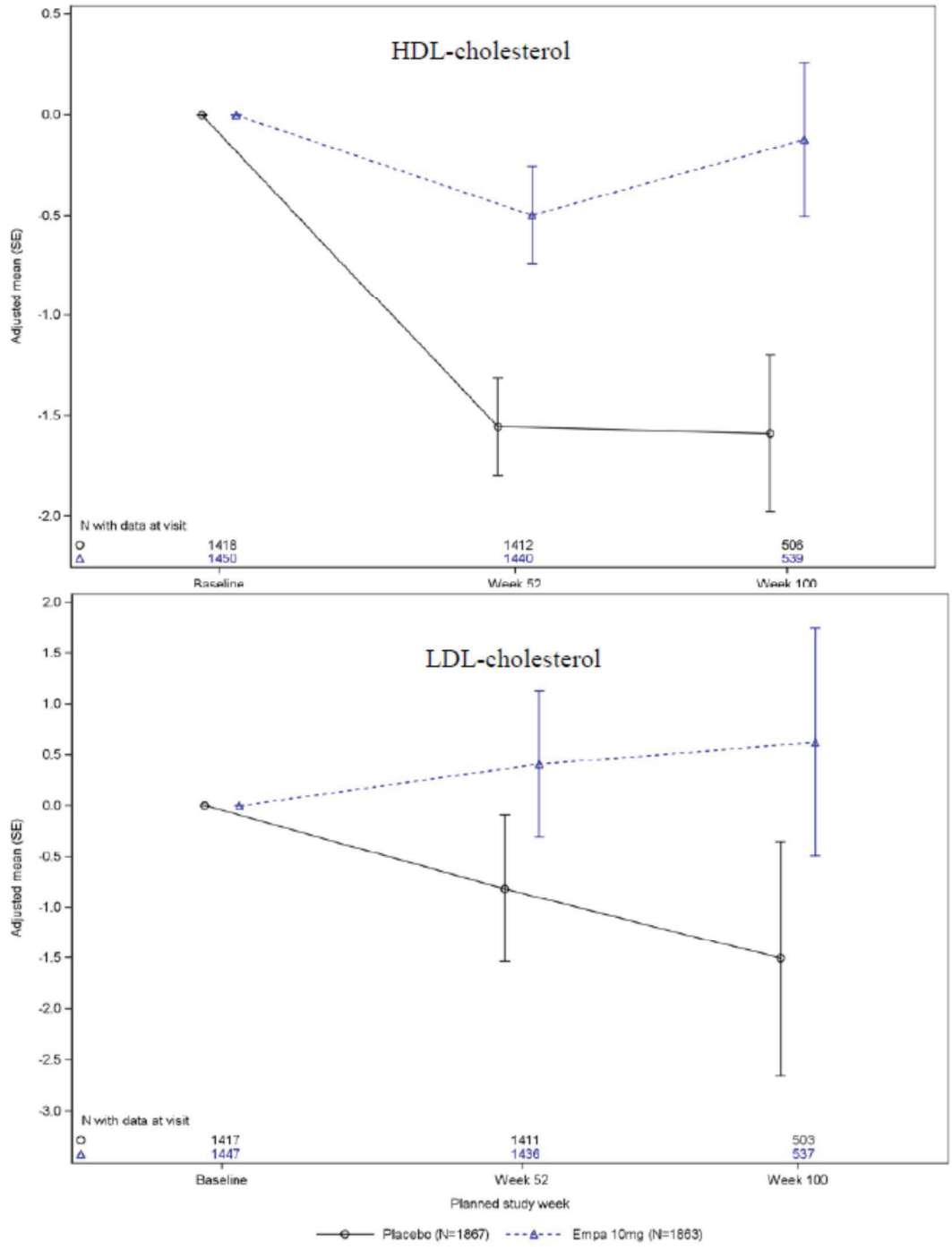
Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

LDL／HDL コレステロール比では明らかな変化はみられず［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.2.4.5: 1］，HDL コレステロール値及び LDL コレステロール値のわずかな変化は臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

有効なベースライン値，治験薬投与中の最後の測定値及びフォローアップ来院時の測定値をすべて有する患者で，エンパグリフロジン群の HDL コレステロールの平均値は，治験薬投与中の最後の測定ではプラセボ群より高かったが，フォローアップ時にはベースライン値のレベル近くまで戻った。LDL コレステロールの平均値は，治験薬投与中の最後の測定及びフォローアップ来院時の測定ともに，プラセボ群と比べてエンパグリフロジン群で明らかな変化はみられなかった（表 3.1.2: 1）。

これらの傾向は治験薬の累積曝露期間が 52 週間以上の患者でも同様にみられた［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.3.2.4.2: 8，15.3.2.4.3: 8］。トリグリセリド値の経時推移で，エンパグリフロジン群とプラセボ群で明らかな違いはみられなかった［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Section 15.3.2.4.4］。総コレステロール［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.3.2.4.1: 2］及び非 HDL コレステロール［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.2.4.6: 1］については，臨床的に重要な変化はみられなかった。

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



HDL：高比重リポ蛋白質，LDL：低比重リポ蛋白質，MMRM：反復測定混合モデル法，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む observed case，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.3.2.4.2: 1，15.3.2.4.3: 1

図 3.1.2: 1　HDL コレステロール値（mg/dL）及び LDL コレステロール値（mg/dL）のベースラインからの変化量の経時推移，MMRM（1245.121 試験）－RS（OC-AD）（全体集団）

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

表 3.1.2: 1　HDL コレステロール値及び LDL コレステロール値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定及びフォローアップ来院時までの変化量（共分散分析結果）（1245.121 試験）－TS-FU（全体集団）

	HDL-cholesterol [mg/dL]		LDL-cholesterol [mg/dL]	
	Placebo	Empa 10 mg	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients	422	417	418	416
Baseline, mean (SE)	49.8 (0.7)	49.6 (0.7)	86.6 (1.6)	85.8 (1.6)
Last value on-treatment, adjusted mean (95% CI)	48.1 (47.2, 48.9)	50.2 (49.3, 51.1)	88.3 (85.5, 91.2)	87.7 (84.9, 90.6)
Change from baseline	−1.6 (−2.5, −0.7)	0.5 (−0.4, 1.4)	2.2 (−0.7, 5.0)	1.6 (−1.3, 4.4)
Comparison vs placebo		2.1 (0.9, 3.4)		−0.6 (−4.7, 3.4)
Follow-up, adjusted mean (95% CI)	47.9 (47.0, 48.8)	49.2 (48.3, 50.1)	85.5 (83.0, 88.1)	85.4 (82.9, 88.0)
Change from baseline	−1.7 (−2.6, −0.8)	−0.4 (−1.3, 0.5)	−0.6 (−3.2, 1.9)	−0.7 (−3.3, 1.8)
Comparison vs placebo		1.3 (0.0, 2.6)		−0.1 (−3.7, 3.5)

CI：信頼区間，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，HDL：高比重リポ蛋白質，LDL：低比重リポ蛋白質，LVEF：左室駆出率，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
有効なベースライン値，治験薬投与中の最後の測定値及びフォローアップ来院時の測定値をすべて有する患者を対象とした。新型コロナウイルス感染症の影響により来院に代わり電話で対応したため，3 測定値をすべて入手できた患者数は少なかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.8.3］。
ベースラインの HDL コレステロール値又は LDL コレステロール値，年齢及びベースラインの eGFR 値を線形共変量として，地域，ベースラインの糖尿病状態，性別，LVEF 及び投与群を固定効果として含む共分散分析モデルで調整。
引用元：CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.3.2.4.2: 5，6，15.3.2.4.3: 5，6

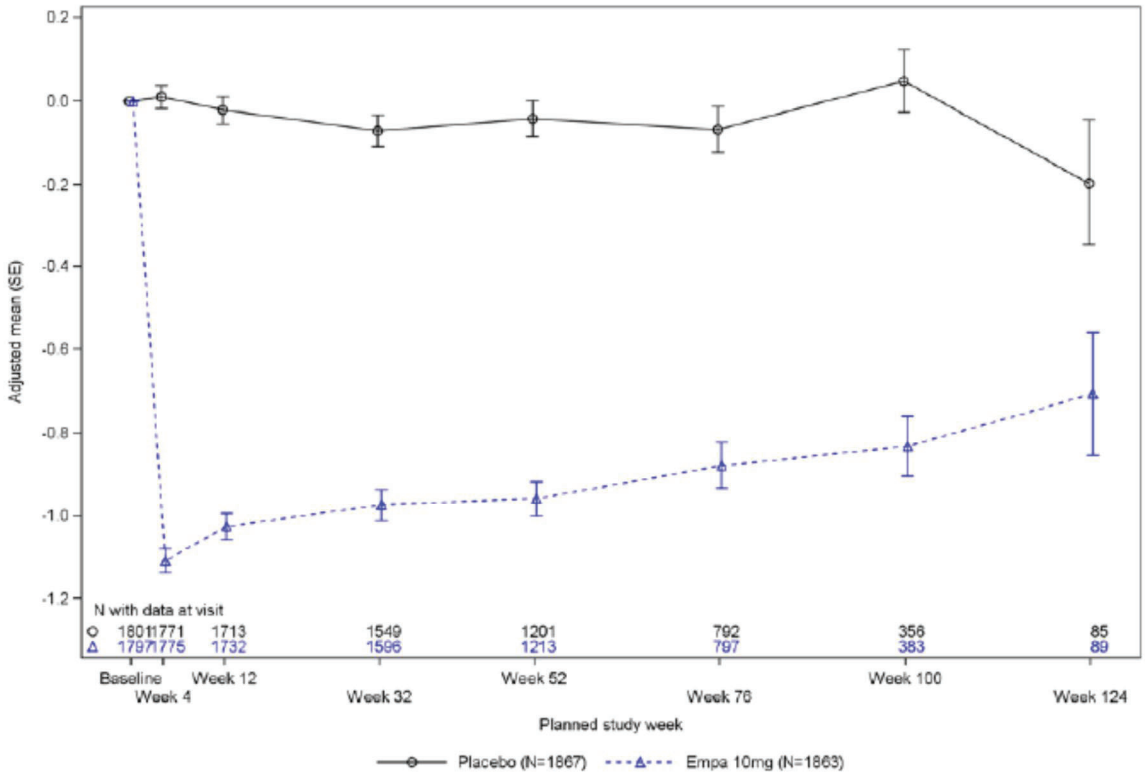
3.1.3　その他（1245.121 試験，全体集団）

尿酸値

1245.121 試験の全体集団での尿酸値の MMRM に基づくベースラインからの変化量の経時推移を図 3.1.3: 1 に示す。

全体集団では，エンパグリフロジン群の尿酸値の平均値はプラセボ群に比べて減少し（図 3.1.3: 1），投与 52 週時でのプラセボ調整済みのベースラインからの平均変化量は−0.92 mg/dL（95% CI：−1.03 ～ −0.80，名目上の p<0.0001）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.2.5: 1］。フォローアップ来院時には，エンパグリフロジン群の尿酸値はベースライン値のレベル近くまで戻った［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.3.2.5: 5～6］。

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



MMRM：反復測定混合モデル法，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む observed case，SE：標準誤差
投与群の実測値数が 5 未満である Visit（Week 148）は示していない。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.3.2.5: 1

図 3.1.3: 1　尿酸値（mg/dL）のベースラインからの変化量の経時推移，MMRM（1245.121 試験）－RS（OC-AD）（全体集団）

重炭酸塩

1245.121 試験の全体集団では，重炭酸塩値が正常（ベースライン）から基準値下限未満（治験薬投与中の最後の測定）にシフトした患者の割合は，エンパグリフロジン群（11.0%［174 名］）でプラセボ群（7.1%［113 名］）より高かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.2.1: 3］。臨床的に重要な臨床検査値変動である重炭酸塩低値（18 mmol/L 未満）を示した患者の割合は，エンパグリフロジン群（16.1%［273 名］）でプラセボ群（11.6%［197 名］）より高かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.2.1: 4，Appendix 16.2.8_Lisitng 2］。重炭酸塩値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの平均変化量（SD）は，エンパグリフロジン群で－0.25（2.18）mEq/L，プラセボ群で 0.01（2.09）mEq/L であり，両投与群ともに重炭酸塩の平均値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_Table 15.3.2.1: 1］。エンパグリフロジン群では，「ケトアシドーシス（広域及び狭域 BIcMQ）」及び代謝性アシドーシス（基本語）の発現割合の増加はみられなかった（2.1.2.3 項）。

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

リン酸塩

1245.121 試験の全体集団では，臨床的に重要な臨床検査値変動であるリン酸塩高値（1.7 mmol/L 超）を示した患者の割合は，エンパグリフロジン群（3.6%［63 名］）でプラセボ群（2.0%［35 名］）より高かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.2.1: 4, Appendix 16.2.8_Lisitng 2］。リン酸塩値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの平均変化量（SD）は，エンパグリフロジン群で 0.01（0.41） mg/dL，プラセボ群で－0.04（0.39） mg/dL であり，両投与群ともにリン酸塩の平均値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_Table 15.3.2.1: 1］。リン酸塩値が正常（ベースライン）から基準値下限未満又は基準値上限超（治験薬投与中の最後の測定）にシフトした患者の割合は低く，エンパグリフロジン群（基準値下限未満へのシフト：1.7%，基準値上限超へのシフト：4.4%）とプラセボ群（基準値下限未満へのシフト：2.5%，基準値上限超へのシフト：4.1%）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.2.1: 3］。全体集団での「骨折（BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群（2.4%［45 名］）とプラセボ群（2.3%［413 名］）で同程度であった（2.1.2.9 項）。

その他

その他の安全性臨床検査項目では顕著な変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.2.1: 1，3，4］。

3.2 臨床検査値の評価（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での臨床検査値の結果として，血清クレアチニン値は腎臓関連有害事象とともに 2.2.2.1 項，肝酵素は肝臓関連有害事象とともに 2.2.2.2 項に示した。eGFR 値のベースラインからの変化及びアルブミン尿は有効性の評価項目として解析し，その結果をそれぞれ［CTD 2.7.3_2.1.4.2.2，2.1.4.3.7 項］及び［CTD 2.7.3_2.1.4.3.8 項］に示した。

1245.121 試験の日本人集団でのその他の臨床検査項目を以下に示す。

3.2.1 血液学的検査（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団でのヘモグロビン値及びヘマトクリット値の MMRM に基づくベースラインからの変化量の経時推移を図 3.2.1: 1 に示す。また，ヘモグロビン値及びヘマトクリット値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定及びフォローアップ来院時までの変化量を表 3.2.1: 1 に示す。

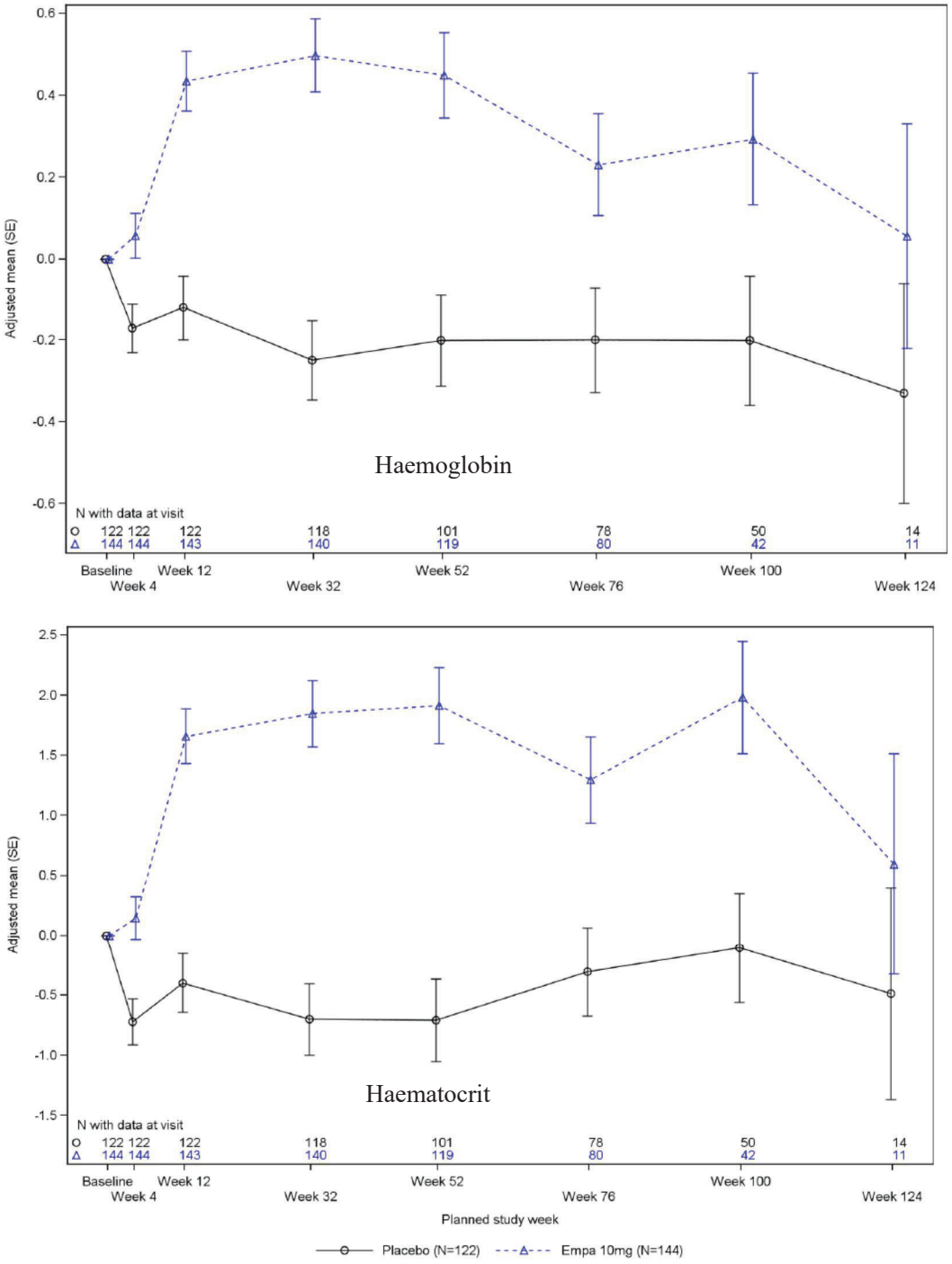
日本人集団では，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べてヘモグロビン値及びヘマトクリット値の中央値が増加した。治験薬投与中の最後の測定から 30 日間のフォローアップ期間終了時までに，ヘモグロビン値とヘマトクリット値の中央値はエンパグリフロジン群では減少し，ベースライン値付近に戻ったのに対し，プラセボ群では変化はみられなかった。

その他の血液学的検査項目（赤血球数，白血球数，血小板数，血液分画［好酸球，好塩基球，好中球，単球，リンパ球］の相対数及び絶対数）は，エンパグリフロジン群とプラセボ群の間で特

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

記すべき違いはなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験 _c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.1.1，3，4］。

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



MMRM：反復測定混合モデル法，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む observed case，SE：標準誤差
投与群の実測値数が 5 未満である Visit（Week 148）は示していない。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.3.3.2，9

図 3.2.1: 1　ヘモグロビン値（g/dL）及びヘマトクリット値（%）のベースラインからの変化量の経時推移，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

表 3.2.1: 1　ヘモグロビン値及びヘマトクリット値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定及びフォローアップ来院時までの変化量（1245.121 試験）－TS-FU（日本人集団）

	Haemoglobin [g/dL]		Haematocrit [%]	
	Placebo	Empa 10 mg	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients	100	103	100	103
Baseline, median (Q1, Q3)	13.3 (12.3, 14.7)	13.5 (12.3, 14.6)	41.0 (37.0, 44.0)	41.0 (38.0, 45.0)
Last value on-treatment, median (Q1, Q3)	13.2 (12.0, 14.1)	14.4 (12.5, 15.5)	41.0 (37.0, 43.5)	44.0 (39.0, 48.0)
Change from baseline, median (Q1, Q3)	−0.1 (−0.8, 0.5)	0.6 (−0.2, 1.4)	0.0 (−2.0, 2.0)	3.0 (0.0, 5.0)
Follow-up, median (Q1, Q3)	13.1 (11.8, 14.2)	13.8 (12.2, 14.9)	40.0 (36.5, 43.5)	42.0 (38.0, 46.0)
Change from baseline, median (Q1, Q3)	−0.1 (−0.7, 0.6)	0.1 (−0.7, 0.9)	0.0 (−2.0, 2.0)	1.0 (−1.0, 3.0)
Change from last value on-treatment, median (Q1, Q3)	0.0 (−0.5, 0.3)	−0.5 (−1.0, 0.0)	0.0 (−2.0, 1.0)	−2.0 (−3.0, 0.0)

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，TS-FU：Treated Set のうち，フォローアップ来院が行われた集団
有効なベースライン値，治験薬投与中の最後の測定値及びフォローアップ来院時の測定値をすべて有する患者を対象とした。新型コロナウイルス感染症の影響により来院に代わり電話で対応したため，3 測定値をすべて入手できた患者数は少なかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.8.3］。
引用元：CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_16.1.13.2_Table 4.3.3.3.7，14

3.2.2　脂質（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での HDL コレステロール値及び LDL コレステロール値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定及びフォローアップ来院時までの変化量を表 3.2.2: 1 に示す。

日本人集団では，HDL コレステロールの平均値は，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定までにエンパグリフロジン群ではほとんど変化しなかったのに対し，プラセボ群では減少した。治験薬投与中の最後の測定から 30 日間のフォローアップ期間終了までに，HDL コレステロールの平均値は両投与群でわずかに同程度減少した。LDL コレステロールの平均値は，両投与群ともに大きな変化はなかった。総コレステロールの平均値は，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定までにエンパグリフロジン群ではほとんど変化しなかったのに対し，プラセボ群では減少した（−2.9 mg/dL）。治験薬投与中の最後の測定から 30 日間のフォローアップ期間終了時までに，総コレステロールの平均値は両投与群で同程度減少した（エンパグリフロジン群：−2.8 mg/dL，プラセボ群：−2.6 mg/dL）［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_16.1.13.2_Table 4.3.3.4.1.3］。トリグリセリドの平均値は，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定までにエンパグリフロジン群ではほとんど変化しなかったのに対し，プラセボ群では増加した（7.8 mg/dL）。治験薬投与中の最後の測定から 30 日間のフォローアップ期間終了時までに，トリグリセリドの平均値は両投与群で減少した（エンパグリフロジン群：−8.7 mg/dL，プラセ

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

ボ　群　：　−4.8 mg/dL　）　［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験 _c34994342_Appendix 3_16.1.13.2_Table 4.3.3.4.4.3］。

その他の脂質パラメータ（LDL／HDL コレステロール比，非 HDL コレステロール）は，エンパグリフロジン群とプラセボ群の間で特記すべき違いはなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験 _c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.4.5.2，4.3.3.4.6.2］。

表 3.2.2: 1　HDL コレステロール値及び LDL コレステロール値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定及びフォローアップ来院時までの変化量（1245.121 試験）－TS-FU（日本人集団）

	HDL-cholesterol [mg/dL]		LDL-cholesterol [mg/dL]	
	Placebo	Empa 10 mg	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients	100	103	100	103
Baseline, mean (SD)	58.09 (15.70)	57.54 (16.22)	94.7 (31.0)	91.8 (32.7)
Last value on-treatment, mean (SD)	53.35 (14.28)	57.23 (16.15)	95.3 (30.8)	91.5 (32.0)
Change from baseline, mean (SD)	−4.74 (12.44)	−0.31 (9.90)	0.6 (24.3)	−0.3 (25.7)
Follow-up, mean (SD)	52.26 (14.14)	56.30 (17.91)	94.6 (31.0)	91.4 (31.3)
Change from baseline, mean (SD)	−5.83 (12.13)	−1.24 (10.32)	−0.1 (23.5)	−0.5 (24.5)
Change from last value on-treatment, mean (SD)	−1.09 (7.20)	−0.93 (6.53)	−0.7 (14.7)	−0.2 (15.7)

Empa：エンパグリフロジン，HDL：高比重リポ蛋白質，LDL：低比重リポ蛋白質，SD：標準偏差，TS-FU：Treated Set のうち，フォローアップ来院が行われた集団
有効なベースライン値，治験薬投与中の最後の測定値及びフォローアップ来院時の測定値をすべて有する患者を対象とした。新型コロナウイルス感染症の影響により来院に代わり電話で対応したため，3 測定値をすべて入手できた患者数は少なかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.8.3］。
引用元：CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_16.1.13.2_Table 4.3.3.4.2.3，4.3.3.4.3.3

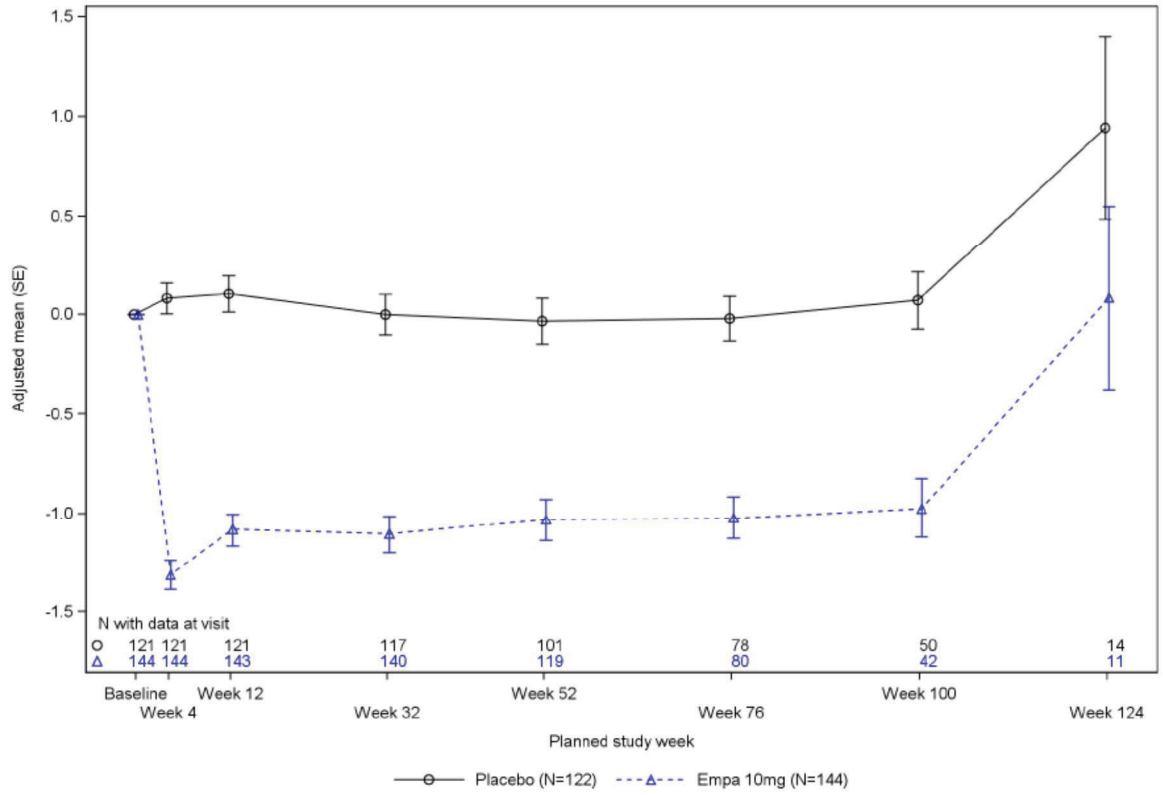
3.2.3　その他（1245.121 試験，日本人集団）

尿酸値

1245.121 試験の日本人集団での尿酸値の MMRM に基づくベースラインからの変化量の経時推移を図 3.2.3: 1 に示す。

日本人集団では，尿酸値は，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量の中央値で，エンパグリフロジン群では減少したが（−0.89 mg/dL），プラセボ群ではわずかに増加していた（0.30 mg/dL）。30 日間のフォローアップ期間後の尿酸値は，治験薬投与中の最後の測定値から中央値で，エンパグリフロジン群では増加し（0.80 mg/dL），プラセボ群では減少し（−0.10 mg/dL），両投与群ともにベースラインレベルに戻る傾向がみられた［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_16.1.13.2_Table 4.3.3.5.7］。

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



MMRM：反復測定混合モデル法，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む observed case，SE：標準誤差
投与群の実測値数が 5 未満である Visit（Week 148）は示していない。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.3.5.2

図 3.2.3: 1　尿酸値（mg/dL）のベースラインからの変化量の経時推移，MMRM（1245.121 試験）－RS（OC-AD）（日本人集団）

重炭酸塩

日本人集団では，重炭酸塩値が正常（ベースライン）から基準値下限未満（治験薬投与中の最後の測定）にシフトした患者の割合は，エンパグリフロジン群（2.2%［3/138 名］）でプラセボ群（0.8%［1/118 名］）よりわずかに高かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.1.3］。臨床的に重要な臨床検査値変動である重炭酸塩低値（18 mmol/L 未満）を示した患者の割合は，エンパグリフロジン群（6.4%［9/141 名］）とプラセボ群（5.8%［7/121 名］）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.1.4］。重炭酸塩値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの平均変化量（SD）は，エンパグリフロジン群で－0.23（1.80）mEq/L，プラセボ群で－0.22（1.61）mEq/L であり，両投与群ともに重炭酸塩の平均値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 4.3.3.1.1］。日本人集団での「ケトアシドーシス（広域 BIcMQ）」の発現状況は 2.2.2.3 項参照。

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

リン酸塩

日本人集団では，リン酸塩値が正常（ベースライン）から基準値下限未満又は基準値上限超（治験薬投与中の最後の測定）にシフトした患者の割合は，エンパグリフロジン群（基準値下限未満へのシフト：0.7%［1/139 名］，基準値上限超へのシフト：1.4%［2/139 名］）でプラセボ群（基準値下限未満へのシフト：1.7%［2/119 名］，基準値上限超へのシフト：5.9%［7/119 名］）より低かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.1.3］。臨床的に重要な臨床検査値変動であるリン酸塩高値（1.7 mmol/L 超）を示した患者の割合は，エンパグリフロジン群（2.1%［3/144 名］）とプラセボ群（2.5%［3/121 名］）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.1.4］。リン酸塩値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの平均変化量（SD）は，エンパグリフロジン群で－0.02（0.31）mEq/L，プラセボ群で 0.01（0.36）mEq/L であり，両投与群ともにリン酸塩の平均値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 4.3.3.1.1］。日本人集団での「骨折（BIcMQ）」の発現状況は 2.2.2.9 項参照。

その他

その他の電解質（ナトリウム，カリウム，カルシウム，マグネシウム，及びクロール）は，いずれの投与群でも変化は認められなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.1.1，3，4］。

その他の安全性臨床検査項目では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 4.3.3.1.1，3，4］。

3.3 臨床検査値の評価（1245.25 試験）

3.3.1 血液学的検査（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団でのヘモグロビン値，ヘマトクリット値，及び赤血球数のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量を表 3.3.1: 1 に示す。

全体集団では，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比べてヘモグロビン値，ヘマトクリット値，及び赤血球数の中央値が増加した。エンパグリフロジン投与群では，ヘモグロビン値とヘマトクリット値の中央値は治験薬投与中の最後の測定から 30 日間のフォローアップ期間終了時までに減少した［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 6～9］。

その他の血液学的検査項目（白血球数，血小板数，血液分画［好酸球，好塩基球，好中球，単球，リンパ球］の絶対数）は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群の間で特記すべき違いはなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 1］。

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

表 3.3.1: 1　ヘモグロビン値，ヘマトクリット値，及び赤血球数のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量（1245.25 試験）－TS（全体集団）

Parameter [units] Treatment group	Patients analysed	Baseline Median (Q1, Q3)	Last value on treatment Median (Q1, Q3)	Change from baseline to last value on treatment Median (Q1, Q3)
RBC [x10^6/µL]				
Placebo	2263	4.6 (4.3, 4.9)	4.7 (4.3, 5.1)	0.1 (−0.1, 0.3)
Empa 10 mg	2263	4.6 (4.2, 4.8)	5.1 (4.6, 5.4)	0.4 (0.2, 0.7)
Empa 25 mg	2248	4.6 (4.3, 4.9)	5.1 (4.6, 5.4)	0.4 (0.2, 0.7)
Haemoglobin [g/dL]				
Placebo	2263	13.5 (12.6, 14.4)	13.4 (12.3, 14.4)	−0.1 (−0.7, 0.6)
Empa 10 mg	2263	13.5 (12.5, 14.4)	14.3 (13.2, 15.4)	0.8 (0.1, 1.6)
Empa 25 mg	2249	13.5 (12.6, 14.4)	14.4 (13.4, 15.5)	0.9 (0.1, 1.6)
Haematocrit [%]				
Placebo	2258	41.2 (37.4, 44.5)	42.5 (38.6, 45.9)	1.3 (−1.4, 3.9)
Empa 10 mg	2255	41.2 (37.4, 45.2)	46.5 (41.7, 50.2)	5.2 (1.4, 7.8)
Empa 25 mg	2242	41.7 (37.4, 45.2)	46.5 (42.5, 50.4)	5.2 (1.4, 8.5)

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，RBC：赤血球数
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 1

3.3.2　脂質（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団での脂質値の MMRM に基づくベースラインから投与 80 週時までの調整済平均変化量を表 3.3.2: 1 に示す。

全体集団では，OC（救援治療薬の開始前の治験薬投与中に得られた observed case データ）及び OC-AD（治験薬の投与中止又は救援治療薬の開始にかかわらず得られたデータ）のいずれの解析でも，エンパグリフロジン投与群ではプラセボ群に比べて総コレステロール値，HDL コレステロール値，LDL コレステロール値，及び非 HDL コレステロール値の用量依存的な増加がわずかに認められた。総コレステロール値，LDL コレステロール値，非 HDL コレステロール値，及びトリグリセリド値は，治験薬の投与中止後に減少する傾向がみられ，投与中止から 30 日間のフォローアップ期間終了までの減少幅は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より大きかった。HDL コレステロール値は，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定までエンパグリフロジン投与群では増加したのに対し，プラセボ群ではほとんど変化がなく，治験薬投与中の最後の測定からフォローアップ来院時まででは，エンパグリフロジン投与群及びプラセボ群ともに，ほとんど変化がなかった。フォローアップ期間での脂質値のこれらの傾向は治験薬の累積曝露期間が 52 週間以上の患者でもみられた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 12.3.4］。

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

表 3.3.2: 1　脂質値のベースラインから投与 80 週時までの調整済平均変化量，MMRM（1245.25 試験）－TS（OC）（全体集団）

Parameter [units] Treatment group	Patients analysed	Baseline mean (SE)	Week 80 adjusted mean change from baseline (SE)	Comparison vs. placebo at Week 80	
				Adjusted mean (SE)	95% CI
Total cholesterol [mg/dL]					
Placebo	2219	161.82 (0.91)	5.97 (1.13)		
Empa 10 mg	2222	163.59 (0.96)	8.23 (1.00)	2.26 (1.51)	−0.70, 5.21
Empa 25 mg	2213	163.29 (0.91)	10.44 (1.00)	4.47 (1.51)	1.51, 7.43
HDL cholesterol [mg/dL]					
Placebo	2219	44.02 (0.24)	0.73 (0.24)		
Empa 10 mg	2222	44.67 (0.25)	1.71 (0.21)	0.98 (0.32)	0.35, 1.61
Empa 25 mg	2213	44.51 (0.25)	2.39 (0.21)	1.66 (0.32)	1.03, 2.29
LDL cholesterol [mg/dL]					
Placebo	2219	84.85 (0.75)	3.94 (0.94)		
Empa 10 mg	2221	86.22 (0.78)	5.17 (0.82)	1.23 (1.25)	−1.22, 3.68
Empa 25 mg	2211	85.61 (0.75)	6.50 (0.82)	2.56 (1.25)	0.11, 5.01
LDL/HDL cholesterol ratio					
Placebo	2219	2.04 (0.02)	0.07 (0.02)		
Empa 10 mg	2221	2.02 (0.02)	0.04 (0.02)	−0.02 (0.03)	−0.09, 0.04
Empa 25 mg	2211	2.03 (0.02)	0.04 (0.02)	−0.02 (0.03)	−0.08, 0.04
Non-HDL cholesterol [mg/dL]					
Placebo	2219	117.79 (0.89)	5.26 (1.11)		
Empa 10 mg	2222	118.93 (0.93)	6.49 (0.97)	1.23 (1.48)	−1.66, 4.12
Empa 25 mg	2213	118.78 (0.90)	8.09 (0.97)	2.83 (1.48)	−0.07, 5.72
Triglycerides [mg/dL]					
Placebo	2219	170.28 (2.54)	5.03 (3.26)		
Empa 10 mg	2222	168.32 (2.72)	8.34 (2.84)	3.31 (4.32)	−5.16, 11.78
Empa 25 mg	2213	172.23 (2.83)	9.33 (2.84)	4.30 (4.32)	−4.17, 12.77

BMI：体格指数，CI：信頼区間，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，$HbA1_c$：糖化ヘモグロビン，HDL：高比重リポ蛋白質，LDL：低比重リポ蛋白質，MMRM：反復測定混合モデル法，OC：observed case，SE：標準誤差
ベースラインの脂質値及び $HbA1_c$ 値，ベースラインの BMI（カテゴリー），eGFR（カテゴリー），地域，投与群，及び Visit を線形共変量として，投与群×Visit の相互作用，ベースラインの脂質値×Visit の相互作用，及びベースラインの $HbA1_c$ 値×Visit の相互作用を固定効果として含む反復測定混合モデル法で調整。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_15.3.2.4.1.1: 1，15.3.2.4.2.1: 1，15.3.2.4.3.1: 1，15.3.2.4.4.1: 1，15.3.2.4.5.1: 1，15.3.2.4.6.1: 1

3.3.3　その他（1245.25 試験，全体集団）

1245.25 試験の全体集団では，尿酸値は，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量の中央値で，エンパグリフロジン投与群（10 mg：−0.43 mg/dL，25 mg：−0.45 mg/dL）でプラセボ群（0.00 mg/dL）より減少していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 1］。30 日間のフォローアップ期間後の尿酸値は，いずれの投与群でも治験薬投与中の最後の測定値か

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

ら中央値でわずかな変化しか認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 10］。

電解質（ナトリウム，カリウム，カルシウム，マグネシウム，クロール，リン酸塩，及び重炭酸塩）は，いずれの投与群でも変化は認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 12.3.2: 1］。

その他の臨床検査値は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比べて特記すべき違いはなかった。

腎機能パラメータである平均 eGFR 値は，エンパグリフロジン投与群では投与 4 週後に減少が認められ，それ以降は更なる減少がみられなかったのに対し，プラセボ群では経時的に徐々に減少する傾向がみられた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.11.3: 2］。また，治験薬の投与中止の 30 日後，エンパグリフロジン投与群では治験薬投与中の最後の測定値から eGFR が約 3.5 mL/min/1.73m^2 増加したのに対し，プラセボ群では変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.11.5: 1］。尿中アルブミン／クレアチニン比については，ベースラインの尿中アルブミン／クレアチニン比が高い（30 mg/g 以上）患者では，治験薬投与後最初の測定（投与 12 週時）から投与終了時まで，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より尿中アルブミン／クレアチニン比が低下していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.12.5.2: 6］。治験薬の投与中止後，エンパグリフロジン投与群ではベースラインレベルに向かって尿中アルブミン／クレアチニン比が上昇する傾向が認められた。

なお，1245.25 試験では，ベースラインで心不全を合併していた患者集団に特化した臨床検査値の評価は実施していない。

3.3.4 日本人集団の臨床検査値の評価（1245.25 試験）

1245.25 試験の日本人集団では，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比べてヘモグロビン値，ヘマトクリット値，及び赤血球数の中央値がわずかに増加した。ベースラインから治験薬投与中の最後の測定値までの変化量の中央値は以下のとおりであった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.3.1.1］。

ヘモグロビン値　10 mg 群：+0.7 g/dL，25 mg 群：+0.2 g/dL，プラセボ群：0.0 g/dL
ヘマトクリット値　10 mg 群：+3.9%，25 mg 群：+1.4%，プラセボ群：0.0%
赤血球数　10 mg 群：+0.3 ×10^6/μL，25 mg 群：+0.2 ×10^6/μL，プラセボ群：+0.1 ×10^6/μL

電解質（ナトリウム，カリウム，カルシウム，マグネシウム，塩化物，リン酸塩，及び重炭酸塩）は，いずれの投与群でも変化は認められなかった。

尿酸値は，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量の中央値で，エンパグリフロジン投与群（10 mg：−0.68 mg/dL，25 mg：−1.20 mg/dL）でプラセボ群（−0.22 mg/dL）より減少していた。

腎機能パラメータである平均 eGFR 値は，エンパグリフロジンの 2 用量群では投与 4 週後に減少が認められ，それ以降は更なる減少がみられなかったのに対し，プラセボ群では経時的に徐々

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

に減少する傾向がみられた。投与 94 週時のベースラインからの平均変化量は，エンパグリフロジン 10 mg 群（30 名）で−4.54 mL/min/1.73m^2，25 mg 群（25 名）で−3.64 mL/min/1.73m^2，プラセボ群（19 名）では−8.04 mL/min/1.73m^2 であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.3.3.3.3］。尿中アルブミン／クレアチニン比のベースラインから治験薬投与中の最終の測定までの変化については，変化量及び変化率ともに，特記すべき投与群間の違いはみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.3.3.4.1］。

その他の臨床検査値は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比べて特記すべき違いはなかった。

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

4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245.121 試験，全体集団）

1245.121 試験の全体集団では，エンパグリフロジン群の収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP），並びに脈拍数及び／又は心拍数にプラセボ群と比べて意味のある変化はみられなかった。エンパグリフロジン群の 12 誘導心電図のベースラインからの新たな所見にプラセボ群と比べて臨床的に意義のある違いはみられなかった。有害事象として自然流産が 1 名に報告されたほかは，妊娠例の報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 11.1.3.4，11.1.3.5，12.4］。

4.2 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245.121 試験，日本人集団）

1245.121 試験の日本人集団での血圧は［CTD 2.7.3_2.1.4.3.4 項］に示した。

日本人集団では，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］。12 誘導心電図でベースラインからの新たな所見がみられた患者の割合は，エンパグリフロジン群（52.1%［75/144 名］）とプラセボ群（49.6%［59/119 名］）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.4.5］。

4.3 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245.25 試験）

1245.25 試験の全体集団では，心拍数の MMRM に基づくベースラインから投与 80 週時までの調整済平均変化量（標準誤差［SE］）は，エンパグリフロジン投与群（10 mg : 0.27 bpm［0.27］，25 mg : −0.32 bpm［0.27］）でプラセボ群（0.08 bpm［0.31］）に比べて上昇は認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.3.2.1: 1］。

12 誘導心電図所見に関連した有害事象を発現した患者の割合は低く，エンパグリフロジン投与群（10 mg : 1.2%，25 mg : 1.6%）とプラセボ群（1.9%）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.3.3: 1］。

なお，1245.25 試験では，ベースラインで心不全を合併していた患者集団に特化した心拍数及び 12 誘導心電図の評価は実施していない。

日本人集団

1245.25 試験の日本人集団では，心拍数のベースラインから投与 80 週時までの変化量は 3 投与群間で同程度であり，エンパグリフロジン投与群で心拍数の上昇は認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.3.6.1］。

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

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性（1245.121 試験）

1245.121 試験では，対象とする有害事象カテゴリーを特定して，年齢，性別，地域，人種，民族，ベースラインの eGFR 値，ベースラインの糖尿病の状態，ベースラインの血圧，及びベースラインでの特定心不全治療薬の使用の有無別でサブグループ解析を行った。

5.1 内因性要因（1245.121 試験）

5.1.1 年齢（1245.121 試験）

1245.121 試験の全体集団及び日本人集団での年齢別（50 歳未満，50 歳以上 65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上 85 歳未満，85 歳以上）にみた有害事象の発現状況をそれぞれ表 5.1.1: 1 及び表 5.1.1: 2 に示す。

全体集団では，85 歳以上の患者が他の年齢層に比べて少なかったが，すべての年齢層の患者でエンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と一貫する傾向がみられた。

日本人集団では，50 歳未満及び 85 歳以上の患者が少なく評価に注意を要するが，すべての年齢層の患者でエンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と一貫する傾向がみられた。

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

表 5.1.1: 1 年齢別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）ーTS（全体集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Age <50 years	162 (100.0)		121 (100.0)	
Any AE	123 (75.9)	153.77	86 (71.1)	143.78
Leading to discont. of study medication	18 (11.1)	8.94	15 (12.4)	10.19
SAEs	62 (38.3)	40.79	44 (36.4)	38.04
Acute renal failure (narrow SMQ)	11 (6.8)	5.70	10 (8.3)	7.03
Urinary tract infection (BIcMQ)	6 (3.7)	3.06	3 (2.5)	2.08
Genital infection (BIcMQ)	3 (1.9)	1.50	2 (1.7)	1.38
Volume depletion (narrow BIcMQ)	18 (11.1)	9.68	9 (7.4)	6.46
Hypotension (BIcMQ)	16 (9.9)	8.59	8 (6.6)	5.73
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	4 (2.5)	2.04	0	
Bone fracture (BIcMQ)	3 (1.9)	1.50	1 (0.8)	0.68
Age 50 to <65 years	577 (100.0)		554 (100.0)	
Any AE	435 (75.4)	159.67	407 (73.5)	134.97
Leading to discont. of study medication	95 (16.5)	13.69	77 (13.9)	11.43
SAEs	278 (48.2)	57.46	205 (37.0)	38.35
Acute renal failure (narrow SMQ)	67 (11.6)	10.29	47 (8.5)	7.29
Urinary tract infection (BIcMQ)	23 (4.0)	3.38	18 (3.2)	2.71
Genital infection (BIcMQ)	4 (0.7)	0.58	8 (1.4)	1.19
Volume depletion (narrow BIcMQ)	52 (9.0)	8.04	57 (10.3)	9.01
Hypotension (BIcMQ)	47 (8.1)	7.18	56 (10.1)	8.84
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	14 (2.4)	2.04	10 (1.8)	1.50
Bone fracture (BIcMQ)	8 (1.4)	1.16	6 (1.1)	0.89
Age 65 to <75 years	628 (100.0)		685 (100.0)	
Any AE	501 (79.8)	156.11	525 (76.6)	148.50
Leading to discont. of study medication	101 (16.1)	13.13	115 (16.8)	13.63
SAEs	302 (48.1)	53.45	289 (42.2)	44.14
Acute renal failure (narrow SMQ)	60 (9.6)	8.19	68 (9.9)	8.43
Urinary tract infection (BIcMQ)	24 (3.8)	3.16	33 (4.8)	4.00
Genital infection (BIcMQ)	2 (0.3)	0.26	10 (1.5)	1.19
Volume depletion (narrow BIcMQ)	52 (8.3)	7.03	68 (9.9)	8.53
Hypotension (BIcMQ)	45 (7.2)	6.04	60 (8.8)	7.49
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	5 (0.8)	0.65	12 (1.8)	1.43
Bone fracture (BIcMQ)	11 (1.8)	1.44	19 (2.8)	2.29

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

表 5.1.1: 1　年齢別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）ーTS（全体集団）（続き）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Age 75 to <85 years	455 (100.0)		445 (100.0)	
Any AE	371 (81.5)	198.51	354 (79.6)	165.25
Leading to discont. of study medication	101 (22.2)	18.95	95 (21.3)	17.88
SAEs	230 (50.5)	58.74	200 (44.9)	48.70
Acute renal failure (narrow SMQ)	46 (10.1)	8.96	42 (9.4)	8.33
Urinary tract infection (BIcMQ)	28 (6.2)	5.29	32 (7.2)	6.23
Genital infection (BIcMQ)	3 (0.7)	0.56	11 (2.5)	2.09
Volume depletion (narrow BIcMQ)	57 (12.5)	11.72	56 (12.6)	11.21
Hypotension (BIcMQ)	51 (11.2)	10.40	45 (10.1)	8.86
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	5 (1.1)	0.94	5 (1.1)	0.94
Bone fracture (BIcMQ)	17 (3.7)	3.22	15 (3.4)	2.83
Age ≥85 years	41 (100.0)		58 (100.0)	
Any AE	33 (80.5)	163.39	48 (82.8)	204.98
Leading to discont. of study medication	13 (31.7)	29.58	20 (34.5)	32.98
SAEs	24 (58.5)	73.06	34 (58.6)	76.26
Acute renal failure (narrow SMQ)	8 (19.5)	19.70	8 (13.8)	14.37
Urinary tract infection (BIcMQ)	2 (4.9)	4.55	5 (8.6)	8.47
Genital infection (BIcMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	5 (12.2)	12.25	7 (12.1)	11.81
Hypotension (BIcMQ)	4 (9.8)	9.41	7 (12.1)	11.81
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	0		0	
Bone fracture (BIcMQ)	3 (7.3)	6.98	4 (6.9)	6.83

AE：有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SMQ：MedDRA 標準検索式
1)　血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.2.2: 1，15.3.1.2.3: 1，15.3.1.2.4: 1，15.3.1.15: 1

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

表 5.1.1: 2 年齢別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Age <50 years	8 (100.0)		6 (100.0)	
Any AE	8 (100.0)	NA	4 (66.7)	NA
Leading to discont. of study medication	0		0	
SAEs	6 (75.0)	NA	1 (16.7)	NA
Acute renal failure (narrow SMQ)	2 (25.0)	22.37	1 (16.7)	11.43
Urinary tract infection (BIcMQ)	0		0	
Genital infection (BIcMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	0		0	
Hypotension (BIcMQ)	0		0	
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	0		0	
Bone fracture (BIcMQ)	0		0	
Age 50 to <65 years	20 (100.0)		28 (100.0)	
Any AE	15 (75.0)	NA	23 (82.1)	NA
Leading to discont. of study medication	1 (5.0)	NA	1 (3.6)	NA
SAEs	9 (45.0)	NA	9 (32.1)	NA
Acute renal failure (narrow SMQ)	0		2 (7.1)	5.30
Urinary tract infection (BIcMQ)	0		2 (7.1)	5.23
Genital infection (BIcMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	1 (5.0)	3.83	3 (10.7)	7.81
Hypotension (BIcMQ)	0		2 (7.1)	5.10
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	1 (5.0)	3.64	1 (3.6)	2.49
Bone fracture (BIcMQ)	0		1 (3.6)	2.51
Age 65 to <75 years	45 (100.0)		55 (100.0)	
Any AE	42 (93.3)	NA	44 (80.0)	NA
Leading to discont. of study medication	1 (2.2)	NA	3 (5.5)	NA
SAEs	33 (73.3)	NA	23 (41.8)	NA
Acute renal failure (narrow SMQ)	6 (13.3)	9.19	5 (9.1)	6.66
Urinary tract infection (BIcMQ)	1 (2.2)	1.45	2 (3.6)	2.57
Genital infection (BIcMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	5 (11.1)	7.70	6 (10.9)	8.37
Hypotension (BIcMQ)	3 (6.7)	4.45	4 (7.3)	5.45
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	1 (2.2)	1.43	1 (1.8)	1.27
Bone fracture (BIcMQ)	1 (2.2)	1.45	3 (5.5)	4.01

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

表 5.1.1: 2 年齢別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）（続き）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Age 75 to <85 years	42 (100.0)		51 (100.0)	
Any AE	39 (92.9)	NA	47 (92.2)	NA
Leading to discont. of study medication	3 (7.1)	NA	11 (21.6)	NA
SAEs	25 (59.5)	NA	25 (49.0)	NA
Acute renal failure (narrow SMQ)	2 (4.8)	3.46	4 (7.8)	6.69
Urinary tract infection (BIcMQ)	0		3 (5.9)	5.00
Genital infection (BIcMQ)	0		1 (2.0)	1.66
Volume depletion (narrow BIcMQ)	4 (9.5)	6.77	8 (15.7)	14.19
Hypotension (BIcMQ)	2 (4.8)	3.36	3 (5.9)	4.94
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	1 (2.4)	1.68	0	
Bone fracture (BIcMQ)	3 (7.1)	5.11	3 (5.9)	4.88
Age ≥85 years	7 (100.0)		4 (100.0)	
Any AE	6 (85.7)	NA	4 (100.0)	NA
Leading to discont. of study medication	1 (14.3)	NA	0	
SAEs	3 (42.9)	NA	3 (75.0)	NA
Acute renal failure (narrow SMQ)	1 (14.3)	13.24	1 (25.0)	17.00
Urinary tract infection (BIcMQ)	0		0	
Genital infection (BIcMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	1 (14.3)	14.66	0	
Hypotension (BIcMQ)	0		0	
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	0		0	
Bone fracture (BIcMQ)	0		1 (25.0)	17.06

AE：有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，NA：解析せず，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SMQ：MedDRA 標準検索式
1) 血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.1.1，4.3.2.1.6，4.3.2.5.7，4.3.2.7.7，4.3.2.8.5，4.3.2.9.9，4.3.2.10.8，4.3.2.11.8

5.1.2 性別（1245.121 試験）

1245.121 試験の全体集団及び日本人集団での性別（男性，女性）にみた有害事象の発現状況をそれぞれ表 5.1.2: 1 及び表 5.1.2: 2 に示す。

全体集団では，男性患者及び女性患者ともに，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と一貫する傾向がみられた。

日本人集団では，女性患者が少なく評価に注意を要するが，女性患者での尿路感染はエンパグリフロジン群で 4 名（16.0%）にみられ，プラセボ群での発現はなかった。その他は，男性患者及び女性患者ともに，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と大きく異なることはなかった。

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

表 5.1.2: 1　　性別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）ーTS（全体集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Male	1410 (100.0)		1426 (100.0)	
Any AE	1108 (78.6)	163.66	1095 (76.8)	149.34
Leading to discont. of study medication	257 (18.2)	15.04	261 (18.3)	15.19
SAEs	685 (48.6)	55.22	603 (42.3)	44.96
Acute renal failure (narrow SMQ)	146 (10.4)	8.96	128 (9.0)	7.78
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	46 (3.3)	2.70	44 (3.1)	2.59
Genital infection (BIcMQ)	6 (0.4)	0.35	20 (1.4)	1.17
Volume depletion (narrow BIcMQ)	137 (9.7)	8.56	145 (10.2)	8.93
Hypotension (BIcMQ)	120 (8.5)	7.42	129 (9.0)	7.89
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	26 (1.8)	1.53	22 (1.5)	1.28
Bone fracture (BIcMQ)	26 (1.8)	1.53	33 (2.3)	1.93
Female	453 (100.0)		437 (100.0)	
Any AE	355 (78.4)	174.51	325 (74.4)	148.17
Leading to discont. of study medication	71 (15.7)	13.34	61 (14.0)	11.33
SAEs	211 (46.6)	54.86	169 (38.7)	40.34
Acute renal failure (narrow SMQ)	46 (10.2)	9.18	47 (10.8)	9.25
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	37 (8.2)	7.30	47 (10.8)	9.31
Genital infection (BIcMQ)	6 (1.3)	1.13	11 (2.5)	2.08
Volume depletion (narrow BIcMQ)	47 (10.4)	9.42	52 (11.9)	10.33
Hypotension (BIcMQ)	43 (9.5)	8.59	47 (10.8)	9.29
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	2 (0.4)	0.38	5 (1.1)	0.93
Bone fracture (BIcMQ)	16 (3.5)	3.05	12 (2.7)	2.25

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.2.2: 2，15.3.1.2.3: 2，15.3.1.2.4: 2，15.3.1.15: 2

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

表 5.1.2: 2　　性別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Male	103 (100.0)		119 (100.0)	
Any AE	93 (90.3)	NA	100 (84.0)	NA
Leading to discont. of study medication	5 (4.9)	NA	14 (11.8)	NA
SAEs	64 (62.1)	NA	53 (44.5)	NA
Acute renal failure (narrow SMQ)	10 (9.7)	6.73	10 (8.4)	6.31
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	1 (1.0)	0.64	3 (2.5)	1.84
Genital infection (BIcMQ)	0		1 (0.8)	0.61
Volume depletion (narrow BIcMQ)	11 (10.7)	7.45	14 (11.8)	9.16
Hypotension (BIcMQ)	5 (4.9)	3.25	6 (5.0)	3.76
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	3 (2.9)	1.92	2 (1.7)	1.22
Bone fracture (BIcMQ)	3 (2.9)	1.93	6 (5.0)	3.76
Female	19 (100.0)		25 (100.0)	
Any AE	17 (89.5)	NA	22 (88.0)	NA
Leading to discont. of study medication	1 (5.3)	NA	1 (4.0)	NA
SAEs	12 (63.2)	NA	8 (32.0)	NA
Acute renal failure (narrow SMQ)	1 (5.3)	5.31	3 (12.0)	10.48
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	0		4 (16.0)	14.15
Genital infection (BIcMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	0		3 (12.0)	10.32
Hypotension (BIcMQ)	0		3 (12.0)	10.32
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	0		0	
Bone fracture (BIcMQ)	1 (5.3)	5.37	2 (8.0)	6.40

AE：有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，NA：解析せず，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SMQ：MedDRA 標準検索式
1)　血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.1.2，4.3.2.1.7，4.3.2.3.8，4.3.2.5.8，4.3.2.7.8，4.3.2.8.6，4.3.2.9.10，4.3.2.10.9，4.3.2.11.9

5.1.3　　人種（1245.121 試験）

1245.121 試験の全体集団での人種別（白人，黒人／アフリカ系アメリカ人，アジア人）にみた有害事象の発現状況を表 5.1.3: 1 に示す。

全体集団では，いずれの人種でも，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体とおおむね一貫していた。

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

表 5.1.3: 1　人種別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
White	1301 (100.0)		1325 (100.0)	
Any AE	998 (76.7)	154.12	996 (75.2)	143.53
Leading to discont. of study medication	234 (18.0)	15.14	252 (19.0)	16.05
SAEs	606 (46.6)	52.86	561 (42.3)	45.93
Acute renal failure (narrow SMQ)	122 (9.4)	8.21	127 (9.6)	8.49
Urinary tract infection (BIcMQ)	58 (4.5)	3.80	71 (5.4)	4.64
Genital infection (BIcMQ)	9 (0.7)	0.58	25 (1.9)	1.61
Volume depletion (narrow BIcMQ)	131 (10.1)	9.06	134 (10.1)	9.00
Hypotension (BIcMQ)	122 (9.4)	8.40	126 (9.5)	8.45
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	16 (1.2)	1.04	22 (1.7)	1.40
Bone fracture (BIcMQ)	33 (2.5)	2.15	32 (2.4)	2.05
Black/African-American	134 (100.0)		123 (100.0)	
Any AE	116 (86.6)	257.66	96 (78.0)	159.52
Leading to discont. of study medication	28 (20.9)	17.87	17 (13.8)	11.31
SAEs	83 (61.9)	90.72	57 (46.3)	52.60
Acute renal failure (narrow SMQ)	22 (16.4)	15.47	15 (12.2)	10.58
Urinary tract infection (BIcMQ)	14 (10.4)	9.38	4 (3.3)	2.68
Genital infection (BIcMQ)	2 (1.5)	1.28	1 (0.8)	0.66
Volume depletion (narrow BIcMQ)	21 (15.7)	14.97	15 (12.2)	10.69
Hypotension (BIcMQ)	18 (13.4)	12.43	14 (11.4)	9.86
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	1 (0.7)	0.64	0	
Bone fracture (BIcMQ)	2 (1.5)	1.27	0	
Asian	334 (100.0)		337 (100.0)	
Any AE	280 (83.8)	201.16	271 (80.4)	170.14
Leading to discont. of study medication	46 (13.8)	10.62	45 (13.4)	10.18
SAEs	164 (49.1)	53.68	124 (36.8)	34.47
Acute renal failure (narrow SMQ)	33 (9.9)	8.08	26 (7.7)	6.10
Urinary tract infection (BIcMQ)	8 (2.4)	1.86	14 (4.2)	3.22
Genital infection (BIcMQ)	0		3 (0.9)	0.68
Volume depletion (narrow BIcMQ)	26 (7.8)	6.30	40 (11.9)	9.70
Hypotension (BIcMQ)	18 (5.4)	4.29	31 (9.2)	7.39
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	9 (2.7)	2.10	5 (1.5)	1.14
Bone fracture (BIcMQ)	6 (1.8)	1.39	12 (3.6)	2.75

AE：有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SMQ：MedDRA 標準検索式
「混血を含むその他の人種」及び人種が不明なカテゴリーは本表に示さない（引用元の表を参照）。
1)　血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.2.2: 5，15.3.1.2.3: 5，15.3.1.2.4: 5，15.3.1.15: 3

5.1.4　ベースラインの糖尿病の状態（1245.121 試験）

1245.121 試験の全体集団及び日本人集団でのベースラインの糖尿病の状態別（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）にみた有害事象の発現状況をそれぞれ表 5.1.4: 1 及び表 5.1.4: 2 に示す。

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

全体集団では，ベースラインの糖尿病の状態にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体とおおむね一貫していた。

日本人集団では，ベースラインの糖尿病の状態にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と一貫する傾向がみられた。

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

表 5.1.4: 1 ベースラインの糖尿病の状態別（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）ーTS（全体集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Diabetic	926 (100.0)		927 (100.0)	
Any AE	741 (80.0)	NA	716 (77.2)	NA
Leading to discont. of study medication	176 (19.0)	15.82	175 (18.9)	15.58
SAEs	457 (49.4)	57.62	397 (42.8)	45.10
Acute renal failure (narrow SMQ)	98 (10.6)	9.29	98 (10.6)	9.20
Hepatic injury (SMQ)	51 (5.5)	4.71	46 (5.0)	4.19
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	9 (1.0)	0.70	12 (1.3)	0.94
Urinary tract infection (BIcMQ)	49 (5.3)	4.47	52 (5.6)	4.74
Genital infection (BIcMQ)	4 (0.4)	0.36	18 (1.9)	1.62
Volume depletion (narrow BIcMQ)	84 (9.1)	7.99	103 (11.1)	9.68
Hypotension (BIcMQ)	72 (7.8)	6.78	91 (9.8)	8.51
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	22 (2.4)	2.00	20 (2.2)	1.79
Bone fracture (BIcMQ)	26 (2.8)	2.36	20 (2.2)	1.79
Pre-Diabetes	635 (100.0)		632 (100.0)	
Any AE	492 (77.5)	NA	478 (75.6)	NA
Leading to discont. of study medication	102 (16.1)	13.59	97 (15.3)	12.78
SAEs	298 (46.9)	53.14	245 (38.8)	41.13
Acute renal failure (narrow SMQ)	63 (9.9)	8.80	57 (9.0)	7.84
Hepatic injury (SMQ)	24 (3.8)	3.26	24 (3.8)	3.21
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	1 (0.2)	0.12	0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	23 (3.6)	3.10	21 (3.3)	2.80
Genital infection (BIcMQ)	7 (1.1)	0.94	7 (1.1)	0.92
Volume depletion (narrow BIcMQ)	65 (10.2)	9.30	66 (10.4)	9.26
Hypotension (BIcMQ)	61 (9.6)	8.67	61 (9.7)	8.50
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	5 (0.8)	0.67	6 (0.9)	0.79
Bone fracture (BIcMQ)	9 (1.4)	1.20	16 (2.5)	2.12

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

表 5.1.4: 1　ベースラインの糖尿病の状態別（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）（続き）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Non-Diabetes	302 (100.0)		304 (100.0)	
Any AE	230 (76.2)	NA	226 (74.3)	NA
Leading to discont. of study medication	50 (16.6)	13.21	50 (16.4)	13.36
SAEs	141 (46.7)	51.99	130 (42.8)	45.74
Acute renal failure (narrow SMQ)	31 (10.3)	8.63	20 (6.6)	5.54
Hepatic injury (SMQ)	9 (3.0)	2.40	6 (2.0)	1.62
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	0		1 (0.3)	0.23
Urinary tract infection (BIcMQ)	11 (3.6)	2.96	18 (5.9)	5.00
Genital infection (BIcMQ)	1 (0.3)	0.26	6 (2.0)	1.62
Volume depletion (narrow BIcMQ)	35 (11.6)	10.0	28 (9.2)	7.98
Hypotension (BIcMQ)	30 (9.9)	8.49	24 (7.9)	6.79
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	1 (0.3)	0.26	1 (0.3)	0.27
Bone fracture (BIcMQ)	7 (2.3)	1.86	9 (3.0)	2.46

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-05_R1099_Table 20.17，20.18，20.20～30

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

表 5.1.4: 2 ベースラインの糖尿病の状態別（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）ーTS（日本人集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Diabetic	52 (100.0)		70 (100.0)	
Any AE	49 (94.2)	NA	60 (85.7)	NA
Leading to discont. of study medication	4 (7.7)	4.90	9 (12.9)	9.10
SAEs	34 (65.4)	70.94	36 (51.4)	50.50
Acute renal failure (narrow SMQ)	5 (9.6)	6.56	7 (10.0)	7.63
Hepatic injury (SMQ)	6 (11.5)	7.89	8 (11.4)	8.46
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	1 (1.9)	1.25	4 (5.7)	4.14
Genital infection (BIcMQ)	0		1 (1.4)	1.02
Volume depletion (narrow BIcMQ)	3 (5.8)	3.75	10 (14.3)	10.87
Hypotension (BIcMQ)	1 (1.9)	1.23	6 (8.6)	6.38
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	2 (3.8)	2.49	0	
Bone fracture (BIcMQ)	4 (7.7)	5.09	3 (4.3)	3.08
Pre-Diabetes	54 (100.0)		58 (100.0)	
Any AE	46 (85.2)	NA	49 (84.5)	NA
Leading to discont. of study medication	2 (3.7)	2.86	5 (8.6)	6.93
SAEs	35 (64.8)	85.77	19 (32.8)	31.39
Acute renal failure (narrow SMQ)	5 (9.3)	7.45	5 (8.6)	6.97
Hepatic injury (SMQ)	3 (5.6)	4.43	7 (12.1)	9.95
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	0		2 (3.4)	2.78
Genital infection (BIcMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	5 (9.3)	7.85	4 (6.9)	5.82
Hypotension (BIcMQ)	3 (5.6)	4.48	1 (1.7)	1.37
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	1 (1.9)	1.44	2 (3.4)	2.74
Bone fracture (BIcMQ)	0		3 (5.2)	4.15

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

表 5.1.4: 2　ベースラインの糖尿病の状態別（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）（続き）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Non-Diabetes	16 (100.0)		16 (100.0)	
Any AE	15 (93.8)	NA	13 (81.3)	NA
Leading to discont. of study medication	0		1 (6.3)	4.22
SAEs	7 (43.8)	33.40	6 (37.5)	32.28
Acute renal failure (narrow SMQ)	1 (6.3)	4.15	1 (6.3)	4.23
Hepatic injury (SMQ)	0		0	
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	0		1 (6.3)	4.36
Genital infection (BIcMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	3 (18.8)	12.61	3 (18.8)	14.19
Hypotension (BIcMQ)	1 (6.3)	3.98	2 (12.5)	9.24
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	0		0	
Bone fracture (BIcMQ)	0		2 (12.5)	9.36

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-05_R1099_Table 20.31，20.32，20.34～44

5.1.5　ベースラインの eGFR 値（1245.121 試験）

1245.121 試験の全体集団及び日本人集団でのベースラインの eGFR 値別（90 mL/min/1.73m^2 以上，60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満，45 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満，30 mL/min/1.73m^2 以上 45 mL/min/1.73m^2 未満，30 mL/min/1.73m^2 未満）にみた有害事象の発現状況をそれぞれ表 5.1.5: 1 及び表 5.1.5: 2 に示す。

全体集団では，ベースラインの eGFR 値にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体とおおむね一貫していた。

日本人集団では，90 mL/min/1.73m^2 以上及び 30 mL/min/1.73m^2 未満が少なく評価に注意を要するが，ベースラインの eGFR 値にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と一貫する傾向がみられた。ベースラインの eGFR 値にかかわらず，「腎機能低下（狭域 SMQ）」の発現割合はエンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。

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

表 5.1.5: 1 ベースラインの eGFR 値別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

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

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

表 5.1.5: 1　ベースラインの eGFR 値別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）（続き）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m^2	348 (100.0)		345 (100.0)	
Any AE	307 (88.2)	237.46	265 (76.8)	153.16
Leading to discont. of study medication	85 (24.4)	20.83	73 (21.2)	17.59
SAEs	183 (52.6)	63.21	159 (46.1)	50.87
Acute renal failure (narrow SMQ)	52 (14.9)	13.85	50 (14.5)	13.07
AEs leading to LLA (up to trial completion)	3 (0.9)	0.62	4 (1.2)	0.85
Urinary tract infection (BIcMQ)	30 (8.6)	7.50	16 (4.6)	3.96
Genital infection (BIcMQ)	1 (0.3)	0.24	8 (2.3)	1.96
Volume depletion (narrow BIcMQ)	42 (12.1)	11.34	36 (10.4)	9.20
Hypotension (BIcMQ)	39 (11.2)	10.48	33 (9.6)	8.38
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	7 (2.0)	1.71	4 (1.2)	0.97
Bone fracture (BIcMQ)	12 (3.4)	2.95	9 (2.6)	2.18
eGFR <30 mL/min/1.73m^2	89 (100.0)		115 (100.0)	
Any AE	78 (87.6)	306.77	108 (93.9)	268.49
Leading to discont. of study medication	26 (29.2)	29.61	33 (28.7)	24.34
SAEs	50 (56.2)	84.31	75 (65.2)	78.45
Acute renal failure (narrow SMQ)	16 (18.0)	19.13	25 (21.7)	20.03
AEs leading to LLA (up to trial completion)	0		1 (0.9)	0.63
Urinary tract infection (BIcMQ)	4 (4.5)	4.55	12 (10.4)	9.32
Genital infection (BIcMQ)	0		1 (0.9)	0.73
Volume depletion (narrow BIcMQ)	15 (16.9)	19.46	19 (16.5)	15.33
Hypotension (BIcMQ)	13 (14.6)	16.57	12 (10.4)	9.47
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	3 (3.4)	3.50	5 (4.3)	3.69
Bone fracture (BIcMQ)	3 (3.4)	3.45	3 (2.6)	2.20

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

引用元の Table 15.3.1.15: 4 には情報が得られていない患者が各投与群 1 名含まれる。

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

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.2.2: 6，15.3.1.2.3: 6，15.3.1.2.4: 6，15.3.1.15: 4，15.3.1.6: 9

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

表 5.1.5: 2 ベースラインの eGFR 値別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2	13 (100.0)		14 (100.0)	
Any AE	13 (100.0)	NA	8 (57.1)	NA
Leading to discont. of study medication	1 (7.7)	5.39	1 (7.1)	5.53
SAEs	8 (61.5)	66.77	3 (21.4)	17.81
Acute renal failure (narrow SMQ)	1 (7.7)	5.67	1 (7.1)	5.40
Hepatic injury (SMQ)	1 (7.7)	5.38	1 (7.1)	5.41
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	0		0	
Genital infection (BIcMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	0		1 (7.1)	5.61
Hypotension (BIcMQ)	0		1 (7.1)	5.61
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	0		1 (7.1)	5.40
Bone fracture (BIcMQ)	0		1 (7.1)	5.50
eGFR 60 to <90 mL/min/1.73m^2	46 (100.0)		52 (100.0)	
Any AE	41 (89.1)	NA	44 (84.6)	NA
Leading to discont. of study medication	1 (2.2)	1.47	5 (9.6)	7.19
SAEs	34 (73.9)	87.60	17 (32.7)	30.13
Acute renal failure (narrow SMQ)	6 (13.0)	9.42	1 (1.9)	1.43
Hepatic injury (SMQ)	6 (13.0)	9.61	0	
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	0		1 (1.9)	1.43
Genital infection (BIcMQ)	0		1 (1.9)	1.46
Volume depletion (narrow BIcMQ)	5 (10.9)	7.89	4 (7.7)	5.88
Hypotension (BIcMQ)	2 (4.3)	2.97	1 (1.9)	1.43
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	2 (4.3)	2.98	1 (1.9)	1.43
Bone fracture (BIcMQ)	0		1 (1.9)	1.46
eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m^2	32 (100.0)		41 (100.0)	
Any AE	28 (87.5)	NA	37 (90.2)	NA
Leading to discont. of study medication	3 (9.4)	6.41	5 (12.2)	8.95
SAEs	17 (53.1)	57.09	21 (51.2)	48.05
Acute renal failure (narrow SMQ)	1 (3.1)	2.21	6 (14.6)	12.01
Hepatic injury (SMQ)	1 (3.1)	2.18	5 (12.2)	9.43
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	0		4 (9.8)	7.53
Genital infection (BIcMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	3 (9.4)	7.06	5 (12.2)	9.52
Hypotension (BIcMQ)	2 (6.3)	4.53	4 (9.8)	7.39
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	0		0	
Bone fracture (BIcMQ)	1 (3.1)	2.21	4 (9.8)	7.45

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

表 5.1.5: 2 ベースラインの eGFR 値別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）（続き）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m^2	21 (100.0)		28 (100.0)	
Any AE	20 (95.2)	NA	24 (85.7)	NA
Leading to discont. of study medication	0		3 (10.7)	7.58
SAEs	12 (57.1)	55.50	13 (46.4)	49.31
Acute renal failure (narrow SMQ)	2 (9.5)	6.70	4 (14.3)	10.26
Hepatic injury (SMQ)	0		6 (21.4)	15.81
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	1 (4.8)	3.36	2 (7.1)	5.24
Genital infection (BIcMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	2 (9.5)	6.45	5 (17.9)	15.33
Hypotension (BIcMQ)	1 (4.8)	3.21	3 (10.7)	8.52
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	0		0	
Bone fracture (BIcMQ)	2 (9.5)	6.62	2 (7.1)	5.12
eGFR <30 mL/min/1.73m^2	10 (100.0)		9 (100.0)	
Any AE	8 (80.0)	NA	9 (100.0)	NA
Leading to discont. of study medication	1 (10.0)	8.14	1 (11.1)	8.60
SAEs	5 (50.0)	66.68	7 (77.8)	99.18
Acute renal failure (narrow SMQ)	1 (10.0)	9.14	1 (11.1)	10.26
Hepatic injury (SMQ)	1 (10.0)	9.04	3 (33.3)	33.30
Ketoacidosis (narrow BIcMQ)	0		0	
AEs leading to LLA (up to trial completion)	0		0	
Urinary tract infection (BIcMQ)	0		0	
Genital infection (BIcMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	1 (10.0)	8.32	2 (22.2)	18.37
Hypotension (BIcMQ)	0		0	
Confirmed hypoglycaemic events[1)]	1 (10.0)	8.78	0	
Bone fracture (BIcMQ)	1 (10.0)	8.24	0	

AE：有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，LLA：下肢切断，NA：解析せず，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SMQ：MedDRA 標準検索式

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

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.1.3，4.3.1.2.3.3，4.3.1.2.4.3，4.3.2.1.8，4.3.2.4.9，4.3.2.5.9，4.3.2.7.9，4.3.2.8.7，4.3.2.10.10，CTD 5.3.5.1-05_R1099_Table 20.47～51

5.1.6 ベースラインの血圧（1245.121 試験）

「体液量減少（狭域 BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ）」について，ベースラインの血圧区分別（SBP 140 mmHg 未満かつ DBP 90 mmHg 未満，SBP 140 mmHg 以上又は DBP 90 mmHg 以上）のサブグループ解析を行った。

1245.121 試験の全体集団及び日本人集団でのベースラインの血圧区分別にみた「体液量減少（狭域 BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ）」の発現状況をそれぞれ表 5.1.6: 1 及び表 5.1.6: 2 に示す。

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

全体集団では，ベースラインの血圧区分にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と類似していた。

日本人集団では，ベースラインの血圧区分にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と一貫する傾向がみられた。

表 5.1.6: 1 ベースラインの血圧区分別にみた「体液量減少（狭域 BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
SBP <140 and DBP <90 mmHg	1536 (100.0)		1469 (100.0)	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	157 (10.2)	9.14	171 (11.6)	10.26
Hypotension (BIcMQ)	138 (9.0)	7.96	154 (10.5)	9.18
SBP ≥140 or DBP ≥90 mmHg	327 (100.0)		394 (100.0)	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	27 (8.3)	7.06	26 (6.6)	5.64
Hypotension (BIcMQ)	25 (7.6)	6.48	22 (5.6)	4.75

AE：有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，DBP：拡張期血圧，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SBP：収縮期血圧
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.10: 9，15.3.1.11: 14

表 5.1.6: 2 ベースラインの血圧区分別にみた「体液量減少（狭域 BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
SBP <140 and DBP <90 mmHg	98 (100.0)		110 (100.0)	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	11 (11.2)	8.42	15 (13.6)	10.94
Hypotension (BIcMQ)	5 (5.1)	3.65	7 (6.4)	4.86
SBP ≥140 or DBP ≥90 mmHg	24 (100.0)		34 (100.0)	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	0		2 (5.9)	4.47
Hypotension (BIcMQ)	0		2 (5.9)	4.47

AE：有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，DBP：拡張期血圧，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SBP：収縮期血圧
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.8.9，4.3.2.9.11

5.2 外因性要因（1245.121 試験）

5.2.1 地域（1245.121 試験）

1245.121 試験の全体集団での地域別（北米，ラテンアメリカ，欧州，アジア）にみた有害事象の発現状況を表 5.2.1: 1 に示す。

いずれの地域でも，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体とおおむね一貫していた。

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

表 5.2.1: 1　地域別にみた有害事象の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
North America	213 (100.0)		212 (100.0)	
Any AE	186 (87.3)	251.24	179 (84.4)	201.68
Leading to discont. of study medication	53 (24.9)	21.82	40 (18.9)	14.93
SAEs	115 (54.0)	70.11	108 (50.9)	59.65
Latin America	645 (100.0)		641 (100.0)	
Any AE	484 (75.0)	162.59	465 (72.5)	138.12
Leading to discont. of study medication	107 (16.6)	14.78	109 (17.0)	15.09
SAEs	287 (44.5)	53.14	255 (39.8)	43.41
Europe	674 (100.0)		676 (100.0)	
Any AE	518 (76.9)	139.90	508 (75.1)	137.24
Leading to discont. of study medication	125 (18.5)	14.75	132 (19.5)	15.87
SAEs	331 (49.1)	53.45	290 (42.9)	45.52
Asia	244 (100.0)		248 (100.0)	
Any AE	218 (89.3)	263.06	211 (85.1)	205.87
Leading to discont. of study medication	28 (11.5)	8.79	34 (13.7)	10.36
SAEs	136 (55.7)	65.36	103 (41.5)	39.79

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
「その他」のカテゴリーは本表に示さない（引用元の表を参照）。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.2.2: 3，15.3.1.2.3: 3，15.3.1.2.4: 3

人種別（白人，黒人／アフリカ系アメリカ人，アジア人）にみた有害事象の発現状況は 5.1.3 項を参照のこと。

5.2.2　ベースラインでの心不全治療薬の使用（1245.121 試験）

「急性腎不全（狭域 SMQ）」，「体液量減少（狭域 BIcMQ）」，及び「低血圧（BIcMQ）」について，ベースラインでの心不全治療薬（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］，利尿薬，ループ型又は強力利尿薬）の使用の有無別のサブグループ解析を行った。

1245.121 試験の全体集団及び日本人集団でのベースラインでの心不全治療薬の使用の有無別にみた「急性腎不全（狭域 SMQ）」，「体液量減少（狭域 BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ，日本人集団では解析していない）」）の発現状況をそれぞれ表 5.2.2: 1 及び表 5.2.2: 2 に示す。

全体集団では，ベースラインでの心不全治療薬の使用の有無にかかわらず「急性腎不全（狭域 SMQ）」，「体液量減少（狭域 BIcMQ）」，及び「低血圧（BIcMQ）」について，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と類似していた。

1245.121 試験の被験者組入れ時点で，日本では ARNi が未承認であったため，日本人集団では，ベースラインで ARNi の使用例はなかった。また，利尿薬の非使用例は少なく評価に注意を要するが，ベースラインでの心不全治療薬の使用の有無にかかわらず「急性腎不全（狭域 SMQ）」及

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

び「体液量減少（狭域 BIcMQ）」について，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と一貫する傾向がみられた。

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

表 5.2.2: 1　ベースラインでの心不全治療薬使用の有無別にみた「急性腎不全（狭域SMQ）」，「体液量減少（BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（全体集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Without ACE-inhibitor, ARB or ARNi	215 (100.0)		222 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	21 (9.8)	8.47	25 (11.3)	9.49
Volume depletion (narrow BIcMQ)	23 (10.7)	9.50	27 (12.2)	10.33
Hypotension (BIcMQ)	19 (8.8)	7.72	25 (11.3)	9.54
With ACE-inhibitor, ARB or ARNi	1648 (100.0)		1641 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	171 (10.4)	9.09	150 (9.1)	7.94
Volume depletion (narrow BIcMQ)	161 (9.8)	8.67	170 (10.4)	9.11
Hypotension (BIcMQ)	144 (8.7)	7.69	151 (9.2)	8.04
Without ARNi	1476 (100.0)		1523 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	141 (9.6)	8.21	143 (9.4)	7.97
Volume depletion (narrow BIcMQ)	144 (9.8)	8.51	146 (9.6)	8.19
Hypotension (BIcMQ)	124 (8.4)	7.25	132 (8.7)	7.37
With ARNi	387 (100.0)		340 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	51 (13.2)	12.37	32 (9.4)	8.90
Volume depletion (narrow BIcMQ)	40 (10.3)	9.83	51 (15.0)	14.82
Hypotension (BIcMQ)	39 (10.1)	9.55	44 (12.9)	12.60
Without diuretics	77 (100.0)		108 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	8 (10.4)	9.79	11 (10.2)	9.46
Volume depletion (narrow BIcMQ)	7 (9.1)	8.49	8 (7.4)	6.55
Hypotension (BIcMQ)	7 (9.1)	8.49	8 (7.4)	6.55
With diuretics	1786 (100.0)		1755 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	184 (10.3)	8.98	164 (9.3)	8.05
Volume depletion (narrow BIcMQ)	177 (9.9)	8.78	189 (10.8)	9.42
Hypotension (BIcMQ)	156 (8.7)	7.66	168 (9.6)	8.32
Without loop or high-ceiling diuretics	278 (100.0)		301 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	22 (7.9)	7.02	20 (6.6)	5.68
Volume depletion (narrow BIcMQ)	27 (9.7)	8.71	25 (8.3)	7.11
Hypotension (BIcMQ)	21 (7.6)	6.60	23 (7.6)	6.54
With loop or high-ceiling diuretics	1585 (100.0)		1562 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	170 (10.7)	9.36	155(9.9)	8.60
Volume depletion (narrow BIcMQ)	157 (9.9)	8.77	172 (11.0)	9.69
Hypotension (BIcMQ)	142 (9.0)	7.89	153 (9.8)	8.55

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，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.3: 11～14，15.3.1.10: 10～13，15.3.1.11: 15～18

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

表 5.2.2: 2 ベースラインでの心不全治療薬使用の有無別にみた「急性腎不全（狭域 SMQ）」及び「体液量減少（BIcMQ）」の発現状況（1245.121 試験）－TS（日本人集団）

Category of AEs	Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Without ACE-inhibitor, ARB or ARNi	34 (100.0)		35 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	2 (5.9)	3.94	5 (14.3)	10.86
Volume depletion (narrow BIcMQ)	4 (11.8)	8.42	5 (14.3)	11.50
With ACE-inhibitor, ARB or ARNi	88 (100.0)		109 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	9 (10.2)	7.72	8 (7.3)	5.67
Volume depletion (narrow BIcMQ)	7 (8.0)	5.84	12 (11.0)	8.67
Without ARNi	122 (100.0)		144 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	11 (9.0)	6.57	13 (9.0)	6.95
Volume depletion (narrow BIcMQ)	11 (9.0)	6.57	17 (11.8)	9.35
With ARNi	0		0	
Acute renal failure (narrow SMQ)	-		-	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	-		-	
Without diuretics	7 (100.0)		8 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	0		0	
Volume depletion (narrow BIcMQ)	0		0	
With diuretics	115 (100.0)		136 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	11 (9.6)	7.02	13 (9.6)	7.40
Volume depletion (narrow BIcMQ)	11 (9.6)	7.02	17 (12.5)	9.98
Without loop or high-ceiling diuretics	15 (100.0)		21 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	2 (13.3)	9.24	2 (9.5)	6.80
Volume depletion (narrow BIcMQ)	4 (26.7)	20.10	0	
With loop or high-ceiling diuretics	107 (100.0)		123 (100.0)	
Acute renal failure (narrow SMQ)	9 (8.4)	6.17	11 (8.9)	6.97
Volume depletion (narrow BIcMQ)	7 (6.5)	4.74	17 (13.8)	11.27

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，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.1.10～13，4.3.2.8.10～13

5.3 薬物相互作用

1245.121 試験及び 1245.25 試験ではエンパグリフロジンの薬物間相互作用は検討しなかった。エンパグリフロジンの薬物間相互作用は最新の添付文書を参照のこと。また，1245.121 試験でベースラインでの心不全治療薬使用の有無別にみた有害事象の発現は 5.2.2 項に示した。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

1245.121 試験及び 1245.25 試験では妊婦及び授乳婦を対象から除外した。妊娠の可能性のある女性は妊娠検査を受けるか，試験中に許容できる避妊法を行うものとした。女性が妊娠した場合は，治験を中止し，当該女性を出産又は妊娠終了まで追跡することとした。

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

妊婦及び授乳時のエンパグリフロジンの使用は最新の添付文書及び［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠承認時申請資料第 2 部］を参照のこと。

1245.121 試験で報告された妊娠例は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.4］を参照のこと。1245.25 試験で報告された妊娠例は［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_ Section 12.4.3］を参照のこと。

5.5 過量投与

1245.121 試験及び 1245.25 試験ではエンパグリフロジンの過量投与は特に検討しなかった。

エンパグリフロジンの過量投与は［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠承認時申請資料第 2 部］を参照のこと。

5.6 薬物乱用

エンパグリフロジンは規制物質ではない。1245.121 試験及び 1245.25 試験ではエンパグリフロジンの乱用について特に検討しなかった。

5.7 離脱症状及び反跳現象

1245.121 試験及び 1245.25 試験ではエンパグリフロジン投与での離脱症状及び反跳現象は特に検討しなかった。

1245.121 試験では，ヘモグロビン値及びヘマトクリット値は治験薬最終投与後 30 日間のフォローアップ期間中にベースライン値のレベル近くまで戻った（3.1 項）。eGFR 値に低下がみられたが，一時的であり，フォローアップ期間中に回復した［CTD 2.7.3_2.1.3.7 項］。

1245.25 試験では，ヘモグロビン値及びヘマトクリット値は 1245.121 試験と同様の傾向がみられた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 12.3.1］。eGFR 値も 1245.121 試験と同様の傾向であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.2.8.3］。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

1245.121 試験及び 1245.25 試験ではエンパグリフロジン投与での自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は特に検討しなかった。

1245.121 試験で報告された症候性低血圧事象は 2.1.2.7 項，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）は 2.1.2.8 項を参照のこと。MedDRA の基本語である交通事故は，エンパグリフロジン群で 7 名（0.4%），プラセボ群で 3 名（0.2%）に発現した［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.1: 2］。

1245.25 試験で報告された症候性低血圧事象は［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 12.1.3.6］，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）は［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 12.1.3.1］を参照のこと。MedDRA の基本語である交通事故は，エンパグリフロジン統合群で 26 名（0.6%，10 mg：11 名［0.5%］，25 mg：15 名［0.6%］），プラセボ群で 11 名（0.5%）に発現した［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 2］。

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

6. 市販後データ

2 型糖尿病患者での市販後データは定期的ベネフィットリスク評価報告書（PBRER）［CTD 5.3.6-01_Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER reporting interval: 18 Apr 2019 to 17 Apr 2020)］を参照のこと。

日本での市販後の使用経験は，新医療用医薬品に関する安全性定期報告書［CTD 5.3.6-02_ジャディアンス®錠 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第 7 回）］を参照のこと。

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

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：	2.7.5 参考文献
文書作成日：	13 November 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
1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した参考文献 3
2. 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献 4
3. 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献 5
4. 2.7.4 臨床的安全性で引用した参考文献 6

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

1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した参考文献

該当なし

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

2. 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献

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

P20-08130 Mangoni AA, Jarmuzewska EA. The influence of heart failure on the pharmacokinetics of cardiovascular and non-cardiovascular drugs: a critical appraisal of the evidence. Br J Clin Pharmacol 2019;85:20-36.

R20-2821 Entresto (sacubitril and valsartan) tablets, for oral use (Novartis) (U.S. prescribing information, revised: 11/2017). Source worldwideweb.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207620s008lbl.pdf (access date: 9 September 2020); 2017.

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

R20-2937 Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure. Circ Res 2018;123:614-629.

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

3. 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献

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

P16-01253 Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J 2016;37(19):1526-1534.

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

R13-3902 White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F, EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, published on September 2, 2013 doi: 10.1056/NEJMoa1305889 N Engl J Med 2013. 369(14):1327-1335.

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

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

R16-1123 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJV, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC, ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015. 373(23):2247-2257.

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

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

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

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

4. 2.7.4 臨床的安全性で引用した参考文献

R16-2269 International Working Group on the Diabetic Foot. Definitions and criteria, 2015

R17-2785 Invokana (canagliflozin) tablets, for oral use (Janssen) (U.S. prescribing information, revised: 07/2017). 2017

R20-2426 Atorvastatin 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg film-coated tablets (Wockhardt) (package leaflet: information for the user, last revised in 07/2019). Website: medicines.org.uk/emc/files/pil.2345.pdf (access date: 30 July 2020); 2019.